

Akut Miyokard İnfarktüsünde IV Streptokinaz ve Streptokinaz+Aspirin Uygulamasının Hastane İçi Mortalite Karşılaştırması

Dr. Hakan DERİN (1), Dr. Hayri POLAT(1), Dr. Muharrem COŞKUN(1),
Dr. Mecdi ERGÜNEY(2)

ÖZET

1991-1993 yılları arasında hastanemiz Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde akut miyokard infarktüsü ile ilk 6 saat içinde gelen hastalara uygulanan streptokinaz ve streptokinaz+aspirin tedavilerinin mortaliteye olan etkisi karşılaştır- malı ve retrospektif olarak araştırıldı. 126 hastaya IV strep- tokinaz ve 83 hastaya streptokinaz+aspirin verildi. Streptoki- naz grubunda hastane içi mortalite %6.3, streptokinaz+aspi- rin grubunda %3.6 idi. Aradaki fark anlamlı olmamakla bir- likte ($p>0.05$), streptokinaz+aspirin grubunda %43'lük mor- talite azalması gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, Streptoki- naz, Aspirin, Mortalite

SUMMARY

The effects of IV streptokinase and streptokinase+as- pirin on the mortality rates of hospitalized patients with acute myocardial infarction,

We have retrospectively compared the effects of streptokinase and streptokinase+aspirin on the mortality rates of hospitali- zed patients with acute myocardial infarction who have refer- red to our Coronary Unit Care Unit between 1991-1993, withen 6 hours from the onset of symptoms. 126 patients received streptokinase, while 83 patients were given streptokinase+as- pirin. The mortality rates for the hospitalized patients in the streptokinase group and the streptokinase+aspirin group were 6.3% and 3.6% respectively; however there was no statistically significant difference between the two groups ($p>0.05$). Still, patients in the streptokinase+aspirin group exhibited a 43 % of decrease in the mortality rates.

Key Words: Acute Myocardial Infarction, Streptokinase, As- pirin, Mortality.

GİRİŞ

Tıkanmış artelre fibrinolitik ajanlar verildiğinde (veya büyük dozda intravenöz verildiğinde) vakaların büyük bir yüzdesinde damar açılmaktadır. Fibrinoli- tik tedaviden sonra yapılan anjiyografi genellikle koroner arter oklüzyonunun mevcut olduğu noktada halen bir miktar stenotik lezyon bulunduğunu göstermekte- dir. Streptokinaz, ürokinaz, rekombinan doku tipi plazminojen aktivatörü (rt-PA), anisolyted plasmino- jen streptokinaz aktivatör kompleksi (APSAC) ve pro- ürokinaz gibi fibrinolitik ajanlar AMİ'li hastalarda

klirik kullanıma sunulmuş, klinik deneylerde kul- lanılmışlardır. Özellikle streptokinaz uygulanması ile ilgili olarak anjiyografik çalışmalarda reperfüzyon oranlarını, Taylor ve ark. %82 (1), Spann ve ark. %49(2), Verstraete %43(3) olarak bildirmişlerdir. Streptokinaz sol ventrikül fonksiyonunu artırır ve plasebo veya konvensiyonel tedaviye göre ejeksiyon fraksiyonunda %3-6'lık artışlar görülür.

Trombogenezde başlıca faktör trombositler ile da- mar duvarı arasındaki temastır. Çeşitli nedenlerle or- taya çıkan vasküler endotel hasarı sonucunda trom- bositler, subendotelial adhezyonla bu liflere yapışır- lar, vazoaktif ve prokoagülan maddeler salınımıyla gi- derek daha çok trombosit aktive olur ve trombüs bü- yüyebilir ve aterosklerotik damar birikimleriyle bera- ber tam tıkanmaya yol açabilir. Fizyolojik şartlar al- tında prostasiklin ve tromboksan A2 arasında dina-

