

# Deneysel Süperior Mezenterik Arter Trombozunda Mini Doz İntraarteryel Streptokinaz Kullanımının Etkileri

## The Effect of Minimal Dose of Intraarterial Streptokinase in Experimental Superior Mesenteric Artery Thrombosis

Dr. Gürkan YETKİN, Dr. Burçak KABAOĞLU\*,  
Dr. Mehmet MİHMANLI, Dr. Adnan İŞGÖR, Dr. Gülen DOĞUSOY

**ÖZET:** Bu çalışmada, 14 adet Wistar-Albino sıçan kullanılarak, superior mezenterik arterde (SMA) oluşturulan trombozda, intraarteryel mini doz streptokinazın etkileri araştırıldı.

SMA'da tromboz oluşturulup, intraarteryel serum fizyolojik verildikten 24 saat sonra ince barsak rezeksiyonu yapılan kontrol grubundaki deneklerin tamamında (%100) barsak duvarında nekroz saptandı. Nekroz; iki denekte hafif, bir denekte orta, diğer dört denekte ise ağır derecede idi.

SMA'da tromboz oluşturulduktan sonra, intraarteryel mini doz streptokinaz uygulanan ve 24 saat sonra ince barsak rezeksiyonu yapılan, çalışma grubundaki deneklerde ise 4'ünde (%57.1) nekroz, 3'ünde (%42.9) barsak duvarında hiperemi saptandı. Nekroz iki denekte hafif, iki denekte ise ağır derecede idi.

Sonuç olarak, intraarteryel mini doz streptokinaz kullanımının, sıçanda SMA trombozu üzerine etkili olduğu, nekrozun oluşmasını ve gelişmesini azalttığı kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Streptokinaz, İskemi, Nekroz

**SUMMARY:** This study was aimed to assess the effect of intraarterial streptokinase in reversing the effect of SMA thrombosis induced experimentally in Wistar-Albino rats.

SMA thrombosis was induced surgically in 14 Wistar-Albino rats, then these were separated in two groups consisting of 7 rats each. The control group was perfused with saline through to SMA and the study group with streptokinase. After 24 hours, the small intestine segments affected were evaluated for necrosis histopathologically. In the first group, necrosis was seen in all 7 specimens (100%) (2 light, 1 moderate, 4 heavy necrosis). In the second group,

YAZIŞMA ADRESİ: Dr. Gürkan YETKİN  
Zuhuratbaba Mah. Hüdaverdi Cad. No:19/17  
Bakırköy, İSTANBUL

Şişli Etfal Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği,  
\* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı,  
İSTANBUL

where minimale dose streptokinase was used instead of saline, necrosis was observed in only 4 of 7 specimens (57.1%) (2 light and 2 heavy necrosis).

In conclusion, minimal dose streptokinase, given intraarterially in SMA thrombosis induced experimentally in Wistar-Albino rats, was found to be effective in reversing the effects of thrombosis as assessed by the degree of necrosis.

**Key Words:** Streptokinase, Ischemia, Necrosis

Gittikçe gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine karşın akut mezenterik iskemi %70-90'lara varan yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir.<sup>1,2,3</sup> Mortalite ve morbiditenin bu kadar yüksek olmasının sebebi, tanıdaki gecikme nedeniyle mezenterik kan akımının sağlanamaması ve geniş barsak rezeksiyonlarının yapılmasıdır.<sup>4</sup>

Akut mezenterik iskemide, geniş barsak rezeksiyonlarını azaltacak, morbidite ve mortaliteyi düşürecek yöntemler ortaya atılmıştır. Bunlardan biri de intraarteryel olarak trombolitik ajanların kullanımınıdır.<sup>5,6,7</sup>

Bu düşünceler ışığında, sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada, superior mezenterik arterde (SMA) oluşturulan tromboz sonrasında SMA'dan intraarteryel olarak verilen mini doz streptokinazın etkileri araştırıldı.



## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Deneysel ve Tıbbi Araştırma Merkezi (DETAM) ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada 14 adet Wistar-Albino tipi, ortalama 200 gr. ağırlığında erkek sıçan kullanıldı. Yedişer denekten oluşan kontrol ve çalışma grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu. Deney öncesi denekler standart yem ve su ile beslendiler ve ameliyattan 12 saat önce aç bırakıldılar.

