

Tromboz, Trombolizis ve Klinik Uygulama Alanları

Doç.Dr.Nahide

KONU*

MacFarlane trombozu "yanlış yerde hemostaz" olarak güzel bir şekilde tanımlamıştır (1). Bu olayın sonucu ise bir damar lümeninin heterojen yapıda bir pıhtıyla tıkanması ve distalindeki dokunun hasar görmesidir. Bugün kardiovasküler hastalıklar batı toplumunda başlıca ölüm ve maluliyet nedenlerinden biridir. Strok'la sonuçlanan serebrovasküler olaylar, myokard infarktüsüne yol açan koroner arter hastalıkları, pulmoner emboliye zemin hazırlayan venöz trombozlar bu grup hastalıkların başında gelmektedir. Görüldüğü gibi, bunların hepsinde akut olay gündeme geldiğinde damar lümeni içinde tıkaçıcı bir trombus -pıhtı- vardır. Tromboz patolojik düzeyde bir pıhtılaşma olayının, trombus ise bu patolojik pıhtının adıdır. Yapısı çok heterojendir. Değişik oranlarda fibrin, trombosit ve eritrosit içerir. Trombosit-ten zengin olanların eritilmesi daha güçtür (1,2).

Organizma fizyolojik düzeyde fibrinolitik aktivite ile fizyolojik pıhtıları eritmektedir. Fibrinolitik aktiviteyi plazmin isimli bir proteolitik enzimle gerçekleştirir. Plazmin fibrinolitik süreçte olayı gerçekleştiren bir son üründür. Plazminojen aktivatörü (PA) denilen bazı maddeler aracılığıyla, plazminojen isimli inaktif bir proenzim, plazmine dönüştürülür (13). Plazmin gerek fibrin, gerekse dolaşan fibrinojeni parçalar ve fibrin ve fibrinojen yıkım ürünleri (FYÜ) oluşur. Bunların antikoagülan (antitrombin) etkileri vardır. Plazmin ot2-antiplazmin, PA ise plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) tarafından inhibe edilir.

Organizma fizyolojik düzeyde fibrinolizis ile patolojik pıhtıyı eritemeyince, devreye ekzojen bazı medikal ajanların girmesi gerekmiştir. Trombolizis-ve trombolitik ajan ihtiyacı bu aşamada ortaya çıkmaktadır. Tablo 1'de kısaca bu medikal ajanlar, özellikleri ve Şekil 1'de fibrinolitik sistemle ilgileri verilmiştir (1,2).

Trombolitik Ajanlar ve Özellikleri

Bu ajanlar 2 grupta toplanabilirler. 1) Klasik trombolitik ajanlar; Streptokinaz (SK), ürokinaz (t-cu-PA). 2)

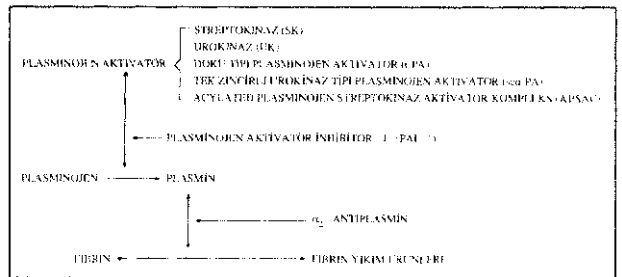
İkinci jenerasyon olanlar: Doku plazminojen aktivatörü (t-PA), tek zincirli doku tipi plazminojen aktivatörü (plazminojen/scu-PA), acylated plazminojen aktivatör kompleksi (APSAC).

Trombolitik ajanların etkinliği gözden geçirilirken; litik etki gücü, yani damarın açılma oranı, dokunun yeniden perfüzyon oranı, tekrar tromboz olasılığı, ölüm

Tablo 1. Plazminojen aktivatörlerinin sınıflandırılması

Ekzojen	Endojen
Streptokinaz	t-PA
APSAC	u-PAs
Yüzeyle aktivasyon	Yüzeyle aktivasyon yok
t-PA	Streptokinaz
scu-PA	LMW-tcUK
Enzimler	Enzim olmayanlar
t-PA	Streptokinaz
u-PAs	
APSAC	

Kısaltmalar	
APSAC	Anisolated plasminojen-SK activator complex
t-PA	Tissue type plasminojen activator
scu-PA	Single chain urokinase type Plasminogen activator (proukinase)
LMW-tcUK	Low molecular weight two chain urokinase
u-PAs	Urokinase type plasminogen activator



Şekil 1. Fibrinolitik sistemin şematik özeti.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Hematoloji BD, ANKARA

oranları, fibrin seçiciliği, hemorajik komplikasyonlar ve maliyeti değerlendirilir.

