

T.C.

Sağlık Bakanlığı

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Aile Hekimliği Koordinatörü

Doç.Dr.Mustafa Yenigün

Tez Koordinatörü

Doç.Dr.Zekai Kuyubaşı

2.Dahiliye Kliniği Şefi

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TEDAVİSİNDE
KONVANSİYONEL HEPARİN İLE DÜŞÜK MOLEKÜLER
AĞIRLIKLIL HEPARİN (ENOXAPARİN)'İN ETKİNLİK VE
KOMPLİKASYONLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Mehmet Burak AKTUĞLU

Refik Saydam Koleksiyonu

DVN 2014/5 - 37173

Istanbul - 2001



TEŞEKKÜR

Bu çalışmamı doğduğum günden itibaren sahip olduğum herşeyi (tez konumda dahil) borçlu olduğum sevgili babama ve anneme adıyorum

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiç esirgmeden benimle paylaşan Sayın Hocalarım Haseki Hastanesi 2.Dahiliye Klinik Şefi Doç.Dr.Zekai Kuyubaşı, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Ertaç İlkay, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Özdemir İlter, Haseki Hastanesi 2.Cerrahi Kliniği Şefi Doç.Dr.Sefa Tüzün ve Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi 2.Cerrahi Kliniği Şefi Op.Dr.Vedat Dayıcioğlu'na en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitimim ve tezitim hazırlanması aşamasında hep yardım ve desteğini gördüğüm benim için çok değerli olan Sayın Uz.Dr.Namık Yiğit'e,

Psikiatri rotasyonum sırasında psikiatriyi anlayıp sevmemi sağlayan Sayın Prof.Dr.Kerem Doksat ve Uz.Dr.Mert Savrun'a,

Pediyatri rotasyonum süresince her zaman destek ve derin bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Nil Arısoy, Prof.Dr.Lale Sever, Prof.Dr.Yıldız Söylemez, Prof.Dr.Ahmet Arvas ve sevgili ağabeyim Uz.Dr.Özgür Kasapçopur'a en derin sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan onur ve zevk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma ve tezimde dahil her konuda özverili çalışmalarını takdir ettiğim hemşire arkadaşlarıma da teşekkürü bir borç biliyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
MATERYAL VE METOD	35
BULGULAR	36
TARTIŞMA ve SONUÇ	42
ÖZET	44
KAYNAKLAR	46

GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş batı ülkelerinde tüm ölümlerin en az yarısı kardiovasküler hastalıklara ve bunların 3/4'ü de aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlıdır (21).

Amerika'da her yıl 600.000 kişi iskemik kalp hastalığından ölmekte ve bunların yarısında olay ani gelişmektedir (21,22). Problemin büyüklüğüne karşılık 1978'den beri mortalitede cesaret verici bir azalma olmuştur. Bu azalma; kolesterol seviyesi ve sigara içme oranındaki düşüşlerle, yaşam tarzındaki değişikliklere bağlıdır (21,22,23). Ayrıca hastane öncesi yeniden canlandırma uygulanması, koroner yoğun bakım ünitesi (KYBÜ), trombolitik tedavi, balon anjioplasti ve koroner by-pass cerrahisi gibi damarlandırma (revaskülarizasyon) girişimlerinin de koroner arter hastalığında (KAH) sağlanan bu olumlu sonuca katkısı vardır (23).

Ülkemiz için özellikle korunma yönünden aynı olumlu sonuçları söylemek zordur. Genel olarak erkekler kadınlardan daha fazla (4:1) hastalığa tutulur. 40 yaşından önce KAH görülme oranı 8:1, 40-60 yaş arası 4:1 ve 70 yaşında sonra 1:1'dir. Erkeklerde en üst eğilim 50-60 yaşlarında, kadınlarda ise 60-70 yaş arasındadır (22,23). Akut myokard infarktüsüne bağlı ölümlerin %60'ından fazlası ilk 1 saat içinde ritm ve ileti sistemi bozuklukları; bunların içinde de özellikle ventriküler fibrilasyon nedeniyle meydana gelmektedir.

Myokard infarktüsüne bağlı ölümlerin yaklaşık %50'si göğüs ağrısının başlamasından sonraki ilk 4 saat içinde ve sıklıkla hasta hastaneye ulaşmadan olduğu için myokard infarktüsünün hastane öncesi tedavisi önemlidir. Hastanelerde ise koroner yoğun bakım ünitelerinin (KYBÜ) kullanılmasıyla myokard infarktüsü geçirenlerin yaşam süreleri, özellikle ritm bozukluklarına bağlı mortalitenin düşürülmesiyle uzamıştır (24).

Hemodinaminin bozulmasına bağlı ölümlerin önlenmesinde ise henüz yeterli başarının sağlanamamış olması koroner yoğun bakım ünitelerindeki

ölümlerin başlıca nedenidir. Bu alanda ilerleme akut koroner arter tıkanmalarında tromboliz uygulamalarıyla sağlanabilecektir. İnfarkt alanının sınırlandırılmasına yönelik bütün girişimler hücrelerde geri dönüşsüz nekroz gelişmeden önce ilk 4-6 saat içinde yapılmalıdır. En çok umut veren yaklaşımlar tromboliz, anjioplasti veya her iki yöntemi birlikte uygulanan erken reperfüzyondur (24).

Akut myokard infarktüsünde standart tedavi olan konvansiyonel heparin tedavisine daha sonra bulunan trombolitik ajanlar (Streptokinaz (SKZ), t.PA (doku plazminojen aktivatörü), ürokinazda eklenmiş ve en son olarak ta düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH) sınıfında bulunması ile özellikle kullanım kolaylığı, düşük maliyet gibi etkenler nedeniyle LMWH'ler heparinin yerine geçmeye aday olarak görülmeye başlanmıştır.

Pek çok çalışmada Non Q Mi ve unstable angina pectoris (USAP)'li hastalarda LMWH'lerin konvansiyonel heparinle (UFH) etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırılmaları yapılmış ve bazıları (örneğin enoxaparin) etkinlik ve biyoyararlılık açısından daha başarılı bulunmuştur.

AMAÇ

Bir çok büyük ve uzun süreli çalışmada LMWH'lerin UFH'e karşı Non Q Mi ve USAP'te etkinlik ve yan etkileri araştırılmışsa da Q'lu miyokard infarktüslerinde bu tür çalışmalar son derece azdır. Biz bu çalışmamızda 01.05.2000-31.01.2001 tarihleri arasında Haseki Hastanesi koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 40 akut myokard infarktüsü tanılı hastayı 2 gruba ayırdık. İlk 20 olguya standart 300mg Aspirin ve 1.5 milyon ünite streptokinaz uygulaması ardından 5000 ü bolus ardından saatte 1000 ünite gidecek şekilde ortalama 3 gün UFH uygulandı. Ardından 7 gün düşük moleküler ağırlıklı heparin subkutan uygulandı ve ortalama 10 gün sonunda submaksimal efor testi uygulaması randevusu alınarak taburcu edildi. 2.gruba 300mg Aspirin ve SKZ uygulaması ardından 0.4cc (40mg) enoxaparin 2x1subcutan uygulandı (10 gün). Ardından etkinlik ve yan etki açısından sonuçlar karşılaştırıldı.

Çalışmamızın bitiş noktaları şunlardı:

1-Düzelme:10 günlük tedavi ardından taburcu olma

2-Ölüm:Kardiak nedeni

3a-Kardiak arrest: Resusitasyon gerektiren

3b-CPK-MB'de yükselme: Düşüşün ardından en az 2 kat artması

3c-Yeni Q dalgası durumu: 0.04sn'den geniş ve 1mm'den derin

3d-Ritm - ileti sistemi bozuklukları

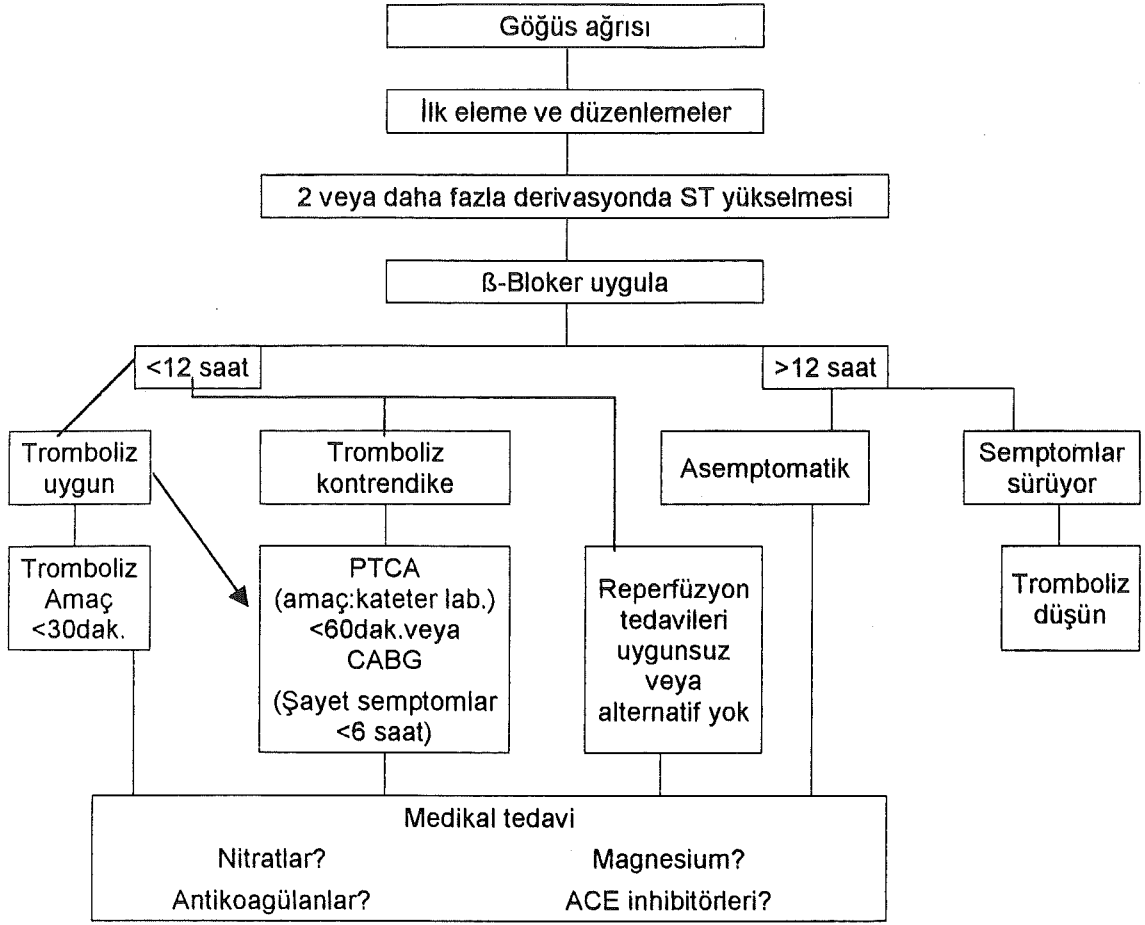
GENEL BİLGİLER

Akut myokard infarktüsünün belirti ve bulguları tablo 1'de özetlenmiştir(24). Tipik bir myokard infarktı hastasında genellikle tedavi başlayıncaya kadar süren şiddetli göğüs ağrısı bulunur. Bazı hastalarda ise klinik infarkt öyküsü vermese de myokard infarktı geçirdikleri EKG bulguları ya da invaziv olmayan tetkiklerle sol ventrikül işlevinin değerlendirilmesi sonucu anlaşılır. Bu durumdaki hastaların büyük çoğunluğunda öykü dikkatli alındığı zaman, myokard infarktını belirleyen bir dönem tanımlanabilir(20,21,22,23). Ancak özellikle diabetiklerde olmak üzere "gizli" myokard infarktıda görülür.