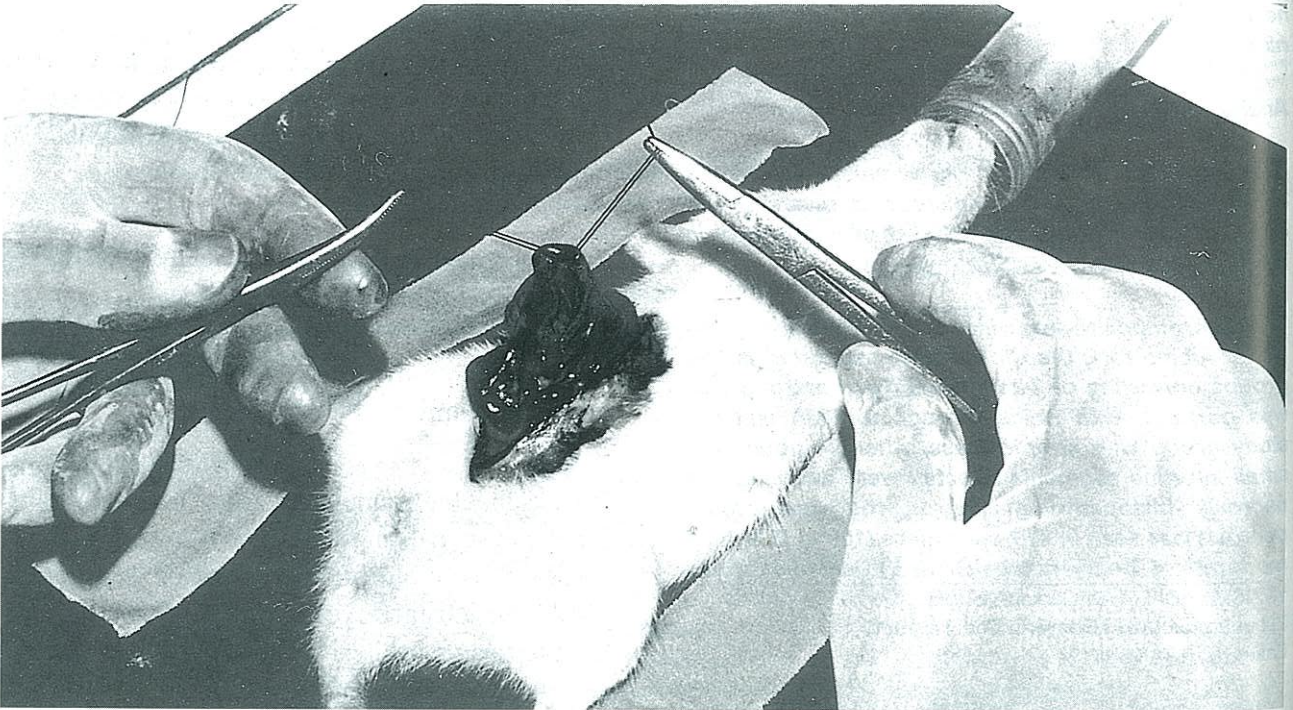
**Kontrol grubu:** (7 sıçan) Her denek eter inhalasyon anestezisi ile uyutuldu. Steril koşullarda orta hattan yaklaşık 4 cm.'lik vertikal insizyonla karına girildi. Karın içi organlar özellikle intestinal sistem değerlendirilip patoloji saptanmaması üzerine, sağ kolik arter ve proksimalden gelen jejunal arterler 5/0 ipekle bağlandı. Daha sonra SMA, sağ kolik arterin hemen distalinden 3/0 ipekle askıya alındı ve 45 dakika beklendi (Resim 1). Bu süre sonunda, SMA içinde staz sonucu trombüs olduğu gözlemlendi (Resim 2). Askıya alınan arter serbest bırakıldı ve 30 dakika beklendi. Oklüzyon proksimalinden 24 gauge intrakret ile SMA kanüle edildi. İntraarteryel olarak 0.03 cc. serum fizyolojik verildi. Kanül çı-

karıldıktan sonra, kanama kontrolünü takiben karın tek tabaka üzerinden kapatıldı.