(1) SSK İstanbul Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Uzmanı

(2) SSK İstanbul Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Şefi

mik bir denge vardır. Damar hasarı nedeniyle prostasiklin sentezi bozulursa tromboksan A2 fazlaşır ve trombosit adhezyon ve agregasyonunda artma ortaya çıkar. Asetil salisik asit (ASA) irreversibl olarak siklo-oksijenazı inaktive eder ve dolayısıyla trombositlerden daha fazla tromboksan A2 üretimi inhibe olur. Ancak nukleuslu endotel hücreleri inhibisyonun etkisinden kurtulup ASA etkisinden sonra bile siklooksijen az üretebilirler. Dolayısıyla prostasiklinler yeniden sentezlenebilir (4,5,6). AMI'nde aspirin kullanımı ile ilgili en güçlü kanıtlar ISIS-2 çalışmasında bulunabilir. 17.000'den fazla hastada aspirin tek başına veya streptokinaz ile birlikte ya da plaseboyu kullanmak üzere randomize edilmiş ve infarktüs sonrası 5. haftadaki mortalite aspirin ile %23, streptokinaz ile %25, toplam her ikisi ile %42 oranında azalmış olarak bulunmuştur(7)

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada SSK İstanbul Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi görmüş 209 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olgular AMI tanısı ile yatırılmış, EKG'lerinde tanı doğrulanmış, izleyen saat-günlerde yapılan enzim çalışmalarıyla tanı kesinleştirilmiştir.

Tüm olgular endikasyon ve kontrendikasyon açısından ayrıntılı olarak değerlendirilerek IV Streptokinaz uygulanan hastalardı. Trombolitik tedavi endikasyonları; 30 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı, ağrının başlangıcından itibaren 6 saatten az zaman geçmiş olması, ağrının kalp dışı bir nedenle açıklanamaması elektrokardiografik değişikliklerin AMI lehine olması kabul edilirken, kontrendikasyonlar olarak; aktif kanama varlığı, yakın zamanda geçirilmiş büyük cerrahi operasyon, yakın zamanda geçirilmiş serebrovasküler olay, gebelik ve menstrüel kanama, diabetik hemorajik retinopi, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, kontrol altına alınamamış sistolik ve diastolik hipertansiyon, son iki hafta içinde yarım saati aşan kardiopulmoner resüsitasyon, streptokoksik enfeksiyon, streptokinaza karşı bilinen allerji ve son 6 ay içinde streptokinaz tedavisi uygulanması olarak öngörüldü.

Trombolitik tedavi uygulama protokolü: Hasta üniteye monitorize edildikten sonra tedavi uygulanmasına karar verildiğinde EKG çekilip, kan örnekleri alınmakta ve hastaya santral venöz kateter takılıp 1.5 milyon U streptokinaz IV olarak protokole uygun verilmiştir.

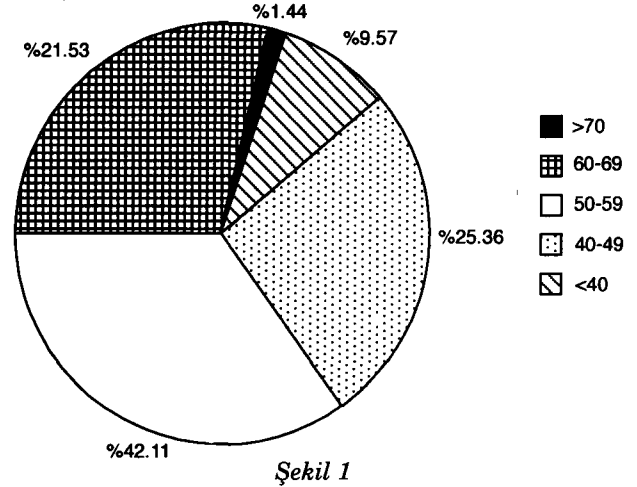
4. saatten başlanarak ilk 24. saatte pıhtılaşma zamanına bakılmaksızın 24.000 u/gün heparin infüzyonuna başlanmıştır; 24. saatte sonra heparin dozunun pıhtılaşma zamanı 20 dakikanın altına inmeyecek şekilde ayarlanmıştır.

Antitrombositler tedavi olarak günde 160 mg asetil salisilik asid 2 kez eşit dozda birinci günden itibaren 83 hastaya uygulanmaya başlandı.

