

**DERLEME**

**REVIEW**

**İNME BAŞLANGIÇ ZAMANININ ENDOVASKÜLER TEDAVİ KARARI İÇİN ÖNEMİ**

**Talip ASİL, Çiğdem DENİZ**

**Memorial Hizmet Hastanesi, Akut İnme Ünitesi, İSTANBUL**

**ÖZET**

Yayınlanan randomize çalışmalar ile akut iskemik inme tedavisinde endovasküler tedavinin kullanılması ile ilgili dramatik değişiklikler olmuştur. Yakınlarda yayınlanan iki çalışma ile seçilmiş hastalarda 6 saatin ötesinde de doku temelli hasta seçimi ile endovasküler tedavinin yararı gösterilmiştir. Biz bu yazıda endovasküler tedavi kararı ile inme başlangıç zamanı arasındaki ilişkiyi tartıştık.

**Anahtar Sözcükler:** İnme, endovasküler tedavi, inme başlangıcı.

**IMPORTANCE OF STROKE ONSET TIME FOR ENDOVASCULAR TREATMENT DECISION**

**ABSTRACT**

The current management of acute ischemic stroke has dramatically changed with the publication of randomized trials using endovascular thrombectomy. Recently, the benefit of selecting patients for endovascular treatment beyond the 6-hour time window using a tissue-based approach was demonstrated in two randomized trials. We discussed the relationship between decision of endovascular treatment and stroke onset time in this review.

**Key Words:** Stroke, endovascular treatment, stroke onset.

**Akut iskemik inmeli hastalarda neden ve ne zaman endovasküler tedavi uygulanmaktadır?**

Akut iskemik inmeli hastalarda ilk başarılı çalışma olan NINDS çalışmasından itibaren intraserebral damarlarda rekanalizasyon sağlanabilirse klinik olarak daha iyi sonuçlara ulaşmanın mümkün olduğu bilinmektedir (1). ECASS III çalışması sonrası tedavi penceresi inme başlangıcından itibaren 4.5 saate çıkmış olsa da, akut iskemik inmeli hastaların önemli bir çoğunluğu IV tpa için uygun zaman aralığında hastaneye ulaşamadıkları için bu tedaviden mahrum kalmaktalar (2-4). Tedavi penceresinin darlığı dışında IV tpa'nın akut iskemik inmeli hastalarda uygulanmasının başka kısıtlılıkları da vardır. IV tpa özellikle pıhtı yükü yüksek hastalarda rekanalizasyon sağlamakta yetersiz kalmakta ve tedaviye rağmen önemli bir hasta çoğunluğu disabil kalmaktadır, ayrıca IV tpa çalışmalarında mortalitede azalma da sağlanamamıştır (5,6). Bu gerekçeler göz önüne alındığında akut iskemik inmeli hastalarda daha iyi bir tedaviye gereksinim olduğu açıktır.

2014 yılında yayınlanan MR Clean çalışması ve bu çalışmanın hemen ardından yayınlanan 4 randomize kontrollü çalışma ile proksimal arter oklüzyonu olan akut iskemik inmeli hastalarda endovasküler tedavinin IV tpa ile kombinasyonunun tek başına IV tpa'dan üstün olduğu gösterilmiştir (7-11). MR Clean çalışmasında inme başlangıcından itibaren kasık ponksiyon zamanı 260 dakika iken, ESCAPE çalışmasında ortalama 185 dakika ve REVASCAT çalışmasında ortalama 269 dakika idi (7-9). Görüldüğü gibi proksimal arter oklüzyonu olan hastalarda mekanik trombektomi tek başına IV tpa uygulamasından üstün olmakla birlikte yine de tedavi penceresinin sınırlı oluşu hastaların tedaviye ulaşmasını kısıtlayan bir parametre olarak görülmektedir. Kaldı ki gerek trombolitik tedavi gerekse endovasküler tedavi ile rekanalizasyonun erken sağlanmasının klinik başarı ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir.

Penumbra pivotal çalışmasında endovasküler tedavi yapılan akut iskemik inmeli hastalarda yüksek rekanalizasyon (%83) oranları elde edilmesine rağmen iyi klinik sonuç elde

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Talip Asil Memorial Hizmet Hastanesi, Akut İnme Ünitesi, Bahçelievler, 34083 İstanbul.