**Çalışma grubu:** (7 sıçan) Bu grupta anestezi ve laparotomi önceki gruptaki gibi uygulandı. Aynı şekilde SMA içinde trombüs oluşturulduktan 30 dakika sonra oklüzyon proksimalinden intraarteryel olarak 3000 ünite 0.03 cc. streptokinaz verildi. Kanül çıkarıldıktan sonra kanama kontrolünü takiben karın tek tabaka üzerinden kapatıldı.

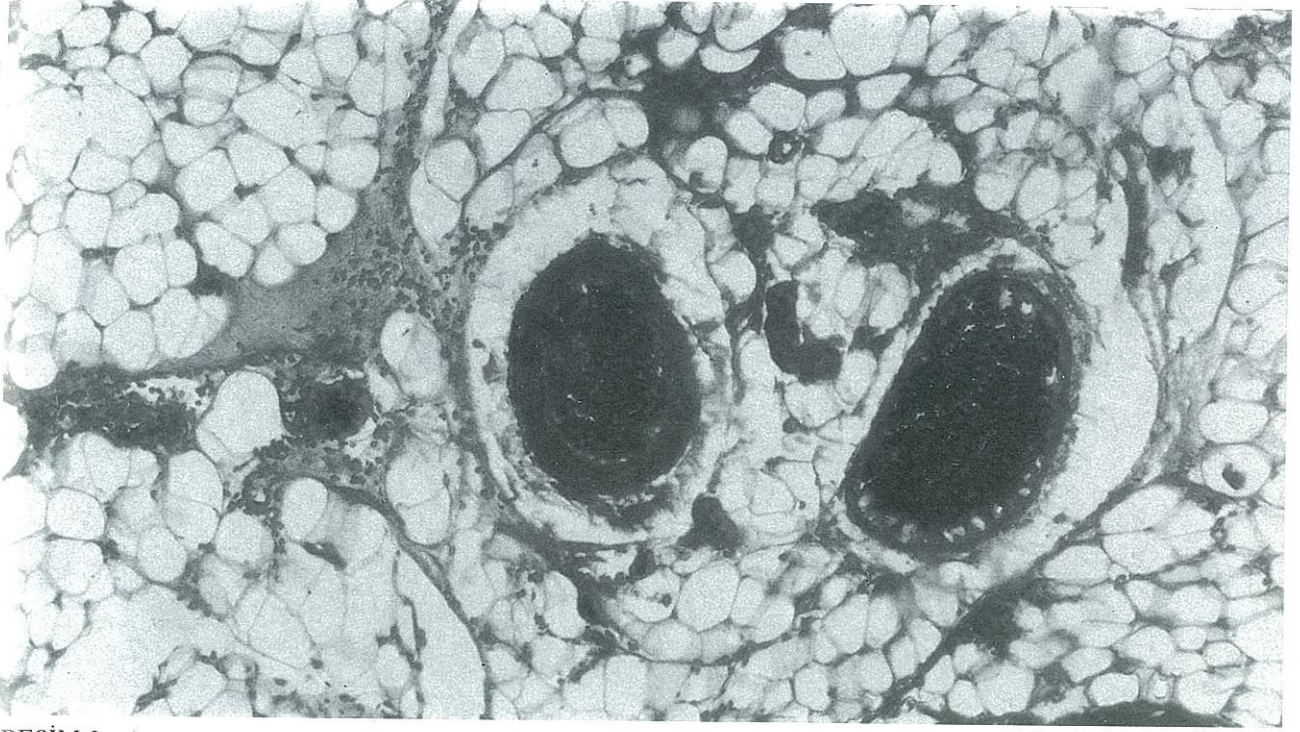
Her iki grupta da denekler 24 saat süreyle, standart sıçan yemi ve su ile beslenip, standart ısı, nem ve ışık koşullarında yaşatıldı. 24 saat sonunda deneklere steril koşullar altında eski insizyon hatlarından relaparotomi yapıldı. Makroskopik bulgular değerlendirildi. Her iki grup deneklerin bağlanan kollateral damarlar arasında kalan ince barsakları rezeke edildikten sonra, denekler sakrifiye edildiler. Rezeksiyon materyallerinin makroskopik olarak en ileri derecede nekroz gösteren bölümünden preparatlar hazırlandı. Hematoksilen-Eosin ile boyamayı takiben ışık mikroskopunda histopatolojik incelemeleri yapıldı. Preparatlar nekroz derinliği ve nekroz genişliği açısından değerlendirildi ve derecelendirildi.

