

Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi

Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke

Semai Bek, Tayfun Kaşıkçı, Gençer Genç, Hakan Akgün, Şeref Demirkaya, Zeki Odabaşı

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Türk Norol Derg 2009;15:174-180

ÖZET

Amaç: Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavinin etkinliğinin, yan etkilerinin ve kontrendikasyonlarının tekrar gözden geçirilmesi ve ilk 24 saat sonrasında uygulanan klinik skalaların üç aylık sonuçları hakkında prediktif değer belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2005-Ekim 2008 tarihleri arasında hastanemizde intravenöz trombolitik tedavi uygulanan 12 hasta ve ilk üç saatte başvurmasına rağmen tedavi uygulanmayan 18 hastanın klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Nörolojik defisitler NIHSS, RANKIN ve BARTHEL skalaları ile değerlendirildi. Tedavi süresi ile klinik iyileşme arasındaki ilişki, ilk 24 saat sonrası skalaların üç aylık klinik sonuç ile ilişkisi değerlendirildi. Tedavi aralığında müracaat eden hastalara tedavi uygulanamamasının nedenleri belirlendi.

Bulgular: Toplam 404 hastadan ancak 30 hasta ilk üç saatte müracaat etti. On iki hastanın müracaatı inmenin başlangıcından sonraki 134.58 ± 39.4 dakika arasındadır. On iki hastanın 6 (%50)'sında tedaviden sonra 24 saat içerisinde NIHSS değerlerinde \geq %25 oranında düzelme olarak tanımlanan belirgin klinik iyileşme gözlenmiştir. Hastaların geliş NIHSS değerleri ile üçüncü aydaki NIHSS değerleri karşılaştırıldığında yaklaşık %80 düzelme olduğu gözlenmiştir. İki hasta NIHSS değerlerinde $<$ %25 oranında düzelme olarak tanımlanan yetersiz iyileşme göstermiştir. Dört hasta intraserebral hematoma, beyin ödemi ve kardiyolojik nedenler sebebiyle ölmüştür. Tedavi uygulanamayan 18 hastadan 17'si kontrendikasyon varlığı nedeniyle tedaviye alınmamış ve bir hastanın ailesi tedaviyi kabul etmemiştir.

Yorum: Verilerimiz, hastaların trombolitik tedavi öncesi NIHSS değerleri ile kıyaslandığında 24. saatteki NIHSS değerlerindeki \geq %25 düzelmenin üç ay sonraki prognoz için prediktif değer taşıdığını ortaya koymakta ve daha önceki çalışmalardan çıkan trombolitik tedavinin seçilmiş akut iskemik inmeli hastalarda güvenilir ve uygulanabilir bir tedavi olduğu sonucunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Trombolitik tedavi, doku plazminojen aktivatörü, inme.

ABSTRACT**Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke****Semai Bek, Tayfun Kaşıkçı, Gençer Genç, Hakan Akgün, Şeref Demirkaya, Zeki Odabaşı**

Department of Neurology, Gülhane Military Medicine Academy, Ankara, Turkey

Objective: The aim of this study was to review the efficacy, adverse effects and contraindications of intravenous thrombolytic treatment in acute ischemic stroke and to determine the predictive value of stroke scales applied in the first 24 hours to the three months outcome.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the clinical data of 30 patients with ischemic stroke seen at our institution over the period October 2005 to October 2008; 12 of the patients received intravenous thrombolytic treatment while 18 patients were not treated despite being admitted within three hours. The neurological deficits were graded using NIHSS, RANKIN and BARTHEL scales. The relationship between time to treatment and clinical improvement and also the association between the scales at 24 hours and the three months clinical outcome were evaluated. The reasons for not treating the patients who were admitted within the therapeutic window were determined.

Results: Only 30 of 404 patients were admitted within three hours. Twelve patients were admitted within 134.58 ± 39.4 minutes of stroke onset. Clinical improvement, defined as an improvement of $\geq 25\%$ NIHSS points, was observed in 6 of the 12 (50%) patients within 24 hours of therapy. An improvement of about 80% NIHSS points at three months was observed when compared with baseline scores. Two of the patients showed insufficient improvement, defined as an improvement of $< 25\%$ NIHSS points. Four patients died due to intracerebral hematoma, severe brain edema or cardiac causes. Of the 18 patients who did not receive treatment, this was due to contraindications in 17 and to failure to obtain consent for the treatment in 1.

