

# AKUT İSKEMİK İNME TEDAVİSİNDE TROMBOLİTİK TEDAVİ UYGULAMA REHBERİ

M.Akif Topçuoğlu\*, Okay Sarıbaş\*\*

Hiperakut iskemik inme tedavisinde intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (IV rtPA) kullanımını 6.Haziran.1996'da A.B.D.'de FDA onayı aldı. O zaman ilaç onay komitesinin 10 üyesinin tamamı lehte oy kullanmıştı. Alınan kararın belirleyicisi Amerikan Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Enstitüsü'nün (NINDS) rtPA çalışmasının ikinci kısmında elde edilmiş olan olumlu sonuç idi (36). Bu çalışmada belirli bazı şartları karşılayan iskemik inme hastalarında ilk üç saat içinde başlanan IV rtPA tedavisinin üç ay sonra hafif defisitli veya defisitsiz yani sağlıklı durumdaki ve inme öncesi yaşam standardına geri dönebilen hasta sayısını göreceli olarak %32-55 oranında artırdığı gösterilmişti. Bu tedavi ile olumlu sonuç 1.7 (1.2-2.6) kat artmakta idi (33). Geçen yaklaşık üç yıllık dönemde hem NINDS protokolü birçok merkezde denendi (14, 16, 17, 37) hem de ECASS-II gibi büyük çok merkezli çalışmalar tamamlandı (18). Bu deneyimler trombolitik tedavi hakkındaki kafalardaki soruları yeterince çözemedi aksine yeni soruları beraberinde getirdi (2,3). Dolayısıyla birçok ülkede trombolitik uygulaması nöroloji klinik pratiğine standart tedavi olarak giremedi (4, 10, 20, 26, 27).

Bununla birlikte ülkemizde bir çok merkezde özellikle üniversite hastanelerinde bu tedavi son birkaç yılda az sayıda hastada uygulandı ve bir kısmında başarılı sonuçlar elde edildiği bildirildi (30). Bu makalede mevcut bilgiler ışığında trombolitik tedavi uygulamasının esasları kullanımında uyulması gereken kuralları netleştirmek için kısaca özetlenmektedir.

Günümüzde trombolitik tedavi pratik veya araştırma amaçlı olarak ya intravenöz (sistemik) (IV rt-PA) ya da intra-arteriyel (IA; lokal) rt-PA, proürokinaz veya ürokinaz şekilde kullanılmakta ve denenmektedir (36). Sistemik trombolitik uygulaması çok sayıda geniş randomize kontrollü çalışmalarla araştırılmış (18, 19, 33) ve uygulamanın şekli, indikasyonları, etkinliği ve komplikasyonları yeterince belirlenmiştir. Amerika'da rutin kullanımına ilişkin resmi onay verildikten sonra kullanımda uyulması gereken kuralları titiz ve detaylı olarak gösteren rehberler yayınlanmıştır (1, 29). Sistemik uygulamada inme tanısı semptom ve muayeneye dayalı

olarak, tedaviye başlama süresi daha kısa ve olası uygulama alanı daha geniştir. Tedavi öncesi kranial CT ve rutin kan parametreleri dışında inceleme gerekmez. Bu uygulamada spontan rekanalizasyon olmuş olan hastalarda trombolitik tedavi uygulanması sorunu son zamanlara kadar aşılammıştı. Akut iskemik inmeli hastalarda anjiografinin normal bulunma oranının ilk 6 saatte en az %20, anjiografide oklüzyon saptanmışsa; bunun ilk 6 saatte rekanalize olma olasılığının ise en çok %4.3 olduğu daha önceden gösterilmişti (7, 12, 45). NINDS çalışmasının plasebo grubunda ise TIA oranı %2 olarak saptanmıştı (33). Bu veriler tedavi penceresi içinde spontan rekanalizasyonun oldukça az sayıda hastada gerçekleştiğini ve herhangi bir derecede düzelme olan hastaların uygulama dışında bırakılması ile bu sayının daha da azalacağını işaret etmektedir. Yine de tedavi öncesi noninvazif yöntemlerle vasküler oklüzyonun ortaya konulmasının yararlı olduğu bir gerçektir. Bu amaçla CT ve MR-Anjio ile transkranial doppler ultrasonografi son zamanlarda kullanılmaktadır (24, 28). Özellikle CT anjiyografi hızlı ve güvenilir oluşu ile umut verici gözükmektedir (43).

