

Damar Hastalıklarında Trombolitik Tedavi

Mete CENGİZ*

Mustafa YURTKURAN**

ÖZET

Çeşitli damar ve by pass greft tıkanmalarında tedavi alternatifi veya yardımcı bir metod olarak, streptokinaz (SK) veya Urokinaz (UK) kullanılarak başarılı bir şekilde trombolitik tedavi uygulanmıştır. Son yıllarda fibrinolitik sistemin daha uygun bir aktivatörü olan rekombinant human-doku tipi plazminojen aktivatörü (rt-PA) bu alana katılmıştır. Bu derleme yazısında, biz bu üç fibrinolitik ajanın etki mekanizmasını ve literatürdeki klinik uygulamalarını ve sonuçlarını sunmaktayız.

SUMMARY

Trombolytic Therapy in Vascular Disease

Thrombolytic therapy utilizing streptokinase (SK) and Urokinase (UK) has been successfully employed as a therapeutic alternative or adjuvant modality in the treatment of several vascular occlusions and by-pass grafts. Recently, a more desirable activator of the fibrinolytic system, recombinant human tissue-type plasminogen activator (rt-PA) has entered to this field. In this review article, we describe the mechanism of action of these three fibrinolytic agents and the clinical applications and results from the literature.

Arteriyel veya venöz damar tıkanıkları; sebep oldukları doku harabiyeti veya kaybına bağlı olarak önemli bir ölüm sebebidirler.

Antikoagulan ilaçlar ve cerrahi girişimlerden oluşan, konvansiyonel tromboemboli tedavisi çok kez yetersiz kalmaktadır. Antikoagulan ilaçların trombüs oluşumunu önlemesine karşın tromboliz üzerine etkileri olmaması, cerrahi embolektomininde tartışılmaz yararının yanında her vakkada uygulanamaması konvansiyonel tedavinin yetersizliğinin nedenleri olmaktadır.

* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Göğüs-Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

** Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Bugün fibrinolitik ajanlar olarak bilinen streptokinaz (SK) ve Urokinaz (UK) dışında bu gruba Rekombinant human-doku tipi plazminojen aktivatörü (rt-PA) de katılmıştır¹⁻¹⁸. Bu ajanlar trombolizi başlatarak dokularda irreversible değişiklikler olmadan vasküler tıkanmanın açılmasına ve perfüzyonun başlamasına neden olurlar. Birçok araştırıcı bu tromboembolizm tedavisinde tek başına veya yardımcı olarak kullanılabilirliğini göstermişlerdir.

Fibrinolitik tedaviye başlamadan önce bu tedavinin yararları ile kanamaya bağlı komplikasyonlar iyice tartışılmalıdır. Aktif iç kanama, yeni geçirilmiş serebrovasküler hadiseler ve intra kranial kiteller bu tedavinin kesin kontrendikasyonlarıdır. Yeni geçirilmiş büyük ameliyatlara, geçirilmiş gastroentestinal kanamalar, travma ve kontrol edilemeyen hipertansiyon da rölatif kontrendikasyonlardır^{1-9,13,17,18}.

SK ve UK kol veninden veya tıkaçıcı tromboembolus içerisine lokal olarak yerleştirilmiş angiografi kateteri yoluyla uygulanabilir^{4,10,11,12}. Tromboliz sağlamak için litik durumun oluşması gerekir. Bu oluşumun saptanmasında fibrinojen düzeyinin azalması ve aktive olmuş periyel tromboplastin zamanının uzaması yol gösterici kriterler olarak kabul edilebilir. Litik durumun elde edilmesi yeterli aktivatörün verildiğinin belirtisidir, fakat bu oluşum trombolizin yaygınlığı ve hızıyla korvelasyon göstermez¹⁻¹⁸.

DERİN VEN TROMBOZU:

Akut derin ven trombozunun tedavisinde, süratli ve önemli derecede tromboliz sağlamada trombolitik tedavi antikoagülan tedaviye üstündür^{2,3,4}. Popliteal veya daha proksimal derin venlerde akut pıhtı oluşan hastalar bu tedavi için uygun adaylardır. Semptomların başlangıcından 7 gün içerisinde bu tedavi uygulandığı takdirde başarı % 70'dir⁴. Venöz yetmezlik insidansı sadece antikoagülan tedavi görenlere oranla önemli derecede daha azdır³.

AKCİĞER EMBOLİSİ:

Pulmoner embolinin erimesi ve akciğer hemodinamiğinin süratli düzelmesi bakımından trombolitik ajanlar heparine göre üstünlük gösterir^{1,5-8}.

Uygulanış yerine bakılmaksızın birçok araştırma sonucu hastaların % 75-90'ında önemli derecede trombolitik ve klinik düzelmeye olabileceğini ortaya koymuştur^{1,5,6,7,9,12}. Uzun süreli çalışmalarda heparine göre üstünlük gösterilememiştir⁶.