Conclusion: Our data suggest that an improvement of $\geq 25\%$ NIHSS points at 24 hours predicts the prognosis at three months and supports the conclusion from previous studies that thrombolytic therapy is a reliable and feasible treatment in selected patients with acute ischemic stroke.

Key Words: Thrombolytic therapy, tissue plasminogen activator, stroke.

GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar, ölüm sebepleri arasında iskemik kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Beyinde fonksiyon bozukluğuna yol açan ancak doku hasarına neden olmayan kritik perfüzyon aralığı 12-20 mL/100 g/dakika'dır (2). Nöronların elektriksel aktivitesinin durduğu ancak enerji metabolizmasının ve membran iyon dengesinin korunduğu bu alana penumbra denir (3). Trombolitik tedavideki amaç, akut iskemik inme (Aİİ)'de reperfüzyonu sağlayarak penumbrayı kurtarmaktır.

Aİİ'li hastalarda semptomların başlamasından sonra ilk üç saat içinde uygulanabilen rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'nın yararı plasebo kontrollü randomize çalışmalarda gösterilmiştir (4-7). Tedavi periyodu ilk üç saat ile sınırlıdır ve tedavi etkisi latent dönemdeki objektif-subjektif testler ile değerlendirilmektedir (örn. hastalık seyrinde uzun dönemde iyileşme, ölüm oranının azalması vb.). İnme merkezlerinin deneyimlerini açıklaması, bu tedavinin ülke çapında yaygınlaşmasına yardımcı olacaktır. Bu makalede, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Anabilim Dalı Beyin Krizi Ünitesinde üç yıllık süreç içerisinde trombolitik tedavi uygulanan 12 hastadan elde edilen üç aylık izlem verileri tartışıldı; komplikasyonlar ve tedavi için

uygun zaman penceresi içerisinde başvurmasına rağmen trombolitik tedavi uygulanmayan hastalardaki kontrendikasyonlar değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ekim 2005-Ekim 2008 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Kliniğine başvuran Aİİ'li 404 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Semptomların başlamasından itibaren ilk üç saat içerisinde başvuran 30 hastadan 12'sine intravenöz (IV) rt-PA uygulandı. Uykudan defisitle uyanan veya inme zamanı başlangıcı tespit edilemeyen hastalar değerlendirme dışında tutuldu. Hastaların defisiti, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü Strok Skalası (NIHSS)'na göre ölçüldü (7). Minör defisiti olan (NIHSS < 4) veya ciddi defisit ile başvuran hastalara (NIHSS > 25) trombolitik tedavi uygulanmadı.

rt-PA tedavisinden önce tam kan sayımı, kan glukoz seviyesi, koagülasyon profili (aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı, uluslararası normalleştirilmiş oran), böbrek, karaciğer fonksiyonları ve elektrolit değerleri elde edildi. Başvurusunda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)'nde hemorajik transformasyon saptanan veya iskemik orta serebral arter (OSA) bölgesinin 1/3'ünden

daha fazlasını etkilediği hastalar rt-PA tedavisi dışında bırakıldı (8-11). Uygulamadan önce hastaların kan grupları saptanarak eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma temin edildi. Çalışmaya alınan hastaların yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alındı. Tedavi kararı alınan her hastaya tedavi öncesi iki adet IV damar yolu açıldı; nazogastrik ve mesane sondası takıldı. Trombolitik tedavi (IV rt-PA) 0.9 mg/kg (maksimum 90 mg) dozunda, total dozun %10'u IV puşe, kalan miktar IV infüzyon yoluyla bir saat içerisinde uygulandı. Hastaların vital bulguları ve nörolojik muayeneleri 24 saatte ilk iki saat boyunca 15 dakikada bir, sonraki altı saat boyunca 30 dakikada bir ve 16 saat boyunca saatte bir takip edildi. Antiagregan ve antikoagülan tedavi ile arteriyel müdahaleler ilk 24 saatte uygulanmadı. Nörolojik muayenelerinde ilk 24 saatte kötüye gidiş saptanmayan hastalarda asemptomatik hemorajik transformasyon gelişip gelişmediğini saptamak amacıyla BBT tedaviden 24 saat sonra tekrarlandı. Nörolojik muayenelerinde kötüye gidiş saptanan hastalarda ise 24 saatten önce de BBT çekildi. Hastalar NIHSS ile tedaviden önce, 24. saatte, birinci haftada ve üçüncü ayda; RANKIN skalası ile birinci haftada ve üçüncü ayda; BARTHEL indeksi ile üçüncü ayda değerlendirildi.