**E-mail:** talip\_asil@yahoo.com **Telefon:** 0212 408 66 66

**Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir:** Asil T, Deniz Ç. İnme başlangıç zamanının endovasküler tedavi kararı için önemi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2018; 24(3): 90-93. 10.5505/tbdhd.2018.83007

Asil ve ark.

edilemediği görülmüştü (mrs 0-1 %28) Bu çalışmada iyi klinik sonucu engelleyen iki parametre olarak rekanalizasyon zamanı ve çalışmaya alınan hastaların başlangıçta düşük ASPECT skoru olması belirlenmişti (12).

### **Akut İskemik İnmeli Hastalarda tedavi kararı verilirken tek parametre zaman mıdır?**

Akut inmeli bir hastada tedavi kararı verilirken inme başlangıç zamanının ve şiddetinin belirlenmesi kritik öneme sahiptir, ancak akut iskemik inmeli hastada tedavi kararı vermeden önce infarktın core alanının büyüklüğü, kurtarılabilir dokuyu ifade eden penumbra dokusunun varlığı ve büyüklüğü, pıhtı yükü ve kolleterallerin varlığı ve yeterliliği de değerlendirilmelidir. Zaman bu hastalarda en önemli paradigma olmakla birlikte pıhtı yükünün kurtarılabilir beyin dokusunun varlığının ve kolleterallerin belirlenmesi ile birlikte hastanın tedavi şansı ve tedaviden beklenen başarı oranı konusunda öngörülerde bulunmak mümkündür. Akut iskemik inmeli hastalarda pıhtı lokalizasyonu ve büyüklüğünün belirlenmesi tedavi seçimi açısından önemlidir. Proksimal arter oklüzyonu olan hastalarda mekanik trombektomi tedavi rehberlerine altın standart tedavi olarak girmiştir (13). IV trombolitik tedavinin tıkalı olan damarda BT angioda 8 mm ve üzeri pıhtı yükü saptanan anterior sirkülasyon infarktlarında rekanalizasyonda yetersiz olduğu bilinmektedir. Yine BTAngioda hesaplanan clotburden skoru kötüleştiği yani daha proksimal arterler tıkandıkça IV trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı ve endovasküler tedavinin bu hastalarda IV tpa ya üstünlüğünün daha belirgin olduğu bilinmektedir (14).

İnfarktın core alanını belirlemek için kullanılacak en basit yöntem kontrastsız beyin tomografisinde ASPECT skoru hesaplamaktır. Hesaplanan ASPECT skoru ile tedavi sonrası infarkt yükü ve klinik sonuçlar arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. İnfarktın core alanını ASPECT skorunu BT perfüzyon incelemesinde belirleyerek yapabilir veya MR difüzyon sekanslarını kullanabiliriz özellikle tedavi penceresi dışında kalan veya inme başlangıç zamanı belirlenemeyen hastalarda BT perfüzyon veya MR difüzyon gibi tekniklerle infarktın core alanı belirlenmesi yararlı olabilir (15). Penumbra dokusu ise görüntüleme ile inme şiddeti

arasındaki uyumsuzluk ile basit bir şekilde hesaplanabilir örneğin BT de infarkt kor alanı küçük olan bir hastada veya BTA 'da proksimal arter oklüzyonu olan bir hastada inme şiddetini gösteren NIH skorunun yüksek olması tehdit altında olan beyin dokusunun geniş olduğunu düşündürür. Ancak özellikle geç kalmış vakalarda veya infarkt core alanı çok da küçük olmayan vakalarda BT perfüzyon veya MR perfüzyon çalışmaları ile hem infarktın core alanı hem de penumbra dokusu hakkında fikir sahibi olunabilir. MR difüzyon alanı ile perfüzyon defekti arasında belirgin bir fark varsa bu mismatch olarak isimlendirilir ve bu hastanın rekanalizasyondan yarar göreceği öngörülür benzer şekilde BT perfüzyon çalışmasında geniş bir alanda CBF de düşme varsa ve CBV korunmuş veya %40'ın altına düşmemişse bu hasta reperfüzyon tedavisi için iyi bir adaydı (15).

