

Streptokinaz'ın Karaciğer Fonksiyon Testlerine Etkisi

Doç. Dr. Rasim ENAR, Dr. Sibel ÇATIRLI, Uz. Dr. Cengiz ÇELİKER,
Ayşem KAYA, Uz. Dr. Metin SEZGİÇ, Prof. Dr. Nuran YAZICIOĞLU,
Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU

İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İstanbul

ÖZET

Çalışmaya intravenöz streptokinaz (SK) uygulanan 28 (Grup A), ve SK-yapılmayan 10 (Grup B) akut miyokard infarktüsü (AMI) hasta alındı. Grup A'daki hastalarda gelişte, 1., 3., 5. günler ile 1. ve 3. aylarda serum glutamil piruvik transaminaz (SGPT), gamma glutamil transpeptidaz (GGT), alkalifosfataz (AF) ve total bilirubinler tayin edildi, Grup B'de ise aynı tetkiklere geliş, 3. ve 5. günlerde bakıldı. Bu değerler iki grup arasında gelişte anlamlı fark göstermezken GPT, GGT ve AF Grup A'da en fazla 5. gün olmak üzere inisyale göre anlamlı olarak arttı ve 97.7 ± 79.8 Ü, 63 ± 55 Ü ve 55.4 ± 13.2 Ü'ye ulaştı (inisyale göre $p < 0.005$). AMI'nin 1. ayında ise tüm değerler normal sınırlara indi. Grup B'de ise karaciğer enzimlerinde 3. ve 5. günlerde anlamlı bir artış gözlenmedi. Total bilirubin değerleri ise her iki grupta infarktün seyri sırasında anlamlı değişim sergilemedi.

Sonuçta Grup A'da AMI'nin 3. ve 5. gününde ortaya çıkan ve 1. ayında tamamen normale gelen nonikterik, kolestatik ve hepatosellüler harabiyete benzer geçici karaciğer enzim artışları saptandı. Bu hastaların hiçbirisinde akut veya kronik bir karaciğer yetersizliği gelişmemesine rağmen, kanımızca bilinen karaciğer hastalığı olanlarda SK kullanırken bu hususa dikkat edilmesi yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Streptokinaz, akut miyokard infarktüsü, karaciğer enzimleri

Streptokinaz (SK) beta hemolitik streptokoklardan elde edilen nonenzimatik bir protein olup, AMI'de trombolitik amaçlı olarak kullanılmaktadır. Kana, hipotansiyon, allerjik reaksiyonlar ilacın bilinen yan etkileridir (1). Son yıllarda karaciğer fonksiyonlarında da bazı bozukluklar yaptığı bildirilmişse de bu konudaki çalışmalar oldukça azdır. Periferik damar hastalıklarında uzun süreli ve AMI'de kısa süreli SK perfüzyonu sırasında nonikterik ve

bir çalışmada da ikterik geçici toksik hepatit olguları bildirilmiştir (2-5). Biz de bu çalışmada AMI sırasında SK kullandığımız 28 olguda ilacın karaciğer fonksiyon testleri üzerine olan etkisini prospektif olarak inceledik.

MATERYEL ve METOD

Çalışma İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Y.B.Ü'ne yatırılan toplam 38 AMI'li hastada yapıldı. AMI kriterleri aşağıdaki üç kriterden ikisi bulunduğu kondu:

- 1) 30 dakikadan uzun süren iskemik göğüs ağrısı,
- 2) EKG'de patolojik Q dalgası oluşması,
- 3) CK-MB'nin CK'nın % 5'inden fazla olması.

Göğüs ağrısının ilk üç saatinde gelip 1/2 saati geçen ve nitrite cevap vermeyen, EKG'de prekordiyal derivasyonlarda iki komşu derivasyonda veya ekstremite derivasyonlarda II, III, aVF'nin en az ikisinde veya I ve aVL'de 0.1 mv veya daha fazla ST elevasyonu saptanan yaşı < 70 olan 28 hastaya SK uygulandı (Grup A). SK kontrendikasyonları ise American Heart Association'ın mutlak ve rölatif kriterlerine göre alındı (6). Karaciğer stazi, maliniyitesi ve bilinen karaciğer bozukluğu gösteren hastalar Grup A'ya alınmadı. SK hastalara 1.5 milyon ünite 1 saatte İV perfüzyon şeklinde uygulandı. Aynı dönemde gelen 10 hasta ise (üçü ekonomik olarak, ikisi 1 yıl içerisinde geçirilmiş serebrovasküler olay, 3'ü elimizde SK bulunmadığından, 2'si de gelişte hipertansiyon olduğu için) SK yapılmayan gruba alındı (Grup B). Grup A'da bir B'de iki hastada AMI'nin Y.B.Ü. safhasında akut sol kalp yetersizliği gelişti. Kardiyojen şok, hipotansiyon ve periferik ve akciğer embolisi hiçbir olguda saptanmadı.