Streptokinaz

En eski ve iyi bilinen PA'dür. Streptokoklardan elde edilir. Yalnız orijini değil etki mekanizması açısından da diğer PA'den farklıdır.

SK bir enzim değildir. Plazminojeni direk olarak aktive etmez. Plazminojenle bağlanır ve bu olay plazminojen üzerinde aktif bir yeri açığa çıkarır. Bu şekilde SK ve plazminojen kompleksi güçlü bir PA haline geçer. Ve proteolitik bölünmeyle diğer plazminojen moleküllerini aktif plazmin haline geçirir (Plazminojen molekülünü Arg 560-vol 561 bağından böler ve plazmin oluşur). Fibrin spesifik bir ajan değildir. Fibrin dışında, eriyebilir fibrinojen, Faktör V ve VIII'i de parçalayabilir. Hipofibrinojenemiye yol açabilir. Streptokok orijini olduğundan antijenik etkisi vardır, allerjik reaksiyonlara yol açar. Yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ürokinaz Tip Plazminojen Aktivatörleri

Ürokinaz (tcu-PA): iki polipeptit zincirinden oluşan, tripsine benzeyen bir memeli enzimdir (1,2). Aktif hale geçmesi için plazminojenle bağlanmasına gerek yoktur. Fibrine spesifik değildir. Eriyebilir fibrinojeni de parçalayabilir. Antijenik etkisi yoktur. Yaygın olarak kullanılmaktadır.

Proürokinaz (scu-PA): Fibrin spesifitesi fazladır. Tek zincirli bir glikoproteindir (2,3). intrinsik plazminojen aktive edici potansiyeli düşüktür (tcu-PA'nın %0.5'i). Bazılarına göre hakiki bir proenzimdir. scu-PA'nın tcu-PA'ya ve plazminojenin plazmine çevrilmesi 3 aşamalı bir reaksiyonla olur;

1. scu-PA plasminojeni plazmine çevirir.
2. plazmin scu-PA'yı tcu-PA'ya çevirir.
3. tcu-PA plasminojeni aktive eder.

Etkinliği ve emniyeti üzerindeki bilgi sınırlıdır, çünkü erken klinik aşamadır.

Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü (t-PA)

Alteplase: Tripsine benzer bir enzimdir. Fibrin yokluğunda kötü bir plazminojen aktivatörüdür. Spesifik olarak fibrine bağlanır ve plazminojeni fibrin yüzeyinde aktive eder. Fibrin yüzeyinde plazminojenin yoğunluğu ve sonuç olarak litik etkisi artar. Sistemik fibrinolitik etkisi yoktur. Dolaşan plazminojene etkili değildir. Ama fibrin varlığında bu etki yüzlerce kat artar (2,3). SK gibi sistemik fibrinolitik yol açmadığı halde kanama olasılıkları pek farklı değildir.

Acylated Plasminojen-Streptokinaz Aktivatör Kompleksi (APSAC)

Anistreplase: Bir farmakolojik mühendislik ürünüdür. Plazminojenin aktif merkezinin asilasyonu ile bu

hibrid molekül elde edilir (1,4). Bu inaktif bir moleküldür. Plazmada tekrar deasilasyona uğrayınca aktif hale geçer. Fibrin spesifitesi yoktur. Hem serbest, hem trombine bağlı plazminojeni aktif hale geçirir ve sistemik fibrinolitik yol açar (hipofibrinojenemi).

En yaygın kullanılan ajanlar APSAC, t-PA ve streptokinazdır.

Trombolitik Ajanların Kullanım Alanları

Belli başlı uygulama alanları: 1) Koroner arter trombozu 2) Pulmoner emboli 3) Derin ven trombozu 4) Arteriyel trombozlar. Trombolitik tedavinin klinik ve fizyolojik yararları Tablo 2'de kısaca özetlenmiştir (5).