BULGULAR

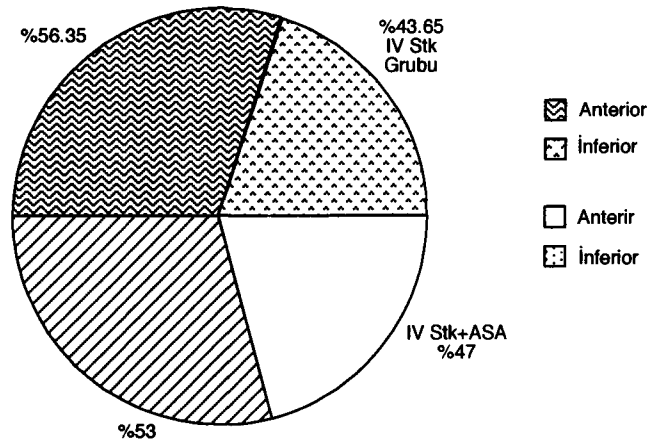
Çalışmaya alınan 209 olgunun 126'sına streptokinaz, 83'üne streptokinaz+aspirin uygulanmış olup, bu iki grupta yer alan transmural infarktüsli olgular infarktüs lokalizasyonlarına göre gruplandırılmış, olguların yaş grupları düzenlenerek mortalite ile ilişkilerinin ortaya konulmasına çalışılmıştır.

209 olgunun yalnız streptokinaz uygulanan 126'sının 19'u kadın, 107'si erkekti. Erkeklerin yaş ortalaması 51,2 (27-73), kadınların yaş ortalaması 56,5 (32-66) idi. Streptokinaz+aspirin uygulanan 83 olgunun 5'i kadın, 78'i erkekti. Erkeklerin yaş ortalaması 51,3 (30-70), kadınların yaş ortalaması 58 (45-67) idi (Şekil 1).



Şekil 1

İnfarktüs lokalizasyonu yapılırken DI, avL, V1-5 deviasyonlarda 2 mm ve üzerinde ST yükselmesi yanı sıra patolojik Q dalgasına sahip olan olguların tümü anterior myokard infarktüsü, DII, DIII, aVF ve bununla birlikte bulunan V5-6'ya ait ST yükselmesi ve patolojik Q dalgası ile posterior infarkt bulgusu taşıyan olgular inferior myokard infarktüsü grubunu oluşturmuşlardır. İnfarktüs lokalizasyonlarının gruplara göre dağılımı ise şekil 2'dedir.



Şekil 2

Yalnız streptokinaz alan grupta mortalite oranları, anterior grupta %13,5, inferior grupta ise %1,3'tü. Genel ölüm oranı streptokinaz alan grupta %6,3 olarak hesaplandı.

Streptokinaz+aspirin alan grupta mortalite oranları anterior grupta %4,5, inferior grupta ise %2,5 idi. Genel ölüm oranı Streptokinaz+aspirin alan grupta %3,6 olarak hesaplandı.

Genel ölüm oranlarının arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$)

TARTIŞMA

30.00'den fazla hasta yapılan geniş randomize mortalite çalışmaları olan GISSI (8), ISIS-2(7) ve ISAM(9), 1,5 milyon ünitelik infüzyon şeklinde uygulanan streptokinazı standard tedavi ile karşılaştırarak değerlendirmiştir. Bu çalışmalar intravenöz streptokinaz infüzyonunun, mortalitenin azalmasında belirgin bir yarar sağladığını göstermiştir. ISSI çalışması, streptokinazın konvansiyonel tedavi ile karşılaştırıldığında, 21. günde ve birinci yılda sırasıyla %10,7'ye %13 ve %17,2'ye %19 gibi mortalitenin anlamlı derecede azaldığını göstermiştir. ISIS-2 çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur; buradaki 5 haftalık mortalite oranları streptokinaz için %19,2 plasebo için %12'dir. Daha küçük boyutlu ISAM çalışması streptokinaz için 21 günlük ve 21 aylık mortalite oranlarının plaseboya göre daha küçük olduğunu göstermiştir: Sırasıyla %6,3 ile %7,1 ve %14,1 ile %16,1. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamsızdır. ISSI ve ISAM çalışmalarında tedaviden sonraki 21. günde streptokinaz grubundaki nonfatal reinfarktüs insidansının kontrol gruplarına göre 2 kat fazla olduğu gözlenmiştir (sırasıyla %4-%6 ile %2-%4). Bu insidans ISIS-2 çalışmasında streptokinaz için %2,8 plasebo için %2,4 idi.

