

Akut iskemik inme tedavisinde lokal intraarteryel tromboliz: teknik ve klinik sonuçlar

Feyyaz Baltacıoğlu, Nazire Afşar, Gazanfer Ekinci, Neşe Tuncer Elmacı, N. Çağatay Çimşit, Sevinç Aktan, Canan Erzen

AMAÇ

Akut iskemik inmede intraarteryel rekombinan doku plazminojen aktivatörü kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ön sistem inmeli 10 olgunun 15 hasta (10 hasta karotid arter alanı, 5 hasta baziler arter alanı) intraarteryel tromboliz ile tedavi edildi. Olguların geliş nörolojik durumları Glasgow koma skoruna ve National Institute of Health Stroke Scale'e göre değerlendirildi. Tüm hastalara başvurularında BT, 4 hastaya ayrıca difüzyon MRG, bir hastaya da perfüzyon MRG yapıldı. Karotid arter alanı olgularında tedaviye başlamak için atağın 6. saatinin geçmemesi şartı arandı. Baziler arter alanı olgularında ise zaman sınırlaması uygulanmadı. Sonuçlar klinik olarak Rankin Skalası ile değerlendirildi.

BULGULAR

Ön sistem inmeli 10 olgunun 2'sinde karotid "T" oklüzyonu, 8'inde orta serebral arter ana trunkus oklüzyonu vardı. Dört hastada semptomatik kanama gelişti, 3'ü işlemden sonraki 24 saatte öldü. Üçüncü ay sonunda 4 hasta iyi sonuç göstermekteydi. Arka sistem inmeli 5 olgunun 4'ünde baziler arter tam tıkalı, bir olguda ise baziler arter açık izlenmekle birlikte içindeki akım ileri derecede yavaşlamıştı. Aterosklerotik darlıktan dolayı rekanalize edilemeyen iki hasta ve başarılı rekanalizasyona rağmen yaygın pons enfarktı olan bir hasta öldü. Rekanalizasyon sağlanan diğer hasta 3. ayda bağımlı olarak yaşamını sürdürmekteydi. Baziler arter akımı yavaşlamış olan hastanın Rankin Skalası 5'ten 1'e gelişme gösterdi ve birinci hafta sonunda nörolojik defisiti olmaksızın taburcu edildi.

SONUÇ

Lokal intraarteryel tromboliz akut inme tedavisinde doğru hasta seçildiğinde, güvenilir ve uygulanabilir bir tedavidir. Hemorajik komplikasyonlar hastalığın doğal seyrinde ya da diğer tedavi yöntemlerinde olduğundan daha fazla değildir.

Akut inme, kalp hastalıkları ve kanserin ardından en sık üçüncü ölüm nedenidir (1). Türkiye için kesin sayılar bilinmemekle birlikte, ABD'de her yıl 500.000 yeni inme olgusu ve bunlara bağlı 150.000 ölüm gerçekleşmektedir. İskemik kaynaklı inmeler büyük oranda embolik arteryel oklüzyona bağlıdır ve %75'i karotid arter sulama alanında gerçekleşir (2). Beyin dokusunun iskemiye olan direnci düşüktür. Akut inmede, tıkanma yerine ve vasküler kollaterallere göre değişen büyüklükte hücre ölümü meydana gelir. Akut dönemde işlevlerini yitiren ancak canlılığını henüz kaybetmemiş hücreler (penumbra) bulunmaktadır. Bu hücreleri kurtarabilmenin mümkün olması nörolojik kaybın sınırlanmasını sağlayacaktır.

Akut miyokard infarktüsünün tedavisinde sağlanan başarı, trombolizin serebral uygulamalarını gündeme getirmiştir. Rt-PA Amerika'da intravenöz (İV) tedavide kullanılmak üzere onaylanmıştır. Ardından teorik olarak daha etkili ve hızlı rekanalizasyon sağlayabilecek intraarteryel (İA) uygulamalar gündeme gelmiştir. Ancak kanama riski, uygun hasta seçiminde yaşanan belirsizlik, teknik ve yapısal yeterlilikler nedeni ile lokal İA uygulamalar yaygın olarak kullanılamamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, akut inmeli olgularda İA tromboliz yöntemini uygun hasta grubu üzerinde uygulayarak, bu ajanın güvenilirliği, uygulama dozu ve süresi, işlem esnasında uygulanan teknik manipülasyonlar ve ekipman gibi konularda kendi deneyimlerimizi sunmaktır.

Gereç ve yöntem

Mayıs 1999 ile Şubat 2002 tarihleri arasında toplam 15 hasta [10 KA (karotid arter) alanı, 5 BA (baziler arter) alanı] İA tromboliz yöntemi ile tedavi edildi. Hastaların 11'i kadın (8 KA alanı, 3 BA alanı), 4'ü erkek (2 KA alanı, 2 BA alanı) idi. Yaş dağılımı 44-80 olup ortalaması 64,9 (KA alanı için 64,2, BA alanı için 66,4) idi. Hastalar ile ilgili demografik ve klinik bilgiler Tablo 1'de verilmiştir. Tüm hastaların yakınlıklarına yapılacak olan işlemin ne olduğu, amacı ve olabilecek olan komplikasyonları anlatılarak izin alındı.