İntraarteriyel uygulama ise henüz çok sayıda geniş randomize kontrollü çalışmalarda incelenmemiştir. Ancak bazı ileri merkezlerde sınırlı olarak uygulanmaktadır. Bu metodda inme tanısı tedavi öncesi yapılan serebral anjiyografi ile konulur ve böylelikle endikasyon sorunsuz olarak belirlenir. Tedaviye başlama ve işlem süresi sistemik uygulamaya göre yaklaşık olarak iki kat daha uzundur. Tedavi öncesi kranial CT ve kan incelemesine ek olarak serebral anjiyografi yapılır. Bu makalede intravenöz uygulama yanı sıra intraarteriyel uygulamada uyulması gereken kurallar da belirlenmektedir.

## İntravenöz trombolitik tedavi hangi hastaya uygulanmalıdır?

1- İnme semptomlarının başlangıcı ile tedaviye başlama zamanı arasındaki interval uygulaya karar verilmesinde en önemli unsurdur. İntravenöz yolla trombolitik tedavi ilk 3 saat içinde gerekli incelemeler yapıldıktan sonra tedavinin başlanabileceği, bir serebral damarın tıkanmasına bağlanmış akut fokal nörolojik defisiti saptanan tüm erişkin hastalarda kontrendikasyon yok ise uygulanabilir. IV rtPA sadece ilk üç saat için onay almıştır. 3.-6. saat arasında bu tedavinin yararlığı henüz yeterince kanıtlanmadığından uygulanmamalıdır. İnme

\*. Uzman Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

\*\* Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

oluş zamanı kesin olarak belirlenemiyorsa ya da uyarırken saptanan inmelerde uygulama kontrendikedir. IA trombolizis ise genel olarak ilk 6 saat içinde uygulanmaktadır. Vertebrobaziller sistem için ilk 12 saatlik dönem uygulamaya başlamak için makuldür ve halen Avusturalya Streptokinaz Çalışmasında uygulama ilk 12 saat içinde yapılmaktadır (25). Baziller arter oklüzyonu için bu süre Almanya'da 36. hatta 72. saate kadar uzatılmıştır. Bu durumda tablonun son progresyonundan itibaren 12 saatten daha fazla sürenin geçmemiş olması koşulu aranmaktadır.

**2-** Trombolitik tedavi 18-80 yaş arasındaki hastalar uygulanır. Çocuklarda deneyim sınırlı olup, uygulama kontrendikedir. Aynı şekilde gebelerde de trombolitik ajanlar kullanılmaz. Hastada inme dışında sakat bırakan bir hastalık ya da kanser gibi yaşam süresini kısaltıcı bir hastalık bulunmamalıdır.

**3-** Uygulamanın yapılabilmesi için klinik tablonun akut serebrovasküler oklüzyona bağlanmış olması ve nörolojik defisit çok hafif ya da çok ağır olmaması gerekmektedir. Hızlı düzelen veya minör semptomlarla karakterize inme hastalarında (örneğin yalnız ataksi, yalnız duyu kaybı, yalnız dizartri veya minimal kuvvetsizlik olanlar gibi) trombolizis uygulanmamalıdır. Uygulama öncesinde nöroloğun hastada ciddi fonksiyonel kısıtlanmaya neden olacak kaybı en az bir kaç nörolojik muayenede saptamış olması gereklidir. Burada tedavi kararı ve takipte akut inme klinik ölçeklerinden birinin kullanımı önerilmektedir. Bu ölçeklerden en yaygın olarak kullanılanı Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (NIHSS)'dir. Bu skor; 1-bilinç durumu, 2-sorulara yanıt verme, 3-basit motor emirleri (göz açma, el sıkma) yerine getirme, 4-göz hareketleri, 5-görme alanı, 6-fasyal paralizi, 7- kol kaldırma, 8-bacak kaldırma, 9-paretik tarafta ekstremitte ataksisi, 10-duyusal işlev, 11-neglect, 12-dizartri ve 13- afazi'den oluşan 13 parametrenin 42 puan üzerinden değerlendirilmesinden oluşur. Trombolitik tedavi uygulaması için NIHSS'un 4 ve 30 arasında olması (bu iki değer dahil) istenmektedir. Normallerin NIHSS puanı sıfırdır. MCA kök tıkanıklığı olan hastada dizartri, motor afazi, hemipleji, hemihipoestezi, hemianopsi ve göz deviasyonu var ise hastanın NIHSS'u 25 olup uygulama yapılabilir. Ancak NIHSS'u 22 ve üzerinde olan hastaların kanama açısından daha riskli olduğu unutulmamalıdır (33). Tabloya bilinç bozukluğu ve global afazi eklenmiş ise hasta ilave 6 puan daha alacağı için uygulama yapılmaz. ECASS'da da bilinç kaybı ve/veya baş ve göz deviasyonu olan dens hemiplejilerde tedavi yapılmamıştır (19). Sadece afazi olan hastaların NIHSS'u 2 veya 3'dür. Bu hastalar genel kuralın dışında tutularak uygulama yapılabilir.