BULGULAR

Ekim 2005-Ekim 2008 tarihleri arasında iskemik inme nedeniyle hastaneye yatırılan 404 hastadan yalnızca 30'u ilk üç saat içerisinde başvurdu. Yaşları 40-84 arasında olan (ortalama 65.9 ± 12.6 yaş) 12 hastaya IV rt-PA uygulandı. Bu hastaların altısı erkek, altısı kadındı. İnmenin beş hastada kardiyembolik nedenlerle, üç hastada ekstrakraniyal arter aterosklerozu, iki hastada intrakraniyal arter aterosklerozu nedeniyle meydana geldiği saptandı. İki hastada ise inme etyolojisi saptanamadı.

Hastaların NIHSS değerlerinin 6-24 arasında (ortalama 17.3 ± 5.5) olduğu tespit edildi. On iki hastadan sadece glisemi regülasyonu için endokrinoloji kliniğinde yatmakta olan bir hastanın yakınmaları hastanede ortaya çıktı. Diğer 11 hasta ise yakınmalarının başlangıcından 15-120 dakika içinde acil servisimize başvuran hastalardı. Hastaların başvuru süresi ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre 35-90 dakika (ortalama 60.8 ± 16.2) olarak saptandı. Hastalarda rt-PA tedavisinin başlama zamanı inmenin başlangıcından 70-180 dakika (ortalama 134.6 ± 39.4 dakika) sonradır. On iki hastanın altısında tedaviden sonra 24 saat içerisinde çarpıcı bir şekilde iyileşme gözlemlendi (NIHSS değerlerinde minimum %25 oranında azalma). Birinci günde, birinci haftada ve üçüncü aydaki NIHSS değerleri, birinci haftada, üçüncü ayda RANKIN skorları ve üçüncü ayda BARTHEL indeksleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen 12 hastanın 6 (%50)'sında, NIHSS değerlerinde ilk 24 saatte en az %25'lik bir azalma saptandı. Bu hastaların geliş NIHSS değerleri ile üçüncü aydaki NIHSS değerleri karşılaştırıldığında da, üçüncü ayda %80'in üzerinde azalma olduğu gözlemlendi. Diğer yandan ilk 24 saatte NIHSS değerlerinde artış ya da %25'ten daha az azalma olan hastaların üçüncü aydaki NIHSS değerlerinde de belirgin bir değişiklik olmadığı ve dört hastanın da öldüğü dikkati çekmektedir. Verilerimize göre hastaların geliş NIHSS değerleri ile 24. saatteki NIHSS değerleri arasında %25'in üzerindeki azalma üç ay sonraki prognoz için prediktif değer taşımaktadır. İlk 24 saatte NIHSS değerinin artışı, değişmemesi veya %25'ten daha az bir düzelmeyen meydana gelmesi de üç ay sonraki NIHSS değerinin daha düşük bulunması nedeniyle kötü prognozu öngörmektedir. Her ne kadar hasta sayımız az olsa da, ilk 24 saatteki NIHSS değerlerindeki olumlu ya da olumsuz değişimin üçüncü aydaki klinik tablo için öngörücü bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

