

Doku Plazminojen Aktivatörü, Streptokinaz ve Ürokinaz ile Sağlanan TIMI Açıklıklarının Karşılaştırılması

A COMPARISON BETWEEN TIMI FLOWS RESTORED BY TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR (t-PA), STREPTOKINASE AND UROKINASE

Yusuf YAKAR*, Bülent BOYACI**, Mustafa CEMRİ***, Atiye ÇENGEL****, Övsev DÖRTLEMEZ****, Halis DÖRTLEMEZ****

* Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
** Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
*** Uzm.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
**** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, ANKARA

Özet

Bu çalışmada trombolitik tedavi de kullanılan ilaçların etkilerini ve komplikasyonlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Koroner yoğun bakım ünitesine akut miyokard infarktüsü tanısı ile yatırılan 127 erkek (%79.9), 32 kadın (%20.1), yaş ortalaması 54.17±10.61 olan hastaya trombolitik tedavi uygulanmıştır.

Olgularımızdan 113'üne streptokinaz, 30'una t-PA ve 16'sına ürokinaz olmak üzere ortalama 3.15±2.28'nci saatte trombolitik tedavi verilmiştir. Olgularımıza tedavinin ortalama üçüncü günü koroner anjiyografi yapılmış ve TIMI 3 akım streptokinaz uygulanan 54/113(%47.8), t-PA uygulanan 17/30(%56.7) ve ürokinaz uygulanan 7/16(%43.8) olguda olmak üzere toplam 78 (%49.1) olguda tesbit edilmiştir. Uygulanan trombolitik ajanlar arasında t-PA'nın streptokinaz ve ürokinaza göre anlamlı bir şekilde fazla TIMI 3 akım sağladığı tesbit edilmiştir (p<0.05). Üç saatten daha erken uygulanan trombolitik tedavi ile TIMI 3 açıklığın daha çok sağlandığı ve trombolitik ilaçlar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Olgularımızın mortalite oranı %2.6'dır.

Sonuç olarak, trombolitik tedavinin öneminin yanısıra, erken uygulanabilmesi ve vakaya uygun ilaç seçimi de tedaviden yarar görecektir. Olgularımızın mortalite oranının artmasında etkili parametrelerdir.

Anahtar Kelimeler: Trombolitik tedavi, Komplikasyonlar, Akut miyokard infarktüsü

T Klin Kardiyoloji 2000, 13:417-421

Summary

This study is designed to compare the efficacy and complications of different thrombolytic agents (streptokinase, t-PA or urokinase) in patients with acute myocardial infarction (AMI).

127 men (79.9%) and 32 women (20.1%) with the mean age of 54.17±10.06 years hospitalized in our coronary care unit because of acute myocardial infarction and given one of the three thrombolytic agents were enrolled in this study.

113 of the patients received streptokinase, 30 of the patients received t-PA and 16 of the patients received urokinase at 3.15±2.28 hours of their infarction. TIMI 3 flow was restored in 54(47.8%) of the streptokinase group, 17(56.7%) of the t-PA group and 7(43.8) of the urokinase group and a total of 78 of the 159 patients (49.1%) by coronary angiography.

t-PA was seemed to be more effective in restoring TIMI 3 flow between these three thrombolytic agents (p<0.05).

TIMI 3 flow can be more easily restored if the thrombolytic therapy begins before the 3th hour of AMI. The mortality rate of thrombolytic therapy in our group was 2.6%.

As a result, besides the importance of thrombolytic therapy, the time of application and also choosing the most effective agent are important factors for the patients' benefit.

