

ARAŞTIRMA YAZISI

ORIGINAL ARTICLE

BİR DEVLET HASTANESİ BAKIŞ AÇISIYLA AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ

Refik KUNT

Aydın Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, AYDIN

ÖZET

AMAÇ: Akut iskemik inme acil bir durumdur. İlk 4.5 saatte uygulanan intravenöz (IV) rekombinan insan doku tipi plazminojen aktivatörü (rt-PA) olan Alteplaz, akut iskemik inmede en etkili tedavi yöntemidir. Çalışmamızın amacı kliniğimizin trombolitik tedavi deneyimini paylaşmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Aydın Devlet Hastanesi nöroloji kliniğinde, akut iskemik inmeli hastalarda IV rt-PA tedavisinin ilk defa uygulanmaya başlandığı Ocak 2014 tarihinden itibaren 2.5 yıllık süre içinde, tedavi verilen ve kayıt altına alınan 25 hastanın demografik ve klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların nörolojik değerlendirmeleri Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası (NIHSS) ile, özürülük durumları ise modifiye Rankin Skoru (mRS) ile değerlendirildi. Semptom-kapı, kapı-iğne ve semptom-iğne zamanları hesaplanarak literatür verileri ile karşılaştırılarak analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmaya; yaş ortalaması 70.8±14 yıl olan, 12'si kadın (%48) toplam 25 IV rt-PA uygulanan hasta alındı. Ortalama semptom-kapı, kapı-iğne ve semptom-iğne zamanları dakika olarak sırası ile 61±43, 70±40, 130±54 saptandı. Hastaların 20'sine tedavi ilk 3 saatte uygulandı (%80). NIHSS ortalaması tedaviden önce 12±4, tedaviden sonra 24. saatte 8±7 hesaplandı. 14 hastada tedaviden 24 saat sonra klinik aktivitede anlamlı düzelme saptandı (%64). Tedaviden sonra dört (%16) olguda tedaviye bağlı olduğu düşünülen semptomatik intrakraniyal kanama gelişti ve ikisi (%8) geniş hemorajiye bağlı ödem artışı nedeniyle kaybedildi. Üçüncü aydaki mRS'na göre fonksiyonel olarak bağımsız (mRS 0-2) olan hasta sayısı 15 (%60) iken, bağımlı (mRS 3-5) hasta sayısı 2 (%8) olarak hesaplandı. Üçüncü ayda toplam tedavi verilen hastaların 8'i kaybedilmişti (%32).

SONUÇ: Az sayıda olguyu içerse de çalışmamız, ilk 4.5 saatte akut inme ile başvuran uygun hastalarda intravenöz trombolitik tedavi uygulaması etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. Uygun şartlar ve organizasyon sağlandığı takdirde devlet hastanelerinin, trombolitik tedavinin başlanabilmesi için uygun birer merkez olabileceği görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut iskemik inme, trombolitik tedavi, devlet hastanesi, NIHSS, mRS, semptom-iğne zamanı.

TREATMENT WITH INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE THROUGH THE PERSPECTIVE OF A STATE HOSPITAL

ABSTRACT

OBJECTIVE: Acute ischemic stroke (AIS) is a clinical emergency. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV rt-PA), Alteplase, is only approved treatment of AIS when given within 4.5 hours of symptom onset. The aim of this study is to review the experience of our clinic in thrombolitic treatment.

METHODS: Demographic and clinical variables of 25 patients who were admitted to the neurology clinic of Aydın State Hospital with AIS and took IV rt-PA treatment were examined retrospectively for 2.5 years starting from January, 2014. The neurological and disability assessment of the patients were done by The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS) respectively. Onset-to-door (ODT), door-to-needle (DNT), and onset-to-needle (ONT) times were calculated and analyzed in comparison with the literature data.

RESULTS: 25 patients with AIS received IV rt-PA. Mean age of our patients was 70.8±14 years and twelve of them (% 48) were female. The mean ODT, DNT, ONT times were 61±43, 70±40, 130±54 minutes, respectively. 20 patients were treated in the first 3 hours (%80). NIHSS mean scores were 12±4 and 8±7 before the treatment and 24 hours after the treatment. 14 patients (%64) showed significant improvement in clinical activity 24 hours after the treatment.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Refik Kunt Aydın Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Aydın.

Tel: 0256 213 90 00 **E-posta:** rekunt@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi: 09.07.2016 **Kabul Tarihi:** 13.10.2016

Received: 09.07.2016 **Accepted:** 13.10.2016

Bu makale şu şekilde atf edilmelidir: Kunt R. Bir devlet hastanesi bakış açısıyla akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2016; 22(3): 91-99. doi: 10.5505/tbdhd.2016.47550.

Symptomatic intracranial hemorrhage was occurred in four patients (%16) as a result of IV rt-PA therapy and two of them (%8) were died. On the third month after the treatment, the number of functionally independent (mRS 0-2) patients were 15 (%60) and the number of dependent (mRS 3-5) patients were 2 (%8) according to mRS. 8 patients died three months after the treatment (%32).

CONCLUSION: Despite the small sample size, our study shows that the IV rt-PA is efficient and safe treatment in AIS. If the appropriate conditions and organization provided, state hospitals have the potential to be suitable centers for the thrombolytic therapy.

Keywords: Acute ischemic stroke, thrombolytic therapy, state hospitals, NIHSS, mRS, onset-to-needle time.

GİRİŞ

İnme, santral sinir sisteminde iskemi ya da hemorajinin neden olduğu akut nörolojik disfonksiyondur. Halen pek çok ülkede kalp damar hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sıklıkta ölüm nedeni iken erişkinlerde özürüllüğün de en sık sebebidir (1).