KORONER ARTER TROMBOZU:

Tromboze olmuş koroner arterdeki pıhtının erimesindeki başarı oranı araştırmalar arasında farklılık göstermektedir^{10,11,13,15,18}. Trombolitik ajanların intravenöz veya intrakoroner uygulamasında hangi yolun daha etkili olduğu tartışılmaktadır¹⁰. İntravenöz uygulamada rekanlizasyon oranı % 60-92 ve intrakoroner uygulamada % 55-87 oranında değişmektedir^{10,11}. Bu tedavi yönteminin morbitide ve mortalite üzerine uzun süreli etkileri henüz ortaya koyulamamıştır.

PERİFERİK ARTERİYEL TROMBO-EMBOLİZM:

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda % 70-90 oranında başarı elde edilebileceği ortaya konulmuştur^{12.13.16.17.18}. Özellikle cerrahi girişimin mümkün olmadığı hastalarda bu tedavi yöntemi ile yeni bir takım tedavi ufukları açılabilir. Uzun süreli antikoagülasyonun bu tedavinin uzun süredeki başarısını artırdığını göstermiştir.

TROMBOZE HEMODİYALİZ FİSTÜLLERİ:

Trombolitik tedavinin tromboze arterio-venöz fistüllerin tekrar açılmasındaki başarı oranı % 50-77 olarak bildirilmiştir^{16.17}.

Özellikle hemodiyaliz hastalarının kısıtlı sayıda arteriovenöz fistül olanağı olması ve hemodiyaliz tedavisinin bu fistüllere bağlı olması gözönüne alınırsa bu tedavinin bu grup hastalar için ne kadar önemli olduğu görülür.

Trombolitik tedavi sırasında en sık görülen komplikasyon kanamadır¹⁻¹⁸. Bu yöntemin uygulandığı hastaların % 15'inde ciddi boyutlarda kanama görülür. Ölümle sonuçlanan kanama komplikasyonları ise % 1 oranındadır. Kanama kompresyon ile durdurulabilecek bir yerde ise kompresyon denenmelidir. Kanama kompresyon yapılamayacak bir yerde ise tedavi hemen kesilmelidir.

Streptokinaz (SK) ve Urokinaz (UK) serbest ve fibrine bağlı plazminojeni fibrini parçalayan bir proteolitik enzim olan plazmine çevirerek fibrinolitik sistemi aktive eder^{1.4.5}. Bu ajanların düşük dozlarda uygulanması ile bile bir sistemik litik durum genellikle oluşur, bu da hastalarda kanama riskinin artmasına neden olur. Her ne kadar hastaların önemli bir kısmında başarılı tromboliz elde edilirse de, tromboliz için gerekli süre 5 güne kadar uzayabilir. Bu sebeplerden dolayı fibrinolitik sistemin ideal aktivatörünün çabuk tesirli, pıhtıya spesifik olması ve yaygın trombolize yol açmaması gerekir. Rekombinan human doku-tipi plazminojen aktivatörü (rt-PA) bu özelliklere sahip görünmektedir. rt-PA kuvvetli ve son yıllarda klinik kullanıma giren, nispeten fibrin spesifik özelliklere sahip trombolitik ajandır^{17.18}. Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak kanseröz olmayan memeli hücrelerinden elde edilir. rt-PA tercihen fibrine bağlanır ve fibrine bağlı plazminojenin plazmine dönüşmesini aktive eder. Böylece fibrin yüzeyinde oluşan plazmin, süratle trombolizi başlatır. Dolaşıma katılan plazmin alfa-w antiplazmin tarafından etkisiz hale getirilir. rt-PA'nın serbest plazminojene afinitesi düşük olduğundan, plazmin dolaşımında oluşmaz. rt-PA insan damar endotel hücrelerinden ve uterusun elde edilen doku plazminojen aktivatörü ile aynı biyolojik özellikte olduğu anlaşılmıştır^{16.17.18}.

By-pass grefti veya periferik arter trombozu olan 25 hastada yapılan bir çalışmada rt-PA'nın kuvvetli bir trombolitik ajan olduğu gösterilmiştir¹⁷. Tromboliz hastaların 23 (% 92)'ünde sağlanmıştır. Tromboliz zamanı 1-6,5 saat (ortalama 3,6 saat) arasında gerçekleşmiştir. Bu bulgular streptokinaz ile tedavi edilen ve infüzyon süreleri 12-120 saat (ortalama 51,3 saat) olan bir grup hastayla paralellik göstermektedir. Yine bu çalışmada fibrin spesifitesinin rölatif olduğu gösterilmiştir. rt-PA infüzyonu ile plazma fibrinojen, plazminojen ve alfa-2 antiplazmin düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. SK ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında rt-PA'nın sistemik litik etkisinin daha az olduğu ortaya konmuştur. Yine aynı çalışmada

rt-PA ile tedavi edilen hastalarda fibrinojen düzeyleri bazal düzeylerden % 50 daha yüksek bulunmuştur¹⁷.