**Nekroz derinliği açısından:** Sadece hiperemi, viluslar tepesinde fokal nekroz ve hafif hiperemi (+), mukozanın 1/2 derinliğine kadar olan



RESİM 1: Denekte askıya alınmış arteria mezenterika superior





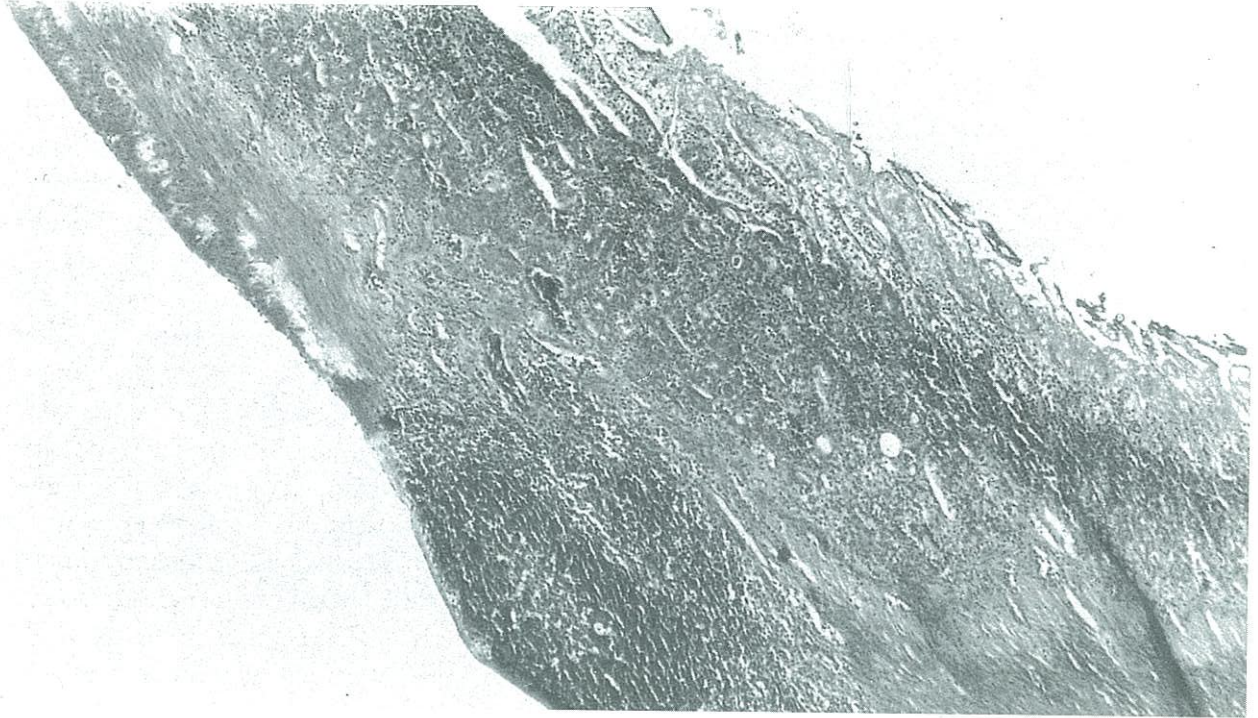
RESİM 2: Arter yapısı içinde trombüs kesiti HEx80

fokal nekroz ve hiperemi (++) , mukozanın 3/4 derinliğine kadar olan nekroz ve hiperemi (+++), mukozada ve submukozada hemorajik infarkt ve iltihabi hücre infiltrasyonu, serozada kanamada (++++ ) olarak derecelendirildi.

**Nekroz genişliği açısından:** Sadece hiperemi, 0.3-4 villus genişliğindeki nekroz alanı (+), 6-10

villus genişliğindeki nekroz alanı (++) , 10-15 villus genişliğindeki nekroz alanı (+++) ve makroskopik olarak 0.5-0.6 cm'lik alandaki nekroz da (++++ ) olarak derecelendirildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde student-t testi kullanıldı.