GISSI çalışması, semptomların başlangıcından sonra IV streptokinaz infüzyonuna ne kadar erken başlanırsa mortaliteyi azaltmaktaki etkisinin o kadar fazla olacağını onaylamaktadır. Semptom başlangıcından sonraki 1 saat içinde streptokinaz ile tedavi edilen hastalarda 21 günlük mortalitedeki toplam azalma %47; 3 saat içinde tedavi edilenlerde %23 ve 12 saat içinde tedavi edilenlerde ise %18 olarak bulunmuştur.

GISSI çalışmasında ağrının başlamasından 6 saat veya daha uzun süre sonra tedavi edilen hastalarda mortalitede azalma olmamasına karşın, ISIS-2 çalışmasında semptomların başlangıcından sonraki 6 ile 24 saat arasında tedavi edilen hastalarda mortalitede anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu durum trombolitik tedavinin sadece erken başvuran hastalara uygulanmaması gerektiğini göstermektedir.

Tek başına streptokinaz ile karşılaştırıldığında streptokinaz tedavisine eklenen aspirin mortaliteyi daha da azaltmaktadır. Bu durum ISIS-2 çalışmasında 4 saat içinde tedavi edilen hastalardaki ölüm oran-

larının %53 azalması ile gösterilebilir. Yaptığımız retrospektif karşılaştırmalı çalışmada streptokinaz grubunda hastane içi mortalite oranı %6,3, streptokinaz+aspirin grubu ile ise %3,5 olarak saptanmıştır; aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışmayı daha geniş zaman sürecine yayıp olgu sayısını arttırarak istatistiksel karşılaştırma için yeterli sayıya ulaşılması planlanmıştır. Yine de streptokinaz+aspirin alan grupta, yalnız streptokinaz alan gruba kıyasla mortalitede %43'lük bir azalma gözlenmektedir.

Son bilgiler ışığında çeşitli trombolitik ajanların mortalitede benzer azalmalara neden olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak trombolitikler arasında mortaliteyi azaltmaktaki farklılıkların bulunup bulunmadığı sorusu ISIS-3 ve TEAM-II ve diğer planlı karşılaştırmalarda ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

SONUÇ

Akut miyokard infarktüsünde trombosit aktivitesi artar ve fibrinolitik tedavi ile bu trombosit aktivite artışı daha da fazlaşır. Tedaviye trombolitik ajanların yanısıra aspirin eklenmesi ile trombosit aktivite artışı ortadan kaldırılır (10). ISIS-2 çalışmasında tek başına streptokinaz ile reinfarktüsteki artma, dolayısıyla reoklüzyonda olabilecek artma, streptokinaz tedavisine aspirin eklenmesiyle önlenmiştir(7).

İleride yapılacak çalışmalarla, ISIS-2 de test edilen daha etkili fibrinolitik veya antitrombotik protokoller tespit edilebilir ancak streptokinaz ve aspirin kullanımının pratik olduğu ve gösterilmiş değer ve güvene sahip olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- **Taylor GJ, Mikell FL, Moses HW et al.** Early angiography after intravenous streptokinase demonstrates clinical efficacy. *Circulation* 1984; 70 Supp II: 154
 - 2- **Spann S, Sherry S, Carabelle D et al.** Coronary thrombolysis by intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: Acute and follow-up studies. *Am J Cardiol* 1984; 6:655-661.
 - 3- **Verstraete M.** Trombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;82 Supp II:1196-1209
 - 4- **Brandon RA, Eadie MJ.** The basis for aspirin dosage in stroke prevention. *Clin Exp Neurol* 1987; 3:47-54
 - 5- **Smith JB.** Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Bio* 1971; 231:235-237.
 - 6- **Vinazzer H.** Influence of intravenously administered acetylsalicylic acid on platelet function. *Haemostasis* 1975; 4:12-22.
 - 7- **ISIS-2 Collaborative Group:** Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *ISIS-2. Lancet* 1988; 3:349.
 - 8- **Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI).** Long-term of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2:871.
 - 9- **ISAM Study Group:** A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): Mortality, morbidity and infarct size at 21 days. *New Eng J Med* 1986; 314: 1465-1471.
 - 10- **Fitzgerald W.** Marked platelet activation in vivo after intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 77:142-150.
-