

Streptokinazın Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi*

THE EFFECT OF STREPTOKINASE ON RENAL FUNCTIONS

Sibel ENAR*, Levent SARAÇ**, Yüksel AĞCA**, Nuri ÇAĞLAR*, Oral PEKTAŞ*

* Uzm.Dr.Koşuyolu Kalb ve Araştırma Hastanesi,
** Dr.Koşuyolu Kalb ve Araştırma Hastanesi,
*** Prof.Dr.Koşuyolu Kalb ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

ÖZET

Streptokinaz (SK) akut miyokard infarktüsünde (AMİ) en sık kullanılan trombolitik ajandır. SK kullanılan hastalarda geçici bir proteinüri ile birlikte kreatinin klirensinde azalma saptanmıştır. Bu bulgu SK'nın renal fonksiyonlar üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir. Ancak daha evvel yapılan çalışmalarda renal fonksiyonlar üzerindeki bu etkinin takibi incelenmemiştir. Bu çalışma kliniğimize AMİ ile yatan 33 erkek, 6 kadın 39 hastada yapılmıştır. Yirmidört hastaya SK uygulanmış (Grup A), 15 hastaya (Grup B, kontrol grubu) ise çeşitli nedenlerle SK uygulanmamıştır. Tüm hastalarda renal fonksiyonların normal olmasına dikkat edilmiş ve çalışmada SK'nın renal fonksiyonlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Hastalarda ilk 24 saat içinde üre, kreatinin, kreatinin klirensi ve idrarda proteinüri değerlerine bakılarak, aynı incelemeler 7.gün ve Tayda tekrarlanmıştır. Proteinüri Grup A'da ilk 24 saatte 8 (%33), 7.günde 3 (%12.5), tayda 2 (%8) olguda, Grup B'de ise yalnızca 1 (%6.7) olguda saptanmıştır. İlk 24 saatteki proteinüri oranı Grup A'da anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0.05$). Kreatinin klirensi ortalama değeri Grup A'da 1.gün 62.5 ± 32.9 , 7.gün 67.3 ± 2.3 , Tayda 77.6 ± 20 ml/dak; Grup B ise 1.gün 79.2 ± 28.5 , 7.gün 79.8 ± 19.2 ve Tayda 79.5 ± 17.7 ml/dak bulunmuştur. Üre, kreatinin ve ürikasid 1., 7.gün ve 1.ay değerleri ise her iki grupta anlamlı farklılık göstermemiştir.

Sonuç olarak AMİ'li hastalarda SK'nın proteinürinin geçici renal fonksiyon bozukluğu sebebi olabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Streptokinaz, Proteinüri, Kreatinin klirensi

T Klin Kardiyoloji 1996, 9:153-156

Akut miyokard infarktüsünde (AMİ) gözlenebilen non-spesifik bulgulardan biri de geçici mikroalbüminüridir (1). Son yıllarda AMİ'de trombolitik tedavi alan hastaların hiç de azımsanmayacak bir kısmında klinik belirgin proteinüri geliştiği saptanmıştır (2-5). İşte bu noktada,

Geliş Tarihi: 24.04.1996

Yazışma Adresi: Dr.Sibel ENAR
Selamiçeşme Bağdat Cad. 187/7
81030 İSTANBUL

*Çalışma X. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde (1995) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