Key Words: Thrombolytic therapy, Complications, Acute myocardial infarction

T Klin J Cardiol 2000, 13:417-421

Geliş Tarihi: 15.12.1999

Yazışma Adresi: Dr.Bülent BOYACI
Gazi Üniv. Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD
Beşevler 06510 ANKARA

T Klin J Cardiol 2000, 13

Akut miyokard infarktüsünden (AMI) sorumlu patolojinin, çoğunlukla çatlamış bir aterosklerotik plakta trombus gelişmesinin olduğu ve bunun arteri tıkayarak nekroza yol açtığı gösterilmiştir. Pıhtı eri-

417

me süresi ne kadar az ise, oluşacak infarktüs alanı da o kadar küçük olacak ve ventrikül o denli az etkilenecektir (1,2). AMI'nin öldürücü bir hastalık olması ve toplumun üretken yaş grubunda çok görülmesi ve akut dönem sonrası da çeşitli komplikasyonlara yol açması; önemini bir kat daha artırmaktadır (3). Bu hastalıkla savaşta son yirmi yıl içinde alınan en önemli mesafelerden biri trombolitik tedavinin bulunmasıdır. Bu alanda yapılan pek çok çalışmada trombolitik tedavinin kullanılan trombolitik ilaca bakılmaksızın mortaliteyi belirgin oranda azalttığı gösterilmiştir (4). AMI'nin tedavisinde amaç erken reperfüzyonun sağlanmasıdır; pek çok çalışmada erken reperfüzyon ile infarktüs sorumlu arter açıklığının sağlanmasının daha iyi sonuçlarla korelasyon gösterdiği tesbit edilmiştir (4-8).

Ülkemizde milli gelirin yükselmesi ve koroner bakım ünitelerinin yaygınlaşmasına rağmen halen hastaneye başvuranların ancak %5'ine trombolitik tedavi uygulanabilmektedir ve Türk Kardiyoloji Derneğinin öncülüğünde yapılan TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde ani ölümler haricinde yılda 80 bin kişi miyokard infarktüsü geçirmektedir (3).

Biz de trombolitik tedavide kullanılan ilaçların etkilerini karşılaştırmak ve sonuçlarını değerlendirmek amacı ile bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Materyel ve Metod

Çalışmaya koroner yoğun bakım ünitemize Haziran 1998-ve Ocak 1999 tarihleri arasında akut miyokard infarktüsü tanısı ile yatırılan ve trombolitik tedavi verilen 159 hasta alınmıştır. Olguların de-

mografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Yaş ortalaması 54.17±10.61'dir. Olguların %79.9'u erkek, %20.1'i kadındır. Olgularımızda risk faktörlerinden diabetes mellitus %14.3, hipertansiyon %30.5, sigara kullanımı %71 ve aile öyküsü %42 oranında görülmüştür. Olgularımızdaki infarktüs lokalizasyonu 79 olguda (%49.7) anterior bölgededir. 80 olguda ise (%50.3) anterior dışı (inferior, sağ, posterior ve lateral) lokalizasyondur. Kan lipid düzeyleri Tablo 1'deki gibidir. Ortalama trombolitik tedavi başlama zamanı (ağrı-tedavi) 3.15±2.28 saattir.

Türk Kardiyoloji Derneğince hazırlanan akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavi kılavuzundaki tedavi endikasyonlarına göre tedavi başlanmıştır (2). Hastalara trombolitik tedavi amacı ile 1.5 milyon ünite streptokinaz %5 dekstroza yada %0.9 NaCl içinde 30-60 dakikada, hızlandırılmış t-PA uygulaması GUSTO-1 çalışmasına uygun olarak 15 mg t-PA bolus ,ardından 30 dakikada 50mg (en fazla) infüzyon pompası ile kalan 35 mg da 60 dakikada infüzyon pompası ile verilmiş ve t-PA ile aynı anda 5000 Ü heparin bolus tarzında başlanmış ve saatte 1000 Ü gidecek şekilde ve aPTT bazal değerlerin en az iki misli olacak şekilde ayarlanmıştır. Ürokinaz 1.5 milyon ünite bolus şeklinde diğer 1.5 milyon ünitesi 90 dakikada gidecek şekilde ayarlanmıştır (3). Streptokinaz ve urokinaz gruplarında da heparin infüzyonu yukarıda bahsedilen şekilde uygulanmıştır. Kontrendikasyon nedeni ile trombolitik tedavi uygulanmayan hastalar, primer olarak perkutan koroner anjiyoplasti (PTKA) yapılan hastalar ve herhangi bir nedenle trombolitik tedavisi tamamlanamayan