RESİM 3: SMA trombozunda intraarteryel serum fizyolojik verilen grupta en hafif patolojik görünüm (HEx32)



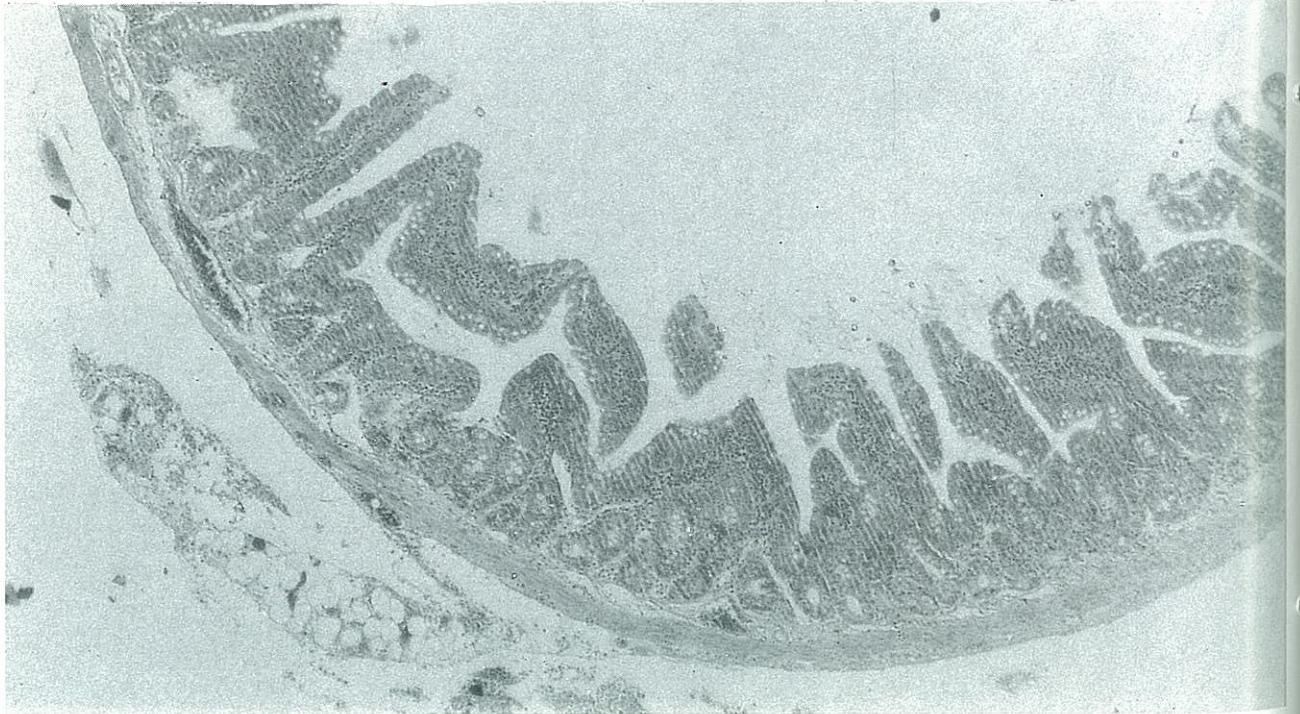


RESİM 4: SMA trombozunda intraarteryel serum fizyolojik verilen grupta en ağır nekroz görünümü (HEEx32)