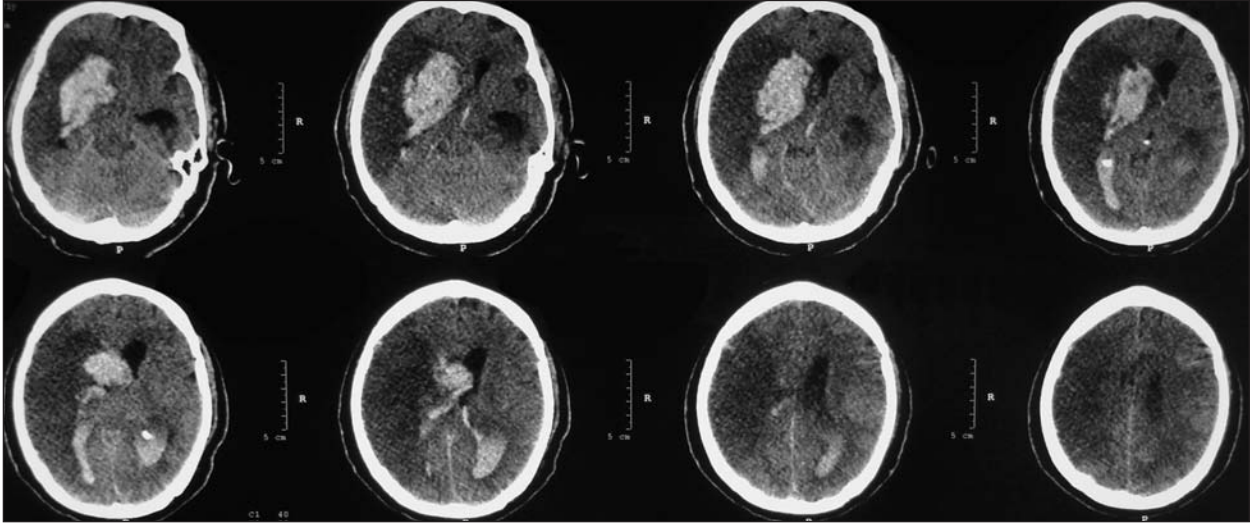
İnmeden 10 saat sonra bir hasta intraserebral hemoraji sebebiyle, inmeden 16 saat sonra bir hasta beyin ödemi-ne bağlı transtentöriyal herniasyon sebebiyle kaybedildi. Hemoraji gelişen hastanın BT'sinde ventriküle açılan yaygın hemoraji gözlemlendi (Resim 1). İnmeden yedi gün sonra ve 14 gün sonra olmak üzere kardiyolojik nedenler sebebiyle iki hasta daha kaybedildi.

İlk 24 saatte NIHSS değerlerinde artış ya da %25'ten daha az düşme olan altı hastanın görüntüleme özellikleri değerlendirildiğinde, 4 numaralı hastanın geliş BBT'sinde OSA bölgesinin 1/3'ünden daha az hipodensite, 11 numaralı hastanın geliş BBT'sinde hiperdens OSA bulgusu mevcuttu. Kontrol görüntülemelerinde dört hastada OSA kök lezyonu (4, 5, 8, 11 numaralı hastalar), bir hastada OSA inferior divizyon oklüzyonu (6 numaralı hasta), bir hastada da baziller arter oklüzyonu (7 numaralı hasta) saptandı.

İlk üç saat içerisinde Aİİ nedeniyle Gülhane Askeri Tıp Akademisi Acil Polikliniğine başvuran ancak rt-PA tedavisi uygulanmayan hastalar değerlendirildiğinde; iki hastada oral antikoagülan kullanımı nedeniyle INR değeri 1.3'ten yüksek tespit edildi. Bir hastada son üç ay içerisinde iskemik inme öyküsü, iki hastada son 14 günde majör cerrahi (her ikisinde de kolesistektomi) öyküsü mevcuttu. Dört hastada hızlı düzelen nörolojik defisit, iki hastada minör defisit saptandı. Üç hastada inme başlangıcında nöbet, iki hastada da beyin tomografisinde OSA'nın 1/3'ünü aşan infarkt bulgusu saptanması ve bir hastanın da ileri yaşı (87) nedeniyle rt-PA uygulanmadı. Bir hastanın ise ailesi rt-PA tedavisini kabul etmedi.

