

# TROMBOLİTİK TEDAVİ YAPILAN AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ OLGULARDA CİNSİYETİN DAMAR AÇIKLIĞI, SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI, ANEVİRİZMA VE TROMBÜS GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI\*

Önder KIRIMLI, Sema GÜNERİ, Cem NAZLI, Ozan KINAY, Ümit TEKİN,  
Vehip KESKİN, Ece İŞGÜZAR, Batuhan TAMCI

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

*Trombolitik tedavi (TT) uygulanan akut miyokard infarktüsülü (AMI) hastalarda cinsiyetin damar açıklığı, sol ventrikül fonksiyonları, anevrizma ve trombus gelişimi üzerine olan etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Bu amaçla, AMI sonrası TT alan toplam 129 hastanın (108'i erkek, 21'i kadın) anjiyografik ve ekokardiyografik bulguları incelendi. Sol ventrikül fonksiyonları, anevrizma ve trombus gelişimi ventrikulografi ve ekokardiyografik olarak belirlendi. Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldıklarında, yaş, diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi ve aile öyküsü yönünden fark bulunmadı. Ancak kadınlarda hipertansiyon, erkeklerde ise sigara içimi anlamlı olarak daha fazla bulundu. Göğüs ağrısının başlangıcından TT'nin verilmesine kadar geçen sürenin gruplar arasında farklı olmadığı gözlemlendi. Hastane içi majör komplikasyonlar ve koroner anjiyografide ciddi koroner arter hastalığı saptanan damar sayısı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı. Rekanalizasyonun göstergeleri olan erken enzim zirvesi ve sorumlu damar açıklığı bakımından farklılık izlenmedi. Erkeklerde ağır sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, anevrizma ve trombus gelişimi biraz daha fazla olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlam taşımamakta idi. Sonuç olarak; TT kadın ve erkeklerde benzer risk grubundaki hastalara aynı başlangıcından itibaren aynı süre içinde uygulandığında rekanalizasyonun sağlanması ve ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, anevrizma, trombus gelişiminin engellenmesi açısından fark yaratmamaktadır.*

## SUMMARY

*There are still conflicting data regarding the effect of gender on infarct related vessel patency, left ventricular function, aneurysm and thrombus development among patients with acute myocardial infarction (AMI) treated with thrombolytic therapy. In order to evaluate the differences in the outcomes of thrombolytic therapy between two sexes, we analysed the angiographic and echocardiographic features of 129 patients (108 men, 21 women) who received thrombolytic therapy after AMI. Left ventricular functions, development of aneurysm and thrombus were assessed both by ventriculography and echocardiography. There were no significant differences between two sexes with regard to age, diabetes mellitus, hyperlipidemia and infarct localization. Hypertension was significantly more observed in women meanwhile men had significantly higher history of cigarette smoking. There was no significant difference between two sexes with regard to the time passed from the onset of chest pain to the initiation of TT. There were no significant differences between two groups with regard to the intrahospital fatal and nonfatal complications after TT. Both groups had a similar extent of coronary artery disease with similar rates of single, double and triple vessel disease in coronary angiography. Indicators of recanalization after TT, such as early CK peak and patency of culprit vessel in coronary angiography, were in similar rates in men and women. Although men seemed to have slightly higher rates of severe left ventricular dysfunction, aneurysm and thrombus development, the difference didn't reach statistical significance. In conclusion, our results suggest that there is no difference between two sexes with regard to the outcomes of thrombolytic therapy (such as recanalisation rates, preservation of the left ventricle functions and aneurysm or thrombus development), provided that it is given to the patients with similar risk factors and within the same time interval from the onset of chest pain.*