T Klin J Cardiol 1996, 9

SUMMARY

Streptokinase (SK) is the most common thrombolytic agent used in acute myocardial infarction (AMI). Transient proteinuria together with a decrease in creatinin a clearance is seen in patients to whom SK is applied. This finding shows that SK has an effect on renal functions. Thirty-nine patients (33 male, 6 female) with AMI were included in the study. SK was applied to 24 patients (Group A); 15 patients (Group B, control group) didn't receive thrombolytic therapy because of various reasons. All of these patients had normal renal functions, and we evaluated the effect of SK on renal functions. Blood urea, creatinine, uric acid, creatinine clearance and urinary protein were measured in the first 24 hour. The measurements were repeated at the first week and the first month. In Group A, 8 patients (33%) had proteinuria on the first day, 3 patients (12.5%) at the first week and 2 patients (8%) at the first month. On the other hand, in Group B there was only one patient with proteinuria on the first day. Proteinuria on the first day was statistically significant between the two groups ($p<0.05$). Creatinine clearance was 62.5 ± 32.9 ml/min on the first day, 67.3 ± 25.3 ml/min on the 7th day, 77.6 ± 20 ml/min on the first month in Group A; 79.2 ± 28.5 ml/min on the first day, 79.8 ± 19.2 ml/min on the 7th day, 79.5 ± 17.7 ml/min on the first month in Group B. The difference was not statistically significant. Urea, creatinine and uric acid values did not show any significant difference between the two groups on the first, 7th days or the first month.

As a result, SK may cause a temporary renal function dysfunction whose manifestation is proteinuria.

Key Words: Streptokinase, Proteinuria, Creatinine clearance

T Klin J Cardiol 1996, 9:153-156

gelişen proteinürinin fizyopatolojisindeki etkenin AMİ'den mi, yoksa trombolitik tedaviden mi kaynaklandığı merak konusu haline gelmiştir.

Gerek etkinliği, gerekse ucuzluğu bakımından ülkemizde ve dünyada en yoğun kullanılan trombolitik ajan streptokinazdır (SK). Streptokinaz özellikle C grubu fi hemolitik streptokinazlardan üretilmektedir; Bazen A, D ve E gruplarından da üretildiği olmaktadır (4). Yabancı protein olması özelliği onu doku plasminojen aktivatörü, ürokinaz gibi trombolitik ajanlara kıyasla daha antijenik kılmaktadır (4). SK'nın efektif doz ayarının yapılması için yapılan çalışmalarda, toplumun önemli bir kesiminin SK'a

karşı antikorları olduğu gösterilmiştir (2-4,6,7). Bu bakımdan büyük çalışma gruplarında SK uygulamasından sonra %1.7 ile %18 arasında değişen oranlarda allerjik reaksiyonlar saptanmıştır (4,7,8). Bu allerjik reaksiyonlar: anafilaksi, serum hastalığı veya gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları şeklinde olmaktadır. Keza bu özelliğinden dolayı tedaviden 3. gün ile 6.ay arasında tedavinin tekrarı sakıncalıdır (2,4,7).

Literatürde AMİ'de SK'nın renal fonksiyonlar üzerindeki immünopatogenezini irdeleyen yayınlar fazla değildir. Yapılan çalışmalarda SK uygulanan hastalarda geçici bir proteinüri saptanmıştır (2-5,7). Bu proteinüri erken başlayıp 3.güne doğru azalmaktadır (2-4). Proteinüri ile SK'ya karşı antikor titrelerindeki düşüş ve böbrek glomerüllerinde SK-antikor immün kompleksi depolanması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak proteinürinin birinci haftanın sonunda tamamen kaybolmadığı gözlenmiştir. Daha çok erken dönem proteinüriyi araştıran diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmanın amacı trombolitik tedavi yapılan hastaların AMİ'den sonra 1 ay süre ile takip edilerek SK'nın renal fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmaktır.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma Ocak-Haziran 1995 tarihleri arasında Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü Yoğun Bakım Ünitesi'nde AMİ tanısı ile yatan 33 erkek, 6 kadın 39 hastada yapılmıştır. AMİ tanısı yarım saatten fazla süren tipik şiddetli göğüs ağrısı; elektrokardiogramda en az iki standart derivasyonda 1 mm, göğüs derivasyonlarında 2 mm ST segment elevasyonu olması; enzim yükselmesi kriterlerinden en az ikisinin olması ile konulmuştur. Çalışmaya alınma kriterleri olarak hastalarda: 1) Ağrının ilk 12 saati içinde müracaat eden AMİ olması, 2) 30 ile 70 yaş grubu arasında olması, 3) Trombolitik tedavi uygulanması için kontrendikasyon bulunmaması, 4) Bilinen böbrek hastalığının olmaması ve hospitalizasyon sırasında anlamlı böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmaması özellikleri aranmıştır. Tüm hastalarda trombolitik tedavi uygulama endikasyonu mevcut iken, 24 hastaya (Grup A) trombolitik tedavi uygulanmış, 15 hastada (Grup B) ekonomik koşullar nedeniyle trombolitik tedavi uygulanamamıştır. Trombolitik tedavinin uygulanmadığı hastalar, trombolitik tedavi uygulanan hastaların kontrol grubunu oluşturmuştur. A grubundaki tüm hastalara 1.5 milyon ünite SK bir saatlik perfüzyon şeklinde verilmiştir. Her iki grupta da hastalarda ilk 24 saat içinde üre, kreatinin, ürik asit, kreatinin klirensi, idrarda proteinüriye (dipstick ve esbach yöntemi ile) bakılmış, tüm değerler 7.gün ve Layda tekrarlanmıştır.