**4-** Uygulamanın yapılabilmesi için göz dibinde pa-

pil stazı veya subhyaloid kanama olmamalıdır. Subaraknoid kanamaya uyar ense sertliği gibi klinik belirtiler bulunmamalıdır. İnme semptomlarının başlamasından sonra olan her türlü epileptik nöbet kesin kontrendikasyon olmakla birlikte bazı merkezlerde son 6 haftada ve ECASS-II'de ise son 6 ayda nöbet geçirmemiş olma koşulu tedavi için gerekli görülmüştür.

**5-** Trombolitik tedavi uygulanması düşünülen hastada anamnezde kanama riski oluşturan durumlar dikkatle sorgulanmalıdır. Trombolitik tedavi herhangi bir zamanda intrakranial kanama, son 3 ay içinde herhangi bir tip inme veya ciddi kafa travması veya sentral sinir sistemi cerrahisi, son 21 gün içinde gastrointestinal veya genitoüriner sistem kanaması, son 14 gün içinde major cerrahi (21), son 3 gün içinde komprese edilemeyecek bölgeden arteriyel ponksiyon veya LP yapılmış olan hastalarda uygulanmaz. Son 10 gün içinde kardiyopulmoner resusitasyon yapılmış olan hastalarda da tedavi kontrendikedir. Son bir hafta içinde akut myokard infarktusu geçirenlerde uygulama tartışmalı olup yapılmaması görüşü ağırlıktadır. Hikaye ve muayene ile kanamaya meyil yaratan ösefagus varisi, aktif peptik ulkus, akut pankreatit ve aort anevrizması saptanmış ise trombolitikler kullanılmamalıdır. Ağır hipertansif retinopati, infektif endokardit ve kardiyak tamponad diğer kesin kontrendikasyonlardır.

**6-** Trombolitik tedavi endikasyonu açısından hipertansif hastaların durumu halen tartışma konusudur. Tedavi öncesi kan basıncının en az üç kez ve 10 dakika arayla ölçülmüş olması gerekir. Sistolik kan basıncı 185 mmHg ve diastolik kan basıncının 110 mmHg altında ise uygulama yapılabilir. Sistolik kan basıncının 195 ve/veya diastolik kan basıncının 115 mmHg üzerinde olması halinde tedavi kontrendikedir. Sistolik kan basıncı 185-195 ve/veya diastolik kan basıncı 110-115 arasında ise (bu değerler dahil) tek doz IV labetolol uygulanır. Kan basıncı istenilen aralığa inmiş ve bu değerlerde stabil kalmışsa tedavi uygulanabilir (5). Bu ilaç ülkemizde halen bulunmadığı için yerine sublingual kaptopril veya intravenöz isradipin'in tek doz kullanımı düşünülebilir. Ancak tedavi öncesi nitroprusiyat, nifedipin ve nitroglicerine gibi preparatların herhangi bir dozda kullanımı kesin kontrendikedir. NINDS çalışmasının sonuçları daha sonradan analiz edildiğinde aslında çoğu merkezde hemen hiçbir zaman antihipertansif ajanların uygulanmadığı görülmüştür (26). İskemik inmede akut dönemde ne amaçla olursa olsun antihipertansiflerin kullanımı gerçek bir etik sorundur. Bu nedenle biz belirtilen kan basıncı sınırlarının hemen üzerinde değer ölçülen hastalarda nonfarmakolojik önlemlerle (idrar sondası tatbiki gibi) veya spontan düşme olmadığı zamanlarda kan basıncının manipüle edilmemesini ve trombolitik tedavinin uygulanmamasını öneriyoruz.

7- Trombolitik tedavi uygulaması düşünülen hastada tedavi öncesi rutin tetkikler (EKG, akciğer grafisi, tam kan sayımı, biyokimya, PTZ, aPTT ve kanama zamanı) ve bilgisayarlı beyin tomografisi (CT) yapılması gerekir. Akut iskemik inmede trombolitik tedavi kararı AMİ'da yapılan uygulamanın tersine negatif tetkik sonuçlarına dayanır. Yani klinik ve anamnezde olduğu gibi laboratuarda da hangi hastaya uygulamanın yapılmayacağı veya kontrendikasyon olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Oral antikoagülan kullananlarda PTZ >15 sn ve/veya INR>1.7 ise ve son 48 saat için heparin kullanılmıı olanlarda ya da aPTT normalin 1,5 katından uzun (örneğin karaciğer hastalıkları gibi) olanlarda trombolitik ajanların kullanımı kontrendikedir. Trombosit sayısı < 100,000, kanama zamanı > 9 dakika, hematokrit <25 ve kan şekeri < 50 mg/dlt veya >400 mg/dlt olanlarda da tedavi önerilmemelidir.