Tablo 1: Akut myokard infarktüsünün belirti ve bulguları

Belirtiler	: Angina pectoris niteliğinde şiddetli, uzun süren göğüs ağrısı Bulantı, kusma Terleme Nefes darlığı Güçsüzlük
Bulgular	: Gerilim, yüksek kan basıncı (şok tablosu yoksa) Taşikardi (inferior MI'da bradikardi görülebilir) Sol ventrikül vurusu diskinetik Düşük karotis arter nabız amplitüdü Hafiflemiş kalp sesleri S ₃ gallop Sabit ya da çiftleşmiş S ₂ Papiler kas işlev bozukluğuna bağlı sistolik üfürüm. Papilerkas veya ventrikül septum rüptürüne bağlı şiddetli sistolik üfürüm S ₃ gallop ve/veya raller (konjentif kalp yetmezliği) Myokardın %40'ta fazlası tutulmuşsa kardiyojenik şok belirtileri Sağ ventrikül odaklı S ₃ gallop ile juguler ven distansiyonu Perikard sürtünme sesi (Transmürel infarktlarda 3-4.gün) Atrial veya ventriküler taşiaritmiler, kalp bloğu

Tablo 2: ST yükselmeli hastaya yaklaşım



Akut myokard infarktının EKG bulguları Tablo 3-4'te özetlenmiştir. EKG'de ST ve T değişiklikleri ile subendokardial infarktın şüphenelebilir, ancak kesin tanı enzim ölçümleri ile konmalıdır. Myokard infarktına özgü radyolojik bulgu yoktur. Myokard infarktını izleyen ilk gün içinde beyaz hücre sayısı yükselir 12000-15000 hücre/mm³ arasında tepe yapar ve genellikle 1 hafta içinde normal düzeylerine döner. Akut dönem tepkilerinden olan eritrosit sedimentasyon hızı yükselebilir. Dolaşıma karışan bazı kalp enzimleri myokard infarktı tanısında kullanılabilir (tablo 4) Kreatin kinaz (CK) MB (kalp kasına özgü bölüm) myokard nekrozunun en duyarlı ve özgün işaretidir ve total CPK düzeyi normal sınırları geçmemiş bile olsa, MB fraksiyonunun %7-8 oranında artmış olması myokard infarktı belirtisidir. İskelet kası hasarı ise CPK'nın iskelet kası fraksiyonunun (MM) yükselmesine neden olur. Myokardit,

travma, kalp cerrahisi gibi kalp kasında hasar oluşturan diğer mekanizmalarda önemli miktarda kreatin fosfokinaz MB fraksiyonunun dolaşıma karışmasına neden olur. Kardiyoversiyon veya kardiyopulmoner canlandırma, genellikle MB fraksiyonunu yükseltmez. Serum laktat dehidrogenaz (LDH), beş izoenzim fraksiyonuna ayrılabilir. LDH, başlıca kardiak izoenzim olup, oranı LDH₂'yi geçerse myokard infarktı olasılığı yüksektir. Myokard infarktının üzerinden birkaç günün geçtiği durumlarda, kreatin kinaz düzeyi normale döndüğü için, LDH daha değerlidir. Hemolizde, LDH₂ LDH₁'i geçer. Karaciğer ve iskelet kası, LDH₄ ve LDH₅'i içerir. Ekokardiyografik incelemede yerel duvar hareket anormalliklerinin gösterilmesi olasıdır, ancak incelleme ve/veya skar doku oluşumu yoksa bunun yeni veya eski olduğunu söylemek zordur.

Tablo 3: Myokard infarktüsünün yerleşimi

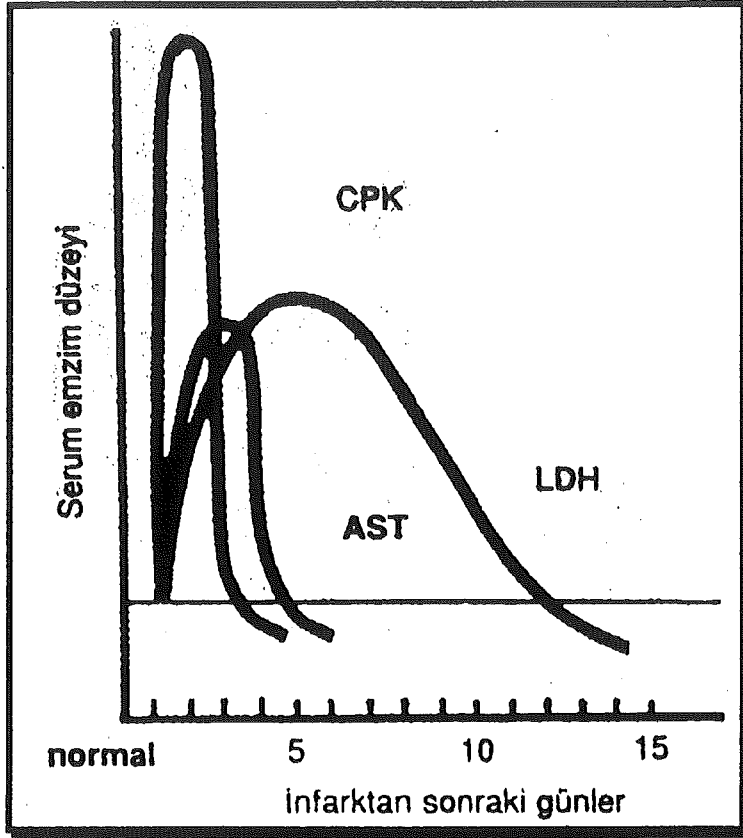
İnfarkt alanı	EKG değişiklikleri	Tutulan olası damar
Inferior	II-III AVF	RCA
Arteroseptal	V ₁ -V ₃	LAD
Anterior	V ₃ -V ₄	•R dalgası kaybı → LAD
Anterolateral	V ₄ -V ₆	•ST yükselmesi → C x veya LAD
Yaygın anterior	V ₁ -V ₆ D ₁ -AVL	•T tersleşmesi → Büyük LAD
Lateral	D ₁ -AVL	C x
Posterior	V ₁ -V ₂ ; başlangıç R dalgası yüksek ve geniş, ST çökmesi var, dik ve yüksek T dalgası; genellikle inferior ve lateral MI'da görülür	RCA
Sağ ventrikül	V ₁ ve V ₄ ; ST yükselmesi, genellikle inferior MI eşliğinde	RCA

RCA:Sağ koroner arter; LAD:Sol ön inen arter; Cx:Sirkumfleks arter

Tablo 4: Transmural myokard infarktüsünün tipik elektrokardiografik gelişme süreci;

EKG değişikliği	Başlama süreci	Kaybolma süreci
Hiperakut T dalgaları (İnfarktı gören derivasyonlarda sivri T)	Ani	6-24 saat
ST segment yükselmesi	Ani	1-6 hafta
Q dalgası >0.04sn	Ani ve birkaç günde	Yıllarca veya yaşam boyu kalır
Ters T dalgası	6-24 saat	Aylarca-yıllarca

Tablo 5: (19).



Myokard infarktüsünde akut tedavisi(24):

Klinikte karşımıza angina pectoris, myokard infarktüsü ve ani ölüm tabloları ile çıkan koroner arter hastalığı, gelişmiş ülkelerde prematür mortalite ve morbiditenin halen esas nedeni olmaya devam etmektedir. Akut myokard infarktüsünün tedavisi, İngiltere'de yılda 250.000'in üzerinde hasta ile halen büyük bir sorun oluşturmaya devam etmektedir. Büyük klinik çalışmalarda yeni tedavi protokollerinin myokard infarktüsüne bağlı ölüm ve sakatlanmalar üzerinde anlamlı bir etki gösterdikleri ortaya konulmuştur.

Akut myokard infarktüslü hastaların erken dönemdeki tedavisinde ölümlerin büyük çoğunluğunun, yakınmaların başlangıcından itibaren 1.saat içinde gerçekleştiği ve genellikle ventriküler fibrilasyona bağlı olduğu göz önüne alınmalıdır.

Tablo 6: Akut myokard infarktüsünün erken dönem tedavisi(24).

Myokard infarktüsü şüphesi

Aspirin Analjezik (opiatlar) Nitrat
Oksijen

ST yükselmesi veya yeni
sol dal bloğu
VAR

Kontrendikasyon yoksa trombolitik
tedavi

Önceden SKZ
uygulanmamış

I.V.
streptokinaz

Önceden SKZ
uygulanmış

r-tPA

Ağrı devamlı ise β -bloker
düşünülür. Bu kontrendike ise,
kalsiyum kanal blokeri uygulanarak
kalp hızı düşürülür.

I.V.nitrat

ST yükselmesi yok

- I.V nitrat
- I.V heparin veya SC LMWH
- Anti iskemik tedavi

Enzim yükselmesi yok

Klinik düzelme

VAR

Ekstra
testler

YOK

Koroner
anjiografi

Tedavi

Akut koroner sendromlarının genel başlangıç tedavisi aynıdır.

Rutin genel yaklaşımlar:

Oksijen verimi:

Solunum perfüzyon bozukluğu nedeniyle komplike olmamış MI hastalarında bile hipoksemi sık görülür. Anterior MI da O₂'nin damar direncini arttırdığı ve bu nedenle dokulara O₂ girişinin zor olduğunu belirtilmektedir. Bu nedenlerle komplikasyonsuz MI'larda (SaO₂>%90) uzun süre kullanımının gereksiz olduğu düşüncesi yaygınlaşmaktadır. Doygun olmayan ve pulmoner sıvı toplanmalı hastalarda ise yapılması gereken pozitif basınçlı soluma veya intübasyon ve mekanik solunum olmalıdır.

Analjezi:

Ağrının giderilmesinin, akut myokard infarktüsünde zorunlu olduğu herkes tarafından bilinmesine rağmen, hastane dışında yeterli bir analjezi sıklıkla sağlanamamaktadır. Ağrının giderilmesi, santral sempatikoadrenal deşarjı azaltır ve böylece hafif bir venöz arterioler dilatör aktivite göstererek myokardın oksijen ihtiyacını azaltır.

Karşı agonist aktivite taşıyan ajanlar periferik vasküler dirençte artmaya neden olabildikleri için, morfin ve diamorfin halen ilk seçilecek ilaçlardır. Diamorfin hızla monoasetik morfine hidrolize olur; karşılaştırmalı çalışmalarda analjezi sağlarken daha az yan etki ve hemodinamik etki göstermesi ve ağrıyı daha kısa sürede tamamen geçirmesi nedeniyle morfinden daha üstün olduğu görülmektedir(19,21,24). Diamorfin kardiyak disfonksiyonu olmayan hastalara sırt üstü pozisyonda verildiğinde, kalp hızı, ritmi ya da arteriyel basınç üzerindeki etkisi azdır. Kombine halde bulunan venöz ve ön yükü azaltmada yararlı olabilir, ama özellikle hipovolemi durumunda olmak üzere %2-8 oranında hipotansiyon ortaya çıkabilir. Hipotansiyon, vazomotor merkez üzerinde direk deprese edici etkiye 2.cil veya histamin salgılanması(19) nedeniyle olabilir ve başın yükseltilmesi, sıvı replasmanı veya presör ajanların kullanılmasıyla tedavi gerektirebilir. Opiatların kullanımında %1 civarındaki solunum depresyon ve %20-30 oranında görülen ve emezise yönelik kemoreseptör tetikleyici zonların

uyarılmasına 2.cil gelişen kusma, diğer bir klinik sorundu. Kusma metoklopramid ile bloke edilebilir. Siklizinden kaçınılmalıdır, çünkü opiatların yararlı hemodinamik etkilerine zıt aktivite gösterebilirler. Ek gastrointestinal sorunlar arasında, oral yoldan verilen kardioaktif ilaçların oluşturduğu gastrik motilite azalması bulunur ve safra sistemi kontraksiyonlarında kuvvetlenme görülebilir. Özellikle parasempatik dengesizliğin oluşabileceği hastalarda, vagus çekirdeğinin doğrudan uyarılması bradikardiye neden olabilir ve atropin ile normale döndürülmesi gerekebilir. Bu duruma inferior infarktüslerde rastlanmaktadır. (Bezold-Jarich refleksi aracılık etmektedir.)

Nitrogliserin:

Nitrogliserin AMİ tedavisinde çok geniş çapta kullanılmaktadır. Hem ön hemde arka yükü azaltmasıyla O₂ gereksimini azaltma yanında koroner kollateraller ve epikardial koroner arterlerdeki vazodilatör etkisiyle de anti iskemik bir ajandır. İyi kollateralli hastalarda iskemik bölgelere akımı artırır. İskemi ve ağrıyı gidermenin yanında İV nitrogliserin, kalp yetmezliği gelişimi, infarkt yayılımı veya kardiyak ölümlerde azalmaya neden olmaktadır. Hem klasik hemde hayvan deneyleri göstermiştir ki nitrogliserinin erken uygulanması myokardial hasarın yayılmasını sınırlar ve yaşamda kalmayı olumlu etkiler. Hayvanlarda reperfüzyon sonrası ventriküler remodelling'i olumlu yönde etkiler.

GISSI-3 çalışmasında nitratların AMİ'de kısa dönem mortalite üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. 6.haftada nitrat verilenlerde ve kontrol gruplarında belirgin bir fark bulunmamıştır. Ancak 2 grup arasındaki farkı ayırmak kolay değildi zira kontrol grubunun 1/2'si ilk 2 günde doktorun inisiyatifiyle nitrat almışlardı.

GISSI-3'te bir ACE inhibitörü olan lisinopril'in etkisi araştırıldı. 6.haftada ölüm oranı hafif düşmüştü. Nitrat + lisinopril grubunda ölüm hem 6.haftada hemde 6.ayda nitratsız grupla veya yalnız lisinopril alan grupba kıyasla azalmıştı.

ISIS-4'te kontrol grubuyla karşılaştırılınca 35.günde nitratların ölüm üzerine belirgin bir etkisi bulunamadı.

Bu grupta da yine yüksek oranda (kontrol grubunda) nitrat kullanımı nedeniyle tam güvenilir değildir.

Toplam olarak bakıldığında nitrat kullanımının AMI'de küçük ama istatistiksel açıdan belirgin bir azalma sağladığı görülmüştür(yaklaşık %5).

Kısa dönemdeki bu etkinliğinin yanında uzun dönem kullanımı; örneğin yineleyen iskemik ataklarda, geniş infarktüste, konjestif kalp yetmezliğinde veya hipertansiyonda uygundur.

Komplikasyonlar ve sınırlamalar:

En önemli komplikasyon hipotansiyondur. Tansiyondaki düşme, refleks taşikardi ve azalmış perfüzyon basıncı anginayı daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle nitrogliserin sistolik basınç 90mmHg'nın altında ise kullanılmamalıdır. Özellikle inferior duvar infarktüsü durumunda sağ ventrikül tutulumunda olma olasılığı nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Sağ ventrikül MI'larında ilacın venodilatör etkisi nedeniyle preload etkileneceğinden daha da dikkat edilmelidir.