Tüm inmelerin yaklaşık %80'i iskemik karakterdedir (2). Akut iskemik inmede perfüzyonun tekrar sağlanması, esas tedavi stratejisidir. İnfarkt dokusu içindeki nekroze alan olan iskemik çekirdeğin kurtulma şansı yoktur. Kan akımını düzeltme ve metabolizmayı normale döndürme çabalarındaki hedef, çekirdeğin çevresinde bulunan ve elektriksel aktivitenin durduğu ama kalıcı doku hasarının henüz gelişmediği iskemik penumbradır. Penumbra dinamik yapıdadır ve kısa sürede genişleyen infarkt dokusu içine katılır. Bu nedenle reperfüzyon girişimlerinin çok hızlı yapılması gerekmektedir (3).

İntravenöz (IV) trombolitik tedavi, en önemli reperfüzyon stratejilerinden birisidir. Tedavide rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) kullanılır. İlaç, inaktif plazminojeni, aktif plazmine dönüştürür. Plazmin ise fibrin tıkaçını parçalayarak rekanalizasyonu sağlar (4).

Ülkemizde 2006 yılından buyana Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılan IV rt-PA tedavisi ile ilgili veriler üçüncü basamak sağlık kuruluşlarının bildirmiş olduğu yayınlara dayandırılmaktadır. Hastaların genellikle ilk başvuru yeri olan devlet hastanelerinde IV rt-PA tedavisi uygulanma oranının düşük seviyelerde olduğu tahmin edilmektedir (5). Ülkemizde devlet hastanelerinde uygulanan trombolitik tedaviler ile ilgili veriler çok yetersizdir ve birkaç olgu sunumunu (32) geçmemektedir.

Bu çalışmanın amacı, bir devlet hastanesine akut iskemik inme tanılı hastalara uygulanan IV rt-PA tedavisi ile ilgili toplanan verileri sunarak ülkemiz literatürüne katkıda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aydın Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde, akut iskemik inmede trombolitik tedavinin ilk defa uygulanmaya başlandığı Ocak 2014 tarihinden itibaren 2.5 yıllık süre içinde, IV rt-PA verilen ve Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubunun hazırlamış olduğu "Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi Dosyası" na kayıt edilen 25 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Tedavi dosyasında; anamnez formu, hemşire takip formu, laboratuvar sonuçları formu, görüntüleme ve veri formu, Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası (National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS), modifiye Rankin Skalası (mRS), Barthel indeksi, trombolitik tedavi kontrendikasyonları formu, hasta ve veya hasta yakınları için bilgilendirilmiş onay formu, ilaç uygulama formu, iskemik inme çıkış veya 7. gün sonlanım formu bölümleri bulunmaktadır. Semptom başlangıcından itibaren en fazla 3 saat geçmiş olan iskemik inme vakalarında IV rt-PA uygulama kriterlerini (6,7) karşılayan hastalara; hasta ve/veya hasta yakınlarından ilaç etkilerinin ve olası komplikasyonlarının anlatıldığına ve ilaç tedavisinin kabul edildiğine dair bilgilendirilmiş olur formuna onay alındıktan sonra IV trombolitik tedavi 0.9 mg/kg dozunda uygulandı. Tedavinin %10'u bolus olarak ve geri kalan kısmı bir saat içinde infüzyon olarak verildi. Ayrıca 3-4.5 saat aralığında olan iskemik inme hastaları için ek göreceli uygulamama kriterleri dikkate alındı (7). Tedavi öncesinde hastaların tam kan, hemogram, INR ve kan glukozu değerlerine bakıldı. Hastaların kronik hastalıkları, semptom başlangıç zamanı, hastaneye başvuru zamanı ve tedavi başlama zamanı kayıt edildi. Tedavi sonrasında ilk 2 saat 15 dakikada bir, 24. saate kadar yarım saatte bir kan basıncı ölçüldü. Olguların nörolojik değerlendirmeleri tedavi verilmeden hemen önce, tedavi uygulandıktan sonra birinci ve yirmi dördüncü saatte ve taburculuk öncesinde yapılan NIHSS ile, özürüllük durumları ise taburculuk

öncesinde ve 3. ay sonunda hesaplanan mRS ile değerlendirildi (8). NIHSS' na göre 0 puan normal, 1-4 arası hafif, 5-14 arası orta, 15-20 arası orta-ağır, ≥ 21 ise ağır inme düzeyini göstermektedir (9). mRS' na göre 0-2 puan arası fonksiyonel olarak bağımsızlığı, 3-5 arası bağımlılığı, 6 ise ölümü ifade etmektedir (10). Tedaviden sonra çekilen beyin bilgisayarlı tomografi (BBT) ile genel durumda bozulmaya neden olabilecek semptomatik veya rastlantısal olarak saptanan asemptomatik kanama varlığı kaydedildi.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizler SPSS 15.0 versiyonu ile yapıldı. Temel istatistik analiz olarak, tanımlayıcı istatistikler Ortalama; Standart Sapma; Frekans tabloları kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise ortanca ve yüzde olarak ifade edildi. İki değişken arasındaki doğrusal ilişkinin boyutunu belirlemede Spearman Bağlantı Analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya; yaş ortalaması 70 ± 14 (35-88) yıl olan, 12'si kadın (%48) toplam 25 IV rt-PA uygulanan hasta alındı (Tablo 1). Tedavi verilen hastaların 6'sı 80 yaş üzerindedir (%24). Hipertansiyon en sık belirlenen risk faktörü iken hastaların 8'inde (% 32) sigara kullanma alışkanlığı öyküsü saptandı (Tablo 1).

Her bir serviste birer hasta olmak üzere toplam 4 (%16) hasta; göğüs hastalıkları, kalp damar cerrahisi, göz hastalıkları, ortopedi kliniklerinde yattığı sırada, geri kalan 21 (%84) hasta ise acil serviste değerlendirilerek IV rt-PA uygulandı. Trombolitik tedavi hastaların 20'sine (%80) semptom başlangıcından sonraki ilk üç saatte, 5'ine (%20) ise 3-4.5 saatler arasında verildi (Tablo 1).

Hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvurmaları arasında geçen ortalama süre (semptom-kapı; SK), hastaneye başvurusundan tedavi başlanana kadar geçen ortalama süre (kapı-iğne; Kİ) ve semptom başlangıcından tedavi başlanana kadar geçen ortalama süre (semptom-iğne; Sİ) dakika olarak sırası ile 61 ± 43 (0-195), 70 ± 40 (20-195), 130 ± 54 (45-240) saptandı (Tablo 1). Hastanede yattığı sırada IV rt-PA uygulanan hastaları çıkardığımızda geri kalan 21 hastanın, SK, Kİ ve Sİ ortalama süreleri sırası ile 72 ± 37 (30-195), 74 ± 43 (20-195) ve 145 ± 45 (65-240) dakika hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1. İnme hastalarının demografik özellikleri.

	Hasta n=25
Yaş, yıl, ortalama \pm SD	70.8 \pm 14.4
Cinsiyet E/K, n (%)	13/12 (52/48)
Risk Faktörleri, n (%)	
Hipertansiyon	16 (% 64)
Atrial Fibrilasyon	9 (% 36)
Hiperlipidemi	6 (% 24)
Diabetes Mellitus	5 (% 20)
Karotis Arter Hastalığı	5 (% 20)
Kalp Kapak Hastalığı	3 (% 15)
Hiperhomosisteinemi	1 (% 4)
Sigara	8 (% 32)
Semptom-kapı zamanı	
n*, dk, Ortalama \pm SD (Min-Max), medyan	61 \pm 43.6 (0-195), 60
n**, dk, Ortalama \pm SD (Min-Max), medyan	72.6 \pm 37.4 (30-195), 60
Kapı-iğne zamanı	
n*, dk, Ortalama \pm SD (Min-Max), medyan	70.6 \pm 40.5 (20-195), 60
n**, dk, Ortalama \pm SD (Min-Max), medyan	74 \pm 43.2 (20-195), 75
Semptom-iğne zamanı	
n*, dk, Ortalama \pm SD (Min-Max), medyan	130.4 \pm 54.1 (45-240), 125
n**, dk, Ortalama \pm SD (Min-Max), medyan	145.2 \pm 45.3 (65-240), 140
rt-PA tedavi zamanı	
n (%)	
0-60 dk	3 (%12)
60-120 dk	9 (%36)
120-180 dk	8 (%32)
180-270 dk	5 (%20)

SD; Standart Deviasyon, dk; dakika

n*; Trombolitik uygulanan 25 hastanın tamamı,

n**; hastanede yattığı sırada tedavi uygulananlar hariç geriye kalan 21 hasta

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde NIHSS ortalaması; başvuru esnasında 12 ± 4 (3-22), tedaviden sonra yirmi dördüncü saatte 8 ± 7 (0-22) hesaplandı. Kaybedilen hastaları çıkardığımızda ise NIHSS ortalaması tedaviden önce 11 ± 4 (3-18), tedaviden sonra yirmi dördüncü saatte 5 ± 5 (0-18), taburculuk sırasında ise 3 ± 5 (0-18) olarak belirlendi. NIHSS' na göre olguların 9'u (%36) nörolojik sekelsiz olarak taburcu edildi (Tablo 2).

İlk 24 saat içinde IV rt-PA tedavisi ile klinik aktivitede düzelmeye (NIHSS' de 4 puanlık iyileşme ya da nörolojik arazda tam iyileşme) 14 hastada saptandı (%64). Bu 14 hastanın dokuzunda birinci haftanın sonunda klinik düzelmeye tam olduğu görüldü. Sİ zamanı ile NIHSS' daki düzelmeye; dağılım normal olmadığından nonparametrik testlerden Spearman Bağlantı Analizi yapılarak

Tablo 2. İnme hastalarının IV rt-PA tedavi öncesinde ve sonrasında NIHSS ve mRS skorları.

	Tüm hastalar n=25	Taburcu olan hastalar n=19
NIHSS		
n, ortalama±SD, (Min-Max)		
Tedavi öncesi	12.7±4.7 (3-22)	11.3±4.1 (3-18)
Tedavi sonrası		
1. saat	9±6.3 (0-22)	6.6±5 (0-18)
24. saat	8.5±7.2 (0-22)	5.1±5.3 (0-18)
Taburculuk sırasında		3.4±5.2 (0-18)
mRS, n (%)		
Taburculuk sırasında		
0	9 (%36)	
1-2	6 (%24)	
3-5	4 (%16)	
6	6 (%24)	
3. ayda		
Bağımsız (0-2)	15 (%60)	
Bağımlı (3-5)	2 (%8)	
Vefat (6)	8 (%32)	

SD; Standart Deviasyon, mRS; modifiye Rankin Skalası, NIHSS; Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası

incelendi ve orta derecede negatif bağıntı (Rho değeri; -0,458) saptandı.

Tedavi sonrası dört (%16) olguda tedaviye bağlı olduğu düşünülen semptomatik intrakraniyal kanama gelişti ve ikisi (%8) geniş hemorajiye bağlı ödem artışı nedeniyle kaybedildi. Hastanede yattığı sırada, iki olgu (%8) kanama olmaksızın inmeye bağlı gelişen ödem etkisi nedeniyle, bir olgu (%4) septisemi, bir olguda (%4) inme sonrası gelişen metabolik nedenlere bağlı kaybedildi.

Taburcu olmadan önce nörolojik sekeli olmayan (mRS:0) 9 hasta (%36) saptandı. Üçüncü ay sonunda hesaplanan mRS'na göre, fonksiyonel olarak bağımsız olan (mRS:0-2) 15 hasta (%60) vardı. Hastanede tedavisi sürerken kaybedilen 6 hastaya ek olarak 2 hastanın daha 3. ay sonunda kaybedildiği öğrenildi (%32) (Tablo 2).