Yapılan klinik araştırmaların çoğu şüphesiz koroner arter trombozu ve akut myokart infarktüsü hasta gruplarını kapsar. Bu nedenle bu konu üzerinde durulacaktır.

Akut Myokart İnfarktüsü ve Trombolitik Tedavi

Akut myokart infarktüsünün (AMI) erken klinik bulgularıyla başvuran hastaların %80'inde koroner arterlerde trombotik bir tıkanma vardır. Bunların 3/4'ü intrakoroner trombolitik ajanla ortadan kaldırılabılır. Bu yolla mortalite %18 azaltılabılmıştır. Bu yöntem pratik ol-

Tablo 2. Trombolitik tedavinin klinik ve fizyolojik yararları

Endikasyon	Reperfüzyon (Vaka % si)	Yarar	Tercih Kriterleri
Pulmoner emboli	80-90	Pulmoner arterde reperfüzyon artışı, pulmoner hipertansiyonun hafifletilmesi. Ciddi derecedeki emboilerde mortalitede azalma	Akut başlangıç (48 saatten az), masif emboli, Özellikle hipertansiyonla beraber, Kronik emboli sağnağı negatif tercih puanı taşır.
Derin Ven Trombozu	66	Hızlı semptomatik düzelme ve pulmoner emboli riskinde azalma. Postflebitik durumdan koruma, fakat daha çok delil gerekdi.	Akut semptomlar (5 günden az). Yaygın lezyon: plegmasia cerulea dolens. Yukarı ekstremité, böbrek ve karaciğer trombozları da dahil.
Preferik Arter Tıkanması	40 (sistemik) 60 (bölgesel)	Topallama azalır, doku reperfüzyonu artar, organ veya ekstremitenin kurtarılma şansı artar. Kontrollü çalışmalar yoktur.	Akut başlangıç (1 günden az). Böbrek, süperior mezenterik arterler, A-V şunlar/şunlar kapaklar (seçilmiş vakalar)
Miyokart İnfarktüsü	50-70 (sistemik) 75 (intrakoroner)	İnfarkth bölgesinin sınırlanması, riyakar fonksiyonlarının korunması, mortalitenin azalması.	Akut başlangıç (2 saatten az) Anterior infarktüsler

mayıp ayrıca pahalıdır. Yanısıra, anjiyografi gereksinimi vakit açısından da gecikmelere neden olmaktadır. Bu nedenle İ.V. tedavi üzerinde çabalar yoğunlaşmıştır. Büyük hasta serilerinde yapılan İ.V. tedavinin sonuçlarının mortaliteyi daha da azalttığı, en azından etkinlik farkları olmadığı gözlenmiştir. Intrakoronar trombolitik ajan uygulaması son yıllarda pek kullanılmamaktadır.

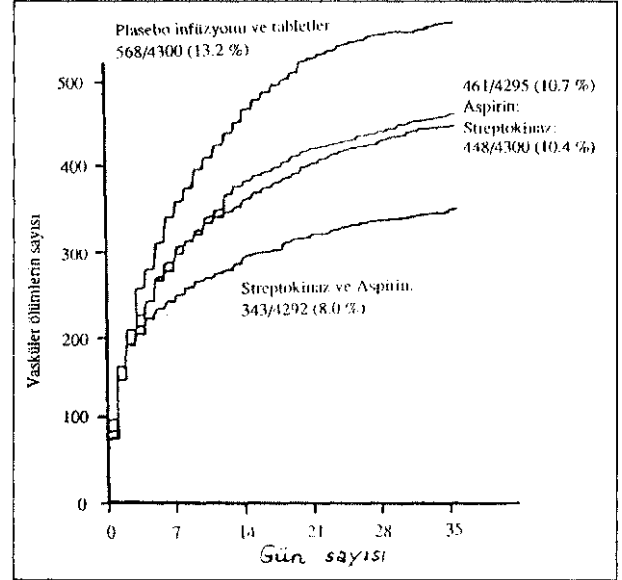
Mortalité Üzerine Etkileri

SK'dan daha etkin görünen trombolitik ajanlar çıkmasına rağmen, bunların mortalité ve morbiditeye etkileri çok daha az araştırılmıştır. Son 25 yılda yaklaşık 41.000 AMI şüpheli hastayı kapsayan 31 randomize çalışmada SK ve standart tedavi karşılaştırılmıştır. 1985'e kadar yayınlanan 5300 hastalık 20 seride SK ile mortalitenin %24 azaldığı görülmüştür (6,7). Bu değerlendirme antikoagülan kullanımını dikkate almaksızın yapılmıştır. Ayrıca semptomların başlangıcından itibaren 6-24 saat sonraki tedavinin sonuçlarıdır (6). GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocortico) ve ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) gibi büyük serilerde SK'la mortalitede %20-25 azalma tesbit edilmiştir.