## BULGULAR

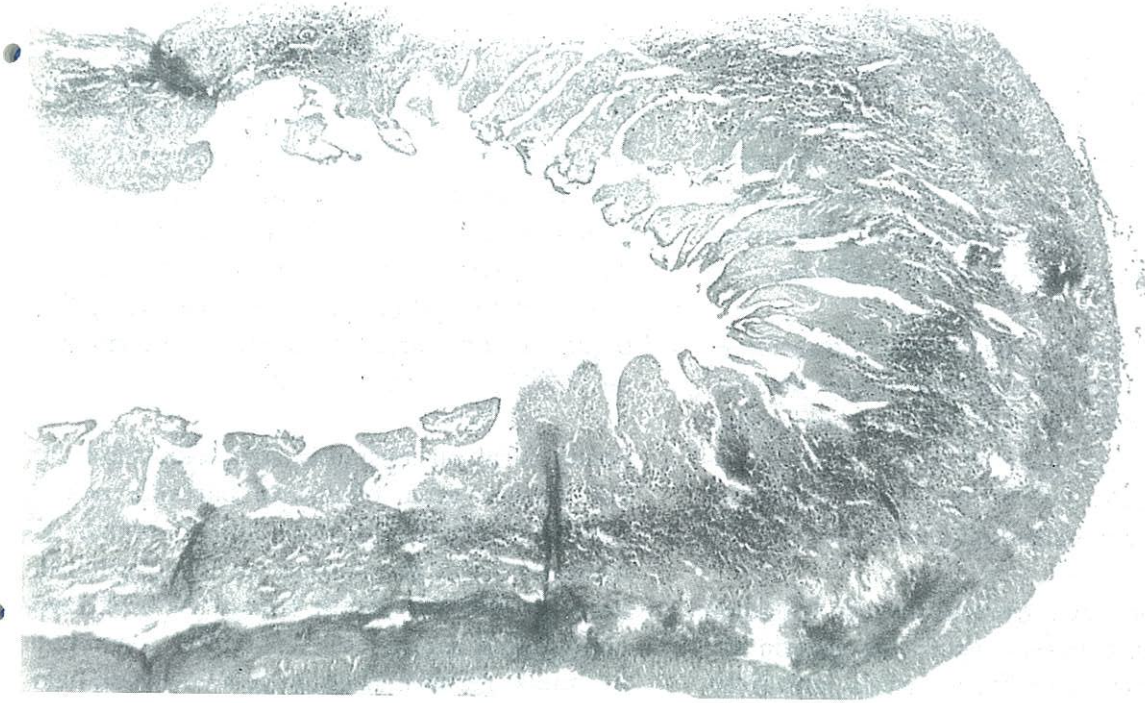
**Kontrol grubu:** Yirmidört saat sonra deneklerin relaparotomilerin de makroskopik olarak, bağlanan iki kollateral arter arasında kalan barsak segmentleri siyanotik ve visceral periton da parlaklığını yitirmiş idi. Dört denekte intraabdo-

minal serösanginöz sıvı ve kanlanan ve kanlanmayan segmentler arasında demarkasyon hattı gözlemlendi. Rezeksiyon materyallerinin histopatolojik incelemesinde tüm deneklerde (%100) ince barsak duvarında nekroz mevcuttu. Nekroz derinliğine göre iki denek (+++), iki denek (+++), bir denek (++) , iki denek (+) olarak görüldü. Nekroz genişliğine göre de bir denek



RESİM 5: SMA trombozunda intraarteryel streptokinaz verilen grupta en hafif patolojik görünüm (HEEx32)





RESİM 6: SMA trombozunda intraarteriyel streptokinaz verilen grupta en ağır patolojik görünüm kesiti (IIIEx32)

(++++), üç denek (+++), iki denek (++) , bir denek ise (+) olarak değerlendirildi. Nekroz bütün olarak değerlendirildiğinde ise, iki denekte hafif (Resim 3), bir denekte orta, dört denekte ağır olarak yorumlandı (Resim 4).

**Çalışma grubu:** 24 saat sonunda yapılan relaparotomilerinde; iki denekte (%28.6) bağlanan kollateraller arasında kalan segmentlerde ileri derecede siyanotik görünüm, karın içinde serösanginöz sıvı ve kanlanan ve kanlanmayan segmentler arasında demarkasyon hattı mevcuttu. Üç denekte (%42.8) minimal hiperemi ve iki (%28.6) denekte hafif siyanöz ve visceral periton parlaklığında azalma gözlemlendi.

Rezeksiyon materyallerinin histopatolojik incelenmesi sonucunda üç denekte (%42.8) nekroz saptanmadı, yalnızca hiperemi görüldü (Resim 5). Nekroz derinliğine göre iki denek (++++), iki denek (++) olarak saptandı. Nekroz genişliğine göre iki denek (++++), iki denekte (++) olarak görüldü. Nekroz bütün olarak değerlendirildiğinde 2 denekte ağır (Resim 6), 2 denekte de orta derecede olarak yorumlandı.