Tüm hastalar Y.B.Ü'nde kardiyak enzim ve rutin EKG evolusyonuna göre takip edildiler. Karaciğer fonksiyon testleri olarak her iki grupta geliş, 3., 5. günler, SK uygulananlarda ise ayrıca 1. gün, 1. ve 3. aylarda serum glutamil piruvik transaminaz (SGPT), gamma glutamil transpeptidaz (GGT), alkali fosfataz (AF) ve total bilirubin değerleri bakıldı. Çalışmamızda istatistiksel hesaplarda student t testi kullanıldı. P değeri 0.05'ten küçük olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

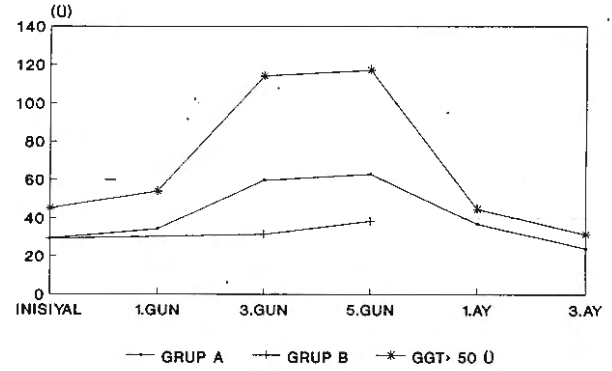
Grup A'da yaş ortalaması 49.7 ± 11.2 , B'de ise 55.1 ± 8.1 idi ($p > 0.05$). Grup A ve B'de Y.B.Ü'ne gelişti alınan SGPT, GGT, alkali fosfataz ve total bilirubin değerleri iki grup arasında anlamlı fark sergilemiyordu (Tablo 1).

SGPT Grup A'da infarktın 1. günü % 140'lık bir artışla 37 ± 22.4 'ten 90.2 ± 83.8 Ü'ye ulaştı ve 3. gün 64.5 ± 34 Ü ve 5. gün ise 97.7 ± 79.8 Ü'de seyretti. Bu değerler inisyale göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.005$, $p < 0.005$). İnfarktın 1. ayında ise SGPT inisyale değerlere geldi ve 3. ayda da normal seviyelerde seyretti. Grup B'de ise infarktın 3. ve 5. gününde bakılan SGPT değerleri başlangıca göre anlamlı farklılık sergilemedi. 3. ve 5. günlük değerler Grup A'da anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.05$, $p < 0.05$).

GGT Grup A'da 3. günde başlangıca göre anlamlı artış gösterip ($p < 0.025$) % 100 bir artışla 29.3 ± 17.4 'ten 59.8 ± 47.8 Ü'ye ulaştı. 5. gün ise 63 ± 55 Ü bulundu ($p < 0.005$). Birinci ayda normal değerlere

yaklaşmış olup, başlangıca göre anlamlı olarak daha yüksek seyretti ($p < 0.05$ 36.8 ± 21.8 Ü). Üçüncü ayda ise başlangıç değerlerine geldi (Şekil 1). Grup B'de 3. ve 5. günde bakılan GGT başlangıca göre anlamlı fark göstermezken Grup A'ya göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.025$, $p < 0.005$).

AF Grup A'da 3. gün 52.4 ± 12.7 , 2. gün ise 55.4 ± 13.2 'ye ulaştı. Bu değerler başlangıca göre anlamlı

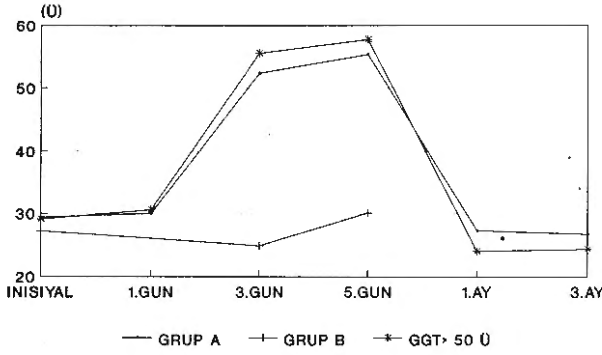


Şekil 1. Karaciğer enzim değerlerinin seyri (GGT). GGT>50: SK tedavisinden sonra GGT değeri 50 Ü'nin üzerinde çıkan Grup A'daki 12 olgunun ortalama GGT değerleri. GGT: gamma glutamyl transpeptidaz.