Penumbra akut iskemik inmeli hastalarda hızla reperfüzyon sağlanamazsa infarkt dokusuna dönüştüğüne inanılan hipoperfüze beyin dokusu olarak tanımlanmıştır. Penumbra dokusunun varlığı ve core infarkt alanı ile uyumsuzluğu (küçük core infarkt- geniş penumbra alanı) özellikle geç başvuran akut iskemik inmeli hastalarda endovasküler tedaviye hedef hasta grubudur. Reperfüzyon sağlanamayınca saatler içinde infarkt alanına dönüştüğüne inanılan penumbra alanının yapılan çalışmalarda bazı hastalarda 48 saate kadar varlığını devam ettirebildiği gösterilmiştir. Bunun patofizyolojisini açıklamanın yollarından birisi kolleteral varlığıdır. İyi kolleterali olan hastalarda aradan uzun süre geçmesine rağmen penumbra varlığı gösterilebilirken kötü kolleterali olan hastalarda infarkt dokusu erken oluşmakta ve reperfüzyon tedavileri ile erken dönmede semptomatik hemorajiler gelişebilmektedir (futile rekanalizasyon). Bu bağlamda iskemik inmeli hastalarda, inme başlangıç zamanının belirlenmesi dışında kliniğin ve infarkt alanının gelişme hızına bağlı olarak hastaların bir kolleteral saatinin de olduğunu bilmek ve tedavi kararları verirken bunu da gözönünde bulundurmak gereklidir (16).

### **Geç başvuran hastalar tedavi edilebilir mi?**

Klinik çalışmalar ve bu çalışmaların metaanalizleri akut ICA T oklüzyonu veya akut orta serebral arter oklüzyonu olan hastalarda endovasküler tedavinin etkinliğinin ilk 6-8 saat ile

sınırlı bir dönemde olduğunu göstermişlerdi. Yapılmış olan nonrandomize çalışmalar ise proksimal arter oklüzyonu olan hastalarda 6-8 saatin ötesinde de kurtarılabilir beyin dokusu olduğunu ve bu hatsaların endovasküler tedaviden yarar görebileceğini göstermişlerdir (17-18). 8 saatin ötesinde hangi hastaların endovasküler tedaviden yarar göreceğinin kesin kriterler ile belirlenmesi gerekiyordu ve yakın zamanda yayınlanan DAWN ve DEFUSE 3 çalışmaları ile ilk 16- 24 saate kadar proksimal arter oklüzyonu olan ve kurtarılabilir beyin dokusu gösterilen hastalarda endovasküler tedavinin yararlı olduğu gösterilmiştir (17,18).

### DAWN Çalışması

DAWN çalışması uykudan inme ile uyanan hastalar dahil olmak üzere inme sonrası 6-24 saat arasında başvuran akut iskemik inmeli hastalarda endovasküler tedavinin etkinliğini ve güvenilirliği araştıran bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri oldukça komplekstir 1. BTA veya MRA ile ICA ve proksimal MCA'da proksimal damar oklüzyonu gösterilen hastalar 2. Klinik ile infarkt volümü arasında bir uyumsuzluk olması gerekli iken bu uyumsuzluk yaşa göre değerlendirilmiştir:

- 80 yaş üstü olan hastalarda NIH skoru 10 ve üstü olan hastalarda infarkt volümü 21 ml'den daha küçük hastalar,
- 80 yaşından küçük olan hastalarda ise NIH skoru 10 ve üzeri olanlarda infarkt volümü 31 ml ve altında olmalı,
- 80 yaşından küçük olan hastalarda NIH skoru 20 ve üzeri olanlarda infarkt volümü 31-51 ml'nin arasında olmak.

İnfarkt volümü difüzyon MRI veya CT perfüzyon incelemesinde RAPID software isimli otomatik bir program ile ölçülmüştür. Çalışma stryker sponsorluğunda yapılmış olup hastalar TREVO stentriever ile yapılan mekanik trombektomi veyastandart tedaviye randomize edilmişlerdir. Çalışmaya 206 hasta alındıktan sonra 31. ay sonunda, çalışma sonlandırılmıştır çünkü interim analizlerde trombektomi grubunun kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha üstün olduğu görülmüştür. 3. Ay sonunda mRS skoruna göre iyi klinik sonuç trombektomi grubunda %49 ike kontrol grubunda sadece %13 idi mortalite ve intrakranyal kanama açısından iki grup arasında fark saptanamamıştır (17).

### DEFUSE 3 Çalışması

Defuse 3 çalışmasına inme başlangıcından itibaren 6-16 saat arasında başvuran proksimal MCA , intrakranyal veya servikal ICA oklüzyonu olan anterior sistem infarktı olan hastalar randomize edilmiştir. Görüntüleme kriteri olarak başlangıç infarkt genişliğinin 70 ml altında olması ve perfüzyon çalışmasında saptanan hipoperfüze alanın infarkt alanına oranının 1.8 ve üzerinde olması belirlenmiştir. Çalışma NIH sponsorluğunda yapılmış ve FDA tarafından onaylanmış tüm trombektomi cihazları endovasküler tedavi amacı ile kullanılmıştır.