Genel olarak nekroz görülmesi kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha fazla bulundu ( $p < 0.05$ ). Ağır nekroz yine kontrol grubunda ça-

alışma grubuna göre anlamlı olarak fazla idi ( $p < 0.05$ ). Orta derecede nekroz açısından gruplar arasında fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

TABLO 1: Sıçanlardaki histopatolojik sonuçlar

Bulgular	Kontrol grubu	Çalışma grubu	p
Hiperemi	0 (%0)	3 (%42.8)	<0.05
Hafif nekroz	2 (%28.6)	0 (%0)	<0.05
Orta nekroz	1 (%14.3)	2 (%28.6)	>0.05
Ağır nekroz	4 (%57.1)	2 (%28.6)	<0.05

## TARTIŞMA

Özellikle kalp hastalığı olan yaşlı hastalarda görülen akut mezenterik iskemi, tüm tıbbi ve cerrahi gelişmelere karşın halen ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. SMA oklüzyonu, akut karın olgularının %0.4'ünden daha azını oluşturmaya karşın, mortalitesinin %70-90 ulaşması nedeniyle önem kazanmaktadır.<sup>18</sup> Akut mezenterik vasküler hastalıkların tedavisinde zorunlu olarak yapılan geniş barsak rezeksiyonları, bu vasküler hastalıkların tedavisinde zorunlu olarak yapılan geniş barsak rezeksiyonları, bu hastalığın yüksek morbidite ve mortalite ile seyret-



mesine yol açmaktadır. Bu nedenle bir çok klinik ve deneysel çalışmada, barsak rezeksiyon sınırlarını daraltacak ve hatta rezeksiyon ve revascularizasyon ameliyatlarına alternatif olabilecek yöntemler araştırılmaktadır. Son yıllarda, embolektomi ile birlikte preoperatif ve postoperatif intraarteryel vazodilatör ilaç uygulamaları üzerine araştırmalar destek bulunmaktadır.<sup>5,9</sup>

Çeşitli tromboemboli olgularında intraarteryel kullanılan trombolitik ajanların başında streptokinaz ve ürokinaz gelmektedir. Bu ajanlardan streptokinaz, daha ucuz olması ve etkinliği açısından da büyük farklar olmaması nedeniyle, ürokinazdan daha fazla kullanılmaktadır.<sup>7,8,10,11</sup>

Streptokinazın intraoperatif olarak kullanımı mekanik olarak ulaşamayan trombüslerin eritilmesini kolaylaştırmakta ve ayrıca intraarteryel olarak sadece tıkalı segmentte kullanılması da, sistemik kullanımda ortaya çıkabilecek sistemik fibrinolizis riskini azaltmaktadır.<sup>5,6</sup> Çalışmamızda amacımız en düşük doz ile (mini doz) en kısa nekrotik barsak segmentine ulaşmak olmuştur. Bu nedenle, literatür ışığında, kullanılan streptokinazı (3000 ünite, 0.03 cc) mini doz olarak seçtik.<sup>12</sup> Streptokinaz lokal uygulanımından sonra, 20 dakika içinde belirgin pıhtı erimesi başlamakta ve ilaç kesildikten sonra 24 saat içinde de bu etki kaybolmaktadır.<sup>13</sup> Bu yüzden çalışmada rezeksiyonları ilaç uygulamasından 24 saat sonra gerçekleştirdik. SMA oklüzyonu üzerine yapılan deneysel çalışmalarda kullanılan modellerde ortaya çıkan çelişkili sonuçlar, Megison'un tanımladığı model ile son bulmuştur.<sup>14</sup> Bu modelde SMA ile birlikte bazı kollaterallerin de bağlanması söz konusudur. Biz de çalışmada bu modeli esas aldık. Ancak tromboz oluşmaya çalıştığımız için, SMA'yı 45 dakika askıya alarak modeli modifiye ettik. Böylece arterin askıya alınarak staz sonucu trombüs oluşması sağlandı. Bu yöntemde literatürde kabul görmüş bir yöntemdir.<sup>8</sup>

