

Akut İnmeli Hastalarda Tedaviye Başlama Süresini Etkileyen Faktörler / Factors Affecting the Latency from the Onset of Stroke to the Beginning of Treatment

Sayın Editör

Trombolitik tedaviler ile ilgili araştırmalar, bu konu ile ilgilenen herkesi heyecanlandırmakta ve sevindirmektedir. Yakın zamanda yayınlanmış olan Dirik ve arkadaşlarının¹ araştırması, konusu ve sonuçları itibari ile oldukça ses getirmiş, bazı tartışmaları da başlatmıştır. Araştırmacılar inmeli hastalarda ambulans kullanımının acil başvuruyu hızlandırmadığını, ambulans sisteminin yeterince iyi olmadığını, eğitimin erken başvuru ile ilişkili bulunmadığını, akut inmeli hastaların muayenelerinin 0,7 saat ve görüntülemelerinin 1,6 saat sonra yapılmasının literatür ile uyumlu olduğunu, serideki inmeli hastaların yarısında trombolizin düşünülebileceğini belirtmektedirler.

Yazının giriş bölümünde, PROACT çalışmasının anlatıldığı referanslar gösterilerek "İA rt-PA"ya atfedilerek söylenen bilgiler, "İA pro-ürokinaz"a ait çalışmalardan elde edilmiştir. Henüz İA rt-PA ile ilgili

küçük seriler dışında, kontrol gruplu, geniş serilere dayalı, güvenilir bilgiler elimizde olmadığından, ülkemizde ruhsatlanmamış İA t-PA'nın, ruhsatlı İV t-PA'ya alternatif olarak kullanılabileceğinin vurgulanması, yanlış anlama ve uygulamalara zemin hazırlayabileceğinden, İA t-PA'dan söz edilecekse, gerekli daha fazla bilgi verilmesi yararlı olabilirdi. Yazının başlığında ve metotta akut inmeli hastaların çalışmaya dahil edildiği belirtilmesine karşın, 336 saat (14 gün) sonra başvuran geç subakut dönem hastalar ile 1 saatlik inmeli hastaların verilerinin toplanıp bir ortalama çıkarılması, akut dönem ile ilgili tromboliz çalışmaları için doğru hedefler tutturmaya engel olabilir.² Bu tip çalışmalarda süre (24-48 saat) sınırlamasının ya da gruplandırmanın pratik yararları olabilir.³ Metotta sadece erken dönemde çekilen kranial tomografiden söz edilmekte, ancak sonuçlar bölümünde TİA ve laküner infarkt sayıları verilmektedir. Yakınmaların geçmesi, "laküner infarktın" olmadığı anlamı taşımayacağından, kranial diffüzyon-ADC-MRI

Keywords: stroke, thrombolysis, delay prehospital

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dilaver Kaya
Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Nöroloji Bölümü, İSTANBUL

Anahtar kelimeler: inme, trombolizis, prehospital gecikme

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 12.10.2006
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 18.10.2006

incelemeleri olmadan TIA ve laküner infarkt sayılarının kesin olarak nasıl belirlendiği anlaşılmamaktadır.

Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu kayıtlarında, yıllık en az 200 inmeli hastanın yatarak tedavi aldığı, 1. derece merkezler arasında yer alan İbni Sina Hastanesi'ne 2 yılda başvuran inmeli hastalar arasından, bu 71 hastanın nasıl seçildiği, kimlerin dışlandığı belirtilmiş olsa idi, diğer çalışmalardan farklı çıktığı vurgulanan bazı sonuçların nedenini anlamak ve yorumlamak daha kolay olabilirdi. Tromboliz çalışmalarında nadiren tercih edilen Glasgow koma skorunun, metotta yapıldığı söylenmesine karşın, sonuçlarının da verilmiş olması halinde, farklı bir skorlama ile de değerlendirme olanağı doğabilirdi.