8- Tedavi öncesi çekilen kranial CT'nin uygun şekilde değerlendirilmesi gerekir. İnme kliniği ve CT konusunda deneyimli nörolog ve nöroradyolog bu CT'yi birlikte değerlendirirler. Eğer bu konuda yeterli deneyimleri yoksa IV tromboliz uygulanmamalıdır. Çünkü uygunsuz endikasyon seçiminin en önemli nedeni CT'nin iyi değerlendirilmemesidir (18-20). CT'de kanama, kitle etkisi, ödem ve tümör olmamalıdır. ECASS çalışmasında hiperdens MCA bulgusu tüm hastaların %20'sinde gösterilmiştir. Bu bulgu diğer kontrendikasyonlar olmadığı zaman tedavinin uygulanması yönünde değerlendirilmelidir. Erken infarkt bulgularının total olası MCA alanının %33'ünü geçen alanı kaplaması durumunda tedavi risklidir. Erken enfarkt bulguları kortikal silinme, insula ribbonunun kaybı, striatokapsular veya kortekste gricevher beyaz cevher rimlerinin silinmesidir.

Vasküler oklüzyonu takibeden ilk dört saatte iskemik kalan dokuda lineere yakın hızla intraselüler su birikimi (sitotoksik ödem) olur. Bu dönemde kortikal dokuda su miktarının %80,7'den %83 düzeyine çıktığı gösterilmiştir. Doku suyunda %1 artış CT'de 2,5 HÜ azaluma karşılık gelir ve oluşacak hipodansitenin gözle farkedilebilmesi en az 4 HÜ azalma olmalıdır. Buda yaklaşık olarak 2,5 saat gerektirir. CT'de ilk 3 saatte gözlenen hipodans alan hemen tamamen nekroza gidecek alanı gösterdiğinden son derece prognostiktir. Bu bulgunun varlığı ayrıca trombolitik tedaviyi de daha riskli hale sokmaktadır (42).

9- Tedavi için kesin endikasyon konulduktan sonra koopere ise hastanın kendisinden değilse yetkili yakınlarından tedavinin kar-zararı yeterince anlatıldıktan sonra yazılı olur alınması gerekir. Lokal etik komiteden izin alınmış olması bu işlemin yapılmaması için gerekçe sayılamaz.

## Hangi hastalarda trombolitik tedavi iyi sonuç verir?

Trombolitik tedavinin etkinliği yaş, cinsiyet, ırk, hikayede saptanan sigara içimi, alkolizm, hipertansiyon, ateroskleroz, atrial fibrillasyon, diğer kalp hastalıkları ile tedavi öncesi inme etyopatogenetik alt tipi, NIHSS derecesi, CT bulguları, kan basıncı ve ateşten etkilenmez (34).

İleri yaştaki hastalarda (yaş>75) ağır nörolojik defisit (NIHSS>20) ve tedavi öncesi kan basıncı yüksekliği, diabetes mellitus ve erken pozitif CT bulguları olmasının trombolitik tedavinin başarısını olumsuz etkilediğine ilişkin bulgular elde edilmiştir (11, 34). 70 yaşından genç, gelişteki CT'si normal, defisiti az, hipertansif olmayan ve kalp hastalığı bulunmayanların tedaviye yanıtının daha iyi olduğunu işaret edilmiştir (11). Trombolizisin subkortikal ve laküner infarktlarda daha başarısız olduğuna ilişkin indirekt kanıtlar bulunmaktadır (11). Tüm bu faktörler rtPA'dan bağımsız olarak iyi gidişatı etkilerler ve tedaviden beklenen iyiliği örtebilirler. Ancak NINDS çalışması subgrup analizinde endikasyonlar dışında hiç bir faktörün hasta seçiminde gerekli olmadığı ve sonucu öngörmeye işe yaramayacağı saptanmıştır (34).

## Hangi hastalar semptomatik intraserebral kanama açısından daha fazla risklidir?

Trombolitik tedavinin indüklediği semptomatik intraserebral kanamalar (ICH) tedaviyi takiben ilk 36 saatte oluşurlar. Daha sonra oluşan kanamalar trombolitik uygulamasına bağlanmamalıdır. Klinik görünümleri spontan ICH'lardan ayırd edilmez. Kanama %20 olası infarkt alanı dışında meydana gelir. Kanayan hastaların düşük sayısı nedeniyle yol gösterici unsurlar yeterince saptanamamış olmakla birlikte, potansiyel risk faktörleri olarak ileri yaş (ECASS'da dekat başına riskin 1,3 kat arttığı belirlenmiştir) (22), tedaviye geç başlanması (8, 23), trombolitik dozunun yüksekliği (23, 38), kan basıncının uygulama esnasında yüksek seyretmesi (22, 23, 35), tedavi öncesi defisitinin daha ağır oluşu (22, 35) ve CT'de hipodansite saptanması (22, 35), birlikte heparin kullanımı (41) ve kan şekeri yüksekliği (Kan şekeri'nin 300 mg/dl üzerindeki her 10 mg/dl artışı ile kanama riskinde 1,2 kat artış olduğu bildirilmiştir) (9) gösterilmektedir. rtPA paradoksik olarak endotelde PAI-1 salınımını inhibe etmesi (31) ve kan beyin bariyerinin olumsuz olarak etkilemesi (6) kanama komplikasyonunun nedenleridir. Trombolitik ajanların yol açtığı kanamalar hem hacim olarak daha büyüktür hem de oluşan perihematomal serebral ödem alanı daha geniştir. Bu iki özellik oluşan kanamanın daha kötü prognozlu olmasına yol açar.