Streptokinaz ile tedavi edilen grupta ise bu bulgular ancak hastaların % 20'sinde saptanmıştır. rt-PA infüzyonlarının, streptokinaz kullanılan gruba göre daha emniyetli olduğu gösterilmiştir. SK ile tedavi edilen hastaların bu tedaviye bağlı olarak % 15'inde majör komplikasyon oluşurken rt-PA grubunda direkt olarak trombolitik tedaviye bağlı hiçbir önemli komplikasyona rastlanmamıştır^{17,18}.

Sonuç olarak, rt-PA süratli tromboliz sağlayan kuvvetli bir trombolitik ajandır. Diğer trombolitik ajanlara göre daha fibrin spesifik olup, bunlara bağlı olarak ortaya çıkan yaygın sistemik fibrinojenolizis rt-PA uygulanmasında daha az görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Urokinase-streptokinase pulmonary embolism trial (phase II): Results. A cooperative study. JAMA 229: 1606, 1974.
2. ARNESON, H., HEILO, A., JAKOBSEN, E.: A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Acta. Med. Scand., 203: 457, 1978.
3. ARNESON, H., HOISETH, A., LY, B.: Streptokinase or heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Follow-up results of a prospective study. Acta. Med. Scand., 211: 65, 1982.
4. SASAHARA, A.A., SHARMA, G.V.R.K., TOW, D.E.: Clinical use of thrombolytic agents in venous thromboembolism. Arch. Intern. Med., 142: 684, 1982.
5. Urokinase pulmonary embolism trial (phase I): Results. A cooperative study. JAMA 214: 2163, 1970.
6. LY, B., ARNESON, H., EIE, H., HOL, R.: A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. Acta. Med. Scand., 203: 465, 1978.
7. MILLER, G.A.H., HALL, R.J.C., PANETH, M.: Pulmonary embolectomy, heparin, and streptokinase: Their place in the treatment of acute massive pulmonary embolism. Am. Heart. J., 93(5): 568, 1977.
8. SHARMA, G.V.R.K., BURLESON, V.A.: SASAHARA, A.A.: Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. N. Eng. J. Med., 303(5): 842, 1980.
9. SCHWARZ, F., STEHR, H., ZIMMERMANN, R.: Sustained improvement of pulmonary hemodynamics in patients at rest and during exercise after thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism. Circulation, 71(1): 117, 1985.
10. TAYLOR, G.J., MIKELL, F.L., MOSES, H.W.: Intravenous versus intracoronary streptokinase therapy for acute myocardial infarction in community hospitals. Am. J. Cardiol., 54: 256, 1984.
11. TENNANT, S.N., DICKSON, J., VENABLE, T.C.: Intracoronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: Comparison of the efficacy of urokinase with streptokinase. Circulation, 69(4): 756, 1984.

12. RISIUS, B., ZELCH, M.G., GRAOR, R.A.: Catheter directed low-dose streptokinase infusion: A preliminary experience. *Radiology*, 150: 349, 1984.
13. GRAOR, R.A., RISIUS, B., YOUNG, J.R.: Low-dose streptokinase for selective thrombolysis: Systemic effects and complications. *Radiology*, 152: 35, 1984.
14. MORI, K.W., BOOKSTEIN, J.J., HEENEY, D.J., BARDIN, J.A., DONNELLY, K.J., RHODE, J.A., DILLERY, R.B., WARMATH, M.A., BERNSTEIN, E.F.: Selective streptokinase infusion: Clinical and laboratory correlates. *Radiology*, 148: 677.
15. BECKER, G.J., RABE, F.E., RICHMOND, B.D., HOLDEN, R.W., YUNE, H. Y., DILLEY, R.S., BANG, N.U., GLOVER, J.L., KLATTE, E.C.: Low-dose fibrinolytic therapy. *Radiology*, 148: 663, 1983.
16. GRAOR, R.A., RISIUS, B., YOUNG, J.R.: Peripheral artery and bypass graft thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator. *J. Vasc. Surg.*, 3(1): 115, 1986.
17. RISIUS, B., GRAOR, R.A., GEISINGER, M.A., ZELCH, M.G., LUCAS, F.V., YOUNG, J.R., GROSSBARD, E.B.: Recombinant human tissue-type plasminogen activator for thrombolysis in peripheral arteries and bypass grafts. *Radiology*, 160: 183-188, 1986.
18. RISIUS, B., GRAOR, R.A., GEISINGER, M.A., ZELCH, M.G., LUCAS, F.V., YOUNG, J.R.: Thrombolytic Therapy with Recombinant Human Tissue-Type Plasminogen Activator: A comparison of two Doses. *Radiology*, 164: 465-468, 1987.

Doç. Dr. Mete CENGİZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
GKDC Anabilim Dalı
BURSA