Ambulans ile ulaşımın sadece süresinin değerlendirildiği belirtilen bu çalışmada, hastaların %76'sının hastaneye gelmek için hemen hareket etmesine karşın, ortalama başvuru süresinin 22,4 saat olduğu vurgulanmakta, ambulans ile ulaşımın başvuru süresini kısaltmadığı belirtilmektedir. Bu süre ambulans içinde geçen süre olamayacağından, kıyaslandığı belirtilen ambulans ve diğer araçlar ile "kara yolları üzerinde geçen transport süreleri" verilmeden, hastaların hastaneye uzaklık mesafeleri orantılandırılmadan (dakika/kilometre), transport sisteminin nasıl karşılaştırıldığı anlaşılamamıştır. Ambulansa haber verildikten sonra ambulansın hastanın yanına gelme süresi ile hastayı alıp hastaneye ulaştırma sürelerini de ayrıca görmek, sistemdeki sorunun anlaşılmasında yardımcı olabilirdi. Hem Türk Nöroloji Derneği Akut İnme Kılavuzu'nda, hem de AHA ve EUSI gibi yurt dışı kılavuzlarda ambulans kullanımı önerilerinin gerekçesi, sadece başvuru süresi için değil, hastaların güvenli transportu, ayırıcı tanı ve uygun müdahalenin erken başlatılması, gidilecek merkezin doğru seçilip, önceden bilgilendirilebilmesi gibi yararlarına bağlanmaktadır.

Sonuçlar bölümünde laküner inmesi olanlar 7,5 saatte gelirken, "diğer inmeli" diye tanımlanan

grubun 26 saat sonra, bilinç bozukluğu olmayanların ise 29 saat sonra başvurduğu belirtilmekte, "dramatik belirtisi" olanların daha erken başvurduğu, "daha az dramatik belirtililerin" durumu önemsemediği vurgulanmaktadır. Burada büyük bir çelişki olduğu gibi "diğer inme," "dramatik belirti" ve "daha az dramatik belirtinin" ne olduğu, hangi sınıflamaya göre neyin anlaşılması istendiğinin açıklanması, yazının takibini kolaylaştırabilirdi. Sonuçlar bölümünde, acile hemen gelmeyen (%50) popülasyonun gerekçeleri ile ilgili bilgilerin verileceği düşüncesi ile veriler değerlendirilirken, 4'ü (%23), 10'u (%58), 3'ü (%17), 54'ü (%76) verileri anlaşılmamaktadır.

Hastaların %76'sının gelmek için hemen hareket ettiği, %49'unun ilk 3 saatte ulaştığı, geç gelenlerden 4 hastanın fark edilmeyecek kadar hafif belirtileri olduğu, 3 hastanın gelmek istemesine rağmen, yalnız olduğu için gelemediği saptanmasına rağmen (bu grup %10 yapıyor), eğitim ile erken başvurunun ilişkisinin olmadığı vurgulanmaktadır. Hastaların eğitiminden kastedildiği anlaşılan "öğrenim durumları" ne olursa olsun, hastaların tamamı bir sağlık problemini bir sağlık kuruluşunda çözmeye çalışmışlar, yüksek yüzdeler ile erken başvurunun farkında olduklarını göstermişlerdir. Bu durum da aslında tedavi konusunda bilgililiği, farkındalığı ve bir çeşit eğitimi gösterdiğinden, bu çalışmada çoğunluk, erken başvuru konusunda bilinçli gözüktüğünden, "eğitim ve bilgililik" anlamında, beklenenin ötesinde, pozitif bir sonuç varmış gibi gözükmektedir.

Acil servise başvurudan sonra nörolojik muayenenin 0,7 saat (42 dk.), tomografi çekiminin 1,6 saatte (96 dk.) tamamlandığı, bu sürelerin literatür ile uyumlu olduğu belirtilmektedir. Günler önce inme geçiren hastalar için bu süreler uyumlu olabilir, ama trombolitik tedavi protokolleri ile uyumu tartışmalıdır. NINDS tarafından, tromboliz yapılan merkezlere, akut inmeli hastaların acil servise başvurudan sonra, tüm muayene, görüntüleme, tetkik ve dışlama kriterlerinin tamamlandığı dönemi tarif eden "ilaç damarda" süresi (door-to-needle

time) olarak 60 dakika önerilmektedir.⁴ Acil servis ve radyoloji çok yoğun olsa bile, bu süre yurt dışında ve Türkiye’de 40-45 dakikaya kadar indirilebilmektedir.⁵