Ciddi bradikardili hastalarda da nitrogliserinden çekinilmelidir zira yine hipotansiyon gelişebilir. Şayet hipotansiyon ve bradikardi gelişirse ilaç kesilir, bacaklar kaldırılır, sıvı verilir ve gerekirse atropin verilir. Başağrısı nitrat kullanımında oldukça sıktır. Nitrat toleransıda sıktır; IV kullanımda kendini 24-48 saat içinde klinik etkilerde azalım ile kendini gösterir. Doz arttırılmalıdır.

Nitrogliserin dozu:

AMI'de uzun etkili nitratlar kullanılmalıdır. IV nitrogliserin tercih edilir. Doz uygunluğu sık kan basıncı ve kalp hızıyla izlenir. Tedaviye IV 12.5mg bolus ile başlanır ve bir pompa ile 10-20µg/dk dozunda infüzyona devam edilir. Yeterli hemodinamik ve klinik yanıtlar alınana dek her 5-10dk'da bir 5-



10µgr arttırım yapılabilir. Semptomların kontrolü majör bir bitirme noktasıdır; yüksek sol ventrikül dolum basıncında pulmoner wedge basıncında %10-30 düşme yeterlidir. Normotansif kişide TA (tansiyon arteryal)'da %10'dan fazla veya hipertansif kişide %30'luk düşme (sistolik 90mmHg veya dakikada 110 vuruyu geçmeyecek 10 vuru/dakika artma) sınırıdır.

200µg/dk'dan yüksek nitrogliserin düzeyleri ciddi hipotansiyon riski taşır. Bu yüksek doz genelde direnç gelişimini belirtir bu nedenle ACE inhibitörleri veya nitroprussid gibi alternatiflere yönelinmelidir. Eğer tolerans nedense ilaçsız 12-18 saatlik bir period yanıtın geri dönmesini sağlar.

Aspirin:

Günümüzde aspirin sadece AMİ'de değil aterosklerotik vasküler hastalıkların tümünde kullanılmaktadır. ISIS-2'de AMİ'nin erken dönemlerinde 35 günlük aspirin kullanımının ardından ölüm oranında %23 azalma saptanmıştır. Streptokinaz (SKZ) + aspirinde ise hastalarda 1.ayda, önceki 2 yıl içinde AMİ öyküsü olanlarda, geçici serebral iskemi, inme ve unstable angina pectoris'li hastalarda vasküler plak görülme olasılığını azaltmaktadır.

Aspirin geri dönüşsüz olarak trombositlerde agregasyonu sağlayan tromboksan A₂'yi oluşturan siklooksijenazı inhibe eder.

Aşırı duyarlılık durumunda uzak durulmalıdır. Peptikulkus kanaması öyküsü durumunda rektal preparatlar verilebilir. Aspirin kontrendike ise farklı bir etki mekanizması olan Tiklodipin adlı antitrombositler ajan kullanılabilir (150mgx2/gün). Etkisi hemen başlamaz. Aspirin 60mg gibi düşük bir dozda bile etkin antitrombotiktir, ancak akut ve hızlı etki için 160mg daha uygundur.

ACE inhibitörleri:

Kalp yetmezliği olan hastalardaki uzun süreli çalışmalarda semptomatik kalp yetmezliği ve mortalitede olumlu etkileri olan bu ilaçların şimdi Mİ sonrasındaki belirli hastalarda da yararlı oldukları gösterilmiş

bulunmaktadır. Bu yararlılık sol ventrikül fonksiyonları, ileri kardiyak olaylar ve total mortalite üzerinde görülmektedir(19-24).

Ca⁺² kanal blokerleri:

Etkinlikleri hayvan modelleri üzerinde gösterilmiştir. Sol ventrikül kontraksiyonda bir azalma, O₂ tüketiminin azalması ile sonuçlanan ön yükte bir azalma ve koroner vazodilatasyona bağlı olarak koroner kan akımında artış ve ayrıca iskemi sırasında hücre içinde Ca⁺² fazlalığını düşürerek hücre hasarında azalma gibi etkileri vardır. En önemli alt grupları: nifedipin, diltiazem ve verapamildir. Nifedipin vazodilatör (periferik) aktivite gösterir ve taşikardi oluşturabilir. Verapamil negatif inotropik aktivitesinin yanı sıra belirgin bir elektrofizyolojik etkiye sahiptir. Diltiazemin etkisi daha ortaldadır.

Held ve arkadaşları (24) Ca⁺² kanal blokerlerinin akut myokard infarktüsündeki etkilerini incelediler ve şu sonuçlara ulaştılar; halen Ca⁺² kanal blokerlerinin enfarktüs gelişme hızını, enfarktüs büyüklüğünü, re-infarktüs veya mortalite oranını azaltma ihtimalleri pek yoktur ve kararsız anginada yapılan klinik çalışmaların negatif sonuçları, preiskemi (infarktüs) öncesi uygulamanın şart olduğu şeklindeki öneriyi red etmektedir. Çok merkezli diltiazem enfarktüs sonrası araştırmasında belirgin bir 2 yönlü etkileşmenin varlığı iddia edildi, pulmoner konjesyonu olmayanlarda olumlu yönde, ama anlamlı olmayan bir yararlılık eğilimi ve bunun yanı sıra pulmoner konjesyonu olan hastalarda anlamlı bir yan etkiye sahiptir. SPRINT-1 çalışmasında 7-20 gün arasında 30mg/gün şeklinde nifedipin tedavisi başlatılması eleştirildi. 1006 hastaya MI seyrinde erken dönemde (ilk 48 saat) nifedipin 60mg/gün verilmek üzere SPRINT-2 çalışmasına başlandı.

Tedaviye devam eden 826 hastanın 6 aylık izlemi döneminde ne mortalite nede ölümcül olmayan MI ya da USAP oranlarının da hiçbir değişiklik bulunmamaktaydı.

β adrenerjik reseptör blokerleri:

β blokerler katekolaminlerin pozitif inotropik ve kronotropik etkilerini bozarak ard yükü azaltır ve myokardın O₂ tüketimini azaltırlar. Myokardiyal iskemi sendromlarında bu ilaçlar iskemi ve katekolamin nedenli aritmileri baskılar ve potansiyel infarkt alanını küçültür(Diastolü uzatarak ve subendokardial perfüzyonu artırarak).

28 çalışmanın sonucunda 1 haftada ölüm oranında %28 azalma saptanmış ve hastaların en çok ilk 48 saatte yararlandığı bulunmuştur.

Beta Blocker Heart Attack çalışmasında gösterilmiştir ki bu ölüm oranına etki sürmüştür ve 2.5 yıl sonunda %20 olmuştur. 1. ISIS'te semptomların ilk 12 saat içindeki hastalara atenolol 5-10mg hemen IV verilmiş ve oral 100mg/gün devam edilmiştir. 7 günlük ölüm oranı %14 azalmıştır.

Metoprolol in Acute Myocardial infarction (MIAMI) çalışmasında metoprolol 15mg 3 dozda IV verilmiş ve ardından 100mg 2 kez verilmiştir. 15.gün plaseboya oranla ölüm %12 azalmıştı. Her 2 çalışmada etki 1.gün başlamış ve sürmüştür. Trombolitik ajanlarla verilince terapötik etkinliği artmıştır. Elde edilen bilgilerin ışığında denebilir ki kontrendikasyon yoksa AMİ'nin erken döneminde uygulanımı oldukça yararlıdır.

Tablo 7: Q dalgalı AMİ'de β-bloker etkileri

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">-Ventriküleri erken vuruları, atrial fibrilasyonu ve ölümcül olmayan kalp durmasını azaltır.-İnfarktüsün ilerlemesini engeller.-İlk olaydan sonraki 6 hafta içinde yineleyen iskemi ve infarktüsün görülme sıklığını azaltır. |
|---|

Q dalgasız MI'larda ise daha kesin bilgi yoktur.

Göreceli β -blokeri tedavi kontrendikasyonları: 1)Kalp hızı <60 vuru/dk olanlar. 2)Sistolik kan basıncı<100mmHg olanlar. 3)Orta veya ciddi sol ventrikül yetmezliği olanlar. 4)Göreceli hipoperfüzyon belirtisi olanlar. 5)PR mesafesi 240 msn'den uzun olanlar. 6)2.-3.derece AV blok. 7)KOAH'lılar. 8)Astım öyküsü olanlar. 9)Ciddi yüzeysel damar hastalığı olanlar. 10)İnsüline bağımlı diabetes mellitus'lu hastalar. Bunlar göreceli olduğundan gerek duyulduğunda klinisyen kısa etkili (etki başlangıcı 5-10 dakika yarı ömrü 30 dakika) esmolol kullanabilir. Şayet herhangi bir yan etki görülmezse uzun etkililere geçilebilir.

Tromboliz:

Tablo 8: Göreceli Trombolitik Tedavi Kontrendikasyonları.

- Yakın geçmişte (10 gün içinde) uygulanan majör cerrahi girişim
- Yakın geçmişte bası yapılma olasılığı olmayan damarlara girişim
- Serebrovasküler hastalık
- Yakın geçmişte gastrointestinal veya genitoüriner kanama
- Uzun süren kardiopulmoner resusitasyon
- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 180 mmHg, diastolik ≥ 110 mmHg)
- Akut perikardit
- Subakut bakteriel endokardit
- Sol kalpte trombus bulunma olasılığı (mitral darlığa sekonder atrial fibrilasyon)
- Kanama defektleri(ilerlemiş karaciğer veya böbrek hastalığına bağlı olanlarda dahil)
- Gebelik
- Diabetik hemorajik retinopati
- Oral antikoagülasyon
- İlerlemiş yaş

Trombolitik tedavi endikasyonları:

Akut Mİ tanılı tüm hastalarda reperfüzyon tedavisine hemen başlanmalıdır. ISIS-2 çalışmasında dal bloklu hastalarda plasebo ile %28 ölüm görülürken, SKZ + Aspirin tedavisi alanlarda oran %19.8 idi. ISIS-3

çalışmasında da aynı yararlar görülmüştür. Yaşlı hastalarda yaş veya kanama tehdidinden tedaviden çekilmemelidir. GISSI-2 çalışmasında 75 yaş ve üzeri hastalarda kontrol grubuna onayla %4.2 daha az ölüme rastlandı. GUSTO-1 ve ISIS-3'te sonuç olarak yaşa ve MI lokalizasyonuna bakılmaksızın yarar sağlandığı görüldü (20,21,24).

Geniş ve plasebo kontrollü çalışmalarda AMİ semptomlarının ilk 6 saati içinde trombolitik tedavi alan hastalarda ölüm oranının düştüğü gösterildi. Klasik medikal tedavi ile karşılaştırıldığında ilk 35 gün içinde %21 ölüm azalması sağlandı. Çalışmalarda semptomların başlangıcından itibaren ilk 1 saat içinde trombolitik tedavi alan her 100 hastadan 34'ünün hayatının kurtulduğu halbuki 7-12 saat içinde alanlarda ise her 1000 hastadan 16'sının kurtulduğu saptandı. EMERAS çalışmasında infarktüs ardından 6-12 saat içinde SKZ tedavisi alanlarda belirgin olan (%14) bir yaşamda kalma oranı saptanmış. LATE çalışmasında r-tPA ile ilk 12 saat içinde tedavi edilenlerde belirgin bir iyileşme (%22) saptanmıştır. Tüm bu çalışmaların ışığında denilebilir ki semptomların ilk 12 saat içinde trombolitik tedavi uygulanması ile belirgin bir yarar sağlanmıştır.

Anterior infarktüsü, sol dal bloklü veya ciddi hipotansiyonlu hastalarda semptomların başlangıcından itibaren geçen süre göz önüne alınmadan trombolitik tedaviye başlanmalıdır. Karşıt olarak inferior MI'li, ST yükselmeli genç hastalar semptomların başlangıcından itibaren 6 saatten fazla geçmişse trombolitik tedaviden fazla yararlanmazlar. Non spesifik ST çökmeli ve/veya T dalgası tersleşmeli hastaların %20'si infarktüsle sonuçlanırken, ST yükselmelilerin %90-95'inde infarktüs oluşur. TIMI-III çalışmasında Q dalgasız MI ile USAP'ın birbirinden ayrılmasının önemi belirtilmiştir. r-tPA alan USAP'lılarda klasik tedaviye göre daha çok reinfarktüs ve ölüm görülmüş ve çalışma durdurulmuştur. Karşıt olarak r-tPA Q'suz MI'larda yararının olmaması yanında tehlikelidir. Ancak şuda bilinmelidir ki; Q'suz infarktli hastalarda ortalama trombolitik tedaviye başlama süresi semptomların başlangıcından itibaren 9 saattir ve olasıdır ki belirgin bir yarar sağlayacak düzeyden çok uzaktır.

Trombolitik Ajan Seçimi:

ABD'de 3 ilaç rutin kullanım amacıyla izin almıştır: Streptokinaz (SKZ), r-tPA, Anistreplaz (APSAC). Dördüncü olarak reteplaz (r-PA) onay almıştır. Hepsi infarkt alanını sınırlar, ventrikül işlevini korur ve yaşamda kalma oranını yükseltir.

