

AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ: FARKINDALIK, HASTA SEÇİMİ VE YÖNLENDİRİLMESİ

INTRAVENOUS THROMBOLYTIC TREATMENT IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: THE AWARENESS, PATIENT SELECTION AND TRANSFER

Dr. Ersin Kasım ULUSOY*
Dr. Turgay ALBAYRAK**
Dr. İsmail KASIM**
Dr. Mehmet İlker YÖN***

* Kayseri Develi Hatice Muammer Kocatürk Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği
** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği
*** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ersin Kasım ULUSOY
Kayseri Develi Hatice Muammer Kocatürk Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Kayseri
e-posta: ersinkasim_ulusoy@hotmail.com

ÖZET

İnme önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. İnme sonrası hastaların bakıma muhtaç hale gelmeleri topluma hem ciddi bir ekonomik yük hem de hasta yakınlarına sürekli bakım zorunluluğu getirmektedir. Bu nedenle akut iskemik inmeli vakalarda trombolitik tedavi adaylarının görüntüleme öncesinde seçilerek uygun merkezlere yönlendirilmesi ve merkezlerin tedavi hazırlığının sağlanması açısından, toplumun ve ilk müdahaleyi yapan hekimin bilinçliliğinin artırılmasına giderek ayrı bir önem verilmektedir. Bu derlemenin amacı; bu farkındalığı artırarak tedaviden yararlanan hasta sayısını arttırmaktır.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, trombolitik tedavi, farkındalık.

ABSTRACT

Stroke is an important cause of mortality and morbidity. Most patients become dependent to caregivers after the stroke for long periods. Some become dependent until the end of their lives. It's a serious economic burden on their relatives and on society. Because of this reality, it's important to select thrombolytic treatment candidates in acute ischemic stroke cases and transfer patients to the appropriate centers prior to neuroimaging. The awareness and knowledge of the physicians who are the first to contact these patients and readiness of the health centers evaluating these patients must be increased. The aim of this review is to increase the number of patients who benefit from this treatment by increasing the awareness level.

Key Words: Ischemic stroke, iv rt-PA treatment, awareness

GİRİŞ

İnme; vasküler hasara bağlı olarak beynin belirli bir bölgesinde serebral kan akımının azalması ile birlikte akut gelişen nörolojik bozukluk olarak tanımlanır. İnme önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Ölümle sonuçlanan hastalıklar arasında inmeye bağlı ölümler halen dünyada 3. sırada yer almaktadır¹. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda iskemik inmeler, tüm inmelerin %80-90'ını oluşturmaktadır. İntraserebral kanamalar ise %5-10 oranında görülmektedir². İnme sonrasında hastaların %50-70'i fonksiyonel olarak bağımsızlık kazanmakta, %15-30'u kalıcı sekel ile yaşamakta, %20'si ise bakıma muhtaç hale gelmektedir³.

İskemik inme etyolojisinde yer alan risk faktörleri⁴:

Değiştirilemeyenler:

- Yaş
- Cins
- Irk
- Aile öyküsü

Değiştirilebilir ve kesin olanlar:

- Hipertansiyon
- Diyabet
- Sigara
- Karotis stenozu
- Orak hücreli anemi

Değiştirilebilir ve kesinleşmemiş olanlar:

- Alkol
- Beslenme alışkanlıkları
- Fiziksel inaktivite
- Hiperhomosisteinemi
- Hormon tedavisi
- Hiperkoagülabilite
- Fibrinojen
- İnflamasyon
- Enfeksiyon
- Migren

İnme sonrası hastaların bakıma muhtaç hale gelmeleri nedeniyle de başta hasta yakınlarında olmak üzere tüm toplumda ciddi maddi ve manevi problemler oluşmaktadır. Bu nedenle sosyoekonomik düzeyi

yüksek ülkelerde, akut iskemik inmeli vakalarda trombolitik tedavi adaylarının görüntüleme öncesinde seçilerek, uygun merkezlere yönlendirilmesi ve bu merkezlerde tedavi hazırlığının sağlanması açısından, hastayı ilk değerlendiren hekimin, bu hastalık ve tedavisi hakkında farkındalığının artmasına yönelik çalışmalar giderek önemli bir hale gelmektedir.