## **Uygulamanın yapılacağı hastanenin asgari özellikleri nelerdir?**

Intravenöz trombolitik tedavi inme konusunda deneyimli uzman nöroloğun başında bulunduğu bir ekip tarafından uygulanır. Serebral kanama komplikasyonuna akut ve yeterli şekilde müdahale etme olanağı olmayan merkezlerde IV tromboliz yapılmamalıdır. Ayrıca yoğun bakım ünitesi ve şartlarının sağlanamayacağı hastaneler bu tedaviyi uygulamamalıdır. Trombolitik tedavi öncesi elde olunması gereken tetkiklerin hastanede dinamik bir şekilde yapılması gereklidir. Bu tetkikler en azından yüksek kaliteli CT, tam kan sayımı, akciğer grafisi, tam biyokimya incelemesi, EKG, PTZ ve aPTT'yi mutlak suretle içermelidir. Bu tetkiklerin sonuçları hasta acil servisinde başvurduktan sonra 1 saati aşmayacak sürede elde olunmalıdır. Eğer hastanede CT-Anjiyografi yapılabiliyorsa, bu tetkik de en kısa zamanda yapılmalıdır. Ayrıca lokal etik kurul tarafından o hastanede trombolitik tedavi uygulanabileceği konusunda izin alınmış olmalıdır (1).

### **Uygulamanın yapılışı:**

Intravenöz olarak 0.9 mg/kg ve maksimum 90 mg dozda rtPA %10'u bolus kalanı da 60 dakikada bitecek şekilde infüze edilmek suretiyle uygulanır. Ülkemizde Actilyse® Flakon (Boehringer-Ingelheim) adlı preparat mevcut olup, 50 mg rtPA içerir. 50 mg'lık iki flakon ve 50 ml'lik çözücü, ayrıca transfer kanülü ve infüzyon seti ile satılır. Infüzyon sıkıştırılmayacak büyük damarlardan yapılmamalıdır. İnjektion yerinde kanama olursa kompres uygulanır, uygulama sonlandırılmaz.

### **Tedavi sonrası takip:**

İlk 24 saatteki izlem yoğun bakım ünitesinde olmalıdır. Sık nörolojik muayene ve devamlı vital bulgu monitörizasyonu zorunludur. Tüm trombolitik tedavi hastalarının yoğun bakım ünitesi ya da akut stroke ünitesi-ne alınması kesinlikle önerilmektedir (1, 32).

Kan basıncı regülasyonu: Hem NIH pilot çalışmalarında hem de NINDS'de agresif tansiyon tedavisine izin verilmemiştir. İlk 2 saatte 15 dakikada bir, 2-8 saat arasında yarım, daha sonra saatte bir ölçüm yapılır. 10 dakika ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncı 180-230 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı 105-120 mmHg ise IV labetalol, sistolik kan basıncı >230 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı 121-140 mmHg ise IV labetalol veya IV Nitroprusiyat, diastolik kan basıncı >140 mmHg ise IV Nitroprusiyat uygulanır. Bu protokolün kontrollü çalışmaları etkinliği gösterilmemiş olmakla beraber özellikle trombolizis nedenli kanamaları azaltacağı düşünülmektedir. (5). Ülkemizde parenteral labetalol henüz piyasada olmadığından direkt nitroprusiyat uygulanmalıdır. Ülkemizde Sodyum Nitrop-

rusiyat (Nipruss®, ampul, 60 mg, Adeka)'ın 2 ampülü %5 dekstroz içinde çözülür ve 0,5 mgr/kg/dak (yaklaşık 4 damla/dak) hızında infüzyona başlanır. İlacın sadece %5 Dekstroz ile çözüleceği, infüzyonun ışıktan korunarak yapılması gerektiği ve ilaç infüze edilirken çok yakın kan basıncı izleminin zorunlu olduğu unutulmamalıdır. Post-trombolitik tedavi sonrası erken dönemde nitrogliserin içeren preparatlar kan basıncı regülasyonu için kullanılmamalıdır. Tercihen tedavi öncesi hem nitroprusiyat hem de dopamin gibi bir pressör ajanın gerektiğinde kullanılmak üzere IV yola takılı tutulması istenmektedir.