Anjiyografik çalışmalarda r-tPA'nın hastaların %70-75'inde 90dk içinde koroner damarlarda yeniden dolaşımı sağladığı gösterildi. Bu, SKZ ve APSAC'ta %55-60 idi. Her 4 ajanla 24-36 saat sonundaki açıklık aynı idi. Bu denkliğin GUSTO anjiyografik çalışmasında 3.saatte sağlandığı anlaşıldı. Her ne kadar infarkt alanının kısıtlanması için "hızlı lizis" gerekiyorsa da SKZ, r-tPA ve APSAC'ı karşılaştıran büyük çalışmalar sonucunda ölüm oranlarının denk olduğu görüldü. GISSI-2 uluslararası r-tPA/SKZ mortalite çalışmasında; ölüm SKZ'de %8.5 oranında iken r-tPA'da %8.9 yani denk bulunmuştur. Aynı şekilde ISIS-3 çalışmasında 30 günlük ölüm oranı her 3 ajan için aynı bulunmuştur. (SKZ%10.5, APSAC %10.6, r-tPA %10.3) Ancak GUSTO'da r-tPA'da 30 günlük ölüm oranı %6,3 bulundu ki bu oran SKZ+subkutan heparinde %7.2 ve SKZ + intravenöz heparinle %7.4 sonuçlarından belirgin olarak düşüktü(19,23,24).

Tablo 9: GUSTO çalışmasında 30 günlük ölüm oranları.

Seçenek	Ölüm (%)
1)SKZ + subkutan heparin	7.2
2)SKZ + İV heparin	7.4
3)Hızlandırılmış r-tPA ve intravenöz heparin	6.3
4)r-tPA ve SKZ'nin İV heparinle kombinasyonu	7.0

Bu %1'lik azalma ölüm riskinde APSAC ve SKZ'ye oranla %14'lük bir azalma demektir. GISSI-2 çalışmasında heparin, trombolitik tedavinin 12.saatinden sonra 12500 ü SC 2x1 uygulandı. ISIS-3 çalışmasında yine SC ancak trombolitik tedavinin 4.saatinde verildi. Görülen şeydu. SC verilen

heparin gereken düzeye bu çalışmalarda verilen dozlarda 24-36 saatte ulaşamıyor hatta 24 saatte hastaların ancak %50'sinde ulaşıyordu. GUSTO'nun r-tPA bacağına hastalara hemen heparin verilmiş ve İV heparin seri PTT çalışmalarıyla izlenmiştir. GUSTO-1'in 1 yıllık takibinde ölüm oranında SKZ ile karşılaştırılınca, hastalarda yalnız %1'lik bir azalma gösterilmiştir ve r-tPA'nın SKZ'den daha etkin olduğunu kanıtlamıştır (20,24).

r-PA(reteplaz) r-tPA'nın modifiye rekombinant bir formudur. Yarı ömrü daha uzun (15dk) dur ve 30 dakika arayla 2 doz verilir. RAPID 1 ve 2'de açıklık r-tPA ile karşılaştırıldı. RAPID-2'de 60dk'da açıklık (patency) %80 idi. (r-tPA ile %66) ve TIMI-3 akımı %51'e %33 idi. Uygulamadan sonra 90.dakikada r-PA'da açıklık %85, r-tPA'da ise %77 idi. TIMI-3 akımı %63'e %49 idi. Bu sonuçlar r-PA'nın biraz daha etkin olduğunu gösterdi. INJECT (international Joint Efficacy Comparison of Trombolitics)'te 6000 hastada SKZ ile r-PA karşılaştırıldı. Ölüm ve komplikasyon oranları denk bulundu. Ardından GUSTO-3 çalışmasında r-PA ve r-tPA karşılaştırıldı. Sonuçta yine denk bulundu. 30.günde ölüm oranı r-PA grubunda %7.43, r-tPA grubunda %7.22 bulundu. Hemorajik inme sonuçları da benzerdi %0.91'e, %0,88 bulundu (24).

Bir trombolitik ajan seçilirken etkinliğin yanında yan etkileri de göz önüne alınmalıdır. Kanama özellikle hemorajik inme en korkulan yan etkidir. GUSTO çalışmasında hemorajik inme oranı SKZ+SC heparinle %0.49, SKZ+İV heparinle %0,72 ve SKZ+ r-tPA'da %0,94'idi. r-tPA ve r-tPA +SKZ kombinasyonunda SKZ'ye kıyasla hafif ama belirgin bir hemorajik inme oranı yüksekliği vardır.

Toplu sonuç olarak bakılırsa ölüm veya ölümcül olmayan hemorajik inme açısından r-tPA grubu SKZ grubuna göre belirgin şekilde (%6.6'ya %7.5 p=0.004), uygundur r-tPA'yı SKZ'ye tercihte ilk neden düşük ölüm riskidir. Ama 10 kat fazla olan maliyet düşünölmelidir. r-tPA ile r-PA arasında seçim ise hemen hemen her 2'side denk olduğundan sadece İV infüzyon veya bolus arasında seçime kalır.

Fibrinolitik tedaviye ek olarak uygulanan anti koagulan tedaviye geçmeden önce pıhtılaşma faktörleri, mekanizması ve fibrinolize kısaca göz atalım.

Pıhtılaşma güçlü bir(19) proteaz olan trombin oluşumunu içerir, bu enzim fibrinojeni parçalayarak fibrin liflerinin oluşmasını sağlar, ki bu liflerin arasında entrositlerin ve trombositlerin tutulması ile de dayanıklı bir pıhtı meydana gelir(Tablo 10).

Tablo 10: Pıhtılaşma faktörleri

<u>Grup</u>	<u>Yarı ömür (saat)</u>	<u>Özellikleri</u>
Temas faktörleri		
XII(hageman)	→50	1) Eksikliği kanamaya eğilim yaratmaz
XI	→ 60	2)İşlevleri için Ca^{+2} gerekmez
Prekallikrein		3)K vit.'e gereksinimi yoktur.
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen		Dayanıklısıdır, plazmada uzun süre bozulmadan kalır
Protrombin grubu		
II(protrombin)	→ 72	1)K vit'e bağımlıdırlar
VII	→ 3-5	2)İşlevleri için Ca^{+2} gerekir
IX(Christmas faktörü)	→25	3)Serumda bulunurlar(protrombin hariç)
X	→40	4)Dayanıklısıdırlar
Protein C		
Protein S		
Fibrinojen grubu		
I (fibrinojen)	→72-96	Hepsi için trombinle etkileşim söz konusudur. Pıhtılaşma sonrası etkinlikleri kaybolur.
V	→15-30	İnflamasyon, gebelik ve doğum kontrol hapı alımıyla düzeyleri artar. Bekletilen plazmada faktör V ve VIII dayanıksızdır.
VIII	→ 3,6	
XIII	→100	

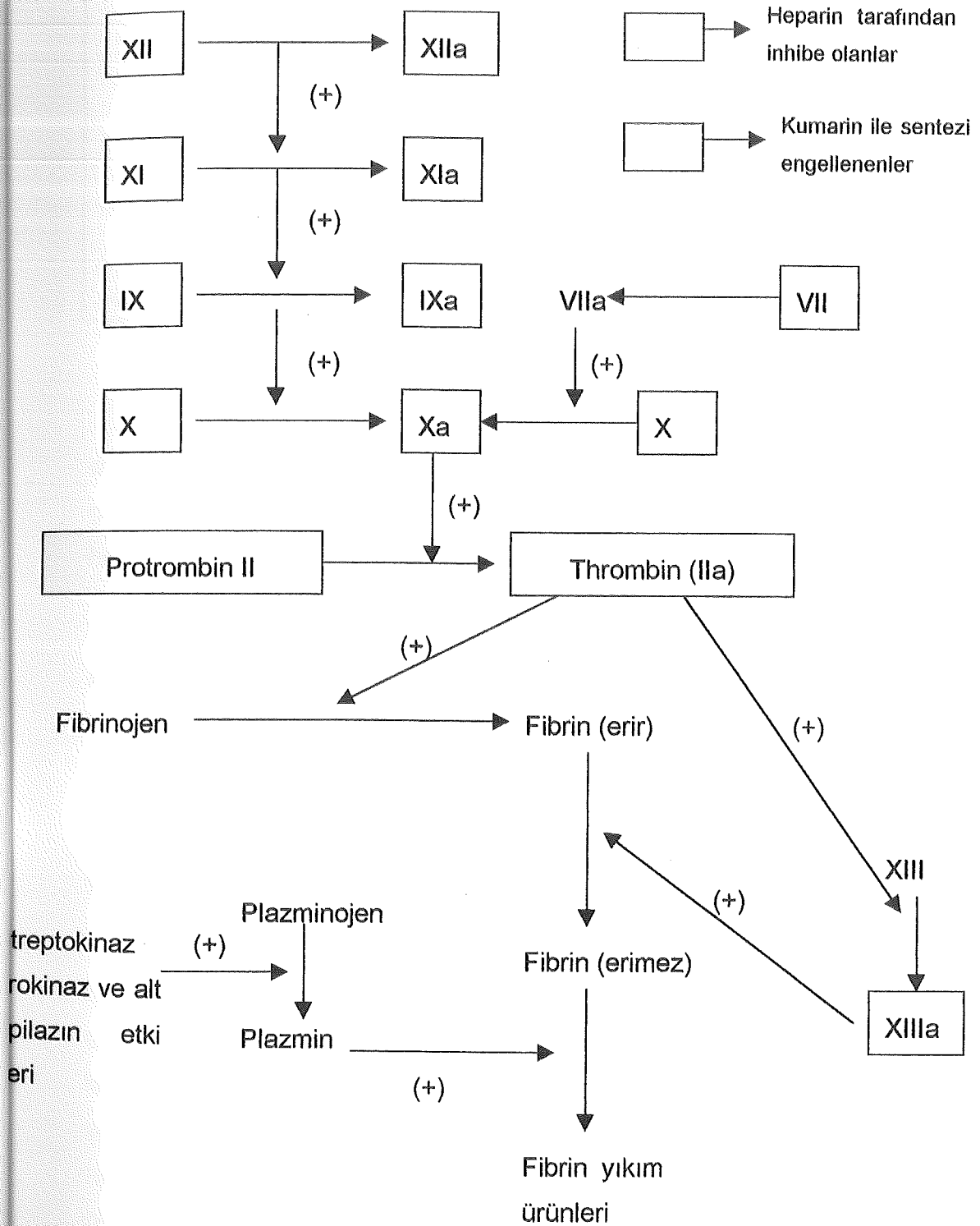
Pıhtılaşma mekanizması damar hasarı ile başlar ve 20'den fazla farklı proteinin başlangıçtaki birkaç adet molekülden yeterli büyüklükte, tamamen gelişmiş bir pıhtı oluşmasını sağlayacak şekilde hızlı ve kontrollü etkileşimlerini içerir. Gerek hasarlanmış damar duvarı gerekse trombosit kümeleri pıhtılaşma reaksiyonlarını yerelleştiren ve katalizi eden özelleşmiş yüzeyler sağlar(7,8).

Pıhtılaşma proteinleri pıhtılaşma için gerekenin çok üzerinde aktifleşmemiş zimojenler olarak dolaşımda bulunurlar. 2 aktifleşme yolu bilinmektedir:

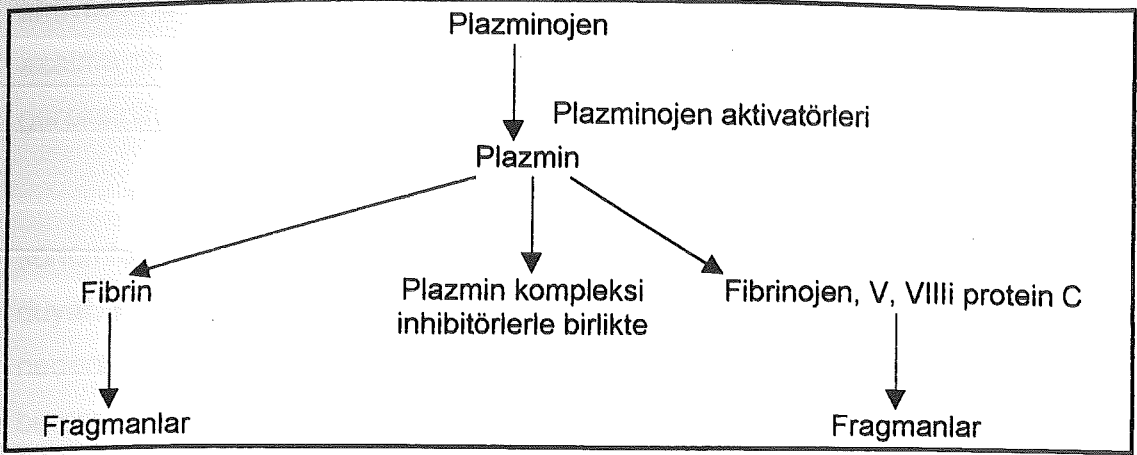
İç ve dış yol. Dış yol için doku faktörü adı verilen ve hasarlanmış dokulardan salınan bir lipoproteine gerek vardır. İç yol ise faktör XII'nin bozulmuş damar yüzeyi veya cam gibi başka bir negatif yüklü yüzey tarafından aktifleştirilmesiyle başlar. Bu 2.yol X. faktörün trombosit yüzeyindeki aktifleşmesinde birleşir. Pıhtılaşma proteinlerinin çoğunluğu proteaz işlevi gören enzimlerdir. Bazıları ise enzim aktivitesi olmayan faktörlerdir. (faktör V ve VIII)

Pıhtılaşma olgusunun son evresi fibrinoliz yani fibrin erimesidir (Tablo 12). Bu işlem daha pıhtı oluşurken trombinin etkileri ile zaten başlamış durumdadır. Protein-C'nin aktifleşmesi ve damar duvarından plazminojen aktifleyicilerin salınması. Protein C etkisini arttıran protein S ile birlikte, faktör Va ve VIIIa'nın pıhtılaştırıcı etkisini frenler. Dolaşan zimojen olan plazminojen, aktifleyicilerin etkisiyle aktif bir proteaz olan plazmine parçalanır. Plazminde fibrini eritir. Doku plazminojen aktifleyicilerin etkileri fibrine bağlanarak güçlenir, böylece plazma oluşumu pıhtı ile sınırlı kalır. Ayrıca plazma proteaz inhibitörleri alfa-1 antitripsin, alfa-2 plazmin frenleyicisi ve alfa-2 makroglobülin trombin ve plazminde dahil olmak üzere dolaşımdaki bütün proteazları hızla etkisizleştirirler. Antitrombin III (üç) bütün pıhtılaştırıcı serum proteazlarını (faktör Xa, trombin) bağlar; etkisi heparin veya heparin benzeri maddelerle arttırılabilir. Antitrombin III ve proteazların oluşturdukları kompleksler karaciğer ve retiküloendotelial sistem tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılır (7,8,9).