İskemik İnmede Erken Dönem Tedavi Yöntemleri

İskemik inmede, hiperakut dönemde rekanalizasyon, hiperakut ve akut dönemde ise nöroproteksiyon, erken sekonder profilaksi ile komplikasyonlara yönelik tedavi uygulamaları yapılmaktadır.

Rekanalizasyon, intravenöz ve intraarteriyel rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA): ürokinaz, alteplaz ve benzerlerini ile mekanik tromboliz yöntemlerini içermektedir⁵ Nöroproteksiyon için halen kullanıma girmiş olan bir ajan bulunmamakla birlikte kan basıncı, vücut ısısı, glisemi, oksijenizasyon ve diğer homeostatik parametreleri optimize etmeye yönelik uygulamalar, bu bağlamda ele alınmaktadır⁶. Kan basıncı regülasyonu, kan glukozu regülasyonu, kafa basıncı artışına yönelik tedaviler ve dekompresif cerrahi, erken dönemde kullanılan tedavi yöntemleridir. Antikoagülan, antiagregan, antihipertansif, antihiperlipidemik ve diyabetik ilaçlar ile sigara bırakılması ise uzun dönem koruyucu, sekonder tedavi yöntemleridir⁷.

Akut İnmede İntravenöz Trombolitikler

Rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ile intravenöz trombolitik tedavi, ilk 4,5 saatte gelen akut iskemik inme hastalarında, etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir. ABD'de 1996 yılında, ülkemizde de 2006 yılında ruhsat almış bu ilacın oldukça iyi belirlenmiş endikasyonları ve kontrendikasyonları vardır. Tedavi uygulaması ise rt-PA'nün, intravenöz yolla 60 dakikada infüzyonu şeklindedir. Bu nedenle kontrendikasyonların olmadığı tüm hastalara bu uygulamanın yapılması gerekmektedir (Tablo 1). Böylece hastaların, %30 dan fazla minimal yeti kaybı veya 3 ay sonunda hiç yeti kaybı olmama şansları bulunmaktadır⁸.

Tablo 1. İntravenöz Doku Plazminojen Aktivatörü (rtPA) Uygulanması için Adaylar:

- İskemik inme
- Nörolojik bulgular kendiliğinden düzelmüyor
- Nörolojik bulgular hafif düzeyde veya izole değil
- Kontrast allerjisinin olmaması
- Semptom başlangıcı 4,5 saatten az
- Üç ay içinde kafa travması veya inme yok
- Üç ay içinde miyokard infarktüsü yok
- Üç hafta içinde gastrointestinal veya üriner sistem kanaması yok
- İki hafta içinde büyük ameliyat yok
- Bir hafta içinde komprese edilemeyecek bir yerde arteriyel ponksiyon yok
- İntrakraniyal kanama öyküsü yok
- Kan basıncı 185-110 mmHg arasında
- Muayenede aktif kanama odağı yok
- Oral antikoagulan kullanımı yok; varsa INR 1.5 ve altında
- İki gün içinde heparin kullanıldıysa aPTT normal sınırlarda
- Trombosit sayısı 100.000/mm³ ve üzerinde
- Kan glukozu 50 mg/dl ve üzerinde
- Postiktal nörolojik defisite yol açan nöbet yok

İntravenöz trombolitik tedavinin güvenilirliği, yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. En çok korkulan yan etki intraserebral kanamadır. Semptomatik hemoraji oranı %6,4 iken ölümcül hemoraji oranı %3'tür⁹. Ancak tedavi uygulanan her 3 hastadan birinin yarar gördüğü göz önünde tutulursa bu oran oldukça düşüktür.

Akut iskemik inmede tıkanan damar içinde oluşan fibrinin, plazmin ile eritilmesi yoluyla reperfüzyonun sağlanması, trombolitik tedavinin temelidir¹⁰. Plazminojenin aktive olması ile plazmin ortaya çıkmaktadır. Streptokinaz ve ürokinaz, fibrin selektif olmayan birinci jenerasyon trombolitik ajanlardır¹¹. Alteplaz (rt-PA) ve proürokinaz ise yarılanma ömürleri sırasıyla 3,5 dak. ve 7 dak. olan ikinci jenerasyon ajanlardır¹². 144 hasta ve 147 plasebodan oluşan The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS) çalışmasında, semptomların başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde intravenöz rt-PA kullanımının, 90 gün içindeki tedavi sonucunun, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda iyi sonuç verdiği bildirilmiştir¹³. Geniş ölçekli (6136 hasta)