**Key words:** Thrombolytic therapy, gender, acute myocardial infarction, left ventricular aneurysm

**Anahtar sözcükler:** Trombolitik tedavi, cinsiyet, akut miyokard infarktüsü, sol ventrikül anevrizması

\* Bu çalışma 29 Eylül - 3 Ekim 1997 tarihleri arasında İzmir'de yapılan XIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak, 21 - 24 Eylül 1997 tarihlerinde Prag-Çek Cumhuriyetinde yapılan "1<sup>st</sup> International Congress on Coronary Artery Disease - From Prevention to Intervention" kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Trombolitik tedavinin (TT) akut miyokard enfarktüsü (AMI) hastalarda anevrizma ve trombüs gelişimini azalttığı bilinmekle beraber kadın ve erkeklerde bu etkinin farklı olup olmadığı konusunda yapılmış araştırmalar yoktur. Bu çalışmada AMI sonrası TT uygulanan ve koroner anjiyografisi yapılmış kadın ve erkek hastalarda hastane içi mortalite ve morbidite oranları yanında cinsiyetin damar açıklığı, sol ventrikül fonksiyonları, anevrizma ve trombüs gelişimi üzerinde de fark yaratıp yaratmadığı araştırılmıştır.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 1992-1997 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji bölümünde TT uygulanan ve hastaneye yatışlarının 5-7. günlerinde koroner anjiyografik tetkikleri yapılan 108'i erkek, 21'i kadın toplam 129 hasta alındı. Kadın hastaların tümüne streptokinaz uygulanırken erkek hastalardan 5'ine TPA, 103'üne ise streptokinaz uygulanmıştır. Koroner anjiyografi sonrasında damar açıklık oranları, sorumlu damardaki antegrad ve retrograd akımlar iki kardiyolog tarafından değerlendirilerek koroner bypass (CABG), balon anjiyoplasti (PTCA) ve tıbbi tedavi kararları görüşbirliği ile alınmıştır. Sol ventrikül fonksiyonları, anevrizma ve trombüs gelişimi ise ventrikülografi ve ekokardiyografi ile belirlenmiştir. Ciddi duvar hareket bozukluğu "ventrikülografide iki veya daha fazla segmentte akinezi ya da ağır hipokinezi veya

ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonunun %50'nin altında olması" şeklinde tanımlanmıştır.

İstatistiksel analizlerde ki-kare testi ve Student's t-testi kullanılmış, *p* değerinin 0,05'in altında bulunması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

#### BULGULAR

Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında yaş, diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi ve aile öyküsü yönünden anlamlı fark bulunmadı. Ancak kadınlarda hipertansiyon (HT), erkeklerde ise sigara içimi anlamlı olarak daha fazla idi. İnfarkt lokalizasyonu (ön yüz, arka duvar ve diğer) açısından iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo I).

**Tablo I.** Kadın ve erkek hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=21)	Erkek (n=108)	<i>p</i>
YAŞ	56,5±9,4	55,5±10	0,27
HT	15 (%71)	22 (%20)	<0,001
DM	5 (%23)	11 (%10)	0,08
Sigara	8 (%38)	83 (%76)	<0,001
Hiperlipidemi	10 (%47)	47 (%43)	0,72
Aile Öyküsü	6 (%28)	23 (%21)	0,46
İnferior MI	12 (%57)	51 (%47)	0,40
Anterior MI	9 (%42)	57 (%52)	0,40

Göğüs ağrısının başlangıcından TT'nin verilmesine kadar geçen sürenin gruplar arasında farklı olmadığı gözlemlendi. CPK zirve zamanı açısından her iki cins arasında farklılık gözlenmez iken maksimal CPK düzeyleri erkeklerde kadınlara oranla daha fazla bulundu (Tablo II).



**Tablo II.** Kadın ve erkek hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=21)	Erkek (n=108)	p
YAŞ	56,5±9,4	55,5±10	0,27
HT	15 (%71)	22 (%20)	<0,001
DM	5 (%23)	11 (%10)	0,08
Sigara	8 (%38)	83 (%76)	<0,001
Hiperlipidemi	10 (%47)	47 (%43)	0,72
Aile Öyküsü	6 (%28)	23 (%21)	0,46
Inferior MI	12 (%57)	51 (%47)	0,40
Anterior MI	9 (%42)	57 (%52)	0,40

Hastane içi mortalite ve konjestif kalp yetmezliği (KKY), kardiyojenik şok, transfüzyon gerektiren ciddi kanama, stroke, ventriküler fibrilasyon (VF), kardiyak arrest, total AV blok, reinfarkt, post infarkt anjina gibi komplikasyonlar yönünden cinsiyetler arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo III).