Kontrol grubundaki deneklerin, operasyondan 24 saat sonra rezeke edilen materyallerinin histopatolojik incelenmesi sonucunda tüm deneklerde barsak duvarında değişik derecelerde olmak üzere, nekroz bulunması literatür ile uyumlu idi.<sup>15,16</sup> Kontrol grubunda tüm deneklerde

(%100) değişik derecelerde de olsa nekroz görülürken, çalışma grubunda 3 denekte hiç nekroz görülmemesi ( $p < 0.05$ ), ayrıca kontrol grubunda %57.1'lik ağır nekroz oranının, çalışma grubunda yarıya inmesi ( $p < 0.05$ ), çalışmamızda dikkati çeken en önemli iki unsur oldu. Mini doz streptokinaz verilen sıçanlarda nekrozun hem daha az sayıda denekte görülmesi hem de yoğunluğunun daha az olması bu konuda yapılmış başka çalışmalarla benzerlik göstermektedir.<sup>4,6,9,10</sup>

Sonuç olarak bu çalışmada, streptokinazın tromboz üzerine etkili olduğu ve barsakta nekroz oluşmasını engellediği ya da daha az oranda gelişmesini sağladığı kanısına varıldı. Çoğunlukla tanısı peroperatif olarak konan SMA oklüzyonunda gerek rezeke edilecek barsak segmentini azaltmak, gerekse iskemiye geri çevirmek bakımından, streptokinaz kullanımı cesaret ve umut verici olarak değerlendirildi.

#### KAYNAKLAR

1. Adams JT: Abdominal wall, omentum, mesentery and retroperitoneum. Ed. Schwartz, Principles of Surgery Vol 2 Ch 33, 1994 pp:1490-1499.
2. Clavian PA: Diagnosis and management of mesenteric infarction. Br J Surg 1990, 77:601-603.
3. Patel A et al: Pathophysiology of mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 1992, 72:31-41.
4. Hillers TK, Gingsberg JS, Panju A, ately G, Waterfall WE: Intraarteriel low-dose streptokinase infusion for superior mesenteric artery embolus. Can Med Assoc J 1990, 142:1087-1088.
5. Comerota AJ, White JV, GRoSh JD: Intraoperative intrarteriel thrombolytic therapy for salvage of limbs in patients with distal arteriel thrombosis. Surg Gynecol Obstet 1989, 169:283-289.
6. Dotter CT, Rösch J, Seaman AJ: Selective clot lysis with low-dose streptokinase. Diag Radiol 1974, 111:31-37.
7. Quniones-Baldrich WJ, Gomes AS: Thrombolytic therapy. Ed Rutherford RB. Vascular Surgery. Vol 1, Ch 21, 1989, pp:313-322.
8. Kolts RL, Maki HS, Kuehner ME, Roberts RS, Sautter RD: Induced clot lysis by mini-dose injection of streptokinase in non-perfused arteriel segments of rabbits. Thromb res 1989, 53:401-405.
9. Özçelikörs Y ve ark: Mezenter arter embolisinde sistemik streptokinazın etkileri. Ulusal Cerrahi Dergisi 1993, 9:102-106.
10. Çağa T, Güreer F, Karahüseynoğlu E: Sıçanlarda oluşturulan, akut renal arter tromboembolilerinin tedavisinde intraarteryel düşük doz streptokinaz uygulaması. Ulusal Cerrahi Dergisi 1993, 9:102-106.
11. Pillari G, Doscher W, Fierstein J, Ross W, Loh G, Berkowitz J: Low-dose streptokinase in the treatment of celiac and superior mesenteric artery occlusion. Arch Surg 1983, 118:1340-1342.
12. Sande E, Johnsen G, Tangen G, Myrvold HE: Intraoperative

12. Sande E, Johnsen G, Tangen G, Myrvold HE: Intraoperative streptokinase in treatment of superior mesenteric artery embolisation. *Eur J Surg* 1991, 157:615-616.
13. Product information. Physicians desk reference 44th edition: 1990, 1048-1049.
14. Megison SM, Horton JW, Clao H, Walker PBA: A new model for intestinal ischemia in the rat. *J Surg Res* 1990, 49:168-173.
15. Lester FW: Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1988, 68:331-353.
16. Onttlinger LW: Current concepts mesenteric ischemia. *N Engl J Med* 1982, 307:535-537.