

Akut Myokart İnfarktüsünde İntrakoroner Streptokinaz Tedavisi

İsfendiyar CANDAN *
NecmiDEĞER *

Myokart infarktüsünün en yaygın nedeni koroner arter sisteminin aterosklerozudur. Herrick'in tarifinden itibaren 30 sene myokart infarktüsünün koroner arterin trombusla tıkanması sonucu olduğu benimsenmiş ve adeta "koroner trombusu," akut myokart infarktüsünün sinonimi olarak kullanılmaya başlanmıştır (1). Bu kavram Bhıngart ve arkadaşlarının 1941'de myokart infarktüsün koroner arter oklüzyonları olabildiğini göstermeleri ile biraz sarıldı. Bu gözlemlerle koroner arterde tam bir oklüzyon olmasına rağmen, yeterli kollateral dolaşım teşekkül ettiği takdirde, myokart infarktüsü teşekkül edemeyeceği gösterildi (2). Aynı derecede önemli olarak Friedberg arkadaşları aynı yıllarda koroner oklüzyonu olmadan oluşan myokart infarktüsünü gösterdiler (3). Bunun üzerine uzun yıllar akut myokart infarktüsünde, koroner arter trombusu ile akut myokart infarktüsünden hangisinin primer hangisinin sekonder olduğu konusundaki tartışmaların devamına neden olabilecek tarzda otopsi ve laboratuvar bulgu ve çalışmaları birbirini izledi. Bu konudaki düşünceleri bu gün için şu şekilde özetlemek mümkün olabilir. Koroner trombusu veya koroner arter oklüzyonu Akut myokart infarktüsünün (AMI) yegane sebebi değildir. Koroner kollateral sistemin yeterliliği koroner oklüzyonundan sonra gelişecek AMI şeklini tayin eder. Şöyleki, koroner oklüzyonu kollateral sistemin gelişmediği hallerde transmural infarktüse, orta derecede kollateral sistemin geliştiği hallerde subendokardial MI ne yol açarken, yaygın ve yeterli kollateral sistemin geliştiği hallerde ise MI ne neden olamaz. Koroner arter spazmı, aterosklerotik plağın rüptürü ve benzeri nedenlerle de MI oluşmasına rağmen yine de AMI'nin en başta gelen nedeni koroner arter trombusudur. Koroner arter trombusu genellikle 1 cm. uzunlukta olup, tümene yapışıktır. Koroner arter trombusu, trombosit, fibrin, eritrosit, ve lokositlerden oluşur. Yeni teşekkül etmiş trombuslar genellikle küçük olup tıkaçıcı karakteri yoktur ve hemen tamamen trombositten oluşmuştur.

Nedeni ne olursa olsun MI halen bütün dünyada önde gelen ölüm nedenlerindedir. Bu sebeple MI'den

korunma ve tedavi konusundaki çalışmalar hala devam etmektedir. Koroner bakım ünitelerinin devreye girmesi ise AMI'deki primer aritmilerin etkin bir şekilde tedavi edilmeleri ile AMI'nün hastane mortalitesi % 30'dan % 15'e inmiştir. Buna karşılık myokart nekrozunun neden olduğu pompa yetersizliğini düzeltmeye yönelik gayretler henüz aynı oranda başarı gösterememiştir. Bu yönden AMI'nün yakın ve uzak prognozunu etkileyen en önemli faktör myokart nekrozunun yaygınlık derecesidir. AMI sonra oluşan nekroz henüz gelişimini tamamlamadan, yani AMI izleyen ilk saatlerde yapılacak girişimlerle nekroz oluşumunu önlemek, sınırlamak, veya nekroz alanını küçültmeye yönelik çalışmalar bu bakımdan çok kıymetlidir. Bunlar kısaca,

- a- kalbin oksijen gereksiniminin azaltılması (nitrit, betabloker, Glukoz - insulin - potasyum (GİK) solüsyonu v.b.)
- b- Myokardın anaerobik metabolizmasının artırılması,
- c- Myokarttaki ödem ve iltihabın azaltılması,
- d- Tehlike altındaki myokart dokusuna koroner kan akımının yeniden sağlanması,

şeklinde sıralanabilir.