**Tablo III.** Kadın ve erkek hastaların hastane içi mortalite ve morbidite oranlarının karşılaştırılması

	Kadın (n=21)	Erkek (n=108)	p
Ölüm	0 (%0)	2 (%1)	0,52
KKY	1 (%4,7)	7 (%6,4)	0,76
Şok	0 (%0)	1 (%0,9)	0,65
Kanama	0 (%0)	1 (%0,9)	0,65
Stroke	0 (%0)	0 (%0)	
VF	2 (%9)	6 (%5,5)	0,49
Total AV Blok	0 (%0)	2 (%1)	0,52
Kardiyak arrest	0 (%0)	2 (%1)	0,52
Reinfarkt	1 (%4,7)	5 (%4,6)	0,97
Postinfarkt anjina	1 (%4,7)	4 (%3,7)	0,81
Toplam	5 (%23)	30 (%27)	0,70

**Tablo V.** Kadın ve erkek hastaların erken enzim zirvesi, sorumlu damar açıklığı ve sorumlu damarı tıkalı olan hastalarda retrograd akım olup olmaması bakımından karşılaştırmaları

	Kadın (n=21)	Erkek (n=108)	p
Erken enzim zirvesi	10 (%47)	35 (%32)	0,32
Sorumlu damar açıklığı	9 (%42)	56 (%51)	0,45
Sorumlu damarı tıkalı	12 (%58)	52 (%49)	0,45
Retrograd akımı var	3 (%14)	18 (%16)	0,78
Retrograd akımı yok	9 (%42)	34 (%31)	0,52

Koroner anjiyografide ciddi koroner arter hastalığı (lümeni %50'den fazla daraltan lezyon) saptanan damar sayısı bakımından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ( Tablo IV).

**Tablo IV.** Kadın ve erkek hastaların damar tutulumlarının karşılaştırılması

	Kadın (n=21)	Erkek (n=108)	p
Nonsignifikan KAH	0 (%0)	8 (%7)	0,19
Tek damar hastalığı	9 (%42)	41 (%38)	0,67
İki damar hastalığı	5 (%23)	36 (%33)	0,39
Üç damar hastalığı	7 (%33)	23 (%21)	0,23
Ana koroner tutulumu	0 (%0)	6 (%5)	0,26

Rekanalizasyonun göstergeleri olan erken enzim zirvesi (12 saatten erken) ve koroner anjiyografide infarktüsden sorumlu damar açıklığı (TIMI 2-3 antegrad akım olması) oranları bakımından cinsiyetler arasında fark yoktu. Koroner anjiyografide sorumlu damarı tıkalı olan (TIMI 0-1 antegrad akım) hastalarda retrograd akım olup olmaması yönünden de iki cins arasında fark bulunmadı (Tablo V).

Hastaların ventrikülografik ve ekokardiyografik incelemeleri sonucunda erkeklerde ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, anevrizma ve trombüs biraz daha fazla izlenirken aradaki fark istatistiksel anlamlılık taşımamakta idi (Tablo VI) İki cinsiyet arasında koroner anjiyografi sonucuna göre tedavi planı (tıbbi tedavi, CABG ya da PTCA) açısından da anlamlı fark saptanmadı (Tablo VII).

**Tablo VI.** Kadın ve erkek hastaların ventrikülografik ve ekokardiyografik bulgularının karşılaştırılması

	Kadın (n=21)	Erkek (n=108)	p
Ciddi duvar hareket bozukluğu	7 (%33)	49 (%45)	0,24
Anevrizma	4 (%19)	38 (%35)	0,14
Trombüs	2 (%9)	11 (%10)	0,92

**Tablo VII.** Kadın ve erkek hastaların tedavi planlarının karşılaştırılması

	Kadın (n=21)	Erkek (n=108)	p
Tıbbi Tedavi	3 (%14)	22 (%20)	0,51
CABG	13 (%61)	46 (%42)	0,10
PTCA	5 (%23)	40 (%37)	0,24

## TARTIŞMA

AMI Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlarda birinci ölüm nedeni haline gelmiştir. Her yıl ABD'de AMI'a bağlı 520.000 ölümden yaklaşık 247.000'ini kadınlar oluşturmaktadır (1).

AMI, kadınlarda da sık görülmekte ve oldukça yüksek mortalite oranlarına neden olmaktadır. TT'nin yaygın kullanıma girmesinden önce yapılan çalışmalar infarktüs geçiren kadın hastalarda mortalite ve komplikasyon oranlarının

erkeklerle göre daha yüksek olduğunu göstermiş ve bu durum kadınların daha kötü temel özelliklere, daha ileri yaşa ve daha ilerlemiş koroner arter hastalığına sahip olmalarına bağlanmıştır (2,3,4).