Tablo 1. Trombolitik tedavi uygulanan hastaların demografik özellikleri

Hastaların yaş ortalaması	54.17±10.61	
Aile öyküsü	%42(+)	%58(-)
Cins	%79.9 Erkek	%20.1 Kadın
Diabetes Mellitus	%14.3(+)	%85.7(-)
Hipertansiyon	%30.5(+)	%69.5(-)
Sigara içimi	%71(+)	%29(-)
Total Kolesterol Düzeyi	212.07±44.00 mg/dl	
LDL Düzeyi	123.92±39.37 mg/dl	
HDL Düzeyi	42.18±18.48 mg/dl	
Trigliserid Düzeyi	211.68±152.37 mg/dl	
İnfarktüs lokalizasyonu	Anterior: 79(%49.7)	Non Anterior: 80(50.3)
Trombolitik. uygulanma zamanı	3.15±2.28 saat	

Tablo 2. Trombolitik tedavide kullanılan ilaçlar ile TIMI açıklıkları arasındaki ilişki.

	TIMI 0	TIMI 1	TIMI 2	TIMI 3	Toplam
Streptokinaz	27(%23.8)	19(%16.8)	13(%11.5)	54(%47.7)	113(%71,1)
t-PA	4(%13.5)	8(%26.6)	1(%3.3)	17(%56.6)	30(%18.9)
Urokinaz	1(%6.6)	2(%12.5)	6(%37.5)	7(%43.7)	16(%10.1)
Toplam	113	30	16	78	159(%100)

hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Çalışmaya alınan tüm hastalara 3'üncü gün koroner anjiyografi klasik Judkins tekniği ile yapılmış ve damar açıklık oranları TIMI sınıflandırmasına göre farklı iki kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir. Her üç trombolitik ajan etkileri ve verilme zamanları yönünden birbirleri ile karşılaştırılmış, istatistiki analiz bilgisayar ortamında SPSS programı kullanılarak yapılmış Chi-kare, paired-t testi ve varyans analizi uygulanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan olgulardan 113'üne streptokinaz (%71), 30'una t-PA(%18.8) ve 16'sına ürokinaz (%10.2) uygulanmıştır (Tablo 2). Streptokinaz uygulanan 46/113 olguda (%40.7), t-PA uygulanan 12/30 olguda (%40.0) ve ürokinaz uygulanan 3/16 olguda (%18.7) TIMI 0 -TIMI 1 akım görülmüştür. TIMI 2 akım streptokinaz uygulanan 13/113 (%11.5), t-PA uygulanan 1/30(%3.3) ve ürokinaz uygulanan 6/16(%37.5) olguda tesbit edilmiştir. TIMI 3 akım ise streptokinaz uygulanan 54/113 (%47.7), t-PA uygulanan 17/30(%56.6) ve ürokinaz uygulanan 7/16(%43.7) olguda olmak üzere toplam 78 (%49.1) olguda sağlanmıştır. Uygulanan trombolitik ilaçlar arasında t-PA'nın streptokinaz ve ürokinaza göre anlamlı bir şekilde TIMI 3 akım sağladığı tesbit edilmiştir ($p<0.05$). İnfarktten sorumlu koroner arterler ise Tablo 3'de gösterilmiştir. Sol ön inen arter 78 (%49.1) olguda, sol sirkumfleks arter 37 (%23.3) olguda, sağ koroner arter 43 (%27.6) olguda, sol ana koroner arter ise 1 (%0.6) olguda infarktüsden sorumlu koroner arter olarak tesbit edilmiştir. Trombolitik tedavi uygulanma zamanına göre her üç trombolitik ajanın da ağrı başlangıcından sonraki ilk üç saat içinde uygulanması halinde, 3-6. saatte uygulanmasına göre daha çok TIMI 3 akım sağladıkları ve aralarında bir fark