BULGULAR

Grup A ve B'deki hastaların yaş, cinsiyet, infarktüs lokalizasyonu ve böbrek fonksiyonlarına etkisi muhtemel hipertansiyon ve diabetes mellitus hastalıkları oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. 19 erkek, 5 kadın olan Grup A'da yaş ortalaması 54.4±11.3 idi; 9 hastada hipertansiyon, 3 hastada diabetes mellitus mevcuttu. AMİ lokalizasyonu 10 hastada anterior, 12 hastada inferior, 2 has-

Tablo 1. Her iki gruptaki hastaların özellikleri

Özellikler	Grup A A (SK+) n:24	Grup B (SK-) n:15	p değeri
Yaş ort.	54.3±11.3	53.9±11.4	AD
Kadın/Erkek	5/19	1/14	AD
Anterior Mİ	10	6	AD
Inferior Mİ	12	5	AD
Non Q Mİ	0	2	AD
Hipertansiyon	9	7	AD
Diabet	3	3	AD

Tablo 2. Grup A ve Grup B'de 1,7.gün ve 1.ay üre, kreatinin ve ürik asit değerleri

Değerler	Grup A (n:24)	Grup B (n:15)	p değeri
Üre (mg/ml)			
1.gün	36.7±11	38.8±13.9	AD
7.gün	40.6±13.2	43±13.2	AD
1.ay	40.1±15.6	43.9±13.2	AD
Kreatinin (mg/ml)			
1.gün	0.89±0.18	0.85±0.2	AD
7.gün	0.85±0.14	0.89±0.15	AD
Lay	0.88±0.1	0.89±0.15	AD
Ürik asit (mg/ml)			
1.gün	3.7±2.26	3.95±2	AD
7.gün	5.15±2.17	5.58±1.56	AD
Lay	5.46±0.67	5.58±1.56	AD

AD: Anlamlı değil

tada lateral olarak yerleşim göstermişti. 14 erkek, 1 kadından oluşan Grup B'de ise, yaş ortalaması 53.9±14.4 idi; 7 hastada hipertansiyon, 3 hastada diabetes mellitus mevcuttu; AMİ 6 hastada anterior, 5 hastada inferior, 2 hastada anterior-inferior, 2 hastada ise non Q wave olarak lokalize idi. Görüldüğü gibi her iki grubun bu özellikleri arasında anlamlı farklılık bulunmamış ve gruplar homojen olarak kabul edilmiştir. Ayrıca Grup A'daki hastalarda SK'a bağlı diğer allerjik reaksiyonlara ve bel ağrısına rastlanmamıştır.

Hastaların 1. gün, 7. gün ve 1. ayda yapılan kanda üre, kreatinin ve ürik asit seviyeleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu özelliklerde de her üç zaman dilimi içinde, her iki grup arasında farklılık göstermemiştir.