Trombolitik tedavinin kullanıma girmesi ile yapılan plasebo kontrollü fibrinolitik tedavi çalışmaları AMI geçiren kadın hastalarda TT'nin yararlarının erkeklerle kıyaslanabilir derecede olduğunu, örneğin koroner arter açıklığı ve başarılı reperfüzyon oranlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir (5).

GISSI, ISIS - 2, ASSET gibi büyük TT çalışmalarının subgrup analizlerinden elde edilen sonuçlar ise kadınlarda erkeklere oranla mortalitenin daha fazla olduğunu göstermiştir. Daha küçük bir hasta grubunu içeren AIMS çalışmasında ise erkeklerde erken ve geç mortalitenin daha fazla olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda cinsiyetin mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını araştıran multivariate analizler yapılmamıştır (6,7,8,9).

Trombolitik tedavi uygulanan kadın ve erkek hastalarda yaş ve diğer temel özellikler düzeltildikten sonraki mortalite ve morbidite oranları arasında fark olup olmadığını araştıran değişik çalışmalar birbirleriyle çelişen sonuçlar bildirmektedir (10,11,12).

International TPA/STK Mortality Study çalışmasına alınan, TT almış, 1944'ü kadın



toplam 8261 hastanın 6 aylık izlemlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kadınların yaş, HT, DM, eski MI öyküsü bakımından erkeklere göre daha kötü özelliklere sahip olduğu ve buna bağlı olarak hastane içi 6 aylık mortalitenin ve hastane içi morbiditenin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak kadınlar kötü temel özellikleri bakımından düzeltildikten sonra erkeklerle aralarında mortalite ve morbidite bakımından fark kalmadığı yalnızca hemorajik stroke'un kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir. Koroner anjiyografi sonrasında PTCA veya CABG gereksinimi bakımından kadın ve erkekler arasında fark bulunmamıştır (11).

Weaver ve arkadaşlarının GUSTO-I çalışmasına alınan 10315'i kadın, 30706'sı erkek toplam 41.021 hastanın verilerine dayanarak yaptıkları çalışmada kadınların yaş, DM, HT, TT'ye başlama zamanı gibi temel özelliklerinin daha kötü olduğu ve buna bağlı olarak kardiyojenik şok, konjestif kalp yetmezliği, ciddi kanama, reinfarkt, stroke gelişmesi ve mortalite oranları erkeklere oranla anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Yaş ve diğer temel özellikleri yönünden düzeltildikten sonra da kadınlarda mortalite, kardiyojenik şok, konjestif kalp yetmezliği ve kanama oranları erkeklerden yüksek bulunmuş, yalnızca stroke oranları arasındaki farkın ortadan kalktığı gözlenmiştir. Mortalitenin kadınlarda daha fazla oluşu, kadınların daha

yaşlı olmalarına ve konjestif kalp yetmezliği, şok ve reinfarkt gibi komplikasyonların daha fazla olmasına bağlanmıştır. Konjestif kalp yetmezliğinin daha fazla görülmesinin ise kadınlarda infarkt dışında kalan miyokardın kompensatuar rezervinin daha düşük olmasına veya ventriküler kompliansın daha az olmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Hastane içi reinfarktın kadınlarda neden daha fazla olduğuna ise bir açıklama getirilememiştir (12).

Bizim çalışmamızda ölüm oranının her iki grupta da düşük olması hastaneye geç başvurma veya kontrendikasyon nedeniyle TT uygulanmayan vakaların ve TT yapılmasına rağmen koroner anjiyografi yapılamadan ölen hastaların çalışmaya alınmamış olmasına bağlanabilir. Bu nedenle elde edilen sonuçların TT uygulanan tüm kadın ve erkek hastalara genellenmesi mümkün değildir. Benzer şekilde TT sonrası konjestif kalp yetmezliği, şok ve reinfarkt gelişen hastaların da bir kısmı koroner anjiyografi yapılamadan kaybedileceğinden, morbiditenin gerçekte hangi cins grubunda daha fazla olduğu konusunda yorum yapmak güçtür. Ancak AMI sonrasında TT uygulanan ve koroner anjiyografileri yapılabilen kadın ve erkek hastalar arasında mortalite ve morbidite yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca koroner anjiyografi sonucunda damar tutulumu, ciddi sol ventrikül hareket bozukluğu olup olmaması, infarktüstü sorumlu arterin açıklığı,

sorumlu arteri tıkalı olan hastalarda retrograd akımın olup olmaması gibi parametreler yönünden de iki grup arasında anlamlı fark olmayışı hastaların CABG, PTCA veya tıbbi tedaviye gidiş kararlarının da farklı çıkmamasına yol açmış olabilir.