Tablo 3. İnfarktten sorumlu arterlerin dağılımı

Sol Anteriyör Descending Arter	78(%49.1)
Sol Sirkumfleks Arter	37(%23.3)
Sağ Koroner Arter	43(%27.0)
Ana Koroner Arter	1(%0.6)
Toplam	159(%100)

olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Risk faktörleri ile damar açıklığı arasında bir karşılaştırma yapılmış ve sigara kullanımı haricinde bir fark bulunmamıştır. Sadece sigara içenlerde trombolitik tedavi sonucu elde edilen damar açıklıkları daha fazladır. Olgularımızdan 154'ünde (%96.6) trombolitik tedaviye bağlı komplikasyon görülmemiştir. Streptokinaz uygulanan 113 olgunun 1'inde gastrointestinal kanama 1'inde de cild altı kanaması haricinde komplikasyon olmamıştır. t-PA uygulanan 30 olgunun sadece 1'inde intrakraniyal kanama oluşmuştur. Ürokinaz uygulanan olgulardan 1'inde gastrointestinal kanama, 1'inde ise ciltaltı kanaması dışında bir komplikasyon görülmemiştir. Olgularımızın mortalite oranı ise %2.6'dır. Streptokinaz uygulanan 113 olgudan 3'ü, t-PA uygulanan 30 olgudan 1'i yaşamını kaybetmiştir. Ürokinaz uygulanan 16 olguda ise mortalite yoktur.

Tartışma

Akut miyokard infarktüsünde uygulanan trombolitik tedavinin mortalite de, geleneksel tedavi ile elde edilene ek olarak %20-25 civarında azalma sağladığı birçok kontrollü çalışmada gösterilmiştir (2). Akut miyokard infarktüsünde erken verilen (asetil salisilik asit) ASA'nın mortaliteyi tek başına %23 oranında azalttığı, ek olarak trombolitik te-

davinin verilmesi ile de bu faydanın %40'lara çıktığı gösterilmiştir. (6,9-12). Biz de çalışmamızda kendi kliniğimizde trombolitik tedavi uyguladığımız hastaların sonuçlarını değerlendirdik. Yapılan çalışmalarda trombolitik ajanlar arasında 60-90 dakikalarda anjiyografik olarak en iyi damar açıklığı (TIMI 3) sağlayan ilacın t-PA olduğu saptanmıştır (13). Birçok çalışmada anjiyografik damar açıklığı ,damarın opak madde ile tam olarak dolması (TIMI 2-TIMI 3 akım) olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu hastaların klinik sonuçları değerlendirildiğinde TIMI 3 akımın daha üstün olduğu ortaya çıkmıştır(6,14). Yapılan çalışmalarda 3-21 gün içinde yapılan anjiyografilerde TIMI 3 açıklık oranları sırası, hızlandırılmış t-PA ile %69.7-80.3, streptokinaz ile %47.4-61.6, ürokinaz ile %63-81 bulunmuştur (14,15). Biz de çalışmamızda 3'üncü gün yapılan koroner anjiyografilerde streptokinaz ile TIMI 3 akım sağlamada benzer sonuçlar elde ettik Ancak bizim çalışmamızda ürokinaz ile elde edilen sonuçlar ilk anda literatüre göre düşük (%43.7) gibi gözükse de TIMI 2-3 akım sağlamada %81.3 lük bir damar açıklığı sağlandığı görülmektedir. Olgu sayımızın bu grupta 16 olduğu düşünülürse daha fazla olgunun ortalamayı yükseltebileceği açıktır.Literatüre bakıldığında ağrının başlamasından sonraki ilk saat içinde trombolitik tedavi uygulanması sonucu mortalitenin belirgin olarak azaldığı ve prognozun daha iyi olduğu tesbit edilmiştir. Bu da TIMI 3 açıklığının sağlanması sonucudur. Bu nedenle ilk saat, altın saat olarak değerlendirilmektedir (4,5,14). Bizde çalışma grubumuzda ilk üç saat içerisinde trombolitik tedavi uyguladığımız hastalarda, trombolitik ajanlar arasında anlamlı bir fark olmaksızın daha çok TIMI 3 açıklığı saptandığını tesbit ettik. Trombolitik ilaçların erken dönem hastane içi mortalite oranları (%2.6-7.0) arasında değişmektedir. Olgularımızda bu oranlar çalışmalarla benzerlik göstermektedir (%2.6). Bunun yanı sıra intrakraniyal kanama olgularımızda %0.6, ciltaltı kanaması (%20.6) ve gastrointestinal kanama (%1.3) oranlarında ve yine büyük araştırma grupları ile paralel düzeylerde bulunmuştur (6,16-19).