Her iki gruptaki hastaların, 1. gün, 7. gün ve 1. ayda yapılan kreatinin klirensleri ve proteinürileri Tablo 3'de gösterilmiştir. Kreatinin klirensi Grup A'da ilk 7 gün boyunca normal değerlerin altında bulunmuştur. Birinci gün ortalama değeri 62.5±32.9 ml/dak ve 7. gün ortalama değeri 67.3±25.3 ml/dak iken; 1. ayda bu değer önemli yükselme göstermiş ve %15 artışla 77.6±20 ml/dak olmuştur. Ancak bu artış başlangıca göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.1). Grup B ortalama kreatinin klirensi değerleri ise 1. gün 79.2±28.5, 7. gün 79.8±19.2 ve 1. ayda 79.5±17.7 ml/dak'dır. Birinci gün değerler Grup A'da %18 daha düşük bulunmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel fark göstermemiştir. 7. gün değerleri ise her iki grupta benzerdi. Proteinüri ise ilk 24 saatte Grup A'da 8 hastada %33 oranında, Grup B'de

Tablo 3. Grup A ve Grup B'de 1.7.gün ve 1.ay proteinüri ve kreatinin klirensi değerleri

Değerler	Grup A (n:24)	Grup B (n:15)	P değeri
Kreatinin klirensi (ml/dak)			
1.gün	67.5±32	79.2±28.5	AD
7.gün	67.3±25	79.8±19.2	AD
Lay	77.6±20	79.5±17.7	AD
Proteinüri (olgu sayısı)			
1.gün	8(%33)	1(%6.7)	<0.05
7.gün	3(%12.5)	0	AD
Lay	2(%8)	0	AD

ise 1 olguda %6.7 oranında görülmüştür. Her iki grup arasında ilk 24 saatteki proteinüride anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). Grup A'daki 8 proteinüri hastanın 6'sında eser (<0.3 gr/lit), 2'sinde ise manifest (ortalama 0.36 gr/lit) proteinüri saptanmıştır, ilk 24 saatte trombolitik tedavi uygulanan hastalarda görülen proteinüri oranı giderek azalma göstermiş ve Grup A'da 7. günde 3(%12.5) eser (Ort. 0.2 gr/lit), 1. ayda ise 2(%8) eser (Ort. 0.12 gr/lit) proteinüri olgusuna rastlanmıştır. Grup B'de ise aynı devrelerde proteinüri olgusu görülmemiştir.

TARTIŞMA

SK etkinliği ve diğer trombolitik ajanlara kıyasla ekonomik oluşu göz önüne alındığında, ülkemizde ve tüm dünyada en sık kullanılan trombolitik ajandır. SK'ya bağlı renal komplikasyonlara nadir de olsa literatürde rastlanmaktadır. Murray ve ark. 1986'da glomerülonefritin (9); Plck ve ark. (10) 1983'de ve Kalra ve ark. (11) 1991'de akut böbrek yetersizliğinin streptokinazlı olgular da daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu yayınların yanı sıra büyük trombolitik tedavi çalışma gruplarında, belirgin böbrek hastalıkları anlamlı tedavi komplikasyonu olarak gözlenmemiştir (4,8). Daha sonra yapılan araştırmalarda SK uygulanan hastalarda belirgin oranda, ilk 24 saatte ortaya çıkan ve takiben azalan proteinürinin geliştiği gösterilmiştir (2-5).