Tartışma bölümünde “bu çalışma ile inmeli hastaların yaklaşık yarısına trombolitik tedavinin düşünülebileceği söylenebilir” sonucunun nasıl çıkarıldığı anlaşılamamıştır. Üç saat kavramı yazıda da belirtildiği gibi sadece başvuru zamanını değil, tetkikler ve dışlama kriterleri tamamlandıktan sonra ilacın verilebileceği en son zamanı tarif etmektedir. Dolayısıyla, bu çalışmada, trombolizin 20’den fazla dışlama kriterinden sadece ilkinde uygun olan, ilk 2 saatte başvuran 28 hasta bulunmaktadır. Ayrıca metot ve sonuçlar bölümünde, bu serinin içinde, trombolitik tedavi endikasyonu içinde olmayan TİA, inme öyküsü olan akut inmeli hastalar, hemorajik strok, NIH skoru < 4, laküner inme, 80 yaş üstü olan hastaların da olduğu belirtilmektedir. Hastaların laboratuvar değerlerinin trombolize uygun olup olmadıkları, sonuçlanma süreleri, radyolojik, klinik ve laboratuvar dışlama kriterlerinden sonra geride kaç hastanın kaldığı, bu tedavinin kaç hastaya yapıldığı, yapılmadı ise nedenlerinin tartışılması da yol gösterici olabilirdi.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda tüm inmeli hastaların ancak %1-3’ünün IV trombolitik tedavi alma şansına sahip olduğu, inme organizasyonu olan merkezlerde bu oranın ancak %10-15’e kadar çıkabildiği vurgulanmaktadır.⁶ Türkiye ruhsatında diğer ülkelerde olmayan 7-8 ilave kontrendikasyon kriteri nedeni ile tedavi şansı daha da sınırlandırılmıştır. Tüm dünyada INR değeri 1,5-1,7 değeri kullanılırken, bizde 1,3 sınırı getirilmiştir, spinal tümör öyküsü sadece Türkiye’de kontrendikasyon içindedir. Gastro intestinal kanama öyküsü kontrendike olması gerekirken, “Belgelenmiş GIS hastalığı” ifadesi sadece Türkiye’de kontrendikasyon oluşturmaktadır. Başka ülkelerde oldukça sağlıklı gözükken 85 yaşındaki hastaya tromboliz yapılabilen, ancak ülkemizde 80 yaş üzerinde tromboliz yapılması ruhsat

dışındadır, vb. Bunlar da düşünüldüğünde, yazıda belirtildiğinin aksine bu hastaların yarısında tedavi alma şansı ne yazık ki bulunmamaktadır.

İyi seçilmiş vakalarda oldukça yüz güldürücü sonuçlar veren, dünyada ve ülkemizde yaklaşık 10 yıldan beri uygulanan, nörolojinin etkili ve en tehlikeli uygulamaları arasında yer alan trombolitik tedaviler konusundaki dikkatimiz, dil birliğimiz, yaşamsal öneme sahiptir. Hepimizin bilgisinin güncellenmesinde ve pratik uygulamasında önemli yeri olan Nöroloji Dergimizde, inme tedavisi ile ilgili, yukarıdaki önemli araştırma ile başlatılmış olan tartışmanın, bilimsel kaygılar ışığı altında, dergi ortamında, çoğalarak sürmesi bu yazının tek ve en önemli amacı olarak görülmelidir.

Dilaver Kaya

*Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Nöroloji Bölümü,
İSTANBUL*

KAYNAKLAR

1. Dirik EB, Togay CI, Akbostancı C, Gönenli B, Mutluer N. Akut İnmeli Hastalarda Tedaviye Başlama Süresini Etkileyen Faktörler. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2006;12(6):446-451.
2. Koennecke HC, Nohr R, Leistner S, Marx P. Intravenous t-PA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke* 2001;32:1074-1078.
3. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, et al. Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-966.
4. Scott PA, Silbergleit R. Misdiagnosis of stroke in tissue plasminogen activator-treated patients: characteristics and outcomes. *Ann Emerg Med* 2003;42(5):611-8.
5. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, et al. Reduction in IV t-PA door to needle times using an acute stroke triage pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33(2):214-6.
6. Kent DM, Ruthazer R, Sekler HP. Are some patients likely to benefit from recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke even beyond 3 hours from symptom onset? *Stroke* 2003;34:464-467.

Sayın Editör

Sayın Dr. Dilaver Kaya'ya çalışmamıza gösterdiği yakın ilgi ve önemli katkılarından ötürü teşekkür ederiz.