Tedavi verilen hastaların birinde bilateral hemianopsi saptandı. NIHSS < 4 hesaplanmasına rağmen IV rt-PA uygulandı. Geri kalan olguların tamamında NIHSS' u 5-24 aralığındaydı. Seksen altı yaşındaki bir hastaya; 3-4.5 saat aralığında olan iskemik inme hastaları için ek göreceli uygulamama kriterlerinde (7) "80 yaş üzerinde verilmesi önerilmez" diye belirtilmesine rağmen yakınlarından onam alınarak tedavi uygulandı ancak tedavi öncesi ve sonrası NIHSS' unda değişiklik olmadı.

Hastalardan biri sağ hemisferik inme bulguları (dizartri, ihmal, sol santral fasial paralizi, sol hemiparezi; NIHSS: 13) nedeniyle

değerlendirilip IV rt-PA uygulandı. Tedavi bittikten hemen sonra sağ hemisferik bulguları tamamen düzeldi. Ancak yaklaşık 15 dakika sonra sol hemisferik bulguları (global afazi, sağ santral fasial paralizi, sağ hemiparezi; NIHSS:15) nedeniyle çekilen BBT'de tedaviye bağlı semptomatik hemorajik inme geliştiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

İnme, tıptaki tüm gelişmelere rağmen en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Dünyada mortalite sıralamasında üçüncü sırada yer alır ve şiddetli, uzun süreli dizabilitenin önde gelen nedenidir.

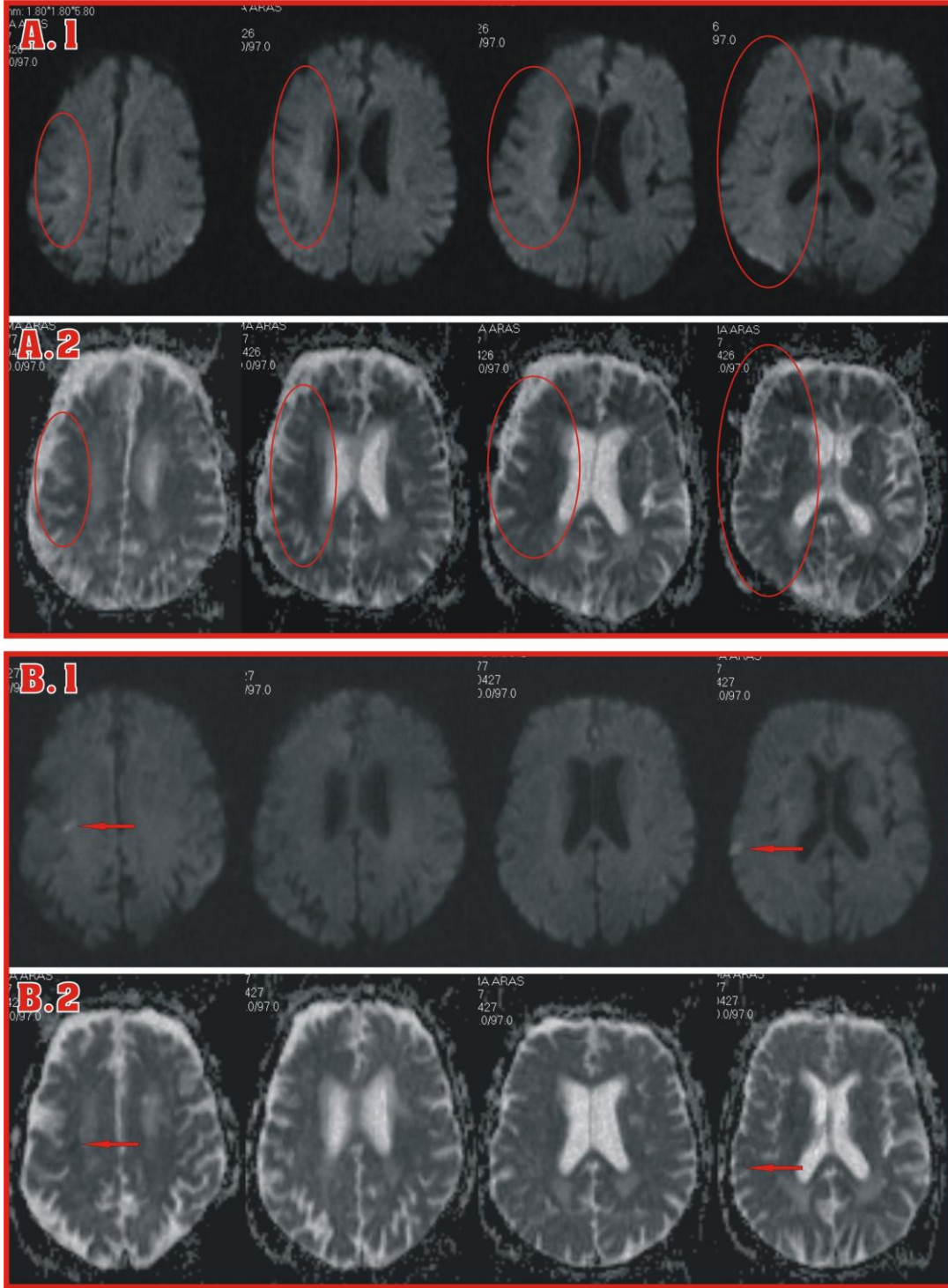
1995 yılında yayınlanan NINDS randomize kontrollü çalışması ve daha sonra yayınlanan SIST-MOST gibi geniş data bankalarının sonuçları ilk üç saat içinde IV rt-PA uygulamasının iskemik inmedeki yararlı etkisini ve güvenilirliğini net ve tartışmasız bir şekilde ortaya koymuştur (11-13). 2008 yılında yayınlanan ECASS III çalışması ile 3-4.5 saatler arasında uygulanan IV rt-PA tedavisinin, yararı azalmakla beraber hala etkili ve güvenli olduğu anlaşılmıştır (14).