hastane tabanlı SITS-MOST çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. 3. ay bağımsız kalma oranı ve mortalite oranında plaseboya göre anlamlı azalma olmuştur. Diğer taraftan bağımlılık ya da ölüm olgularının sayısında da anlamlı azalma olmuştur¹⁴. Ayrıca bu çalışmada, araştırmaya katılan deneyimli merkezler ile bu tedaviyi yeni uygulama başlayan merkezler arasında bariz fark olmaması nedeniyle tedaviye ilişkin olan çekinceleri ortadan kaldırmaya yönelik (14). Ancak burada dikkat edilmesi gereken, trombolitik tedavinin uygulanma zamanıdır. ECASS III çalışmasının olumlu sonuçları, trombolitik tedavi uygulanabilecek zaman aralığını 3 saatten, 4,5 saate çıkartmıştır¹⁵. Tedaviden en fazla yarar, ilk 90 dakikada yararlanan hastalarda görülmüş, bu yararın süre uzadıkça azaldığı gözlenmiştir¹³. İlk 90 dakika içinde başlanacak rtPA tedavisi ile üçüncü ayda sağlanacak fonksiyonel nörolojik düzelleme, plaseboya oranla 2,8 kat daha fazla iken bu oran sırasıyla 91–180 dakika, 181–270 dakika ve 271–360 dakika arasında 1,55 (1,12–2,15), 1,40 (1,05–1,85) ve 1,15 (0,90–1,47) düzeylerine düşmektedir. İnme başlangıcı ile tedaviye başlama zamanı arasındaki süre uzadıkça tedaviden elde edilen fayda düşmekle beraber, intraserebral kanama oranlarında ise süreyle ilişkili bir artış saptanmamaktadır⁴. Başka bir deyişle, akut iskemik inmenin hiperakut döneminde ne kadar erken ve iyi derecede rekanalizasyon sağlanırsa, prognoz da o kadar iyi olacaktır. Ülkemizde trombolitik tedavisi endikasyonu koyacak ve uygulayacak deneyimli nörologların sayısı her geçen gün artmaktadır. Akut iskemik inmenin yönetiminde, esas önemli olan uygun zamanda tedaviyi alacak hastayı tespit etmektir. Trombolitik tedavi verilecek hastalarda, bir başka önemli nokta da, uygun hasta seçimi için, semptomların başlangıç zamanının belirlenmesidir. Bazen semptomların başlangıç zamanı tam olarak bilinmemektedir. Böylesi durumlarda ise uykudan inme ile uyanan, konuşamayan ve komadaki hastalarda olduğu gibi olayın başlangıç zamanı, kişinin en son normal olarak görüldüğü an olarak kabul edilerek, tedavinin planlanması yapılmalıdır.

Trombolitik tedavi alan, ortalama her sekiz hastadan birinin tamamen düzeldiği ve her üç hastadan birinde, özür lülüğünde azalma olduğu, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir¹⁶. Ne yazık ki, tedavinin önündeki tek engel sürenin 4,5 saat ile sınırlı oluşudur. Zaman bu kadar darken tedaviden yararlanan hasta sayısının

artırılmasının yolu ise toplumsal farkındalığı artırarak, insanların hastalarını sağlık merkezlerine daha erken dönemde getirmeleri ile bu tür hastaların ilk tanıyı koyan hekim tarafından uygun zamanda, doğru merkezlere yönlendirilmesidir. Avrupa stroke komitesinin 2008 yılında yayınladığı strok rehberinde, halkın ve sağlık profesyonellerinin inme konusunda bilinçlenmelerinin sağlanması için eğitim programlarının düzenlenmesi, (Sınıf II, Düzey B) kanıt düzeyinde etkili olarak gösterilmiştir. Ayrıca hastalık seyrinde, müdahale zamanının mümkün olan en kısa zamanda olabilmesi için, “zaman beyindir” kavramı ön plana çıkarılmak suretiyle, inme tedavisinin acil bir durum olarak ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu bağlamda akut inme hastalığının yönetiminin, hastane öncesi dönemde temel amacı, gecikmenin önüne geçilmesidir. Hastane öncesi dönem kapsamına ise inme belirti ve bulgularının hasta, hasta yakınları veya olaya şahit olanlar tarafından tanınması, ilk başvuru sağlık merkezinin niteliği ve hastaneye getiriliş şekli girmektedir¹⁷.