Çalışmamızda öncelikli amacımız Acil Servise başvuran inmeli hastalarda gerek Acil Servise başvuru sürelerini etkileyen, gerekse hastane içi tedavinin başlanmasına kadar geçen sürecin uzamasına neden olan faktörleri ortaya koymaktır. Bu faktörlerin belirlenmesi ve düzeltilmesi trombolitik tedavi alabilecek hastaların oranını hızlıca artırabilir, inme komplikasyonlarıyla daha az karşılaşmamızı ve sekonder inme profilaksisinin mümkün olduğu kadar erken başlanmasını sağlayabilir. İlk üç saatte tetkikleri tamamlanan ve trombolitik tedavi şansını kazanan hastalarda bile tedaviye kadar geçen sürenin prognozu olumsuz etkilediği bilinmektedir.^{1,2}

Belirtildiği gibi, Ankara Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği yılda en az 200 inmeli hastanın yatırılarak tedavi edildiği bir birinci derece merkezdir. Ancak hasta grubumuz, çalışma süresince ardışık olarak Acil Serviste görülmüş olan 71 inmeli hastadan oluşmaktadır. Çalışmaya Genel Nöroloji, Beyin Damar Hastalıkları Polikliniklerine veya klinik öğretim üyelerine başvuran hastalar veya başka kliniklerde yatmaktayken inme geçirdiği için konsülte edilmiş olanlar dahil edilmemiştir. Amacımız, kliniğimize yatırılan değil, hastanemiz Acil Servisine başvurmuş ve Acil Servis konsültanları tarafından değerlendirilmiş olan hastaların profilini çıkarmaktır.

Bugün için akut iskemik inmede yasal olan tek trombolitik ajan rTPA'dır. Tedavi uygunluk kriterlerini karşılayan hastalarda ilk üç saat içinde

başlanmalı ve intravenöz olarak uygulanmalıdır. Ancak, bu uygulamanın yasal olan yönüdür ve bilimsel bakış açımızı daraltmamalıdır. Akut iskemik inmeli bir hastanın trombolitik tedaviden yarar görüp göremeyeceği, ancak o hasta bireysel olarak ileri radyolojik değerlendirmeler ile incelendiğinde daha net söylenebilir. İlk üç saati geçirmiş olan hastalarda, özellikle intravenöz (IV) tromboliklere çok da iyi yanıt vermeyen büyük arterlerden birinde (MCA-M1 segmenti veya baziler arter gibi) oklüzyon varsa, intraarteryal (IA) trombolitik tedavi alternatif tedavi olabilir. IA trombolitik tedavi ile, büyük oranda özürsüzlük veya ölümle sonuçlanabilen akut baziler arter oklüzyonu seyirinin dramatik olarak düzelebileceğini gösteren çalışmalar vardır.³⁻⁵ PROACT II major nörolojik defisiti olan ve MCA M1 veya M2 segmentlerinde oklüzyonu olan hastalarda IA trombolitik tedavinin üstünlüğünü (tedavi grubu kontrol grubuna göre %60 daha iyi, mortalite iki grup arasında farklı değil) göstermiştir.⁶ Bu çalışma ABD'de proürokinazın FDA onayı alması için yeterli olamamıştır, ancak IV trombolitik tedavi şansını kaybedenlerde IA tedavinin etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini ortaya koymuştur.⁷ IA trombolitik tedavi henüz yasal onay almış bir tedavi yöntemi değildir, ancak birçok merkezde çalışma kapsamında uygulaması devam etmektedir. Bu uygulamalar da bugün için ulaşılabilir ve inmede kullanılan tek trombolitik ajan olan rTPA ile yapılmaktadır.^{7,8}

Çalışmaya alınan hastaların tanılarını koyarken klinik tablolarını temel aldık. İlk 24 saatte nörolojik muayeneleri normale dönen hastalar eşlik eden BBT bulgusu yoksa TIA tanısı aldılar. Çalışmamızda difüzyon/perfüzyon MRG kullanılmadığından TIA tanısı alan hastaların bir kısmında pekâlâ eşlik eden kronik veya akut, laküner veya sessiz bir beyin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Canan Togay İşıkay
İbni Sina Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 6. Kat
06100 Kızılay/ANKARA
Tel: 0312 310 33 33-2794 Faks: 0312 310 63 71
isikay2@hotmail.com, ctogay@yahoo.com, ebturan@hotmail.com

bölgesine yerleşmiş olan büyük arter infarktlarını gözden kaçırmış olabiliriz.