Literatürde, etkinlik ve güvenlik kriterleri farmakokinetik ifadelerle tanımlanmış olup; bu tedaviyle her 8 kişiden birinin tam iyileştiği, her 3 kişiden birinin iyileştiği, her 30 kişiden birinin zarar gördüğü ifade edilmiştir (4).

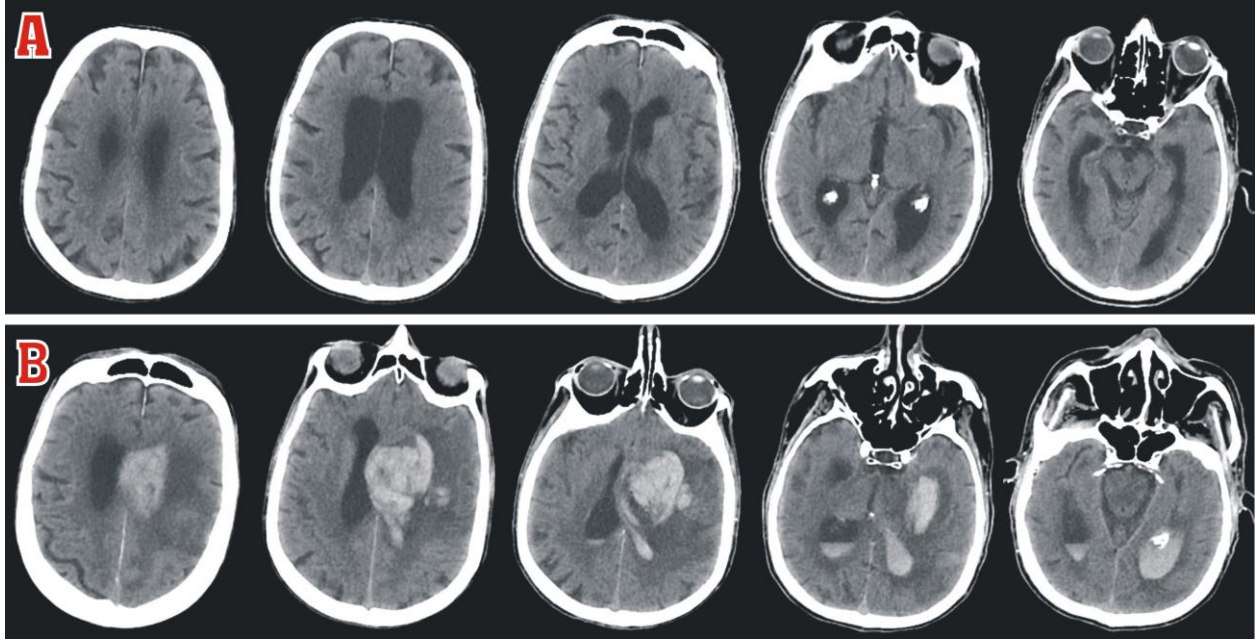
Ülkemizde IV rt-PA'nın akut iskemik inmede kullanımı için ruhsat 2006 yılında verilmiştir. O zamandan bu yana; birçok üniversite ve eğitim araştırma hastaneleri tedaviyi başarıyla uygulanmış ve halen uygulanmaya devam etmektedir. Ancak Türkiye İstatistik Kurumu 2013 Yaşam Memnuniyeti Araştırmasına göre (15); bireylerin hastalandığında ilk başvurduğu (%50.2) sağlık kuruluşu olan devlet hastanelerinde uygulanan trombolitik tedaviler ile ilgili veriler çok yetersizdir ve birkaç olgu sunumunu (32) geçmemektedir. Çalışmamızla; ülkemizde devlet hastanelerinde akut iskemik inme tanılı hastalara uygulanan IV rt-PA tedavisi ile ilgili verileri sunarak ülkemiz literatürüne katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Literatür ve kılavuzlarda; toplumda prevalansı en yüksek olan ve iskemik inme için en önemli risk faktörü olarak belirtilen hipertansiyon (16), çalışmamızda da en sık görülen risk faktörüdür.

Çalışmalar göstermiştir ki başvuru esnasındaki NIHSS skoru ve semptom-igne zamanı



Resim 1. Ani başlangıçlı konuşma bozukluğu, ağızda kayma, sol yan güçsüzlüğü nedeniyle değerlendirilen 88 yaşındaki kadın hastanın IV rt-PA tedavisinden (semptom-igne zamanı:110 dakika) önce ve 24 saat sonra çekilen Difüzyon MRG (DMRG) ve ADC harita görüntülemeleri. **A.1;** Tedaviden önce çekilen DMRG’da sağda orta serebral arter sulama alanının tamamını içine alan hiperakut dönemde iskemik inme ilişkili silik hiperintensite bulguları (NIHSS: 13). **A.2;** Tedaviden önce çekilen DMRG’da saptanan bulguların ADC haritasındaki karşılık görüntülemeleri. **B.1;** Tedaviden 24 saat sonra çekilen DMRG’da sağda orta serebral sulama alanının tamamını kapsayan hiperintensitenin düzeldiği bulguların yanı sıra birkaç adet milimetrik boyutlarda laküner infarkt alanları (NIHSS:4). **B.2;** Tedaviden bir gün sonra çekilen DMRG’da saptanan bulguların ADC haritasındaki karşılık görüntülemeleri.



Resim II. Ani gelişen bilinç kaybı, konuşamama, ağızda kayma, sağ yan güçsüzlüğü nedeniyle değerlendirilen 85 yaşındaki erkek hastanın IV rt-PA tedavisinden (semptom-igne zamanı:120 dakika) önce ve 24 saat sonra çekilen beyin BT görüntülemeleri. **A;** Tedaviden önce çekilen beyin BT' de yaş ile uyumlu normal beyin görüntülemesi (NIHSS: 20). **B;** Tedaviden 20 saat sonra çekilen beyin BT 'de lateral ventriküllere açılım gösteren intraparenkimal hematoma bulguları (NIHSS: 20).