Tablo 11: Pıhtının oluşumu ve yıkılışı



Tablo 12: Fibrinoliz(7).



Tablo 11'de gördüğümüz gibi heparin pıhtılaşma merdiveni üzerindeki etkisi akut myokard infarktüsü tedavisinde oldukça önemlidir.şimdi çalışmamızın esasını oluşturması nedeniyle heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinleri (LMWH) tanıyalım.

Heparin(7,8,9) klinik bir antikoagülan olarak bu yüz yılın en etkin ve yaygın kullanılan ilacı olmuştur. Yaygın olarak halen kullanılan en eski ilaçlardan biridir. LMWH'ler bu yüzyılın son çeyreğinde geliştirilmeye başlanmış antikoagülan/antitrombotik etkili heparin türevleridir.

Pıhtılaşma kaskadının biyokimyasal yapısının daha iyi anlaşılması LMWH'lerin ortaya çıkışına neden oldu(7,8,9).

Serumproteaz inhibitörü antitrombin III(AT)'nin yıkılımı ve pıhtılaşma faktörlerinin (serum proteazları) tanımlanması (örneğin trombin ve faktör Xa) LMWH'lerin geliştirilmesinde kritik dönemeçlerdi. Heparin bu pıhtılaşma faktörlerinin AT tarafından inhibisyonunu hızlandırır ve fibrin pıhtısı oluşumunu engeller. Pıhtılaşma kaskadında her faktör protrombin (faktör II) trombin (faktör IIa)'e faktör Xa tarafından çevrilene dek birbirini uyarır ve fibrin pıhtısı oluşur. Bu kaskadın ilginçliği heparinden daha özgün, pıhtılaşmayı daha etkin düzenleyen ve heparine bağlı ciddi hemorajik yan etkileri azaltacak daha etkin bir ajan araştırılması fikrini doğurdu(4,9,10). Yapılan pekçok araştırmada

görüldü ki enzimatik/kimyasal olarak yıkıldığında faktör Xa'ya karşı aktivitesinden çok daha geniş bir şekilde trombine karşı olan aktivitesinde azalma olmaktadır. Aktivitelerdeki bu ayrılık inhibisyon için gereken moleküler gereksinimlerden kaynaklanmaktadır.

Faktör Xa direkt olarak AT binme alanı ile ilişkiye girer ve sönmölenmek için sakaridlerden oluşmuş kısa bir heparin zincirine gereksinim duyar. Karşit olarak trombin AT'ye heparinle komşu bölgeye bağlanmalıdır, bu nedenle inaktive olmak için 18 veya daha fazla sakaridden oluşan daha uzun bir heparin zincirine gereksinim vardır(4,7,9).

Faktör Xa dış ve iç yolların ortasında olduğundan antifaktör Xa/antifaktör Iıa oranı daha yüksek bir LMWH hem pıhtılaşma düzenlenmesinde daha etkin sonuç verecek hem de terapötik index'te gelişme sağlayacaktır düşüncesi oluştu.

Günümüzde LMWH'ler yeni, etkin ve gelişmiş antitrombolit/antikoagölan ajanlar olarak tüm dünyada kullanılmaktadır.

Heparin nedir?

1916'daki keşfinden sonraki 20 yılda heparin üronik asit artıklı bir aniyonik polisakarit olarak tanımlandı. İlk araştırmacılar heparinde birde O-sulfat esterleri ve N-sulfatlı glukozamin artıkları olduğunu gösterdiler. 1970'de iduronik asidin heparindeki major üronik asit bileşimi olduğu ve genel bir heparin yapısı çizilebileceği gösterildi. Son 20 yılda pentasakarit AT bağlanma alanının yapısı ve heparin ince yapısı keşfedilerek gerek yapısal ve gerekse proteinlerle olan ilişkisi aydınlatıldı (5,7,8).

Heparin küçük baş hayvanların dokularından hazırlanır (domuz barsağı, dana ciğeri). Tüm diğer doğal polisakaritler gibi heparinde pek çok değişik moleküler ağırlıklı zincirin karışımıdır. Yineleyen trisülfat, disakarit birimlerinden oluşur ancak ek disakarit yapıları da içerir. İşte bu disakarit birimleri heparinin yapısını karışıklaştırır. Sıkılaştırılmış AT pentasakarid

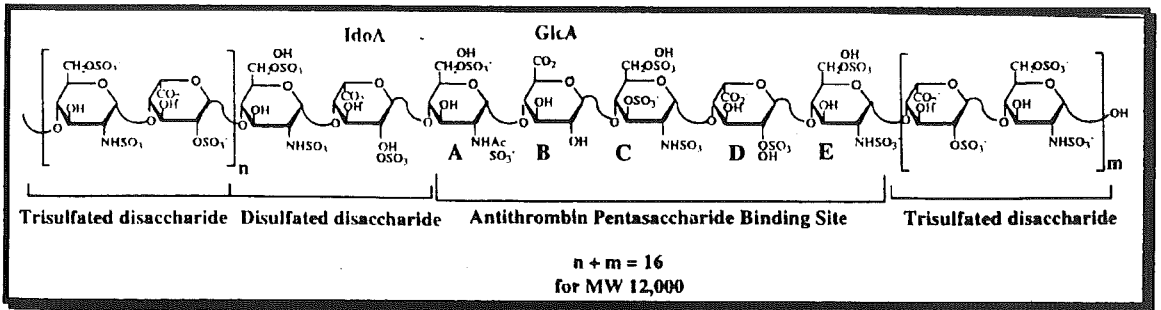
bağlanma bölgesi, ki bu bölge heparinin antikoagülan etkisi açısından önemlidir, göze çarpar.

Tüm heparin zincirlerin de AT pentasakarit bağlanma bölgesi bulunmaz. Yalnızca polisakarit zincirlerinin %20-50'si AT bağlantı bölgesine sahiptir ve "Yüksek Yatkinlıklı Heparin" olarak tanımlanır.

Ancak düşük ve yüksek yatkinlıklı heparinler arasında ortalama kitle oranında bir fark bulunmamıştır. Bazı yüksek molekül ağırlıklı heparin zincirleri 1'den fazla AT bağlantı içerebilir ve böylece daha etkin bir antikoagülan etkiye sahip olabilir(1,9,10). Değişik türlerden elde edilen heparinlerin yapısında farklıdır. Farmokolojik olarak en etkin heparin en çok domuz barsağından elde edilir. Bu heparinde N-asetil grup içeren bir AT bağlanma bölgesi vardır. Beslenme ve çevre koşullarından etkilenecek mukozadaki mast hücre sayısı da değişir ki buda farmakolojik düzeydeki heparinin yapısını daha da karmaşıktır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) nedir?

Tablo 13: Heparinin yapısı (10).



Sulfatlı glikozaminoglikanların (GAG) 8000 daltondan az ve en az %60'ı, 8000 Da'dan az moleküler ağırlıklı tuzları olarak tanımlanır(10). Heparinin parçalanması ya da depolimerizasyonu ile elde edilir. Antifaktör Xa aktivitesi 70 ünite/mg'ın üzerinde ve antifaktör Xa/antifaktör IIa aktivitesi ≥ 1.5 'dir (7,9,10).

İnsan üzerinde LMWH kullanımını onaylanmadan önce bilim adamlarının esas araştırdıkları bu LMWH'lerin yapısının heparine mümkün olduğunca çok benzemesi ancak moleküler ağırlık ve antifaktör Xa/antifaktör IIa aktivitelerinin daha iyi olması idi. İdeal LMWH basitçe, düşük moleköl ağırlıklı, jel gevirgenlik kromatografisi ile hazırlanmış bir heparin alt grubudur (7,9,10,11).

Farmakolojik kimyagerler pek çok kimyasal veya enzimatik depolinerizasyon metodu ile LMWH'lerin pek çok çeşidini ürettiler.

İstenilen şeyler şunlardı:

1-Uygun ortalama da bir moleküler ağırlık ve düşük polidispersite

2-Antifaktör Xa/antifaktör IIa >1

3-Polimerizasyon sonucu mümkün olduğunca az düzeyde yan ürün, artık, oluşumu

4-Toksik ajan oluşturmamalı

5-Üretim kolay olmalı ve ortalama maliyet,yüksek olmamalı.

Ancak şu anda tüm bu amaçları karşılayarak teknolojiye şu an sahip değiliz.

Tablo 14: Ticari LMWH'ler(11).

<u>LMWH</u>	<u>Ticari isim</u>	<u>Üretici</u>	<u>Üretim şekli</u>	<u>Onaylanmış pazarlar</u>
Ardeparin Na ⁺	Normiflo	Wyeth Ayerst	H ₂ O ₂ ile oksidatif depolimeriza syon	ABD
Certoparin Na ⁺	Sandoparin	Novartis	Isoamlnitritle deaminasyon	Almanya
Dalteparin Na	Fragmin	Pharmacia Upjohn Kissei	Nitrozasidek deaminasyon	ABD İspanya
Enoxaparin Na	Lovenox Clexane	Rhône Povlenc Avantis	Alkale ile heparin benzitesterlerin β-eliminasyonu	ABD Fransa İspanya
Nadroparin Ca ²⁺	fraxiparin	Sonofi Winthrop	Nitrozasitile deaminasyon	Fransa Almanya
Parnoparin Na	Fluxum	Alfa Wasserman	H ₂ O ₂ ve Cu ile oksidatif depolimer izasyon	İtalya
Reviporin Na	Clivarin	Knoll	Nitrozasidek ile deaminasyon	Kanada Almanya
Tinzaporin Na	Innahep	Braun	Heparinaz ile β-eliminasyon	Almanya Danimarka ABD
	logiporin	Novol Dupont leo		

Prensip olarak LMWH'ler heparinden yalnızca orijinal polisakkarid yapıdaki zincirlerinin 1/3 daha kısa olmasıyla ayrılırlar.

Konvansiyonel heparinle karşılaştırılırsa LMWH'ler daha düşük proteine bağlanma, trombositlerle daha az etkileşme, daha düşük antikoagulan etki ve daha düşük antitrombin etki gösterirler(4,10,11).

LMWH'ler arasındaki potansiyel farklar şöyle sıralanabilir:

1-Molekül üzerinde mevcut olan antitrombin III bağlanma bölgesi düzeyi.