Mutlak gerekmedikçe tedavi sonrasında arteriyel veya santral venöz kateter takılmamalıdır. Foley türü idrar sondalarından kaçınılmalıdır. Önerilen bu sondanın tecrübeli bir kişi tarafından işlem öncesinde takılmış olmasıdır. Nazogastrik sonda takılmamalıdır.

Bu dönemde yeni baş ağrısı, bulantı-kusma, sistemik kan basıncının akut ve hızlı artışı, bilinç düzeyinde gerileme, epileptik nöbet, nörolojik defisit artma veya yeni nörolojik bulgu gelişmesi aksi ispat edilene kadar intraserebral kanama olarak kabul edilmelidir. Acil kranial CT çekilerek kanama gösterilmeli, hemen kan alınarak aPTT, PTZ, INR, trombosit ve fibrinojen düzeyi bakılmalıdır. Ayrıca kan grubu ve kros da bakılmalıdır. Fibrinolitik durum varsa 4-8 ünite tam kan ya da taze donmuş plazma ve 1 ünite taze trombosit süspansiyonu verilir. Son zamanlarda faktör preparatları da kullanılmaktadır. Tedavide fibrinojenin yanı sıra trombinin de tamamlanması gerekir. Trombin, TAFI'yi aktive ederek plazminojen plazmin dönüşümünü potent olarak inhibe ederek etki gösterir. Kanama geliştiğinde sıklıkla operasyon endikasyonu konulmamakla birlikte nöroşirurji konsültasyonu da gecikmeden istenmelidir.

Intravenöz uygulamayı takiben ilk 24 saat içinde antiplatelet ya da antitrombotik ajanlar uygulanmaz (1, 29,). Ancak son zamanlarda hemen başlanan heparinin güvenilirliği konusunda bir çok çalışma yayınlanmıştır (16). Önceden ASA almakta olan bir hastaya trombolitik uygulanabilir (29). Tiklopidin gibi diğer ajanlar konusunda öneride bulunacak bilgi mevcut değildir.

### **Tedavi sonrası 24. saatte kranial CT çekilmelidir.**

Tedavi sonrası 24. saatte çekilen CT subklinik kanama komplikasyonunun belirlenmesi açısından gereklidir. Ayrıca prognostik açıdan önemlidir. CT'nin normal oluşu yanında olası MCA alanının 1/3'ünü geçmeyen (40) ve yapılanmamış (nonterritoryal) hipodansite saptanması (38) da iyi prognozu gösterir.

## **İntraarteryel uygulamanın avantaj ve dezavantajları nelerdir?**

Lokal İntraarteryel trombolitik (LİT) uygulamasının avantajları ilacın pıhtı içine veya çevresine direkt olarak verilmesi nedeniyle daha düşük doz gerekmesi, tanı sorununun kesinlikle aşılması, pıhtının yeri, boyutu ve kolateral dolaşım gibi prognostik öğelerin belirlenebilmesine olanak tanınmasıdır. En önemli dezavantajı ise bu konudaki bilgilerimizin randomize kontrollü çalışmalara değil, çoğu retrospektif olan olgu serilerine dayanmasıdır. Bu seriler ise doz, uygulama tekniği ve dizayn açısından eş ölçülmez olduklarından sonuçları genellemeye olanak tanımaz. Ancak bu serilerdeki olgu sayısı 1000'in üzerinde olup; LİT ile rekanalizasyon oranının (%58), sistemik uygulamadan (%38) daha fazla olduğu ve kanama komplikasyonunun ise artmadığı (LİT:%8,5, Sistemik:%10,3) söylenebilir. LİT uygulama posterior sirkülasyon infarktlarında (rekanalizasyon oranı:%68) ön sistemden (rekanalizasyon oranı:%54) daha etkili görülmektedir. LİT'in diğer avantajları mekanik tromboliz ve gerekirse anjioplasti uygulanabilmesidir (39). İşlemin uzun sürmesi, pıhtının distale itilmesi, arteryel rüptür veya distale ilaç rejurjitasyonu olasılıkları uygulamanın diğer dezavantajlarıdır. Ancak en önemli dezavantajı sadece bazı ileri merkezlere sınırlı bir uygulama olarak kalmasıdır (36).