SK ile ilgili serilerde 6 st, 6-12 st ve 12-24 st. sonra başvuran hastalar arasında mortalité oranında belirgin bir fark yoktur. Geç başvurular trombolitik tedavinin başarısını etkilemiyor görünmektedir. Zıt olarak GISSI ve ISIS-2 randomize çalışmalarla, tedavi gecikmelerinin mortaliteyi etkilediğini gösterdiler. Tedavi ne kadar geç başlamışsa mortalitenin azalma oranı da o kadar düşüktür. En belirgin mortalité azalması 0-4 st. arasında uygulanan tedavilerle sağlanmıştır (6).

GISSI ve ISIS-2 serilerinde kısa süre sonunda tesbit edilen (ilk 21 gün) mortalité rakamları en az 1-2 yıl süreyle geçerliliğini korumuştur (6).

t-PA ve APSAC'ın mortaliteye etkileri de ASSET (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis) serisinde 5000 hastada değerlendirilmiştir. Bütün hastalar 24 saat heparin almıştır. t-PA ile mortalité %26 azalmıştır (9). Başka bir çalışmada ise bu oran %33'tür. APSAC ile ilgili iki çalışmada %50-52 civarındadır (6). t-PA ve APSAC'la ilgili bu rakamlar dikkatle yorumlanmalıdır; hasta seçimi, tedavi zamanlaması, eş zamanlı diğer girişimler sonuçları muhtemelen çok etkilemiştir. Bu nedenle halen mevcut malumat ancak trombolizisin efektif olduğunu gösterebilir, fakat hangisinin daha faydalı olduğunu söylemek için erkendir. 60000'cfen fazla hastayı kapsayan randomize çalışmalara bakılırsa, bugün en basit ve ucuz tedavi biçimi olan SK ve aspirine üstün bir ajan kombinasyonu mevcut değildir (6,10). Burada SK ve aspirinle ilgili ilginç bir gözlemi de sunmak yararlı olacaktır. Şekil 2'de görüldüğü gibi plasebo ile ölüm oranı %13,2, tek başına aspirinle %10,7, tek başına SK ile %10,4, SK+Aspirinle %8'dir (6). Burada görülüyor ki, her yerde ve her hekimin kolayca uygulayabileceği çok ucuz bir tedavi ajanı olan aspirin tek ajan olarak SK ile neredeyse başabaş etkinlikle ölüm



Şekil 2. Vasküler mortalité eğrileri. (ISIS-2 çalışmasındaki 5 haftalık değerler)

oranını azaltmaktadır (ISIS-2). Yine ISIS-2 göstermiştir ki, streptokinaz ve aspirin kombinasyonu yaşlılarda emniyetle kullanılabilir ve mortaliteyi önemli ölçüde etkiler (10). Benzer sonuçlar ASSET serisinde de gözlenmiştir (9).

Trombolizis ve Sol Ventrikül Fonksiyonları (SVF)

Mevcut trombolitik ajanların SVF üzerindeki etkileri de birbirine benzer. İnfarkt sahasını küçültme, SVF'ni muhafaza etme açısından belirgin derecede geleneksel tedavilere üstündürler (6,13). Burada erken perfüzyonun önemini vurgulamak gerekir.

Trombolizis-Reoklüzyon ve Reinfarktüs

Trombolizisle birlikte olan belki de en önemli problem reoklüzyon veya retrombozistir. Koroner arter trombozunu tedavi amacıyla trombolizise başlarken, prokoagülan aktivitenin devam ettiğini ve rezidüel trombusun de kuvvetli bir prokoagülan uyarı veya uyarıları temsil ettiğini gözden uzak tutmamalıdır. Antikoagülan ve antiagregan tedaviler bu aşamada gündeme gelmektedir. Trombolizisi takibeden saatlerden, en sık 24 saat içinde tromboz tekrarlamaktadır (4,6,10-13). Bu nedenle çeşitli randomize çalışmalar yürütülmektedir. Neden reoklüzyon olmaktadır? Trombolizis gibi fibrinolitik aktivitenin yüksek olması beklenen bir süreçte, neden prokoagülan aktivite adeta tırmanışa geçmektedir. Bu konudaki olası mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir (12).