Erken dönem proteinüriyi araştıran bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda, SK yapılan hastaların proteinürileri ve diğer böbrek fonksiyonları 1 ay süre ile takip edilmiştir. Önceden bilinen böbrek hastalığı olmayan, 30-70 yaş arasındaki SK yapılan 24 hastadan oluşan Grup A ve çeşitli nedenlerle SK yapılamayan 15 hastadan oluşan Grup B'de hastaların yaş, cinsiyet ve infarktüs lokalizasyonları arasında farklılık görülmemiştir. Aynı şekilde böbrek fonksiyonlarında muhtemel etkisi olabilecek hastalıklardan hipertansiyon ve diabetes mellituslu olgu oranları da gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Bu şekilde homojen olan iki grubun 1. ve 7. günler ve 1. ay yapılan üre, kreatinin ve ürik asit seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Asemptomatik proteinüri ise SK kullanılan hastalarda belirgin olarak daha fazla görülmüştür. Grup A'da ilk 24 saatte 8(%33), 7. günde 3(%12.5), 1. ayda 2(%8) olguda görülen proteinüri Grup B'de ise yalnızca 1. günde 1(%6.7) olguda görülen proteinüri Grup B'de ise yalnızca 1. günde saptan

tanan olguların ikisi dışında diğer tüm proteinüri olguları eser miktarda (<0.3 gr/lit) bulunmuştur. İlk 24 saatteki proteinüri oranı Grup A'da anlamlı olarak fazla bulunmuştur (p<0.05). Birinci haftanın sonunda gerek proteinüri saptanan hastaların sayısında, gerekse eser proteinüri miktarında düşüş gözlenmiştir. Birinci ayın sonunda da aynı hastalarda, proteinüri oranı ve miktarı düşüş göstermeye devam etmiştir. Kreatinin klirensi ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, SK uygulanan hastalarda 1. ve 7. günler daha düşük bulunmuş; 1. ayda inisiyale göre %15'lik bir artış göstererek normal değerlere yaklaşmış, her iki grup arasındaki fark ortadan kalkmıştır. Başlangıca göre %15'lik bir artış göstermesi istatistiksel anlamlılık gösterse de, p=0.1 olmasının nedeni ise olgu sayısının azlığına bağlanabilir. AMİ sonrası sol ventrikül yetersizliği veya aritmi gibi nedenlere bağlı düşük böbrek perfüzyonu veya akut faz reaksiyonu etken olarak düşünülebilirse de; grupların homojen yapıda olması, proteinürinin çabuk başlayıp hızla gerilemesi, proteinüri derecesinin akut faz cevabından daha fazla olması ve özellikle de proteinürinin SK uygulanan grupta belirgin olarak fazla görülmesi proteinüri patogenezinin SK'yı sorumlu tutmaktadır.

Lynch ve ark. (5) 1993'de SK uygulanan hastalarda ilk 24 saatte proteinüri gözlendiğini, ancak 6. günde idrardaki protein miktarının azaldığını, aynı zamanda bu hastaların kreatinin klirensinin de düşük olduğunu bildirmişlerdir. Proteinürinin SK'ya bağlı subklinik bir reaksiyon olduğunu ve bazı hastalarda diğer trombolitik ajanların kullanımı sonrası görülmeyen bel ağrılarını izah edebileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı araştırmacıların 1994 ve 95 yıllarında yayınlanan çalışmalarında (2,3) ise üre ve kreatinin değerlerinde değişim olmaksızın SK sonrası %82 oranında belirgin proteinüri tesbit edildiği ve 3. günden itibaren hem protein miktarının hem de proteinüri görülen hasta sayısının azaldığı belirtilmektedir, idrar elektroforezinde albumin içeren büyük moleküler ağırlıklı protein tesbit edilmiş olup, proteinürinin glomerüler kaynaklı olduğu anlaşılmıştır (3).