Semtomların başlangıcından sonraki ilk 6 saat içinde yapılan koroner anjiyografik çalışmalarda akut myokart infarktüsülü hastaların % 86 'ında tıkaçıcı koroner trombusünün varlığı gösterilmiştir (4,5, 6). Bu tıkaçıcı trombusun AMI izleyen ilk saatlerde çıkarılması myokart nekrozunu önlemek ve sınırlamak bakımından heyecan verici bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi AMI izleyen ilk 4 - 5 saat içinde uygulandığında başarılı olmuştur. Ancak bu şartların gerçekleştirilebilmesi epeyce güçtür. AMI geçiren şahıs, hastaneye getirilecek, acil serviste muayene edilecek, EKG ve diğer rutin tetkiklerle tanı kesinleşecek, bundan sonra acilen koroner arteriyografiye alınarak koroner arter sistemindeki tıkaçıcı trombusun yeri, büyüklüğü ve şiddeti tesbit edilecek, kalp ameliyatı ekibi hazır bulunacak ve nihayet kardiyopulmoner by - passa konularak ameliyat gerçekleştirilecek ve bütün bunlar ilk 4 - 5 saat içinde olacak. Bu

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı öğretim Üyesi

nun için bu tip ameliyatlar ancak koroner arteriyografi yapılırken AMI geçirenlere, koroner arteriyografi yapılmış olupta henüz hastaneden taburcu edilmemiş hastaların MI geçirmeleri halinde, bir de yukardaki şartların gerçekleştirilebildiği hallerde uygulanabilmiştir. Bu nedenle de yaygın bir kullanım sahası bulamamıştır.

Pulmoner ve periferik arterler ile venalardaki intravasküler trombusların trombolitik ajanlarla etkili bir şekilde eritilebileceği bilinmektedir. Akut myokart infarktüslerindeki tıkaçıcı koroner arter trombusunu da eritmek amacıyla "intrakoroner streptokinaz tedavisi" AMI'nün ilk saatlerinde uygulanmaya başlamıştır (7). Kalp kateterizasyonu ve koroner anjiyografi uygulanan her merkezde yapılabilir.

Bu metotla genellikle Seldinger tekniği ile Judkins koroner arter kateteri kullanılır. Arteryel girişten sonra 5000 ünite İ.V. heparin yapılır. Basınçlar kaydedildikten sonra ventrikülografi ve selektif koroner arteriyografi uygulanır. Koroner arterdeki tıkanıklık saptandıktan sonra intrakoroner nitrogliserin verilir. Bununla açılma olmadığı takdirde infüzyon pompası ile başlangıçta 5000 ünite / dakikada, reperfüzyon olduktan sonra dakikada 3000 ünite streptokinaz intrakoroner olarak 30-60 dakika süre ile infüze edilir. Nitrogliserin verilisinden sonra ve streptokinaz tedavisi sırasında her 15 dakikada bir koroner anjiyografi ve çalışmanın sonunda da ventrikülografi tekrarlanır.

Deneyisel çalışmalarda 18 dakikadan az süreli myokard iskemisinin miyokarda nekroza sebep olmadığı, iskeminin süresi uzadıkça nekrozun da arttığı, altı saatten sonra kurtulabilir miyokart miktarının ise anlamsız olduğu gösterilmiştir. Deneyisel miyokart infarktüsünde intra koroner streptokinaz ile tromboliz oluşturularak, iskemik miyokardın nekrozu küçüktülmüş ve ventrikül fonksiyonundaki düzelme epikardiyal EKG ve iki boyutlu ekokardiyografi ile gösterilmiştir (8).

Her yıl 1960'da Boucek ve Murphy tarafından lokal trombolitik tedavi bildirilmiştir. Rentrom ve arkadaşları daha sonraları intrakoroner streptokinaz uygulaması ile başarılı rekanalizasyon elde ettiklerini rapor ettiler (9). Bundan sonra başlıca Amerika ve Avrupa'da olmak üzere çeşitli merkezlerde bu konu ile ilgili bir çok çalışma dikkati çekmeğe başladı (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16).

intrakoroner streptokinaz uygulanması, yarım saatten daha uzun süren, nitrogliserine cevap vermeyen, EKG'de en az 2 mv ST segmenti yüksekliği yapan angina pectorisi olan hastalara uygulandı. Yetmiş yaşından büyük, kanama diyatezli, serebrovasküler komplikasyonlu, hemodinamik ve ritim bozuklukları olan hastalar tedavi kapsamına alınmamıştır.

Başlangıçtaki çalışmalarda çoğunda kontrol gurubu olmaması streptokinaz tedavisinin mortaliteye olan etkisi konusunda bir sonuç çıkarmaya imkan vermemektedir. Ancak trombolitik tedavinin etkisini göstermesi bakımından yine de kıymetlidir. İlk çalışmalarda % 70 - 75 hastada reperfüzyon elde edilmiştir. Eğer tedavi ilk 3 - 4 saat içinde uygulandığında başarı oranı daha yüksek olmaktadır.