Sonuç olarak, trombolitik tedavinin endike olduğu olgularda mümkün olduğu kadar hızlı ve etkili verilmesinin hastane içi mortaliteyi azalttığı, komplikasyonlarının korkutucu seviyede olmadığı

görülmektedir. Bu tedavinin akut miyokard infarktüslerinde kullanılmasının gerekli olduğu, ancak erken uygulanmasının önemi ve vakaya uygun ilaç seçimi de tedaviden yarar görecektir olgu sayısının artmasında etkili parametrelerdir.

KAYNAKLAR

- 1.Braunwald E. Myocardial reperfusion limitation of infarct size reduction of left ventricular dysfunction and improves survival should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79:441-4.
2. Onat A. Akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavi kılavuzu .Türk Kardiyoloji Derneği 1996.
3. Onat A.Akut miyokard infarktüsünde tedavi klavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği 1998.
4. Gruppo Italiana per lo studio della Streptochinasi nell Infarcto Miocardia (GISSI). Effectiveness of Intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;I: 397-402.
5. ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.*Lancet* 1988;2:349-60.
6. The GUSTO Investigators.An international randomize trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction .*N Eng J Med* 1986;314:1465-71.
7. VandWerf F, Arnould AE,for the european Cooperative Study Group. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function and survival in acute myocardial infarction .*B Med J* 1988; 297:1374-9.
8. The GUSTO investigators. An international randomize trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993;329:1615-22.
9. The ISAM Study Group .A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (I.S.A.M): mortality, morbidity and infarct size at 21 days. *N Eng J Med* 1986 ;314:1465-71.
- 10.LATE Study Group. Late assesment of Thrombolytic Efficacy (LATE) Study with Alteplase. *Lancet* 1993; 324:759-66.
- 11.EMERAS Collobarative Group. Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:767-72.
- 12.The Task Force on the Manegement of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: Pre-hospital and in -hospital manegement. *Eur Heart J* 1966;17:43.
- 13.Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I:A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings thorough hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-54.

14. Granger CB, White HD, Bates ER, Ohman EM, Calif RM. A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;74: 1220-8.
15. Califf RM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ. Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction .Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomise trial. TAMI Study Group .*Circulation* 1991; 83:1543-56.
16. Grines CL, Nissen SE, Booth DC, Gurley JC, Chelliah N, Wolf R. A propective, randomised trial comparing combination half-dose tissue-plasminogen activator and streptokinase with full dose tissue-type plasminogen activator. Kentucky Acute Myocardial Infarction Trial (KAMIT) Group. *Circulation* 1991;84:540-9.
17. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Rothbaum D, Candela RJ. Coronary arterial thrombolysis with combine infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator and urokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1988;77:1100-7.
18. The Urokinase and Alteplase in Myocardial Infarction Colloborative Study Group. Combination of urokinase and alteplase in the treatment of myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1991; 83:1543-56.