- 1-Trombusun prokoagülan etkileri
- Trombinin fibrine bağlanması

- Prokoagülanların varlığı
- Anti plazminin plazmini inhibe etmesi
- Trombositlerden salınan PAI-1'in t-PA'yı inhibe etmesi

2-Hasarlı damar duvarının prokoagütan etkileri

- Doku faktörünün açığa çıkması
- Kollajene maruz kalma
- Faktör Xa ve trombin için bağlanma yerleri

3-Plazmadaki prokoagütan etkiler

- Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu
- Trombositlerin aktivasyonu

4-Endotelin pıhtılaşma ve fibrinolizisi düzenleyici fonksiyonu

- PAI-1'in meydana getirilmesi
- Trombomodulinin trombini bağlaması
- t-PA'nın salınması

Bu olası mekanizmalar sonucu gelişen reoklüzyon mortaliteyi artırıp, sol ventrikül fonksiyonlarını bozmaktadır. Reoklüzyonun her zaman reinfarktüsle sonuçlanması gerekmez. Tedavinin 24-48 saat uzatıldığı vakalarda antikoagülan kullanılsa bile reinfarktüs oranı fazla değildir (6). Bu antikoagülanların değersiz olduğu anlamına gelmez. t-PA kullanılan vakalarda kontrollara nazaran reinfarktüs daha düşük bulunmaktadır (6). Bu sonuç büyük çalışma serilerinde, APSAC ve SK ile randomize edilerek doğrulanmıştır (15,16). Bunlardan International Study grubunun 20891 hastalık grubunda (15) t-PA ve streptokinaz, heparinle ve heparinsiz olarak randomize edilmiştir. Diğerleri ISIS-3, APSAC, t-PA ve SK'yı randomize etmiştir (18). ISIS-2 ise tek başına SK ve aspirin, SK+Aspirin ve plaseboyu randomize etmiştir. Sonuçtaki reinfarktüs oranları; plasebo % 3, aspirin % 2, SK %4, aspirin ve SK %2 şeklindedir. Aspirinin SK ile kıyaslanmasında, daha önce bahsedilen mortalite üzerindeki pozitif etkileri burada da teyid edilmiştir (8). Tablo 3'de çeşitli çalışma gruplarının reinfarktüs oranları verilmektedir.

APSAC'la ilgili reinfarktüs oranları da, aspirin verilme yerlerinde dahi, kontrollara nazaran düşük olarak gözlenmektedir [AIMS-APSAC Intervention Mortality Study] (17).

Aslında t-PA, SK ve APSAC sistemik fibrinolizis ve hipofibrinojenemi yarattığından reoklüzyon gecikebilir, heparin gerekmez. Alteplase ise hem yarı ömrü kısa, hem de hipofibrinogenemiye yol açmadığından; erken trombolizis ve daha yüksek oranda lümen açıklığı sağlanmasına rağmen daha erken retrombozis olmaktadır, beraberinde heparin veya başka bir antikoagülan gereklidir.

Trombolizis ve Kanama

Tablo 4, büyük çalışma serilerinde mayor kanama oranlarını göstermektedir (14). Tablo 5 ise intrakranial hemoraji oranlarını gösteriyor (16).

Tablo 3. Trombolitik ajanlar arasındaki reinfarktüs sıklığı

Çalışma süresi	Ajan	Aktif	Kontrol
GISSI-1	Streptokinaz	4.1	2.1
ISIS-2	Streptokinaz	2.8	2.4
AIMS	Anistreplaz	4.8	6.1
ASSET	Alteplaz	3.9	4.5
GISSI-2/İnternasyonal çalışma	Alteplaz	2.6	*
	Streptokinaz	3.0	
İSR-3	Streptokinaz	3.6	*
	Duteplaz	3.1	*
	Anistreplaz	3.8	

* p<0.01 alteplaz vs streptokinaz, duteplaz vs streptokinaz ve vs anistreplaz.