Tablo 1. Grup A ve B'de karaciğer enzimleri ve total bilirubin değerleri ve seyri

Kc. Enz & T. Bil.		Grup A (n: 28) * anlamlılık		Grup B (n: 10) * anlamlılık		2 grup arasında anlamlılık
SGPT (8-40 Ü)	İnisiyal	37.0 ± 22.4	A. B.	49.0 ± 28.7	A. B.	A. B.
	1. gün	90.2 ± 83.8	xxx			
	3. gün	64.5 ± 34.4	xxx	45.3 ± 23.8	A. B.	x
	5. gün	97.7 ± 79.8	xxx	52.1 ± 23.1	A. B.	x
	1. ay	32.2 ± 24.0	A. B.			
	3. ay	41.3 ± 22.0	A. B.			
GGT (11-51 Ü)	İnisiyal	29.3 ± 17.4	A. B.	29.0 ± 17.9	A. B.	A. B.
	1. gün	34.3 ± 27.5	A. B.			
	3. gün	59.8 ± 47.8	xx	31.4 ± 12.1	A. B.	xx
	5. gün	63.0 ± 55.0	xxx	38.3 ± 19.7	A. B.	xxx
	1. ay	36.8 ± 21.8	x			
	3. ay	24.0 ± 10.5	A. B.			
AF (20-48 Ü)	İnisiyal	29.4 ± 7.7	A. B.	27.2 ± 4.4	A. B.	A. B.
	1. gün	30.0 ± 10.2	A. B.			
	3. gün	52.4 ± 12.7	xxx	24.9 ± 5.0	A. B.	xx
	5. gün	55.4 ± 13.2	xxx	30.1 ± 7.1	A. B.	xxx
	1. ay	27.3 ± 9.4	A. B.			
	3. ay	26.7 ± 5.0	A. B.			
Total Bilirubin (< 1 mg)	İnisiyal	0.50 ± 0.20	A. B.	0.58 ± 0.48	A. B.	A. B.
	1. gün	0.50 ± 0.10	A. B.			
	3. gün	0.60 ± 0.20	A. B.	0.55 ± 0.20	A. B.	A. B.
	5. gün	0.58 ± 0.27	A. B.	0.53 ± 0.23	A. B.	A. B.
	1. ay	0.60 ± 0.17	A. B.			
	3. ay	0.50 ± 0.20	A. B.			

Kc. Enz. : karaciğer enzimleri, T. Bil.: total bilirubin, *: inisyale göre, SGPT: serum glutamik püruvik transaminaz, GGT: gamma glutamyl transpeptidaz, AF: alkali fosfataz, x: $p < 0.05$, xx: $p < 0.025$, xxx: $p < 0.005$, A. B. : anlamlı bulunmadı.



Şekil 2. Karaciğer enzim değerlerinin seyri (AF). GGT>50: SK tedavisinden sonra GGT değeri 50 Ü'nin üzerinde çıkan Grup A'daki 12 olgunun ortalama GGT değerleri. AF: alkali fosfataz, GGT: gamma glutamyl transpeptidaz.

Tablo 2. Grup 'da GGT> 50 ü olan hastaların enzim ve total bilirubin değerleri ve seyri

Kc. Enz & T. Bil.	Zaman	Değerler (n: 12)
SGPT (8-40 Ü)	İnisiyal	53.7 ± 25.1
	1. gün	108.6 ± 76
	3. gün	82.9 ± 35.7
	5. gün	111.3 ± 85.4
	1. ay	38.9 ± 29.8
	3. ay	42.7 ± 26
	GGT (11-51 Ü)	İnisiyal
1. gün		54.1 ± 40.4
3. gün		114 ± 41.8
5. gün		117.1 ± 65
1. ay		44.8 ± 12.6
3. ay		31.4 ± 10.5
AF (20-48 Ü)		İnisiyal
	1. gün	30.6 ± 12.8
	3. gün	55.6 ± 15.8
	5. gün	57.8 ± 16.8
	1. ay	24 ± 5.5
	3. ay	24.3 ± 5.2
	Total Bilirubin (< 1 mg)	İnisiyal
1. gün		0.57 ± 0.16
3. gün		0.82 ± 0.4
5. gün		0.7 ± 0.2
1. ay		0.65 ± 0.15
3. ay		0.6 ± 0.2

Kc: karaciğer, T. Bil.: total bilirubin, SGPT: serum glutamik piruvik transaminaz, GGT: gamma glutamyl transpeptidaz, AF: alkali fosfataz.

olarak yükseldi ($p < 0.005$, $p < 0.005$). 1. ve 3. ayda bakılan değerler ise başlangıç değerlerine yakın ve normal sınırlardaydı (Şekil 2). Grup B'de 3. ve 5. gün alkali fosfataz anlamlı değişiklik göstermedi ancak aynı dönemde Grup A'da saptanan değerler anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.025$, $p < 0.005$).