Tablo 1. Trombolitik tedavi uygulanan hastaların klinik takipleri

Hasta	Yaş	Geliş zamanı	Tedavi zamanı	Tedavi başlamasına kadar geçen süre	NIHSS geliş	NIHSS 24. saat	NIHSS 1. hafta	NIHSS 3. ay	RANKIN 1. hafta	RANKIN 3. ay	BARTHEL 3. ay	Dolaşım lokalizasyonu
1	84	1 saat	1 saat 35 dakika	35 dakika	20	11	7	4	4	2	85	Arka
2	40	1 saat	2 saat 10 dakika	1 saat 10 dakika	19	13	9	3	4	1	100	Ön
3	65	1 saat 30 dakika	2 saat 30 dakika	1 saat	14	6	4	0	4	1	100	Ön
4	71	30 dakika	1 saat 10 dakika	40 dakika	17	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Ön
5	78	1 saat 45 dakika	3 saat	1 saat 15 dakika	19	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Ön
6	63	2 saat	3 saat	1 saat	22	20	19	17	5	4	20	Ön
7	74	2 saat	3 saat	1 saat	24	22	22	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Arka
8	74	1 saat 30 dakika	2 saat 40 dakika	1 saat 10 dakika	18	15	14	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Eksitus	Ön
9	64	1 saat 45 dakika	2 saat 30 dakika	45 dakika	6	1	0	0	1	1	100	Ön
10	50	1 saat 30 dakika	2 saat 20 dakika	50 dakika	8	5	4	0	4	1	100	Ön
11	73	0 dakika	1 saat 30 dakika	1 saat 30 dakika	22	22	20	20	5	5	0	Ön
12	55	15 dakika	1 saat 30 dakika	1 saat 15 dakika	20	14	11	4	4	1	100	Ön



Resim 1. Dört numaralı hastanın tedavi sonrası beyin bilgisayarlı tomografisinde ventriküllere de açılan yaygın intraserebral hemoraji görünümü.

TARTIŞMA

Ailili hastaların serebral patofizyolojik fonksiyonları her bir hastanın öz geçmişi ve başlangıç semptomuna bağlıdır. Kor bölgesi için tedavi mümkün değildir. Bunun yanında iskemiyin reperfüzyonuna bağlı olarak infarktli dokuda hemorajik trasformasyon gelişme riski de fazladır (12).

Trombolitik tedavide amaç Ailili hastalarda yapısal olarak 12-20 mL/100 g/dakika'lık perfüzyonu olan hassas bir bölge olan penumbranın kurtarılmasıdır. Günümüzde Ailili hastalarda IV ve/veya intraarteryel trombolitik tedavi en iyi tedavi seçeneğidir. Bu tedavideki en büyük sorun doğru hasta seçimidir. IV rt-PA tedavisinin endikasyonları, kontrendikasyonları ve tedavi protokolleri NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group), ECASS II (The European Cooperative Acute Stroke Study), ATLANTIS A-B (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) ve STARS (The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke Study) çalışmalarına göre düzenlenmiştir (Tablo 2) (8-11). Çalışmadaki tüm hastalarımız bu kriterler dahilinde tedaviye alındı.

Ailili hastalarda yapılan plasebo kontrollü randomize çalışmalarda ilk üç saatte semptomları başlamış hastalara uygulanan IV rt-PA'nın etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Semptomları 3-4.5 saat önce başlayan hastalarda tedavi etkinliğinin düştüğü, semptomları 4.5-6 saat önce başlayan hastalarda tedavinin güvenilir olmadığı ortaya konmuştur (13-15). Ülkemizde inme semptomlarının başlamasını takiben ilk üç saat içinde müracaat eden hastalara rt-PA uygulanması için 07.12.2004 tarihinde ruhsat verilmiştir. Trombolitik tedavinin kullanımı, ciddi komplikasyonlarının mevcut olması ve doğru hastanın seçiminde yaşanan zorluklar nedeniyle sınırlıdır. İlk üç saatte başvuran

Tablo 2. Trombolitik tedavi

Endikasyonları

- Başlangıç saati belli olan inme
- NIHSS değerinde ölçülebilir defisit olması
- BT'de kanamanın dışlanması

Kontrendikasyonları

- Son üç ayda inme ya da ciddi kafa travması
- İntraserebral hematoma öyküsü
- Tedaviye rağmen sistolik kan basıncı > 185 mmHg veya diyastolik kan basıncı > 110 mmHg
- Hızlı düzelen nörolojik defisit
- Minör defisit
- Subaraknoid kanama düşündürülen bulgular
- Son 14 günde majör cerrahi
- Son 21 günde gastrointestinal sistem/genitoüriner sistem kanaması
- İnme başlangıcında nöbet
- Son yedi günde erişilemez yerde arteriyel girişim
- Son 48 saatte heparin kullanımı ve aPTT yüksekliği (x1.5 N)
- PT > 15 saniye, INR > 1.3
- Trombosit < 100.000/mm³
- Kan şekeri > 400 mg/dL veya < 50 mg/dL

BT: Bilgisayarlı tomografi, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PT: Protrombin zamanı, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran.