Tablo 4. Trombolitik tedaviye bağlı transfüzyon gerektiren önemli kanama oranları

Çalışma serisi	Ajan	Ciddi Kanama
GISSI-1	Streptokinaz	0.3
ISIS-2	Streptokinaz	0.5
AIMS	Anistreplaz	0.8
ASSET	Alteplaz	0.2
GISSI-2/İnternasyonal çalışma	Alteplaz	0.9
	Streptokinaz	0.6
	Streptokinaz	0.9
ISIS-3	Streptokinaz	0.9
	Duteplaz	0.9
	Anistreplaz	1.0

Kanama fibrinojen azalmasına bağlı değildir. Genellikle daha önceki vasküler travma yerindeki hemostatik plağın erimesine bağlıdır (Şekil 3). Fibrin spesifik ajanların kanamayı anlamlı olarak azalttığı gözlenmiştir (4,9,14). Sistemik kanama sıklığı bazı yayınlarda (4) alteplaz ile artmış görünüyorsa da, ajanlar arasında belirgin bir fark yoktur. Kanama sıklığı, yayınlardaki dikkat veya değerlendirme farkıyla ilgili görünmektedir (6,14). Mesela GISSI-2'de, SK ile mayor kanama sıklığında artış gözlenmiştir. Fakat bu diğer serilerde doğrulanmamıştır. Heparin kullanımıyla birlikte kanama sıklığının arttığı görülmektedir. Aspirinle böyle bir artış tespit edilmemiştir.

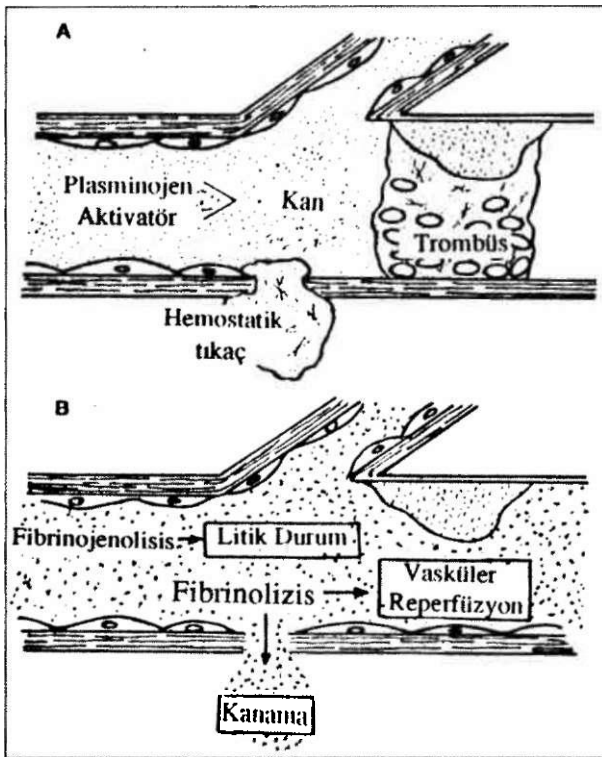
Minör kanamalar daha çok SK ile ortaya çıkmaktadır (SK % 3.5; ISIS-2). Heparinle mayor ve minör kanama oranı %5.3'e çıkmaktadır (Kontrol grubu %0.7).

Trombolizis ve Strok

ISIS-2, GISSI ve ASSET serilerinde toplam strok'ta artış yoktur (6). 50000 hastayı kapsayan bir çalışma serileri toplamı analiz edilmiş ve streptokinazla serebral hemoraji düşük (%0.17) APSAC'la orta (%0.3) ve t-PA (alteplaz) ile en yüksek %0.49 bulunmuştur. GISSI-2'de en fazla alteplaz ile strok gözlenmiştir.