IV rt-PA tedavisini etkinliğini belirleyen en önemli iki kriterdir (17,18). Trombolitik tedavi uygulama kararında hastanın klinik tablosunun ağırlığı ve stabilizasyonu önemlidir. Klinik bulguların kantitize edilmesinde en sık kullanılanı NIHSS'dur. NIHSS' da puan arttıkça klinik tablo ağırlaşır. Skor 5 ve altında ise IV tromboliz genellikle yararlı olmamakta iken 22'nin üzerindeki skorlarda semptomatik serebral kanama oranlarında belirgin derecede artış olduğu belirtilmiştir. IV rt-PA için hedef kitle, yani yarar zarar oranının en elverişli olduğu NIHSS skoru 6-22 arası olan grup, orta-ağır defisitli hastalar olarak kabul edilmektedir (13). Çalışmamızda ilk 24 saat içinde IV rt-PA tedavisi ile klinik aktivitedeki düzelmeyi; NIHSS' de 4 puanlık iyileşme ya da nörolojik defisitte tam iyileşme olarak ele aldık ve hastaların %64'ünde düzelmeye saptadık. 2016 yayınlanan ve Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu (TTÇG) tarafından rapor edilen Türkiye verilerine göre (33) değerlendirilen 1133 hastanın 610'unda (%54) düzelmeye belirlenmiş olup benzer şekilde az sayıda olguyu içerse de Tanrıverdi ve ark. da bu oranı %53 hesaplamışlardır (19). Birinci haftanın sonunda tüm hastaların %36'sında, Tanrıverdi ve ark.'nın verileri (%33) ile benzer olarak %100 iyileşme belirledik.

Tablo 3. Farklı çalışmalardaki semptom başlangıcından trombolitik tedavi uygulanmasına kadar geçen zaman aralıkları.

	n	SK (dk)	Kİ (dk)	Sİ (dk)
Sorgun ve ark. Ankara, 2012 (21)	32	70	85	155
Tanrıverdi ve ark. İstanbul, 2012 (19)	15	50	82	132
Oruç ve ark. Afyon, 2015 (23)	40	x	x	139
Öztürk ve ark. İzmir, 2008 (24)	21	x	x	151
Türkiye verileri 18 şehir, 2016 (33)	1133	81	69	150
Groot ve ark. Hollanda, 2016 (22)	1822	70	36	115
Nikkhah ve ark. İran, 2015 (20)	14	114	58	172
Kunt. Aydın, 2016	25	61* 72**	70* 74**	130* 145**

SK; semptom-kapı zamanı, Kİ; kapı-igne zamanı, Sİ; semptom-igne zamanı, x; belirtilmeyen veri, dk; dakika
n; trombolitik tedavi uygulanan hasta sayısı
*; Trombolitik uygulanan 25 hastanın tamamının süreleri,
**; hastanede yattığı sırada tedavi uygulananlar hariç geriye kalan 21 hastanın süreleri

İran (20) ve Hollanda'nın (22) yanı sıra ülkemizde dört yerel merkezden (19,21,23,24) ve TTÇG tarafından belirtilen Türkiye verilerinde (33) IV rt-PA uygulanan hastaların SK, Kİ ve Sİ ortalama süreleri incelenmiş ve çalışma bulgularımız ile karşılaştırılmıştır (Tablo 3). Hastanede inme geçirenler dahil edilmediğinde, çalışmamızdaki SK zamanı, ülkemiz trombolitik tedavi verileri (33) yanı sıra Sorgun ve ark. (21) ve Hollanda çalışması (22) verileri ile benzerken (± 10 dakika), İran çalışmasında (20) rapor edilen süreden kısadır. Ülkemizde batı illerinden bildirilen SK zamanı verilerinin; Hollanda gibi gelişmiş bir ülkenin verileri ile benzer olması; ülkemizde batı illerinde inme konusunda halkın farkındalığının arttığını ve medikal yardım isteme süresindeki gecikmenin azalmaya başladığını düşündürmektedir. Ülkemizin sosyokültürel düzeyi daha düşük olan doğu bölgelerini içeren kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç olduğu aşikârdır. Çalışmamızdaki tüm hastalar dâhil edildiğinde Kİ zamanı, ülkemizdeki iki yerel çalışmadan (19,21) daha kısa sürelidir. Bu durumu, merkezimizin bulunduğu Aydın ilinin nüfusunun diğer çalışmaların yapıldığı illere oranla daha az olması, dolayısıyla hasta yoğunluğunun servislerde daha az olması ve hastalara daha hızlı müdahale edilebilmesi ile açıklayabiliriz. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere ülkemizde yapılan çalışmalarda (19,21,33) bildirilen Kİ zamanı; yurt dışındaki çalışmalarda (20,22) rapor edilen sürelerden daha uzundur. Bu sürenin, hastane içi organizasyonun düzenlenmesi ve sağlık personellerinin inme konusunda bilinçlendirilmesi ile kısaltılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamıza ilk 4.5 saatte başvuran hastalar alınmasına rağmen, Sİ zamanı ortalaması, ilk üç saatte tedavi verildiği bildirilen Tanrıverdi ve ark. (19) ve Öztürk ve ark. çalışmaları ile benzerdir (24). Bu benzerliğin sebebini çalışmamızdaki 4 hastanın hastanemiz içinde farklı kliniklerde yattığı sırada inme geçirmesi ve SK zamanlarının sıfır olmasıyla açıklayabiliriz. Hastane yattığı sırada IV rt-PA uygulanan hastalar dahil edilmediğinde geri kalan 21 hastanın ortalama Sİ zamanı daha uzun olmakla birlikte ilk 4.5 saatte başvuran hastaları alan Sorgun ve ark.'nın (21) süresinden daha kısa iken, ülkemiz TTÇG verileri (33) ve Oruç ve ark.'nın (23) çalışmasında bildirilen ortalama Sİ zamanı benzerdir (± 5 dakika). Ülkemizdeki tüm veriler ile Hollanda verileri karşılaştırıldığında Sİ zamanındaki uzamanın Kİ zamanındaki süre kaybı