Ailili hastalara verilen rt-PA'nın etkili ve güvenilir olduğunun çalışmalarda gösterilmesi üzerine daha az deneyimi olan inme merkezleri de bu sonuçları görek bu tedavi seçeneğini kullanmada daha da cesaretlenmiştir. Son yıl-

larda yapılan çalışmalar, trombolitik tedavi uygulayan deneyimli inme merkezleri ile deneyimsiz inme merkezleri arasında tedavi etkinliği açısından bir fark olmadığını göstermektedir. Bu nedenle bu tedavinin desteklenmesi gerektiği görüşü hakimdir (5). Trombolitik tedavi yapabilecek inme merkezleri; tam gün hazır akut inme ekibine, yataklı servise, 24 saat görüntüleme ve diğer laboratuvar hizmetlerine, acil servis ve beyin cerrahisi kliniği ile doğrudan bağlantısı olan ve gelişebilecek nörolojik (hemorajik transformasyon, beyin ödemi, nöbetler) ve sistemik (miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, aspirasyon pnömonisi, dehidratasyon, metabolik bozukluklar, elektrolit dengesizliği, idrar yolu infeksiyonu, sepsis) komplikasyonlara yönelik erken ve etkili girişim yapacak personel ve teknik donanımına sahip olmalıdır.

Trombolitik tedavi hastaya ne kadar erken uygulanırsa, o kadar başarılı olmakta ve komplikasyon gelişme riski o derece azalmaktadır. Erken rekanalizasyon prognozu olumlu etkilemektedir (16). Tedavinin başarısında rol oynayan parametreleri şu şekilde sıralayabiliriz; hastaneye ulaşma zamanı, acil serviste ve radyolojide değerlendirilme süresi, trombolitik tedavi uygulanması ve rekanalizasyon. Tedavinin uygulanabilirliğinde en önemli nokta, evden hastaneye geliş süresini kısaltmaktır. Bu yüzden toplum inme konusunda bilinçlendirilmeli ve bu durumun hayati öneme sahip olduğu vurgulanmalıdır.

Kliniğimizde IV rt-PA tedavisi NINDS kriterlerine göre yapıldı. On iki hastadan sadece birinin semptomları hastanede başlamıştır (glisemi regülasyonu için endokrinoloji kliniğinde yatmaktaydı). Diğer 11 hasta ise 15-120 dakika içinde acil servisimize başvurmuştur. "Kapıdan içine" olarak bilinen, hastanın hastaneye girmesi ile rekanalizasyon arasındaki zaman dilimini bir saatin altına indirmeyi başarmak zor olsa da zaman içerisinde acil servis ekibimizin deneyimi arttıkça, bu sürenin daha da kısalmaya inanılmaktadır.

BT; yaygın kullanılabilirliği, ucuz maliyeti ve intrakraniyal hemorajiyi göstermesi nedeniyle Aİİ'li hastalarda birinci derecede tanısal test olarak karşımıza çıkmaktadır. BBT, iskemik bölgeyi inme başladıktan altı saat sonra saptamaktadır. İskemik beyin dokusunu BBT ile belirlemek olası infarkt alanı göstermekle birlikte aynı zamanda IV veya intraarteryel rt-PA tedavisinin sonucu ve yanıtı hakkında da bize bilgi vermektedir.