Tablo 5. Toplam stroke ve serebral kanama sıklığı

Çalışma Serisi	Yüzde,			p Değeri
	Streptokinaz	Alteplaz	Anistreplaz	
Hepsi (GISSI-2 ve ISIS-3 dışında)				
Hasta Sayısı	17.060	10.036	3.372	
Toplam Strok (%)	0.34	1.25	0.86	
Intraserebral Kanama (%)	0.08	0.49	0.30	
GISSI-2 / Uluslararası Çalışma				
Hasta Sayısı	10.396	10.372		
Toplam Strok (%)	0.94	1.33		< 0.01
intraserebral Kanama (%)	0.29	0.42	0.16	0.16
ISIS-3				
Hasta Sayısı	12.848	12.841	12.885	
Toplam Strok (%)	1.14	1.51	1.45	0.02
Intraserebral Kanama (%)	0.30	0.73	0.58	0.0001

**Şekil 3.** Trombolizis ve kanama.

ISIS-2 yaşlı hasta grubunda trombolitik tedavinin stroke açısından emniyetli olduğu, SK'ın da alteplazdan daha az stroke'a yol açtığını göstermiştir.

ISIS-3'de en düşük hemorajik stroke oranı SK ile elde edilmiştir (%1). APSAC ve t-PA ise eşdeğer bulunmuştur (%1.5). İskemik stroke oranı 3 ajan arasında aynıdır (16).

Hipotansiyon ve Allerji

Streptokinaz ve APSAC (anistreplase) yabancı antijen içermelerine rağmen allerjik reaksiyon riski düşüktür. ISIS-2'de anatlaktik şok rapor edilmemiştir. GISSI-2'de SK ile anatlaktik şok gelişmiş fakat ölüm olmamıştır (5860 hastada 7 anatlaktik şok). Şaşırtıcı

olarak, ISIS-3'de APSAC'la SK'dan daha fazla allerji olmaktadır. Bir trombolitik ajanın 2. defa verilmesi gerekirse alteplase (t-PA) veya ürokinaz tercih edilmelidir.

Trombolitik tedavi ile birlikte olan hipotansiyonun mekanizması belli değildir (6,14). Plazmin aktivasyonu; kallikreinden bradikinin oluşumuna yol açıyor olabilir. Veya endotel hücrelerinden prostasiklin salınmasına ya da komplemanın aktivasyonuna yol açıyor olabilir. Hipotansiyon ortaya çıktığında ilgili ajanın verilmesi durdurulmalıdır. Postural tedbirler, İ.V. sıvı ve bazen farmakolojik tedavi gerekebilir. Hipotansiyon en sık SK'ın hızlı verilmesi sırasında ortaya çıkmaktadır.

Allerji ve hipotansiyon oranları Tablo 6 ve 7'de özetlenmiştir (14).

Tablo 6. Trombolitik ajanlarla ilgili allerji sıklığı

Çalışma serisi	Ajan	Hafif Ciddi	
		Hafif	Ciddi
GISSI-1	Streptokinaz	2.4	0.1
ISIS-2	Streptokinaz	4.4	0.2
AIMS	Anistreplaz	1.8	0.6
GISSI-2/Uluslararası çalışma	Streptokinaz	—	1.7
ISIS-3	Streptokinaz	—	0.3
	Duteplaz	—	0.1
	Anistreplaz	—	0.6

Tablo 7. Trombolitik ajanlara bağlı hipotansiyon

Çalışma serisi	Ajan	Hipotansiyon (%)	
		Aktif	Kontrol
GISSI-1	Streptokinaz	3.0	—
ISIS-2	Streptokinaz	10.0	2.0
AIMS	Anistreplaz	4.0	2.5
GISSI-2/Uluslararası çalışma	Alteplaz	1.7	—
	Streptokinaz	3.8	—
ISIS-3	Streptokinaz	6.8	—
	Duteplaz	4.3	—
	Anistreplaz	7.2	—

Antitrombosit ve Antikoagülan Ajanların Trombolitik Tedavide Yeri

Trombolizisle birlikte güçlü ve multipl kaynaklı pıhtılaşma eğilimi ortaya çıktığından, yeni trombozlar kaçınılmaz denecek kadar sıktır. Bu nedenle bu pıhtılaşma eğilimi mutlaka baskılanmalıdır.