The "Western Washington Intracoronary Streptokinase Trial " (WWIST) çalışmasında total oklüzyonlu vakaların % 67.6'da reperfüzyonun sağlandığı, buna karşılık tıkanmanın tam olmadığı vakaların ise % 81'inde reperfüzyonun arttırıldığı gösterilmiştir. Ganz, ük çalışmaları, standart koroner kateteri içinden geçirdiği subselektif intrakoroner kateterle trombusa kadar ulaşmış ve streptokinazı oraya enfüze etmiştir. WWIST çalışmasında da streptokinaz subselektif intrakoroner kateterle de verilmiştir. Ancak bu yöntemle trombolizin daha başarılı olduğu görülmüştür.

Trombolitik tedavinin başarısını arttırmak üzere bazı araştırmacılar "guide wire" veya angioplasti kateteri ile trombusun perforasyonunu önermişlerdir. Bunun üstünlüğüne dair henüz inandırıcı çalışmalar yoktur.

Bazı merkezlerde ise intrakoroner streptokinaz tedavisinin koroner arter dilatasyon kateteri ile birlikte kullanılması reperfüzyon oranını arttırmıştır (% 81). Streptokinaz ile perkütan transluminal koroner rekanalizasyon (STK - PTCR) mortalite açısından son derece emin bir metod olarak görülmektedir. Reperfüzyon, kendini göğüs ağrısının geçmesi, ST segmentini normale inmesi ve ventriküler ektopik atımların kaybolması veya kolaylıkla tedaviye cevap vermesi ile gösterir. Streptokinaz tedavisi ile sağlanan rekanalizasyonun tekrar tıkanma ihtimalini azaltmak için streptokinaz tedavisine heparin tedavisi ile devam edilmelidir.

STK tedavisinin sol ventrikül fonksiyonuna etkisi de incelenmiştir. Khaja ve arkadaşları sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonunda, duvar hareketlerinde tedavi gurubu ile kontrol gurubu arasında fark tesbit etmediler. Ayrıca reperfüzyon sağlananlarla, sağlanmayanlar arasında da önemli bir fark da görmediklerini bildirdiler (6). Buna karşılık aynı tarzda yaptıkları çalışmada Anderson ve arkadaşları STK tedavisi ile hem klinik tabloda ve hem de EKG'de ve radyonüklid ejeksiyon fraksiyonunda düzelme saptadıklarını bildirdiler (5). Feyter ve arkadaşları ise STK ile sağlanan rekanalizasyonun Sol ventrikül fonksiyonuna inferior MI'de pek katkısı olmadığını, buna karşılık anterior MI'de sol ventrikül fonksiyonuna olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir (15). Reperfüzyon ne kadar erken ve ne derece başarılırsa, infarktüs alanı o derece küçülmekte ve neticede

infarktüs bölgesindeki kontraksiyon da o derece iyi olmaktadır. Çünkü infarktüs alanını tıkanan damarın perfüze ettiği myokart alanını, iskeminin süresi ve koroner kollateral dolaşımın durumu tayin etmektedir (14).

Streptokinaz tedavisinin hastane mortalitesine etkisi:

Streptokinaz tedavisi görenlerde hastane mortalitesi (% 3.7) iken tedavi görmeyenlerde (% 11.2) olarak bulunmuştur. Streptokinaz tedavisi hastane mortalitesini azalttığı gibi, postinfarktüs angina ve fonksiyonel durumda düzelme de oluşturmuştur (4, 10,12,13).

Streptokinaz tedavisinin komplikasyonları :

Streptokinaz tedavisinin komplikasyonları arasında kolaylıkla kontrol altına alınabilen kanamalar, reperfüzyon aritmileri, sayılabilir. Bütün tedavi gruplarında % 5'i geçmeyen kanama komplikasyonları sıklık açısından şöyle sıralanmaktadır : Arter ponsiyon yerinde (% 4.8). diğer ponsiyon yerlerinde (% 1), Gastrointestina I sistemde (% 0.3), serebrovasküler sistemde (% 0.3).

Bilindiği gibi Streptokinaz streptokokların anti-genik bir mahsulüdür. Streptokinaz tarafından fibrinolitik sistemin aktivasyon mekanizması indirektir. Streptokinaz endojen plasminogene aktivatör bir kompleks teşkil etmek için bağlanır. Bu da serbest plasminojeni aktif plasmin'e çevirir. Plasmin de nonspesifik bir proteolitik enzim olarak fibrin trombiyi solubl fragmanlara ayırır (Trombolizis). veya

fibrenojen ve diğer proteinleri parçalar (Fibrinolizis)

Trombolitik tedavi trombosizin sebebinden ziyade trombusun kendine yöneliktir.