Sonuçlarımız, ambulansla hastaneye ulaşımın daha avantajlı olmadığını göstermiştir. Bunun ambulansın hastaya geç gitmesinden, trafikte aldığı mesafeden veya trafik koşullarından değil, daha çok hastaların ambulansa geç haber vermiş olmasından ve bize başvurmadan önce hastaların ambulans ile başka sağlık birimlerine ulaştırılmış olmalarından kaynaklandığını düşünüyoruz. Günümüzde, akut inmeli hastaların ambulans ile trombolitik tedavi alma şanslarının olduğu bir merkeze nakillerini sağlayan bir sistem henüz yoktur ve hastaların bir kısmı hastane hastane dolaştırılabilmektedir. Bu sistemin geliştirilmesi ambulansı daha hızlı bir transport aracı haline getirecektir.

Çalışmamızda laküner inmeli hastaların başvuru süresi diğer inmeli (iskemik non-laküner inme+hemorajik inme) hastalarından anlamlı olarak daha kısa bulunmuş ve bu hastaların daha genç olmaları ile ilişkilendirilmiştir. Parezisi/plejisi ve bilinç bozukluğu olan hastalar, olmayanlara göre hastaneye daha çabuk başvurmuştur ve makalenin devamında "dramatik belirtiler" olarak tanımlanan belirtiler bunlardır. Tablo 2'de sıralanan diğer nörolojik belirtiler (duyu kaybı, serebellar bulgular, oftalmolojik bulgular vs.) de bu nedenle daha az dramatik belirtiler olarak kabul edilmelidir.

Çalışma sonuçlarına göre, ilk üç saatte hastaneye ulaşan inmeli (inme alt grubu dikkate alınmaksızın) hasta oranı %49,2'dir. Bu oldukça yüksek bir orandır ve gecikmelerin önemli bir kısmının da hastane içindeki işlemlerin uzamasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Çalışmaya alınan hastalardan 10'unun belirtilerin düzelmesini beklediği ve bu nedenle hastaneye geç başvurduğu dikkati çekmektedir. Bu da toplumun akut inme belirtileri ve inmenin güncel tedavileri konusunda mutlaka bilgilendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Ancak çalışmaya alınan hastaların kaçında bugün için ülkemizde gerekli olan kriterleri karşılayarak rTPA uygulayabilirdik, bilmiyoruz.

Çalışmada bunun yanıtını bulmaktan çok, inme klinik belirtileri olan hastaların neden bize gelmekte geciktiklerini ve neden hastanede inmeyle ilgili tedavilerinin geciktiğini bulmayı hedefledik.

Çalışmanın yapıldığı yıllarda hastanemizde IV rTPA uygulanmamaktaydı ve akut inmeli hastaya yaklaşım konusunda yeterince bilinçli ve duyarlı bir ortam yoktu. Hastane içinde gecikmelerin (gerek nörolojiden konsültasyon isteme, gerek hastaların laboratuvar ve radyolojik incelemelerinin tamamlanması ve sonuçlarının tekrar nörolojiye danışılması aşamalarında) daha çok bundan kaynaklandığını düşünebiliriz. Biz bu çalışmayla, çok yakın bir zamanda uygulayacağımızı öngördüğümüz trombolitik tedavi için koşullarımızı gözden geçirmiş ve aksaklıkların önemli bir kısmını düzeltme şansını yaratmış olduk. Artık trombolitik tedavinin yasal ve yaygın olarak uygulandığı bugünkü ortamda çalışma sonuçlarının daha farklı olacağını düşünüyoruz.

Ebru Bilge Dirik, Canan Togay Işıkey, Cenk Akbostancı, Bilge Gönenli, Nermin Mutluer
Ankara Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

KAYNAKLAR

1. Marler J, Tilley BC, Mei L, et al. Earlier treatment associated with better outcome in the NINDS tPA trial. *Stroke* 1999;30:244.
2. Kanter D, Kothari, Pancioli A, et al. The greater Cincinnati t_A experience after the NINDS trial: does a longer time to treatment within the current 3-hour window reduce efficacy? *Stroke* 1999;30:244.
3. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al. Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-22.
4. Mitchell PJ, Gerraty RP, Donnan GA, et al. Thrombolysis in the vertebrobasilar circulation: The Australian urokinase stroke trial. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:94-9.
5. Cross D, Moran CJ, Akins PT, et al. Collateral circulation and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR* 1998;19:1557-63.
6. Furlan A, Higashida R, Weschler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999;282:2003-11.
7. Executive Committee of the ASITN. Intraarterial thrombolysis: Ready for prime time. *AJNR* 2001;22:55-8.
8. Lewandowski C, Frankel M, Tomsick T, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke. Emergency management of stroke (EMS) bridging trial. *Stroke* 1999;30:2598-605.