2.Proteine bağlanma kapasitesi

3.GAG düzeyleri

4-Özgün antiproteaz aktiviteleri: Antifaktör IIa, Antifaktör Xa, Antifaktör

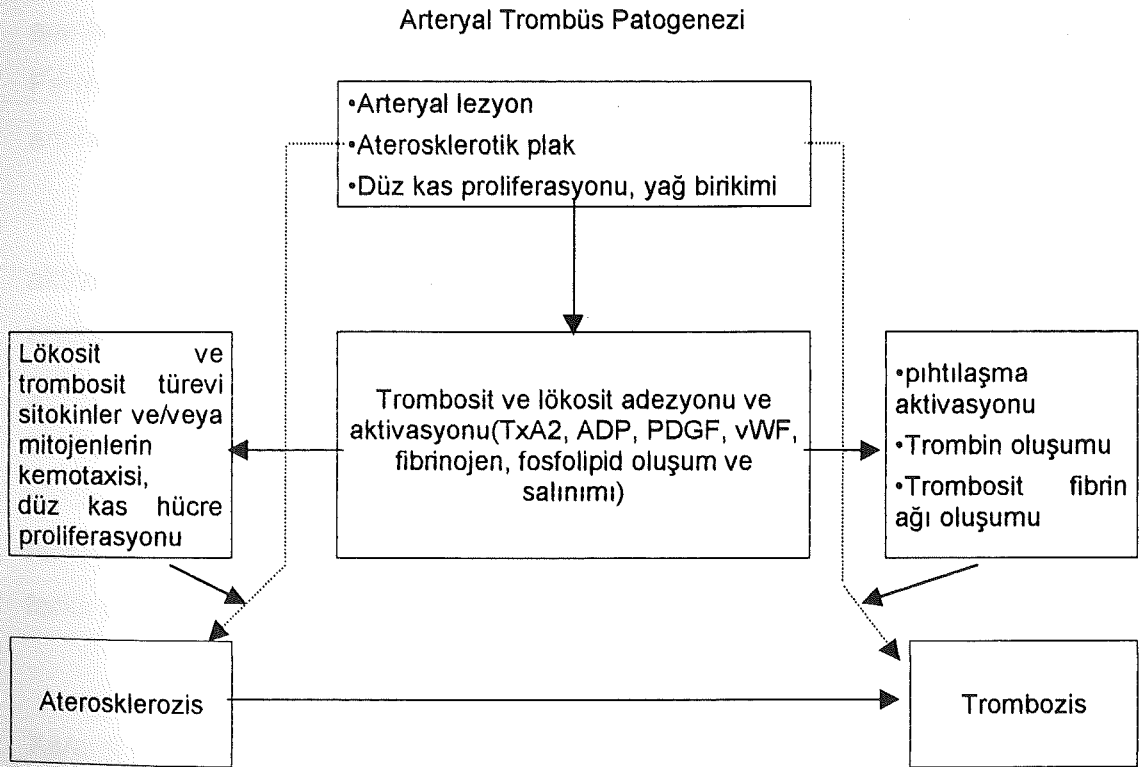
Va

5-Antikoagülan aktiviteleri(plazma ve tüm dolaşım sistemindeki ölçümler)

6-Nötrölize edici proteinlerle ve peptitlerle ilişkisi

7-Trombosit aktivasyonu ve trombine direkt bağlanma üzerine etkileri.

Tablo 15: (1,20,24).



Açıklama: Orta ve büyük boy arterlerde görülen aterosklerozis arteryel trombüs oluşumuyla yakından ilgilidir. Arteryal bir lezyon varlığı veya yırtılmış bir aterosklerotik plak (düz kas hücresi proliferasyonu ve lipid yığılımı ile karakterizedir) trombosit ve lökositlerin TxA2, ADP, PDGF, pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen ve fosfolipidlerin oluşum ve salınması ile yapışmasını ve aktivasyonunu sağlar. Bu faktörler trombin ve trombosit-trombin ağı oluşumunu sağlayarak tromboz oluşumuna neden olur. Ardından lökosit ve trombosit kaynaklı sitokinler ve/veya mitojenlerin

salınımını sağlayarak kemotaksisi uyarır ve düz kas hücresi proliferasyonu ardından plak gelişimini artırır(13).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki molekül ağırlıklarının farklılığı yanında piyasadaki LMWH'lerin yapısal farklılıkları da vardır. Dalteparin ve nadroparinden farklı olarak enoxaparin'in içeriğinde heparin benzeri bir yapı mevcuttur. Bu yapısal farklılıklar LMWH'lerin tedavi etkinliklerinde fark yaratır(9,10,15,20). Yine bazı çalışmalarda LMWH'lerin kanama potansiyelleri birbirine yakın ama heparine göre düşük bulunmuştur. ATP'nin LMWH kullanılan kardiyopulmoner by-pass cerrahisi geçiren hastalarda kanamayı protamine göre çok daha etkili bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir(2,3,4). Değişik LMWH preparatları arasındaki belirgin biyokimyasal farklılık bu ajanların kesin farmakokinetiklerinin saptanmasını zorlaştırmaktadır. Farmakodinamik belirteçleri kullanan indirekt metodlar uygulanabilir. En çok antifaktör Xa aktivitesinden yararlanılır (4,5,11).

Özellikle hayvan modellerinde LMWH'ler arasında antitrombotik aktivitelerde, anti Xa düzeylerine bakılarak ayarlama yapılmasına rağmen endojen GAG içeriği ve TFPI salınımıyla etkilenmesi olası belirgin farklılıklar görülmüştür. Biyolojik dengeyi sağlamak için yalnız faktör Xa düzeyinin yeterli olmayacağı böylece anlaşılmıştır. Eldeki bilgiler ışığında denebilirki dozlar biyolojik etkinlik temelinde karşılaştırılırsa LMWH'lerin farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri çok farklılık göstermektedir. Bu nedenle her LMWH farklı bir farmakolojik birim olarak değerlendirilmelidir(2,3).

Tablo 16: LMWH'lerin ex vivo potansiyel ve farmakodinamiklerinin Anti Xa/anti IIa düzeyinde karşılaştırılması(15).

	Doz (IV Anti-Xa)	Anti Xa	Anti IIa	Anti Xa/anti IIa
Dalteparin	5000	130	58	2,2
Enoxaparin	4000	98	25	3,9
Nadroparin	3075	95	27	3,5
Tinzaparin	3000	79	53	1,5
UFH	5000	193	193	1

Unstable angina pectoris ve Q'suz myokard infarktüslerinde LMWH kullanımı(12,13,14,20):

Koroner arterde aterosklerotik plak bozulumu ardından trombin oluşumu, trombosit aktivasyonu ve trombus oluşumu unstable angina/Q'suz myokard infarktüsü (UA/NQWMI) patogenezinde temel olaydır. Trombin oluşumunun ve aktivitesinin anti trombotik ajanlar, konvansiyonel heparin (UFH) kullanılarak engellenmesi tedavide uygun bir yaklaşımdır. Son zamanlara değin UFH + oral aspirin bu endikasyonda tavsiye edilen tedaviydi.ancak standart heparin klinik ve pratik dezavantajları LMWH'lere yoğun bir ilgi kayımına neden olmuştur. Yüksek anti Xa/antilla oranı, düşük trombosit ilişkileri akut koroner sendrom tedavisinde (ACS) LMWH'leri UFH'ye oranla daha avantajlı kılmıştır. LMWH'lerin aynı zamanda daha yüksek biyo yararlanımları, daha uygun doz ayarlamaları ve poliklinik takibine uygun olması da olumlu yanlarıdır (12).

Enoxaparin, dalteparin ve nadroparin'in UA/NQWMI tedavisindeki rolleri 5 büyük klinik çalışma ile incelenmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar sadece LMWH'lerin ACS'de potansiyel değerlerini ortaya koymakla kalmayıp aynı zamanda bu kullanım alanında LMWH'ler arasında klinik olarak önemli farkları da ortaya koymaktadır.

Akut koroner sendromların (ACS) tedavisinde LMWH kullanılan klinik çalışmalar:

FRISC

(Fraqmin during Instability in Coronary Artery Disease)

ACS'de LMWH'lerin belirgin yararını gösteren ilk büyük çalışmadır. Ancak burda UFH ile karşılaştırma yapılmamıştır(13).

Hastalara akut fazda (1-6.günler) dalteparin+Aspirin ardından kronik fazda (45.güne dek) dalteparin veya plasebo verildi. Tedavi bitiminden itibaren 4-5 ay daha takipler sürdü.

Akut fazda dalteparin+aspirin tedavisinin aspirin+plaseboya belirgin bir üstünlük sağladığı gösterilmiştir. 6.günde bitiş noktaları olan ölüm, myokard infarktüsü ve acil revaskülarizasyon 3'lüsü dalteparin+aspirin grubunda aspirin+plasebo grubuna oranla çok daha düşük bulundu (%5.4'e %10.3 p=0.005). 40.günde yarar oranı hala yüksekti(p=0.005). ancak tedavi bitiminden sonra dalteparin lehindeki avantaj kayboldu ve 150.günde 3'lü bitiş noktaları bazında plasebo ve dalteparin tedavi sonuçları denkleşti(p=0.18).

FRIC

(Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease)

ACS'de LMWH'lerin UFH ile karşılaştırılan ilk büyük klinik çalışmadır. 6 gün LMWH veya UFH ancak ardından 45.güne kadar dalteparin veya plasebo alacak şekilde rastgele seçildiler. Tedavi bitimine dek takip edildiler. Çalışmanın hiçbir evresinde dalteparin UFH'ye üstünlük sağlayamadı. 6.gün 3'lü bitim noktalarında (ölüm, MI, rekürrent angina) her iki grupta da aynı sonuçlar alındı (dalteparinde %9.3, UFH'de %7.6 p=0.33). Aynı şekilde revaskülarizasyon prosedürlerinde ve majör kanama sıklığında da aynı sonuçlar alındı.

FRAXIS

(Fraxiparin In Ischemic Syndromes)

bu çalışmada nadroparin ile UFH karşılaştırıldı FRIC'ten farklı olarak 2 ayrı LMWH protokolü uygulandı. UA/NQWMI'lı hastalara ya 6 gün UFH ya da 6 veya 14 gün nadroparin verildi. Yalnız 6 gün tedavi alanlarda 14.güne kadar plasebo verildi. Başlangıçtan itibaren hastalar 3 ay takip edildi (16).

Hiçbir noktada nadroparin UFH'ye üstünlük sağlayamadı. 6.günde 4'lü bitiş noktasında (ölüm, MI, rekürrent angina ve revaskülarizasyon) UFH grubunda frekans %14.9, kısa dönem nadroparin grubunda %13.8 ve uzun dönem nadroparin grubunda %15.8 bulundu. 14.gün istenmeyen olay görülme

sıklığı %18.1 - %17.8 - %20.0'a ve 3.ayda %22.2 - %22.3 - %26.2'ye yükseldi(13).

ESSENCE

(Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non Q wave Coronary Events)(13).

UA/NQWMI'li hastalarda acil tedavide enoxaparin ile UFH kullanımı sonrası koroner olay gelişim oranı karşılaştırılmıştır. Çalışma FRIC'e benzer tasarımıdadır. Ancak kronik faz çalışması olmamıştır. İlk takip 30 günlükte ve rastgele seçim sonrası 1.yılda geç kontroller yapıldı.

Rastgele seçimden 14 ve 30 gün sonra 3'lü bitiş noktaları olan ölüm, MI ve rekürrent anginada enoxaparin grubunda (%16.9 ve %19.8) UFH grubun oranla (%19.8 ve %23.3) belirgin bir düşüş bulundu. Göreceli risk azalması 14.günde %16.2(p=0.02) ve 30.günde %15.0(0.02) bulundu ve bu sonuca herhangi bir majör kanamaya neden olmadan ulaşıldı. Ek olarak 30.günde revaskülarizasyon düzeyi enoxaparin grubunda UFH grubuna oranla belirgin bir şekilde düşük bulundu (%27'ye %32.2; göreceli risk azalması %16 p=0.001). geç dönem takiplerinde 1.yılda erken dönemde (14-30.gün) elde edilen kazanımlar hâlâ sürmekteydi (Hem bitiş noktaları hem de girişimsel tanı ve tedavi uygulamalarına gereksinimleri açısından).

ESSENCE çalışmasının farklı alt grup analizlerinden enoxaparin ve UFH'nin ayrılsal etkileri açısından ek bilgiler sağlandı. Enoxaparinin UFH'ye göre klinik yararları cins, yaş ve DM'li olup olmamaya göre farklılık göstermiyordu. Ancak EKG değişiklikleri ve ST çökmesi olan hastalar (ki kötü prognoz göstergesidir) enoxaparinden düşük riskli hastalara oranla daha fazla yararlanmışlardır (13).

Enoxaparin ile tedavi edilen hastalarda UFH alanlara göre belirgin derecede hem girişimsel revaskülarizasyon olayları hemde basit bir tedavi düzeni oluşu nedeniyle UFH'ye göre daha çok ucuz bir maliyet sağlanmıştır (ABD'de hasta başına 1172\$)(p=0.04).

TIMI IIb

ESSENCE gibi TIMI Iıb (Thrombolysis in Myocardial Infarction)de de uA/NQWMI'lı hastalarda UFH ile LMWH'nin etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırıldı. Çalışma düzeni ESSENCE gibiydi yalnız enoxaparin grubuna başlangıç için 30mg IV bolus verildi. ESSENCE'ten farklı olarak TIMI IIb'de uzun dönem takip grubu da oluşturuldu. Hastalar ilk 8 gün enoxaparin veya UFH alacak şekilde rastgele seçildi ardından 43.güne dek plasebo veya enoxaparin verildi. Tedavinin sonunda kontroller yapıldı. 14.günde 3'lü bitiş noktalarında enoxaparin lehinde sonuçlar alındı. (Enoxaparin %14.2; UFH %16.7 p=0.03) 43.günde benzer sonuçlar alındı(%19.7'ye %17.3 p=0.061)

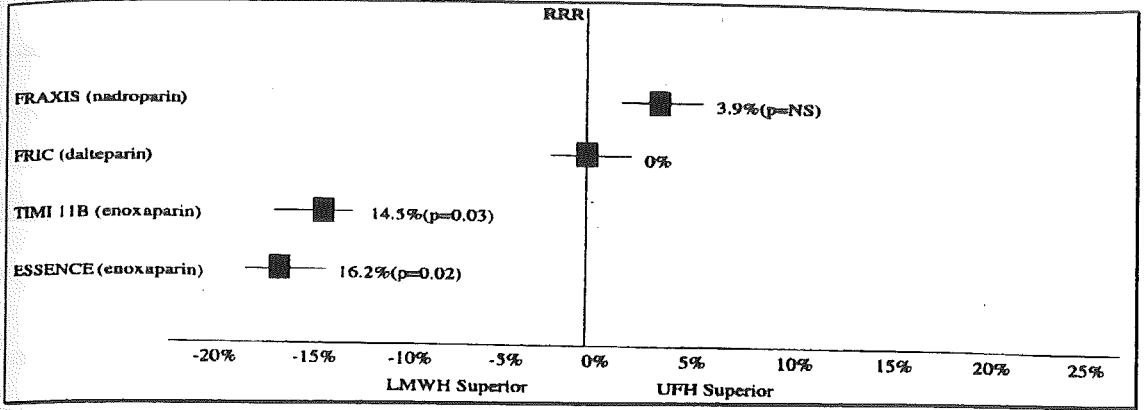
ESSENCE ve TIMI IIb üzerine yapılan meta analizleri göstermiştir ki enoxaparin tedavisi alanlarda UFH alanlara göre ölüm ve ciddi kardiyak iskemik olay görülme sıklığında %20'lik bir düşüş olmuştur(13).