Total bilirubin değerleri Grup A ve B'de normal değerler içerisinde seyretmiş olup, aralarında ve baş-

langıç değerlerine göre anlamlı fark bulunamadı. Grup A'da 12 hastada AMİ'nin akut döneminde gamma GT değerleri normalin üstünde seyretti. Bu grupta aynı dönemde GPT ve alkali fosfataz değerleri de yüksekti. GPT bu hastalarda inisiyalde de yüksek bulundu. 1. ve 3. ayda hepsi birlikte normal değerlere indi (Tablo 2). Bu hastalarda total bilirubinler ise normal sınırlarda olmasına rağmen 3. günde başlangıca göre anlamlı olarak yükselmiş ($p < 0.05$) ancak 5. gün başlangıç değerlerine inmiştir.

TARTIŞMA

Streptokinaz'ın bilinen en sık yan etkileri kanamalar, geçici hipotansiyon, değişik allerjik reaksiyonlardır (1). Periferik arter tıkanmaları sonucu uzun süreli i.v. ve AMİ'de kısa süreli i.v. SK kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonlarında bazı bozuklukların olduğunu gösteren az sayıda çalışma mevcuttur (2,3,5). Bunlar ilacın kullanımından 3 gün sonra kolestatik ve hepatosellüler harabiyetin arttığını ve 2. aya doğru ise tamamen iyileştiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmaların hiçbirisinde sarılık saptamamışlar ancak literatür Mager ve ark. (4) AMİ sonrası 2 olguda sarılıkla seyreden karaciğer harabiyeti bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda karaciğer enzimleri SK'den sonra 3. gün arttı ve 1. ayda tamamen normale indi. Total bilirubin değerlerinde ise patolojik bir artış olmadı, sarılık ve karaciğer yetmezliği görülmedi. Grup A'da GGT>50 Ü olan 12 hastanın başlangıçta SGPT değerlerinin normalin üzerinde seyretmesi bu olgularda İV ve İM enjeksiyonların sıklığına bağlandı (7,8). Müteakiben GPT AMİ'nin 5. günü normalin iki katına ulaştı ve 1. ayda normal değerlere indi. İV SK'li hastalarda görülen nonikterik, reversibl hepatite benzer bu tablonun patofizyolojik mekanizması henüz tam bilinmemektedir. Literatürde bu tablodan şu 3 mekanizma sorumlu tutulmaktadır: Karaciğer mikrosirkülasyonunun ilacın etkisi ile ani değişmesi, trombolitik ajanın veya onun oluşturduğu proteolitik enzimlerin (plasmin ve plazmin aktivatörlerinin) hepatotoksitesi, immunolojik veya allerjik reaksiyonlar (4,5).

SK sonrası karaciğer enzimlerindeki bu erken dönemdeki artış, akut veya kronik karaciğer yetmezliğine neden olmamış, 1. ayın sonunda normal de-

ğerlere inmiştir. Ancak bilinen karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya kronik alkolizm gibi karaciğer harabiyetine neden olan durumlarda İV SK kullanımının kısıtlanması, uygulandığı hal-lerde ise karaciğer enzimlerinin yakından takip edilmesi kanımızca yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ohman EM, Chalaf RM: Thrombolytic therapy: Overview of clinical trials. *Coronary Artery Dis* 1:23, 1990
2. Schmidt E, Schmidt FW: Streptokinase-induced hepatic dysfunction. *Am J Gastroenterol* 79:328, 1984
3. Sallen MK, Efrusy ME, Kniaz JL, et al: Streptokinase-induced hepatic dysfunction. *Am J Gastroenterol* 78:523, 1983
4. Mager A, Birnbaum Y, Zilotikamien B, et al: Streptokinase-induced jaundice in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 121:1453, 1991
5. Preimark D, Lear R, Hot H, et al: Impaired hepatic function tests after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 67:535, 1991
6. ACC/AHA Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 82:683, 1990
7. Rosali SB: Enzyme tests in disease of the liver and hepatobiliary tract. JH Wilkinon (Ed). *The Priciple and Practice of Diagnostic Enzymology*. Chicago, Year Book Med. Publ. p. 303, 1976
8. Podolsky DK, Isselbacher KJ: Diagnostic procedures in liver disease. Braunwald E, Isselbecher KJ, Petersdorf RG, et al (Ed). *Harrison's Principal of Internal Medicine*. New York, Mc Graw Hill Book Comp., p. 1315, 1987