Trombolitik tedavinin erken reperfüzyon sonucu sol ventrikül doku ve fonksiyonlarını koruması ve/veya trombüsler üzerindeki litik etkisi sonucu AMI sonrası sol ventrikülde anevrizma ve trombüs gelişimi insidansını azalttığı gösterilmiştir (13). Kadın ve erkekler arasında TT'nin bu yararlı etkileri yönünden fark olup olmadığı konusunda yapılmış araştırmalar henüz mevcut değildir.

Bu çalışmada TT uygulanan ve koroner anjiyografisi yapılmış olan kadın ve erkek hastalarda anevrizma ve trombüs gelişme oranlarının erkeklerde biraz daha yüksek olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel anlam taşımadığı saptanmıştır. Bu sonuçların elde edilmesinde trombolitik tedavinin iki gruba da yaklaşık aynı zamanda uygulanması, hastaların yaş ve diğer temel özelliklerinin çoğunun birbirine benzer olması, ön yüz MI ve ciddi sol

ventrikül disfonksiyonlu hasta oranları arasında anlamlı fark bulunmaması, damar tutulumu ve sorumlu damar açıklık oranlarının benzer olması gibi faktörler rol oynamış olabilir. Ancak elde edilen bulguların AMI sonrasında TT uygulanmış ve koroner anjiyografisi yapılmış hastalar için geçerli olduğu, TT uygulanan tüm popülasyona genellenemeyeceği unutulmalıdır. Ayrıca daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da kadın hasta grubunun erkek hasta grubuna göre sayıca belirgin olarak daha az olması çok sağlıklı istatistiksel analizler yapılmasını engellemektedir.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular TT'nin kadın ve erkeklerde benzer risk grubundaki hastalara ağrı başlangıcından itibaren aynı süre içinde uygulandığında rekanalizasyonun sağlanması ve ciddi sol ventrikül disfonksiyonu, anevrizma ve trombüs gelişiminin engellenmesi açısından fark yaratmadığı yönündedir. Ancak bu sonuçların sadece koroner anjiyografi yapılabilen hastalarla sınırlı olduğu gözönüne alındığında TT uygulanmış tüm hastaların incelendiği, daha geniş sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Hussain KM, Gould L, Sosler B, Bharathan T, Reddy CV. Clinical science review: current aspects of thrombolytic therapy in women with acute myocardial infarction. *Angiology* 1996; 47:23-33.
2. Tofler GH, Stone PH, Muller JH, et al. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 473-482.



3. Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Cali G, Henning H, Ross J Jr. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988;62:1-7
4. Puletti M, Sunseri L, Curione M, Erba SM, Borgia C. Acute myocardial infarction: sex related differences in prognosis. *Am Heart J* 1984; 108: 64 - 66.
5. Fibrinolytic Therapy Trialist's (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322.
6. Gruppo Italiano Per lo Studio Della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI ). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397-402.
7. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*.1988;2:349-360.
8. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988;2:525 - 530.
9. AIMS Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988;1:545-549.
10. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S, Israeli SPRINT Investigators. In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction: comparison with 4315 men. *Circulation* 1991; 83:484-491.
11. White HD, Barbash GI, Modan M. After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for a higher incidence of hemorrhagic stroke: the investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Study. *Circulation* 1993;88:2097-2103.
12. Weaver WD, White HD, Robert GW, et al; for the GUSTO-1 investigators. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 1996; 275:777-782.
13. Gizzetti G, Belotti A, Margonato M, et al. Thrombolytic therapy reduces the incidence of left ventricular thrombus after anterior myocardial infarction: relationship to vessel patency and infarct size. *European Heart J* 1996; 17: 421-28.