ACS'de farklı LMWH'lerin göreceli etkinlikleri:

Bu çalışmanın sonuçlarına bakılacak olursa yalnız Enoxaparin uA/NQ WMI'lı hastalarda UFH'ye oranla akut kardiyak olay görülme sıklığını azalttığı söylenebilir(Tablo 18). Bu bulgular ışığında denebilir ki bu endikasyonda LMWH'lerin etkinliği açısından önemli farklar vardır ancak çalışmaların tasarımındaki benzeşmeme nedeniyle bu farklılıklar olmuş olabilir.

Bu farklılıklara doz ve LMWH-UFH tedavisi süresi, çalışma grubunun özellikleri, özgün bitiş noktaları, bitiş zamanı tanımındaki farklar ve girişimler katkıda bulunuyor olabilir (13,14,15,17,18).

Tablo 17: 14.günde LMWH çalışmaları



Tablo 18: Akut koroner sendromlu hastalarda konvansiyonel heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının bitiş noktaları açısından karşılaştırılması.

Bitiş noktası	ESSENCE	TIMI IIb	FRIC		FRAXIS
			Akut	Kronik	
D/MI/ RA veya RV					
0-6/8.gün	UFH→%16 Enox.→%13,4	UFH→%23,7 Enox.→%22 *	UFH→%7,6 Enox.→%9,3		UFH→%14,9 Nadr6→%13,8 Nadr14→%15,8
0-14.gün	UFH→%19,8 Enox.→%16,6 *	UFH→%26,2 Enox.→%24,6 *			UFH→%8,1 Nadr6→%17,8 Nadr14→%20,0
0-43.gün	UFH→%24,6 Enox.→%20,8	UFH→%30,6 Enox.→%28,3			
6-43/45.gün				UFH→%12,3 Enox.→%12,3	
90.gün	UFH→%28,1 Enox.→%24,6				UFH→%22,2 Nadr6→%22,3 Nadr14→%26,2
D/MI					
0-6/8.gün	UFH→%4,7 Enox.→%3,5	UFH→%5,9 Enox.→%4,6	UFH→%3,6 Enox.→%3,9		
0-14.gün	UFH→%6,1 Enox.→%4,9	UFH→%6,9 Enox.→%5,7			
0-43.gün	UFH→%8,2 Enox.→%6,2	UFH→%8,9 Enox.→%7,9			
6-43.gün				UFH→%4,7 Enox.→%4,3	
90.gün	UFH→%9,7 Enox.→%7,5				UFH→%7,9 Nadr6→%8,6 Nadr14→%8,8
Revaskularizasyon oranı (90.gün)	UFH→%36,7 Enox.→%31,7				UFH→%29,4 Nadr6→%30 Nadr14→%30,4

*p>0,05 UFH'ye oranla

D:Ölüm

MI:Myokard infarktüsü

UFH:Konvansiyonel heparin

Pbo:Plasebo

RA:Rekürrent angina

RV:Acil revaskularizasyon

Enox:Enoxaparin

Dal:Dalteparin

Nadr:Nadroparin

Bu alışmalar göstermiştir ki trombolitik tedavi ardından uygulanan antikoaglan tedavide LMWH'ler heparine oranla daha etkin, yan etki açısından da daha uygun bulunmuştur. LMWH'ler arasında özellikle enoxaparin'in daha iyi sonuç verdiği ve daha az yan etki insidansına sahip olduğu dikkat çekmektedir (3,4,16,17,18,20).

Bizde alışmamızda trombolitik tedavi sonrası (SKZ) uygulanan antitrombotik tedavide konvansiyonel heparinle LMWH (enoxaparin)'in etkinlik ve yan etki insidansı açısından karşılaştırmasını yaptık (2).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmamızda 01.05.2000-31.01.2001 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesine (KYBÜ) alınan 40 hasta rastgele 2 gruba ayrıldı.

1.gruba (20 hasta) 300mg aspirin sonrası standart trombolitik tedavi olan 1.5 milyon ünite streptokinaz uygulamasının ardından 5000 ü bolus ve 1000 ünite /saat olacak şekilde 3 gün heparin uygulandı (ortalama 3 gün). Servis kontrollerinde herhangi bir LMWH preparatı (ortalama 7 gün) SC uygulandı ve submaksimal efor testine sevk edildi.

2.gruba (20 hasta) 300mg aspirin sonrası 1.5 milyon ünite SKZ ardından enoxaparin 0.4cc (40mg) 2x1 SC 10 gün uygulandı.

İzleme protokolü uygulandı.

Her hastaya 0-2-6 ve 10.günlerde protokole göre takip uygulandı.

Protokolün bitiş noktaları:.

1-Ölüm: Kardiak ya da non kardiak nedenli

2-İyileşme: 10.gün sonunda submaksimal efor testine sevk edilmek

3a-CPK-MB'de yükselme: Düşme beklenen dönemde yeniden en az iki kat yükselme kaydedilmesi

3b-Yeni Q dalgası oluşumu: 0.04 sn'den uzun ve 1mm'den geniş.

3c-Ritm-ileti sistemi bozukluğu: Her ne tipte olursa olsun

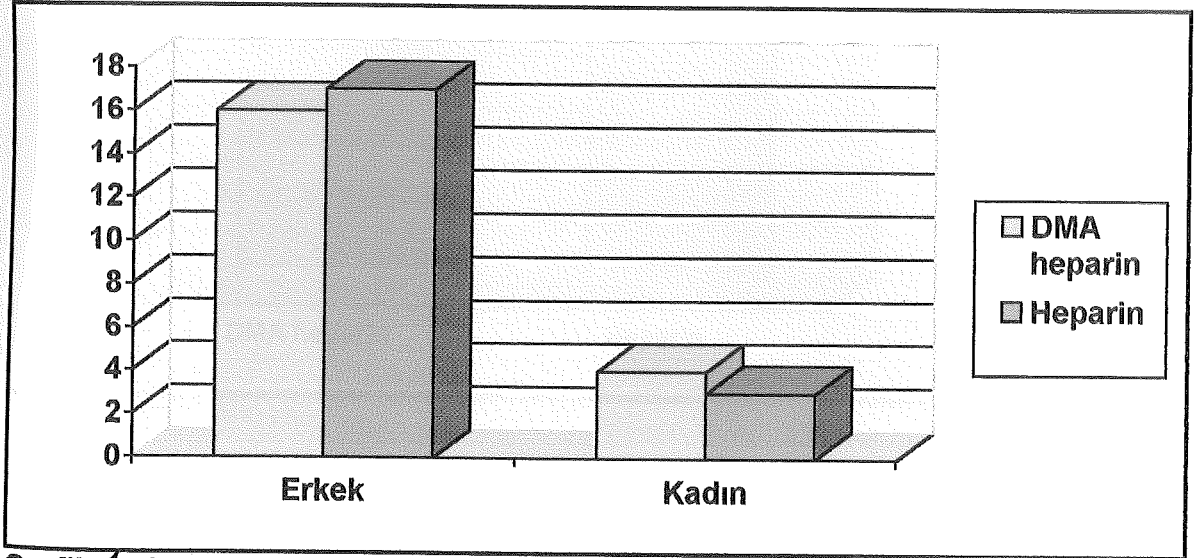
Daha sonra sonuçlar χ^2 (Chi-kare) yöntemiyle değerlendirildi.

BULGULAR

Tablo 1: Grupların cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılması
p=0,500.

	Düşük molekül ağırlıklı heparin		Heparin	
	n	%	n	%
Erkek	16	80,0	17	85,0
Kadın	4	20,0	3	15,0

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

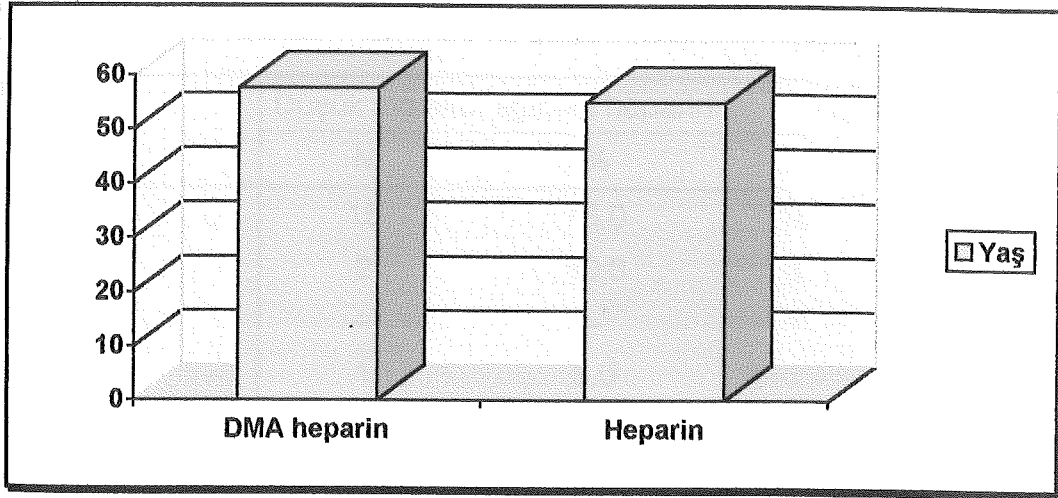


Grafik 1: Gruplara göre kadın-erkek dağılım grafiği

Tablo 2: Gruplara göre yaş dağılımı

	Kontrol grubu		Çalışma grubu		t	p
	ortalama	SS	ortalama	SS		
Yaş	57,55	15,33	55,00	12,00	,586	,561

Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir farklılık yoktur. $p > 0.05$



Grafik 2: Gruplara göre yaş ortalaması grafiği

Tablo 3: Grupların içilen sigara adeti, sigara içme süresi, diabet ve hipertansiyon süre ortalamaları bakımından değerlendirilmesi

	Kontrol grubu		Çalışma grubu		t	p
	ortalama	SS ₂	ortalama	SS		
Sigara adedi	35,38	15,61	31,25	15,86	,703	,488
Sigara içme süresi(yıl)	27,19	14,62	28,38	9,62	,262	,795
DMYIL	4,00	4,24	7,50	,71		,369
HTYIL	5,50	3,54	4,00	3,35		,606

Gruplar arasında içilen sigara adeti, sigara içme süresi, diabet ve hipertansiyon ortalamaları bakımından anlamlı bir fark yoktur $p>0.05$.

Tablo 4: Grupların sigara ve alkol kullanma ve eşlik eden hastalıkların görülme sıklığı açısından değerlendirilmesi

	Düşük molekül ağırlıklı heparin		Heparin		p
	N	%	n	%	
Sigara	15	75,0	16	80,0	0,500
alkol	2	10,0	3	15,0	0,500
kolit	-	-	1	5,0	0,500
KKY	1	5,0			0,500
SVA	1	5,0			0,500
peptik ulcer	1	5,0			0,500
DM	2	10,0	3	15,0	0,500
HT	3	15,0	7	35,0	0,137
İKH	1	5,0			0,500

Gruplar arasında sigara ve alkol ve eşlik eden hastalıkların görülme sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık yoktur. $P>0,05$

Tablo 5: Grupların myokard infarktüsü lokalizasyonuna göre değerlendirilmesi.