Bu çalışma da 182 hasta randomize edildikten sonra erken sonlandırılmıştır. 90. Gün mRS skrouna göre bağımsız yaşama (mRS 0-2) oranı trombektomili hatsalarda %45 iken bu oran standart tedavi grubunda sadece %17 idi. 90. Gün mortalite oranı ise trombektomi grubunda %14 iken kontrol grubunda %26 idi intrakranyal kanama ve ciddi yan etkiler açısından iki grup arasında fark saptanamamıştır (18).

### Sonuç

DAWN ve Defuse 3 çalışmaları proksimal arter oklüzyonu olan akut iskemik inmeli hastaların 16-24 saate kadar endovasküler olarak tedavi edilmesi için oldukça ümit veren çalışmalardır. Ancak bu çalışmaların sonuçları, akut iskemik inmeli hastaların mümkün olduğunca hızlı tedavi edilmesi gerektiği gerçeğinin değiştiği şeklinde asla yorumlanmamalıdır. Unutulmamalıdır ki akut iskemik inmeli hastaların sadece sınırlı bir kısmında muhtemelen iyi kolleteral varlığına bağlı olarak 6-8 saatten sonra kurtarılabilir yeterince beyin dokusu bulunmaktadır ve reperfüzyon süresi geciktikçe klinik başarı elde etme olasılığı da giderek azalmaktadır.

DAWN ve Defuse 3 çalışma sonuçları bize 24 saate kadar başvuran her hastada endovasküler tedavi hedefi ile vasküler inceleme yapılmasını ve gerektiğinde multimodal inceleme yapılması gerektiğini göstermiştir. Tüm komplike inme merkezlerinin kendi sistemlerini bu duruma adapte etmesi gereklidir ve belki de proksimal arter oklüzyonu olasılığı olan tüm hastaların (NIH skoru 10 ve üzeri olan hastalar) bu merkezlerde değerlendirilmesi gerektiği görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. 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: 1581-1587.
2. Hacke W1, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D ve ark. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 25; 359: 1317-29.
3. Liu X. Beyond the Time Window of Intravenous Thrombolysis: Standing by or by Stenting. *Interv Neurol.* 2012; 1: 3-15.
4. Berthezène Y, Eker O, Makris N, Bettan M, Mansuy A, Chabrol A et al. Collateral circulation assessment within the 4.5 h time window in patients with and without DWI/FLAIR MRI mismatch. *J Neurol Sci.* 2018; 5; 394: 94-98.
5. Santos T, Carvalho A, Cunha AA, Rodrigues M, Gregório T, Paredes L, et al. NCCT and CTA-based imaging protocol for endovascular treatment selection in late presenting or wake-up strokes. *J Neurointerv Surg.* 2018;10. pii: neurintsurg-2018-014051
6. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al; WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med.* 2018; 379: 611-622.
7. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D ve ark. MR CLEAN Investigators, A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke, *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 11-20.
8. Campbell BC, Mitchell PC, Kleinig TJ ve ark. The EXTENDIA Investigators, Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection, *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 1009-1018.
9. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK ve ark. The ESCAPE Trial Investigators, Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke, *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 1019-1030.
10. Saver JL, Goyal M, Bonafe A ve ark. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke, *New England Journal of Medicine.* 2015; 372: 2285-2295.
11. Jovin T, Chamorro A, Cobo E ve ark. REVASCAT Trial Investigators, Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke, *New England Journal of Medicine.* 2015; 372: 2296-2306.
12. Clark W, Lutsep H, Barnwell S ve ark. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke.* 2009; 40: 2761-2768.
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T ve ark. 2018 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.* 2018;49:e46-e110
14. Santos T, Carvalho A, Cunha AA, Rodrigues M, Gregório T, Paredes L, et al. NCCT and CTA-based imaging protocol for endovascular treatment selection in late presenting or wake-up strokes. *J Neurointerv Surg.* 2018; 10: neurintsurg-2018-014051
15. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol.* 2018; S1474-4422: 30314-30344.
16. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 895-904.
17. Hacke W. A new DAWN for imaging-based selection in the treatment of acute stroke. *N Engl J Med.* 2018; 378: 81-83.
18. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med.* 2018; 378: 708-718.