Erken infarkt bulguları olan hastalar, diğer kontrendikasyonlar yoksa IV rt-PA tedavisinde dışlanmamalıdır. Hasta yaşlıysa, ciddi nörolojik defisit, hipertansiyon, diabetes mellitus ve BBT'sinde erken infarkt belirtileri mevcutsa IV rt-PA tedavisinin riski artmaktadır. NIHSS ≥ 20 ve < 10 olan hastalarda hemorajik transformasyon riski sırasıyla %17 ve %3'tür. Bu risk; erken infarkt bulguları ve OSA'nın 1/3'ünü kaplayan hipodensite varlığında ve tedaviye baş-

lanma zamanı, inme başlangıcından üç saat sonra başladığı durumlarda artmaktadır (17,18). İntraserebral hemoraji IV rt-PA tedavisinin en ciddi komplikasyonudur. Bu oran (%5.4-6.4) meta-analizlerde ve randomize, kontrollü çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir (15,19). Bizim çalışmamızda hemoraji gelişen hasta (4 numaralı hasta) 71 yaşındaydı ve hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, kalp yetmezliği gibi risk faktörleri mevcut olup, NIHSS değeri 17 idi. Geliş BBT'sinde OSA bölgelerinin 1/3'ünden daha az hipodensite mevcuttu.

On iki hastada başlangıç NIHSS değerleri 6-24 arasındaydı (ortalama 17.3 ± 5.5) ve 12 hastanın altısı ilk 24 saat içerisinde iyi prognoz gösterdi (NIHSS değerlerinde minimum %25 oranında azalma). On iki hastadan dördü kaybedildi. Bu hastalardan biri intrakraniyal hemoraji sebebiyle kaybedildi. İlk 24 saatte NIHSS değerlerinde artış ya da %25'ten daha az düşme olan altı hasta değerlendirildiğinde NIHSS değerlerinin 17'den büyük olduğu dikkati çekmektedir. Hastaların geliş NIHSS değerleri yükseldikçe rt-PA'dan fayda görme oranları azalmaktadır. Bu hastaların yaşları değerlendirildiğinde, 63 yaşındaki bir hasta dışında diğer beş hastanın yaşları 70'in üzerindeydi. Yaş ilerledikçe rt-PA'dan fayda görme oranları da azalmaktadır.

Verilerimize göre geliş NIHSS değerleri ile 24. saatteki NIHSS değerleri arasında %25'in üzerinde azalma olan hastaların, üçüncü aydaki NIHSS değerleri değerlendirildiğinde, üçüncü ayda %80'in üzerinde azalma olduğu gözlemlendi. Hastaların geliş NIHSS değerleri ile 24. saatteki NIHSS değerleri arasında %25'in üzerindeki bu azalmanın üç ay sonraki prognoz için prediktif değer taşıdığı düşünülebilir.

Sonuç olarak; IV rt-PA tedavisi uygun hastalarda Aİİ için güvenilir ve kabul edilebilir bir tedavi yöntemidir. Çok az hasta bu tip bir tedavi şansına sahiptir. Dar terapötik indeks, yüksek komplikasyon riski ve uzmanlaşmış merkez ihtiyacı bu tedavinin uygulandığı hasta sayısını azaltmaktadır. Ülkemizde inme merkezlerinin sayısının artırılması gerekmektedir. Trombolitik tedavide zaman çok önemli olduğundan bu konuyla ilgili multidisipliner yaklaşımlar geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367:1747-57.
2. Drummond JC, Patel PM. Regulation of cerebral blood flow. In: Miller RD (ed). *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.
3. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-5.

4. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): Results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. Stroke* 2000;31:811-6.
5. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): An observational study. *Lancet* 2007;369:275-82.
6. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-51.
7. 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.
8. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-50.
9. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019-26.
10. Blakeley JO, Llinas RH. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2007;261:55-62.
11. Dirks M, Niessen LW, Koudstaal PJ, Franke CL, van Oostenbrugge RJ, Dippel DW. Delphi panel on indications and contraindications for intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: From trial exclusion criteria to clinical contraindications. An international Delphi study. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:685-9.
12. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: Relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999;30:2280-4.
13. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-711.
14. Brott TG, Haley EC, Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992;23:632-40.
15. Furlan AJ. Time is brain. *Stroke* 2006;37:2863-4.
16. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: Does it work? *Stroke* 1992;23:1826-39.
17. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke* 2007;38:431-40.
18. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: A review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:1-10.
19. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: A meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-50.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Semai Bek

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Nöroloji Anabilim Dalı

06018 Etlik, Ankara/Türkiye

E-posta: semaipek@yahoo.com

geliş tarihi/received 23/06/2009

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 29/09/2009