Heparin, trombin inhibitörü olarak bu vakalarda yetersiz kalmaktadır. Hiçbir çalışma retrombozisi önlemede anlamlı bir fayda göstermemiştir. Dahası, kanama riskini artırmaktan öte yararı yoktur. Rutin dozların üzerinde kullanılması da trombine bağımlı prokoagülan etkiyi yeterli derecede inhibe edememektedir. Kanama riski daha da artmaktadır. Burada, belki trombin dışındaki prokoagülan etkileri de değerlendirmek gerekir. Bu konuda yapılan çalışmalar yeni bazı antikoagülanları gündeme getirmiştir. Bunlardan LACI (Li poprotein-associated coagulation inhibitor) koagulasyonu trombinden önceki erken basamaklarda başarıyla inhibe etmektedir. Protein-C'nin aktivasyonu da antikoagülan etkisinin önemi açısından dikkate değer bir yaklaşımdır (12).

Antitrombin II'den bağımsız trombin inhibitörleri de, in vitro ve hayvan deneylerinde güçlü antitrombin ajanlar olarak karşımıza çıkmaktadır (12).

Küçük peptit inhibitörleri olan hirudin, ondan daha güçlü bulunan hirugen, PPACK (d-phe-pro-arg-chromethyl-ketone), argatroban heparinden daha güçlü antitrombin ajanlardır. Ancak henüz insan çalışmalarına ait sonuçlar yoktur.

Antitrombosit ajan olarak, aspirin hala en etkin ajan niteliğini korumaktadır. Daha önce de bahsedildiği gibi mortalitenin azaltılmasında SK'la mukayese edilebilir etkinliği vardır. Mukayeseli çalışmalarda heparine de üstün bulunmuştur. Diğer antitrombosit ilaçların aspirine üstünlüğü yoktur. Doz çalışmaları 160mg. günlük dozu yeterli bulmuştur (6). Ancak retrombozu önlemek için aspirin tek başına yeterli değildir. Monoklonal antikor (MA) yönteminden yararlanarak, GPIIb/IIIa'ya yönelik MA'lar yapılmıştır. Henüz deneme aşamasındadır. Belki bu yöntem daha etkin antitrombosit ajan üretilmesinde çok yararlı olacaktır.

Sonuç

Büyük ve randomize trombolitik tedavi serilerinde mevcut ajanlar arasında önemli bir fark bulunamamıştır. Mortaliteyi azaltma, kanama riski, maliyet açısından hâlâ SK ve aspirin kombinasyonu en optimal yol olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Loscalzo Joseph. An overview of thrombolytic agents. Chest 1990;97(Suppl):1175-1235.
2. Collen D, Gold HK. New developments in thrombolytic therapy. In: Fibrinogen, thrombosis, coagulation and fibrinolysis, edited by Liu CY and Chien. New York: Plenum Press 1990; 333-54.
3. Collen D, Lijnen HR, Gold HK. Towards better thrombolytic therapy. Progress in Cardiovascular Diseases 1991; 2:101-12.
4. Alpert Joseph S. Importance of the pharmacological profile of thrombolytic agents in clinical practice. Am J Cardiol 1991;67:3E-7E.
5. Marder Victor J, Sherry Sol. Thrombolytic therapy. Current Status 1988; 318:1585-94.
6. Yusuf S, Sleight P, Held P, Mc Mahon S. Rutine medical management of acute myocardial infarction. Circulation 1990; 82 (Suppl II):120-34.
7. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Hennekens CH. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. Eur Heart J 1985;6:556-85.
8. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2:349-60.
9. Wilcox RG, Von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-scandinavian study of early thrombolysis (ASSET). Lancet 1988; 2:525-30.
10. Conti CR. Brief overview of the end points of thrombolytic therapy. Am J Cardiol 1991; 67:8E-10E.
11. Rapaport E. Thrombolysis, anticoagulation and reocclusion. Am J Cardiol 1991; 67:17E-22E.
12. Eisenberg Paul R. Role of new anticoagulants as adjunctive therapy during thrombolysis. Am J Cardiol 1991; 67:19A-24A.
13. Colter Barry S. Platelets and thrombolytic therapy. New Eng J Med 1990; 322:1:33-42.
14. Harvey DW. Comparative safety of thrombolytic agents. Am J Cardiol 1991; 67:30E-37E.
15. International study group. In hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between tissue plasminogen activator or streptokinase with or without heparin. Lancet 1990; 336:71-6.
16. Third international study of survival (ISIS-3). Presented at the Annual Meeting of the American College of Cardiology, Atlanta, March, 1991.
17. AIMS trial study group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. Lancet 1988; i:545-9.