Toplumda streptokinaza karşı düşük titrede antikor bulunma oranı yüksektir. 1991-1995 arası yapılan araştırmalarda bu oran %75-87 arasında tesbit edilmiştir (2,4,7). Anti-SK antikorları IgG ve IgG1 cinsinden olmakta ve ilk 24 saatte kandaki seviyesinde hızlı bir düşüş göstermektedir (2,4). Dört ile beşinci günlerde tekrar yükselmeye başlayan antikor seviyesi 14. günde zirve yapmakta ve takiben 1. yıla kadar daha düşük bir ivme ile azalma göstermektedir (4). Dört ile beşinci günlerde yükselen antikorların IgG cinsinden olup, IgM'leri kapsaması, immün cevabın primer olmayıp, sekonder olduğunu göstermektedir (4,7). AMİ sonrası anti-SK antikor profilinin ilk 24 saattindeki azalma nedeni SK tedavisinden sonra direkt dolaşımda bulunan antikorların antijen-antikor immün kompleksine bağlı olarak kaybolmalarıdır (2,4,12). Bu komplekslerden bazıları glomerüle çöküp endotel hasarı ile birlikte proteinüriye sebep olabilirler. Bu nedenle de proteinüri SK'nın böbrekler üzerindeki direkt etkisine bağlı olmaktadır. Proteinürinin iyileşmesi immün komplekslerin fagositoz ile temizlenme sürecine bağlıdır (2). SK veril-meyenlerde proteinürinin

yok denecek kadar az gözlenmesi, SK'ın proteinüri ile ilişkisini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda da SK yapılan hastalarda erken dönemde belirgin olarak fazla bulunan, asemptomatik, eser proteinüri diğer müelliflerin sonuçları ile uyum göstermektedir. Proteinüri oran ve miktarının 1. ayda giderek azalmış olarak bulunması, bunun daha çok, geçici bir olgu olduğunu düşündürmektedir. Kreatinin klirensi ise anlamlı olmamakla beraber SK hastalarında ilk 1 haftada düşük seyredip 1. ayda normal sınırlara erişmesi diğer çalışmalarla uyum göstermemektedir. Esasen 1 ile 7. gün arasındaki kreatinin klirensi değerlerini irdeleyen ve her iki grupta (SK+, SK-) normal değerler veya her iki grupta düşük değerler bulan diğer çalışmalarda birbirleriyle pek uyum göstermemektedirler (2,3).

Sonuç olarak, trombolitik ajan olarak kullanılan SK'nın geçici, subklinik, proteinüri ve başlangıçta her ne kadar çalışmamızda istatistiksel anlam bulunmasada ($p=0.1$), kreatinin klirensinde azalma ile seyreden bir selim böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- Gosling P, Hughes EA, Reynolds TM, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12:508-13.
- Lynch M, Hoffmann NV, Aroney CN. Thrombolytic treatment and proteinuria. *Br Heart J* 1995; 73:354-7.
- Lynch M, Pentecost ML, Littler WA, Stockley RA. Overt and subclinical reactions to streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74:849-52.
- Lynch M, Littler WA, Pentecost ML, Stockley RA. Immunglobulin response to intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1991; 66:139-42.
- Lynch M, Pentecost ML, Littler WA, Stockley RA. Proteinuria with streptokinase (Letter). *Lancet* 1993; 341:1024.
- James DC. Anti-streptokinase levels in various hospital patient groups. *Postgrad Med J* 1973 Aug; Suppl:26-9.
- Battershill PE, Benfield P, Goa KL. Streptokinase. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in acute myocardial infarction in older patients. *Drug & Aging* 1994; 4:63-86.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2:349-60.
- Murray N, Lyons J, Chappell M. Crescentic glomerulonephritis: a possible complication of streptokinase treatment for myocardial infarction. *Br Heart J* 1986; 56:483-5.
- Pick RA, Joswing BC, Cheung AK, Cohen IM. Acute renal failure following repeated streptokinase therapy for pulmonary embolism. *Western J of Med* 1983; 138:878-80.
- Kalra PA, Coady AM, Iqbal A, et al. Acute tubular necrosis induced by coronary thrombolytic therapy. *Postgraduate Medicine* 1991; 61.
- Jalihal S, Morris GK. Antistreptokinase titres after intravenous streptokinase. *Lancet* 1990; 335:184-5.