	Düşük molekül ağırlıklı heparin		Heparin	
	n	%	n	%
Inferior	8	40,0	1	5,0
Anteroseptal	3	15,0	2	10,0
Anterior	5	25,0	6	30,0
Yüksek lateral	1	5,0	1	5,0
Inferoposterior	1	5,0	2	10,0
Lateral	1	5,0	0	0
Non Q	0	0	2	10,0
Inferior+anterior	0	0	1	5,0
Inferior+RV MI	1	5,0	1	5,0
Inferior+lateral			2	10,0
Anterior+RV MI			1	5,0
Inferoposterior+lateral			1	5,0

Tablo 6: Grupların düzelme süresi açısından değerlendirilmesi

	Düşük molekül ağırlıklı heparin		Heparin	
	n	%	n	%
Yok	1	5,0	1	5,0
2.gün			2	10,0
6.gün			1	5,0
10.gün	19	95,0	16	80,0

Gruplar arasında düzelme süresi bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. $p>0,05$

Tablo 7: Grupların ölüm sıklığı açısından değerlendirilmesi. $p=0,500$

	Düşük molekül ağırlıklı heparin		Heparin	
	n	%	n	%
Yok	19	95,0	20	100,0
Var	1	5,0	0	0

Gruplar arasında ölüm sıklığı bakımından anlamlı bir fark yoktur. $p>0,05$

Tablo 8: Grupların CPK-MB düzeyinde yükselme sıklığı bakımından karşılaştırılması

	Düşük molekül ağırlıklı heparin		Heparin	
	n	%	n	%
Yok	19	95,0	20	100,0
Var	1	5,0	0	0

Gruplar arasında CPK-MB düzeyinde yükselme sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0,05$

Tablo 9: Grupların yeni Q dalgası oluşunu açısından değerlendirilmesi. $p=0,500$

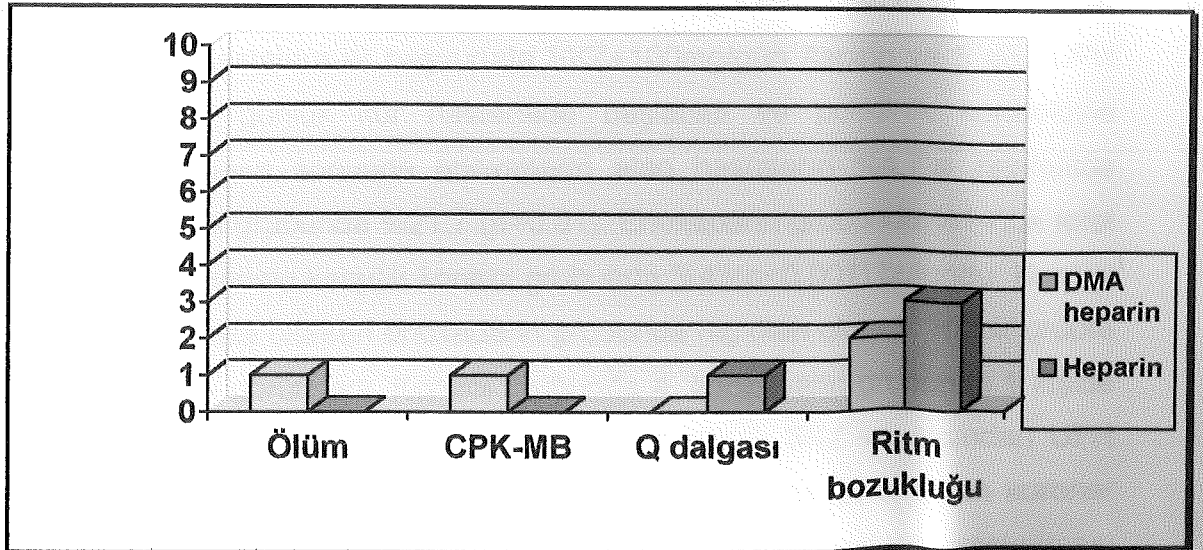
	Düşük molekül ağırlıklı heparin		Heparin	
	n	%	n	%
Yok	20	100,0	19	95,0
Var	0	0	1	5,0

Gruplar arasında Q dalgası görülme sıklığı bakımından anlamlı bir fark yoktur. $p>0,05$

Tablo 10: Grupların ritm-ileti bozukluğu gelişimi açısından değerlendirilmesi. $p=0,500$

	Düşük molekül ağırlıklı heparin		Heparin	
	N	%	n	%
Yok	18	90,0	17	85,0
Var	2	10,0	3	15,0

Gruplar arasında ritm-ileti bozukluğu gelişim sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0,05$



Grafik 3: Tüm negatif bitiş noktaları (iyileşme dışında) açısından grupların karşılaştırılması.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut myokard infarktüsü geçiren hastalara trombolitik tedavi sonrası anti koagölan tedavi uygulanması son zamanlarda sıkça araştırılmış bir konudur(11,16,19).

Pek çok büyük bir çalışmada heparine alternatif olarak üretilmiş olan LMWH'lerin gerek kendi aralarında gerek konvansiyonel heparinle (UFH) etkinlik ve yan etki insidansı açısından karşılaştırmaları yapılmıştır(Bkz:Genel Bilgiler).

Bizim için en önemli çalışmalardan birisi ESSENCE(13) çalışması olmuştur. Ancak burada diğer pek çok çalışmada olduğu gibi enoxaparin'in UA/NQWMI'deki etkinlik ve yan etki insidansı araştırılmıştır.

Glick ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada(3) 103 hastaya rastgele Aspirin+25 gün enoxaparin veya plesebo uygulandı. (MI'nın 5.gününden itibaren) tüm hastalara ilk başvuruda SKZ+100mg/gün Aspirin ve 5 gün UFH uygulandı. 25 günlük kür hastanede başlatıldı ve poliklinik kontrolüyle sürdürüldü. 6.ayın sonunda enoxaparin alan hastaların %4.7'si reinfarktüs geçirdi. (kontrol grubunda %21.7 (p=0.01). Enoxaparin grubunda %14'lük total kardiyak olay oranına karşılık kontrol grubunda %43(p<0.001) bulundu. Kontrol grubunda 1 hasta ölüyor enoxaparin grubunda hiç ölen olmadı. Hiçbir grupta majör hemoraji görülmedi. Kontrol grubunda 4, enoxaparin grubunda 1 kişide Hemoglobulin 10gr/dl'nin altına düştü. Sonuç olarak SKZ ve ardından UFH tedavisi ve LMWH ile akut MI'li hastaların 30 gün tedavisi erken koroner olayları engeller, ancak bu çalışmada kullanılan 40mg/gün daha araştırılması gereken bir dozdur dendi.

Bizim çalışmamızda da tabloları inceleyecek olursak; ilk 5 tablo daha çok epidemiyolojik açıdan değerlendirilmelidir. Şu görülmüştür ki; her 2 grupta rastgele seçilmiş olmasına rağmen sonuçlar anlamında bir fark görülmemiştir.

6.tabloda düzelme süreleri karşılaştırılmış olup, anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastanemiz protokolünde hastalar genellikle 10 gün heparin tedavisi uygulanmakta, ekokardiyografide mural trombus tespit edilenlere oral

antikoagölan ortalama 3 ay verilerek takip edilmektedir. Çalışmamız ilk 10 günü kapsadığından Glick ve ark.'nın uzun dönem takipleriyle karşılaştırmak çok doğru sonuç vermeyecektir.

Tablo 7'de grupların sıklığı açısından değerlendirilmesi yapılmıştır. LMWH grubunda 1 kişi ölmüş ancak nedeni bulunamamıştır. Tüm diğer çalışmalarda da bizim çalışmamızdaki gibi 2 grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır(3,13,14).

Tablo 8'de CPK-MB düzeylerinde yükselme oranı 2 grupta karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. Buda gerek ESSENCE gerekse Glick ve ark.'nın çalışmasında sonuçlar ile uyumludur (3,13).

Tablo 8'da yeni Q dalgası oluşumu yine ilk 10 gün takip edilmiş olup sonuçta yine anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçta diğer çalışmalarla uyumludur(3,13).

Tablo 10'da yeni ritm-ileti sistemi bozukluğu gelişmiş araştırılmış, LMWH grubunda 2/20, UFH grubunda 3/20 oranında bulunmuş ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olarak kabul edilmemiştir.

Gerek büyük ölçekli (ESSENCE gibi) gerek Glick ve ark.'nın yaptığı çalışmalar ile bizim sonuçlarımız uyumlu bulunmuştur.

SONUÇ

Hastane KYBÜ protokülümüzde bulunan oral 300mg Aspirinin ardından SKZ uygulaması (1.5 milyon ünite) sonrası ortalama 3 gün (1000ü/saat) tarzında uygulanan UFH yerine hemen LMWH tedavisinin başlanmasının herhangi bir patoloji oluşturmayacağı ve etki-yan etki insidansı açısından istatistiksel bir fark olmayacağı sunucuna ulaşıldı. Çalışma sonuçlarımız gerek büyük gerek orta ölçekli çalışmaların sonuçlarıyla da uyumlu bulunmuştur.

ÖZET

Bu çalışmada 01.05.2000 - 31.01.2001 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi KYBÜ'ne Akut MI tanısıyla yatırılan 40 hasta 2 gruba ayrıldı.

1.gruba 300mg Aspirin P.O ardından 1.5 milyon ünite streptokinaz sonrasında 5000ü bolus ve 1000 ünite / saat infüzyon halinde ortalama 3 gün UFH ve peşinden 7 gün SC LMWH uygulandı.

2.gruba 300mg Aspirin P.O sonrasında 1.5 milyon ünite streptokinaz ardından 10 gün LMWH (enoxaparin) 2x1 SC uygulandı (40mg=0,4cc 2x1).

Hastalar 0-2-6-10.günlerde şu kriterlere göre değerlendirildi:

1-Ölüm: Kardiak ya da non kardiak

2-Düzelme: 10.gün sonunda submaksimal efor testi uygulaması ardından polikliniğe bağlanması

3a-CPK-MB'de yükselme: Düşme beklenen dönemde yeniden en az iki kat yükselme olması

3b-Yeni Q dalgası oluşumu: 0.04 sn'den uzun ve 1mm'den geniş yeni Q dalgası oluşumu

3c-Ritm-ileti sistemi bozukluğu: Her ne tipte olursa olsun

Yapılan çalışma sonucunda 2 grup arasında etki ve yan etki insidansı açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Bu sonuç diğer uluslararası çalışmaların sonuçlarıyla da uyumlu bulundu.

Ancak bizim çalışmamız akut evreyi kapsadığından (ilk 10 gün) 30.ve 60.günlerdeki durumu kontrol ederek ESSENCE veya Glick ve ark.'ın uzun dönem sonuçlarıyla karşılaştıracak çalışmalara gerek vardır.

Sonuç olarak: Acile başvuran ve akut myokard infarktüsü tanısıyla KYBÜ'ne yatırılan hastalara standart UFH tedavisi yerine SC, LMWH uygulanmasının da herhangi bir olumsuz sonuç yaratmayacağı, klasik tedavi ile aynı etkiyi göstereceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- 1.S.Lopaciuk. Low molecular weight heparin versus acerocumarol in the secondary prophylaxis of deep veir thrombosis. Thrombosis and Hemostasis. January 1999; 82: 26-31.
- 2.Noble and Spencer. Enoxaparin; A review of its Clinical Potential in the Management of Coronary Artery Disease. Drugs 1998 Aug; 56(2): 259-272.
- 3.Spinter SA and Nawarskan JJ. Low molecular weight Heparins for Acute Coronary Syndromes. The Annuals of Pharmacotherapy. 1998 January (32): 103-110.
- 4.Stranberg LA, Lundin P, Svenson J. Kahan T. Anticoagulant. Effects of Low-Molecular - Weight Heparin following Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction: A Dose-finding Study. Haemostats 1996; 26:247-257.
- 5.Ruggiero MA.MD. Caprissi L.F.MD. Treatment of Acute Myocardial Infarction with Subcutaneous Heparin at Low Doses. Clin Cardiol 1987; 10: 589-602.
- 6.Melandin G. Branzi A. Effects of subcutaneous low molecular weight heparin (Parnoparin) and of unfractionated heparin infibrin formation and lipolysis in acute myocardial infarction. Thrombosis Research 66:141-150, 1992.
- 7.Lippincott-Raven. Pharmacology 2nd ed. Drugs Affecting blood 193-206.
- 8.Stephan G Ball, Robert ND. New horizons in management of post myocadial infarction. 1996. Medical Management of patients following myocardial infarction. 9-21.

9. Fareed J, Ph D., Haas S, M.Dç, Sasahara, A., M.D. Seminars in the Thrombosis and Hemostasis. Production and chemical processing of low molecular weight heparin's. 5-17.
10. Benito Casu, Ph.D., Giangiacoma T. Ph.D.: Structural characterization of low molecular weight heparins.: 17-27.
11. Umberto C.M.D., Ph.D. Jaweed F. Ph.D. Human pharmacokinetics of low molecular weight heparins.
12. Davidson B., M.D., M.P.H., Differentiation of low molecular weight heparins in treatment of acute deep vein thrombosis.
13. Cohen M., M.D. Low molecular weight heparin's in the management of unstable angina/Non-Q-wave myocardial infarction. 113-123.
14. Gulba D., M.D. Differentiation of low molecular weight heparin's in acute coronary syndrome: An interventionist's perspective 123-129.
15. Eberhard M., M.D., Arcelus J., M.D. Clinical differentiation of low molecular weight heparins. 135-145.
16. Leizorovicz A., M.D. Comparison of two treatment duration's (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.1.S (Fraxipenine in Ischaemic Syndrome). European Heart Journal (1999): 20, 1553-1562.
17. Wallentin L. Prof.D., Low molecular weight heparins during instability in coronary artery disease. Lancet. 1996; 347; 561-452.
18. Cohen M., M.D., Demers C., M.D., A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 1997; 337; 445-452.

19.Andreoli, Bennett, Carperter, Plum, Smith. Cecil Essentials of medicine. 3rd Edition. Acute myocardial infarction. 71-80.

20.Alexander W.R, Roberts R., Craig M.P. HURST THE HEART. Diagnosis and management of patients with acute myocardial infarction 1345-1435.

21.Harrison. Principles of Internal Medicine Eleventh Edition, Mc Grow Hill Company 1987.

22.Özcan R.: Kalp Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi.1983.

23.Pasternak R.C., Braunwald E., Sobel B.E., A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia 1992: 1200-1292.

24.Mc Ewan J.R.: Kardiyolojide güncel konular; Tedavi izleme stratejileri. Myokard infarktüsünde akut tedavi. 1998: 20-51.