nedeniyle olduğu görülmektedir. Bu bilgiler bize bir kez daha hastane içi organizasyonun düzenlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak NINDS rt-PA, ECASS, ECASS II, ATLANTIS çalışmalarının dâhil edildiği havuz analizinde erken zaman diliminde tedavi alanların, iyileşme yönünde daha yüksek şansa sahip olduğu anlaşılmaktadır (25). Çalışmamızda; Sİ zamanı ile NIHSS' da ki düzelme arasındaki ilişki incelendi ve orta derecede negatif bağlantı saptandı. Yani süre ne kadar kısa ise NIHSS' da öncesi ile sonrası arasındaki fark o kadar belirgin bulundu. Bu veriler de havuz analizi verileri ile uyumludur.

IV rt-PA tedavisinin anaflaksi/anjioödem, miyokardial rüptür, sistemik ve intrakranial kanama gibi yan etkileri bildirilmiştir. Bu komplikasyonlardan en korkulanı kuşkusuz intrakranial kanamalardır. İlk 36 saat içinde oluşan kanamalar çalışmalarda doğrudan trombolitik tedavi ile ilişkilendirilmektedir (13). Semptomatik (NIHSS' de 4 veya daha fazla artma) ve büyük (enfarkt volumunun %30'undan büyük ve kitle etkisi bulunan) kanama oranları; semptom baslangıcından sonra ilk 90 dakikada verilirse %1-5, ikinci 90 dakikada verilirse %4-8, ikinci 3 saatin ilk yarısında %4-8 ve ikinci yarısında %5-8 olarak belirtilmiştir (13). İlk 3 saatte IV tromboliz verilerini içeren NINDS rt-PA, SITS-MOST, ve CASES çalışmalarında sırası ile kanama oranları %6, %8.5 ve %4.5 olarak belirtilmiştir (8,12,26,27). Ülkemiz TTÇG verilerinde 2012 yılına kadar ilk 3 saat, 2012 'den sonra ilk 4.5 saat içinde tedavi uygulanan hastalar analiz edilmiştir ve herhangi bir zamandaki intrakranial kanama oranı %22 saptanmış olup semptomatik kanama oranı %4.9 olarak rapor edilmiştir. IV rt-PA tedavisinin 3-4.5 saat aralığında verildiği ECASS III çalışmasında, herhangi bir zamandaki intrakranial kanama oranı %27 iken, semptomatik kanama oranı %2.4 saptanmıştır (14). Bizim çalışmamızda da Sorgun ve ark.'nın (21) rapor ettiği (%15) gibi yüksek semptomatik intrakranial hemoraji oranı saptandı. Kanama oranlarındaki artış miktarını tedavilerin ilk 4.5 saatte verilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca literatürde IV rt-PA sonrası gelişen hemorajik transformasyon oranları NIHSS ≥ 20 ve < 10 olduğunda sırası ile %17 ve %3 saptanmıştır (24). Çalışmamızda intrakranial hemoraji gelişen iki hastada da tedavi öncesi NIHSS skorunun yirminin üzerindedir.

NINDS rt-PA, SITS-MOST ve CASES çalışmaları IV rt-PA tedavisinden üç ay sonra; fonksiyonel iyileşme hedefi olarak mRS ≤ 2

değerlerini temel almış ve sırası ile bu değerler %49, %54.8 ve %45 olarak rapor edilmiştir (8,12,26,27). Çalışmamızda bu değerler literatüre göre daha yüksek bulundu. Bunun nedeni olarak hastanede yattığı sırada akut iskemik inme nedeniyle çok erken dönemde trombolitik verilen ve neredeyse 24. saatinde nörolojik sekeli olmayan hasta oranının yüksek olması gösterilebilir. Ülkemiz TTÇG verilerinde (33) ise bu değerler çalışmamızla yaklaşık olarak benzerken (%65) Sorgun ve ark. verilerinde %31 olarak rapor edilmiştir (21) ve çalışmamızdan düşük düzeylerde dir. NINDS rt-PA ve SITS-MOST çalışmalarında üçüncü ayın sonunda mortalite oranları sırasıyla %17.3 ve %11.3 olarak bildirilmiştir (8,12). Ülkemizde yapılan yerel üç çalışmada (21,23,24) ise 3. ayın sonundaki mortalite oranlarının %18.7, %17.5 ve %19 iken ülkemiz TTÇG verilerinde (33) ise %14.7 saptanmıştır. Çalışmamızda mortalite oranının yüksek çıkmasını IV rt-PA vermek için orta veya orta-ağır dereceli defisiti olan hastaları seçmemize bağlayabiliriz.