## **İntraarteriyel tedavi hangi hastaya uygulanmalıdır?**

Endikasyonlar ve kontrendikasyonlar sistemik uygulama ile aynıdır. LİT sadece vasküler oklüzyon gösterildiğinde uygulanabilir. Tedaviye başlama süresi ise sistemik uygulamadan daha uzun tutulmaktadır. Vasküler oklüzyona neden olan pıhtının küçük ve distalde yerleşmiş oluşu (44), iyi kolateral dolaşım varlığı iyi prognostik belirteçlerdir (7, 13). Tedavi etkinliği ortase-rebral arter dal oklüzyonlarında (MCA, M2-4) en çok, MCA kök (M1) ve baziller arter tıkanıklıklarında oldukça iyi, anterior ve terminal ICA'da orta, distal ICA ve karotid bufirkasyon T tipi tıkanmalarında ise en azdır (15, 41, 44).

## **İntraarteryel trombolizis uygulamasının yapılışı:**

Süperselektif anjiografi yapıp oklüzyon yeri belirlendikten sonra, 1 milyon üniteye kadar ürokinaz veya 10-80 mg rtPA direkt olarak trombus içine en az 1 saatte verilir. Rekanalizasyon sağlama açısından bu iki ilaç arasında fark bulunmadığından biri tercih edilebilir. Kateter pıhtı proksimaline yerleştirildikten sonra önce mekanik trombolizis uygulanmalıdır. Daha sonra 2 cc'lik enjektör ile, elle 200,000 ünitelik kısımlar halinde ürokinaz (rtPA'da 5 mg'lık) verilir. İşlem en çok 2 saatte

sonlandırılmalı ve daima en az 5000 ü heparin birlikte uygulanmalıdır. Doz verildikten 15 dakika sonra kontrol anjiografi yapıp işlem tamamlanır. Sheat'in 1 saat yerinde kalması ve bu esnada da 5000 ünite heparin verilmesi önerilmektedir. Daha sonra sheet çekilir ve 1 saat sonra tam doz heparin ve aspirin uygulamasına hemen başlanır. İşlem sonrasında rekanalizasyon sağlanmış ve sahanın yarısını aşan kısmında reperfüzyon meydana gelmişse tedavinin radyolojik olarak başarılı olduğu kabul edilir. Hastanın bundan sonraki takibi sistemik uygulamada olduğu gibidir.

## **Kaynaklar:**

- 1- Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*-1996; 27: 1711-1718.
- 2- Adams HP. Treating ischemic stroke as an emergency. *Arch Neurol*-1998; 55: 457-461.
- 3- Bath P. Alteplase not yet proven for acute ischemic stroke. *Lancet*-1998; 352: 1238-1239.
- 4- Boysen G, Vostrup S, Bogousslavsky J. Thrombolysis for stroke- Time for a consensus. *Cerebrovasc Dis*-1996; 6: 376-380.
- 5- Brott T, Lu M, Kothari R et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke trial. *Stroke*-1998; 29: 1504-1509.
- 6- Busch E, Kruger K, Fritze K, et al. Blood-brain barrier disturbances after rt-PA treatment of thromboembolic stroke in rats. *Acta Neurochir Suppl*-1997; 70: 206-298.
- 7- Cross DT, Moran CJ, Akins PT, et al. Collateral circulation and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR*-1998;19:1557-63
- 7- del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan Aj et al. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*-1998; 29: 4-11.
- 8- del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*-1992;32: 78-86.
- 9- Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*-1999; 30: 34-39.
- 10- Easton JD. Thrombolysis for stroke. *Cerebrovasc Dis*-1998; 8: 191-197.
- 11- ECASS Trial group. Predictors of good outcome. *Cerebrovasc Dis*-1996; 6: 188 (Abstract).
- 12- Fiechi C, Argentino C, Lenzi GL et al. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neuro Sci*-1989;91: 311-322.
- 13- Forsting M, Kieger D, von Kumer R et al. The prognostic value of collateral blood flow in acute middle cerebral artery occlusion.