SONUÇ

Dünya genelinde ve ülkemizde, yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Bu yaş grubunda da akut iskemik inme sık görülmektedir. Tedavi sonucunda da, rt-PA uygulanan her 8 hastadan birinin “tam iyileştiği”, her 3 hastanın birinin de “iyileştiği” yapılan çalışmalar ile bilimsel olarak ortaya konulmuştur¹⁸. Güncel tedaviler ile her geçen gün iskemik inmenin, akut dönem tedavisi daha da önem kazanmaktadır. Bununla birlikte beyin damar hastalıklarının büyük kısmını oluşturan iskemik inme tedavisinde intravenöz trombolitik tedavi uygulayacak deneyimli klinisyen ve merkezlerin sayısı da hızla artmaktadır. Burada asıl sorun semptomların başlamasıyla tedavinin verilmesi arasındaki zamanın kısa olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum tedavinin başarısının önünde bir engeldir. Engeli de ortadan kaldırmanın yolu ilk inme tanısını koyan hekimin, tanıyı koyar koymaz uygun hastaları seçerek bu konuda özelleşmiş merkezlere yönlendirmesidir. Böylelikle hastalığa bağlı morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Akut iskemik inme örneğinde de olduğu gibi, hastalıklarla mücadele etmenin en önemli aşaması hastalığın oluşmasını önlemektir. Bu da hastalık için değiştirilebilen risk faktörlerini ortadan kaldırmak, yaşam tarzı

değişikliği yapmak ve hastalık hakkında bilinçli olmak suretiyle yapılabilir. Bütün bunlara rağmen hastalığın oluşması halinde ise, hastalığa mümkün olan en kısa zamanda ve primer korumada endikasyon almış tek tedavi olan trombolitik tedavi ile müdahale edilmesi gerekmektedir. Bu şekilde bir yaklaşım ile akut iskemik inmeli hastalarda daha az sekel bırakır ve iyileşme oranı artar. Tüm bu veriler ışığında hem toplum nezdinde hem de sağlık profesyonellerinde geliştirilecek farkındalık sayesinde hastalığa bağlı morbidite ve mortalite en aza indirilmiş olur. Bunun bir yansıması olarak da hastalıktan dolayı oluşabilecek maddi ve manevi kayıplar azaltılmış olur. Ayrıca sağlık hizmetinin etkin ve başarılı bir şekilde verilmesinde ekip çalışmasının rolü asla unutulmamalıdır. Hasta ile ilk karşılaşan, transportunu sağlayan ve tedaviyi uygulayan ekip arasındaki uyumun iyi olması, hastalığın tedavisindeki başarıyı arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Hankey GJ. Stroke. How large a public health problem and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 1999;56:748-754.
2. Zuber M, Mas JL. Epidemiologie des accidents vasculaires cerebraux. *Rev Neurol* 1992;148:245-255.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-172.
4. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005.
5. Adams, HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
6. EUSI writing committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke center improve care for ischemic stroke? *Neurology*, 2005;64:422-427.
7. Marler JR, Tilley BC, Lu et. Al. Early stroke treatment associated with better outcome. The NINDS rt-PA Stroke Study. *Neurology* 2000;55: 1649-1655.
8. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lasaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne M, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995;274: 1017-1059.
9. Saver JL. Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and application to thrombolytic therapy for acute stroke. *Arch Neurol*. 2004;61:1066-1070.
10. Liebeskind DS. Reperfusion for acute ischemic stroke: arterial revascularization and collateral therapeutics. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23 : 36–45.
11. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MUST-I) Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1998; 346: 1509-1514.
12. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data. *AJNR* 2009; 30: 649-661.
13. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774.
14. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grund M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kulkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.
15. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Medicine* 2008; 359: 1317-1329.
16. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, Furlan AJ, Abou-Chebl A, Nadzam DM. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2004;61;346-350.
17. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee 2008.
18. Ingall TJ, O'Fallon WM, Asplund K, Goldfrank LR, Hertzberg VS, Louis TA, Christianson TJH. Findings from the reanalysis of the NINDS Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke Treatment Trial. *Stroke* 2004;35:2418-2424.