Effektif intrakoroner trombolisiz sistemik fibrinolitik etkiyle veya birlikte olmadan elde edilmektedir. Sistemik fibrinolisizin faydalı veya arzu edilmeyen etkisi olup olmadığı henüz açık değildir. Koagülasyon çalışmalarını içeren çalışmalarda sınırlı neticeler trombozisin ve fibrinolisiz arasındaki bir ilişkiyi telkin etmemektedir. Çünkü, birlikte majör koagülasyon değişiklikleri olsun veya olmasın hasta gruplarında benzer reperfüzyon hızı bildirilmiştir. Aynı zamanda reperfüzyonlu ve reperfüzyonsuz hastalarda benzer fibrinojen azalması rapor edilmiştir.

Sistemik fibrinolisizin derecesi ve sıklığının neticeleri etkileyip etkilemeyeceği veya myokardial nekroz azalması ve reoklüzyon hızı bakımından önemli bir faktör olup olmayacağını daha ileri çalışmalar gösterecektir (16).

Sonuç olarak : Akut myokard infarktüsülü hastalara ilk 4 saat içerisinde uygulanan intrakoroner streptokinazın vakaların çoğunluğunda (% 80) rekanalizasyonu sağlayacağı ve bu hastalarda myokard nekroz sahasında önemli bir küçülme ve sol ventrikül fonksiyonlarında belirgin düzelme göstereceği, ayrıca hastahane mortalitesinde anlamlı bir azalma ve erken koroner by pass cerrahisi için zemin hazırlayacağını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- Herrick J.B.: Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA 59: 2015, 1912
- Blumgaxt H.L., Schlesinger M.J.Zoll P.M.: Angina pectoris, coronary failure and acute myocardial infarction: Role of coronary occlusion and collateral circulation. JAMA 116:91,1941.
- Friedberg C.K.Horn H.: Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. JAMA 112:1675,1939.
- Mason T.D.: International experience with percutaneous transluminal coronary recanalization by streptokinase-thrombolysis, reperfusion in acute myocardial infarction. Am.Heart.J. 102 j,1126,1981.
- Anderson J.L.,Marshall H.W.,Bray B.E.,Lutz,J.R.: A randomized trial of intracorony streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction The New. Eng. J. Med. 308:1512,1983.
- Khaja F. Walton J.A.,Brymer J.F.: Intracorony fibrynolytic therapy in acute myocardial infarction. The New. Eng.J.Med. 308:1307,1983.
- Kennedy J.W. : The intrakorony streptokinase treatment of acute myocardial infarction. Prog. Cardiol 12 : 283, 1983.
- Ganz M., Ninomiya K. Hashida J., : Intrakorony thrombolysis in acute myocardial infarction: experimental background and clinical experience. Am.Heart J. 102 : 1145, 1981.
- Rentrop H.P., Blanke IT., Karsch K.R., Wiegard V.: Acute myocardial infarction: Intracorony application of nitroglycerin and streptokinase Clin. Cardiol. 2: 354, 1979.
- Reduto L.A.,Smalling R.M., Freund G.C.Gould K.L.: Intracorony infusion of streptokinase in patients with acute myocardial infarction Am.J.CardiolL 48:403,1981.

11. Schwarz F., Schuier G., Katus H., Helmuth C.: Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am.J. CardioL* 50:52, 1982.
12. Cowley M.J., Hostillo A., Vetrowe G.M.: Effects of intracoronary Streptokinase in acute myocardial infarction. *Am.Heart J.* 102:1149, 1981.
13. Lee G., Amsterdam EA., Low R., Joge J.A.: Efficiency of percutaneous transluminal coronary recanalization utilizing Streptokinase thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 102 : 1159, 1981.
14. Schwarz F., Schuier G., Katus H.: Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: Duration of ischemia as a major determinant of late results after recanalization. *Am.j.Cardioi.* 50:933, 1982.
15. Feyter J.D., Machiel J.E., Wall E.E.: Effects of spontaneous and streptokinase-induced recanalization on left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation* 67: 1039, 1983.
16. Cowley M.I., Hostillo A., Vetrowe G.M.: Fibrinolytic effects of intracoronary streptokinase administration in patients with acute myocardial infarction and coronary insufficiency. *Circulation* 67: 1031, 1983.