- In. del Zoppo GJ, Mori E, Hacke W (eds). Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke II. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1993: 160-167.
- 14- Goldstein LB, Hey LA, Laney R. North Carolina stroke prevention and treatment facilities survey-rtPA therapy for acute stroke. *Stroke*-1998;29: 2069-2072.
  - 15- Gönner F, Remonda L, Mattle H et al. Local intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*-1998; 29: 1894-1900.
  - 16- Grond M, Rudolf J, Schmülling S et al. Early intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in vertebrobasilar ischemic stroke. *Arch Neurol*-1998; 55: 466-469.
  - 17- Grond M, Stenzel C, Schmülling S et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*-1998; 29: 1544-1549.
  - 18- Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS-II). *Lancet*-1998; 352: 1245-1251.
  - 19- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study Study (ECASS). *JAMA*-1995;274:1017-1025
  - 20- Hacke W. rtPA in acute ischemic stroke-European Perspective. *Neurology*-1997;49 (suppl-4): 60-62.
  - 21- Katzan IL, Masaryk TJ, Furlan AJ, et al. Intra-arterial thrombolysis for perioperative stroke after open heart surgery. *Neurology*-1999;52:1081-4
  - 22- Larrue V, Von Kumer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the ECASS. *Stroke*-1997; 28: 957-960.
  - 23- Levy DE, Brott TG, Haley EC Jr et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke*-1994;25:291-297.
  - 24- Maurer M, Mullges W, Becker G J. Diagnosis of MCA-occlusion and monitoring of systemic thrombolytic therapy with contrast enhanced transcranial duplex-sonography. *J Neuroimaging*-1999;9 :99-101
  - 25- Mitchell PJ, Gerraty RP, Donnan GA et al. Thrombolysis in the vertebrobasilar circulation: The Australian Urokinase Stroke Trial. A pilot study. *Cerebrovasc Dis*-1997; 7: 94-99.
  - 26- Morgenstern LB. rtPA in acute ischemic stroke-the North American Perspective. *Neurology*-1997;49 (suppl-4): 63-65.
  - 27- Norris JW, Buchan R, Cote V et al on the behalf of the Canadian Stroke Consortium. Canadian guidelines for intravenous thrombolytic treatment in acute stroke: A consensus statement of the Canadian Stroke Consortium. *Can J Neurol Sci*-1998; 25: 257.
  - 28- Ohue S, Kohno K, Kusunoki K, et al. Magnetic resonance angiography in patients with acute stroke treated by local thrombolysis. *Neuroradiology*-1998; 40: 536-40
  - 29- Report of the Quality Standarts Subcommitte of the American Academy of Neurology. Practice Advisory: Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke- Summary Statement. *Neurology* 1996;47: 835-839.
  - 30- Saatçi I, Çekirge HS, Fırat M ve ark. Akut serebral arter tıkanmalarında lokal intraarteriyel trombolitik tedavi. *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi*-1996; 6: 465-471.
  - 31- Shatos MA, Doherty JM, Penar PL, Sobel BE. Suppression of PAI-1 release from human cerebral endothelium by plasminogen activators. A factor potentially predisposing to intracranial bleeding. *Circulation*-1996; 94: 636-642.
  - 32- The European Ad Hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. *Cerebrovasc Dis*-1996; 6:315-324.
  - 33- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group; Tissue Plasminogen Activator for acute ischaemic stroke. *N Eng J Med*-1995; 333: 1581-1587
  - 34- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group; generalized efficacy of t-PA for acute stroke-Subgroup analysis of the NINDS tPA Stroke Trial. *Stroke*-1997; 28: 2119-2125.
  - 35- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group; Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*-1997; 28: 2109-2118.
  - 36- Topçuoğlu MA, Çekirge S, Sarıbaş O: Akut iskemik inmede trombolitik tedavi. *Türk Nörol Derg*-1997; 3-4: 111-119.
  - 37- Troillas P, Nighoghossian N, Derex L et al. Thrombolysis with intravenous rtPA in a series of 100 cases of acute carotid territory stroke. Determination of etiological, topographic, and radiological outcome factors. *Stroke*-1998; 29: 2529-2540.
  - 38- Troillas P, Nighoghossian N, Getenet JC et al. Open trial of intravenous tissue plasminogen activator in acute carotid territory stroke. *Stroke*-1996; 27: 882-890.
  - 39- Ueda T, Sakaki S, Nochide I et al. Angioplasty after intraarterial thrombolysis for acute occlusion of intracranial arteries. *Stroke*-1998; 29: 2568-2574.
  - 40- von Kumer R, Allen KL, Holle R et al. Acute Stroke: Usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*-1997; 205: 327-333.
  - 41- von Kumer R, Holle R, Rossin L, et al. Does arterial recanalization improve outcome in carotid territory stroke? *Stroke*-1995; 26: 581-587.
  - 42- von Kumer R, Weber R. Brain and vascular imaging in acute ischemic stroke: The potential of computed tomography. *Neurology*-1997 (suppl 4): s52-s56.
  - 43- Wildermuth S, Knauth M, Brandt T et al. Role of CT angiography in patient selection for thrombolytic therapy in acute hemispheric stroke. *Stroke*-1998; 29: 935-938.
  - 44- Wolpert SM, Bruckman H, Greenlee R et al. Neuroradiological evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR*-1993;14: 3-13.
  - 45- Yamaguchi T for the Japanese Thrombolysis Study Group. Intravenous tissue plasminogen activator in acute thromboembolic stroke: A placebo controlled, double blind trial. In: Del Zoppo GJ, Mori E, Hacke W eds. Thrombolytic Therapy in acute ischemic stroke II. New york: Springer Verlag, 1993:59-65.