Ülkemizde 2016 yılında ilçe hastanesinde yapılmış bir çalışmada ise hastaların %44' ünün ilk üç, %49' unun ilk 4.5 saat içinde hastaneye başvurmalarına rağmen uygun şartlar ve organizasyon sağlanamadığı için IV rt-PA tedavisinin uygulanamadığı rapor edilmiştir (28). 2015 yılında üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yapılmış bir çalışmada ise akut iskemik inme tanısı alan hastaların ilk üç saat içerisinde hastaneye başvurma oranı %30.7 olup, bu hastaların %11.7 sine IV rt-PA verilmiş, herhangi bir zamanda gelip akut iskemik inme tanısı alan tüm hastalar ele alındığında sadece %3.6 sına trombolitik verildiği belirtilmiştir (29). Ülkemizde 2009 yılında Bek ve ark. acilde trombolitik tedavi oranını %2.9 olarak rapor etmişlerdir (30). Hsieh ve ark, acile başvuran iskemik inme hastalarına trombolitik tedavi uygulama oranını %8 olarak bildirmiştir (31). Hastanemizde akut iskemik inme tanısı ile başvuran hastaların tamamı kayıt altına alınmadığı için bu hastaların IV rt-PA uyguladığımız hastalara oranı hesaplanamamıştır. Bu oranın hesaplanmamış olması, çalışmamızın kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak; ilk 4.5 saatte akut inme ile başvuran uygun hastalarda intravenöz trombolitik tedavi uygulaması etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Bu verilerle; uygun şartlar ve organizasyon sağlandığı takdirde devlet hastanelerinin, trombolitik tedavinin

başlanabilmesi için uygun birer merkez olabileceği görülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, akut iskemik inme hastalarının oran olarak çok az bir kısmına trombolitik tedavi uygulanmaktadır. Bu nedenle, zaman faktörü başta olmak üzere bütün zorluklarına rağmen, yararı kesin olarak kanıtlanmış ve onay almış tek tedavi yönteminin, hak eden hastalardan esirgenmemesi için daha fazla çaba gösterilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Teşekkür

IV rt-PA uygulamaları konusunda desteklerini esirgemeyen Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kürşad Kutluk'a; yoğun temposu içinde bana zaman ayıran ve çalışma konusunda heyecanımı paylaşan Dr. Duygu Aslan Kunt'a, Dr. Bilge Piri Çınar'a, Dr. Nefize Yalın'a ve Dr. Cennet Nalan Soyder Kuş'a teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. 2010, Statistical Annex, in The World Health Report 2010, WHO, Geneva, Switzerland.
2. Rosamund WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults. 9 year follow-up of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. Stroke 1999;30:736-43.
3. Kutluk K. İskemik inme. Nobel Kitabevi, 2004; 173-190.
4. Kutluk K. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2012; 5(2):42-4.
5. Kutluk K. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi: Sorumluluğumuzun farkında mıyız? Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2009;15:p.35-39.
6. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013; 44(3): 870-947.
7. Özdemir A.Ö, Yaka E, Tolun R, ve ark. İskemik İnme Tedavisi: Damar Hastalıkları Derneği İnme Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2015. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2015; 21(2): 93-98 doi: 10.5505/tbdhd.2015.72692.
8. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-7.
9. Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. Stroke 1994;25:2220-6.
10. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988;19:604-7.
11. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995;333(24):1581-7.
12. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A; SITSMOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke

- Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369(9558): 275-282.
13. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Sarıbaş O. Akut iskemik inme tedavisi. In: Balkan S ed. *Serebrovasküler Hastalıklar*. 3. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009; 225-230.
 14. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359:1317-1329.
 15. http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2014_27_20_140506.pdf
 16. Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. In: Balkan S ed. *Serebrovasküler Hastalıklar*. 3. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009; 53-54.
 17. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL et al (2011) Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: the design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: stroke initiative. *Stroke* 42:2983-2989. doi:10.1161/STROKEAHA.111.621342
 18. Jauch EC, Saver JL, Adams HP et al (2013) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44:870-947. doi:10.1161/STR.0b013e318284056a
 19. Tanrıverdi Z, Örken DN, Aksoy S, ve ark. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği deneyimi. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2012;46(4):165-169.
 20. Nikkhah K, Avan A, Shoeibi A, et al. Gaps and hurdles deter against following stroke guidelines for thrombolytic therapy in Iran: exploring the problem. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2015, 24 (2): 408-415 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.09.012>
 21. Sorgun MH, Işııkay CT. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2012, 65 (2): 103-106. DOI: 10.1501/Tıpfak.0000000817
 22. Groot AE, van Schaik IN, Visser MC. Association between i.v. thrombolysis volume and door-to-needle times in acute ischemic stroke. *J Neurol* (2016) 263:807-813 DOI: 10.1007/s00415-016-8076-5
 23. Oruç S, Demirbaş H, Yaman M, ve ark. Akut iskemik inmeli olgularda Kocatepe Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nin intravenöz trombolitik tedavi deneyimleri. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2015; 21(3): 189-193 doi: 10.5505/tbdhd.2015.73645
 24. Öztürk V, Yaka E, Uğurel B, ve ark. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: experiences in Dokuz Eylül University Hospital, Medical Faculty, Department of Neurology. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 2008; 25:(2) 15;75-83.
 25. 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.
 26. Hill MD, Buchan AM; CASES Investigators. Methodology for the Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *Can J Neurol Sci*. 2001;28:232-238.
 27. Yaka E, Öztürk V. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(3):40-6.
 28. Vural A. Bir ilçe hastanesi perspektifinden akut inme: sorunlar ve fırsatlar. *Türk Norol Derg* 2016;22:13-18 DOI: 10.4274/tn.72621
 29. Tekin Güveli B, Yatmazoğlu M, Acar E, Şenadım S, Çoban E, Dayan C, Ataklı D, Soysal A, Baybaş S. Hastane öncesi süreçte trombolitik tedavi önündeki engeller ve çözüm önerileri. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2015; 21(3): 194-197 doi: 10.5505/tbdhd.2015.96530.
 30. Bek S, Kaşıkçı T, Genç G ve ark. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi. *Türk Norol Derg* 2009;15:174-180.
 31. Hsieh MJ, Tang SC, Chiang WC et al. Utilization of emergency medical service increases chance of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(11):813-819.
 32. İlik F, Pazarlı AC. İlçe Devlet Hastanesinde Trombolitik Tedavi Deneyimi: İki Olgu Sunumu. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2014;9(3):123-6.
 33. Kutluk K, Kaya D, Afsar N et al. Analyses of the Turkish National Intravenous Thrombolysis Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 May;25(5):1041-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.015.