Nörolojik muayene bulguları

Hastaların başvuru esnasında Glasgow Koma Skalası (GKS) yapıldı ve nörolojik durumları National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ve Rankin Skalasına (RS) göre değerlendirildi. Trombolizden

F. Baltacıoğlu (E), G. Ekinci, C. Erzen
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

N. Afşar, N. Tuncer-Elmacı, S. Aktan
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Gelişi: 21.07.2002 / Kabulü: 09.01.2003

hemen sonra, 6. ve 24. saat ile daha sonra günlük nörolojik muayeneler ile işlemin klinik sonuçları takip edildi. Sonuçların değerlendirilmesinde NIH skoru ve RS kullanıldı. RS 0-2 iyi sonucu, RS 3-5 kötü sonucu, RS 6 ölümü göstermektedir.

Bilgisayarlı tomografi

Tüm hastalara anjiyografi öncesinde, kanama ve yerleşmiş iskemi bulgularını değerlendirmek için kontrastsız BT incelemesi yapıldı. Hiperdens orta serebral arter (OSA) bulgusu ile, iskeminin erken dönem bulguları olan lentiform nükleusların net olarak seçilememesi, insular ribbon kaybı, gri-beyaz madde ayrımının kaybı ve difüz olarak azalmış dansite ve sulkuslarda daralma bulguları arandı. BA trombozu düşünülen olgularda ise, hiperdens BA bulgusu ile BA sulama alanında erken iskemik bulgular araştırıldı.

Tüm hastalara işlemde hemen sonra, 6. saatte ve 24. saatte kontrol BT incelemeleri yapılarak kanama ve iskemik alan değerlendirildi. BT'de izlenen kanamalar şu şekilde sınıflandırıldı: İntraserebral hematoma; çevresinde ödemi ve kitle etkisi olsun ya da olmasın keskin sınırlı homojen hiperdens lezyon. İntraventricüler uzanımı olan kanamalar da intraserebral hematoma olarak sınıflandırıldı. Hemorajik enfarkt; hipodens akut enfarkt alanı üzerinde sınırları belli olmayan noktasal hiperdens kanama alanları. Semptomatik intrakranyal kanamalar BT'de izlenen, ilk 36 saat içinde oluşan ve hastanın kliniğinde kötüleşmeye neden olan (NIH skorunda en az 4 puan yükselmeye neden olan) kanamalar. Asemptomatik kanamalar ise, BT'de görülmesine rağmen hastanın klinik durumunda değişikliğe yol açmayan kanamalardır.

Manyetik rezonans görüntüleme

Dört hastaya (3 ön sistem, 1 arka sistem) BT sonrasında difüzyon MR incelemesi, 1 hastaya (ön sistem) da ayrıca perfüzyon MR incelemesi yapıldı. Difüzyon MR incelemelerinde canlılığını yitirmiş nöral doku değer-

lendirildi. Perfüzyon MR incelemesi yapılan olguda difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğu gösterildi. Tromboliz sonrası hastalara erken dönemde, 6. ve 24. saatte kontrol difüzyon ve bir hastaya erken dönem kontrol perfüzyon incelemeleri yapılarak, yeni ortaya çıkan enfarkt alanları ve tromboliz sonrası perfüzyon değerlendirildi.

Anjiyografi

Anjiyografi incelemesi sadece klinik, BT ve MRG bulguları ile İA tromboliz işlemi uygulanmasına karar verilen olgulara yapıldı. İnceleme vakti kaybetmemek açısından öncelikle, embolik oklüzyonun olduğu düşünülen vasküler alanı görüntülemeye yönelik yapıldı. Embolik oklüzyonun gösterilmesi ile tanısal anjiyografi sonlandırıldı, diğer vasküler alanların incelenmesi tromboliz işleminin sonrasına bırakıldı.

Trombolitik yöntem

Hasta seçimi yapılırken, hastaneye geliş süresi yerine, trombolitik ajanın İA infüzyonuna kadar geçen süre dikkate alındı. Ön sistem inmelerinde 6. saat sonrasında trombolitik ajan infüzyonu yapılmaması ön şart olarak kabul edildi. Bununla birlikte arka sistem inmesi olgularında tedavi endikasyonu için zaman sınırlaması konmadı.

Tanısal anjiyografi sonrası ön sistem vasküler oklüzyonu olan hastalarda ana KA ya da internal KA'ya, BA trombozu olan hastalarda vertebral artere, basınçlı sistemle sürekli yıkanan 6F kılavuz kateter yerleştirildi. Hastalara işlemin başlangıcında 2500 IU bolus ve sonrasında saatte 1000 IU heparin enjeksiyonu yapıldı. Gerektiği durumlarda (işlem esnasında meydana gelebilecek akut kanamalarda) etkisini geri çevirebilmek için, hastaya verilen toplam heparin miktarının tam olarak bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle işlem süresince kullanılan hiçbir sıvının içerisine ekstra heparin konulmadı. Kılavuz kateter içerisinden Rapid Transit mikrokater (Cordis, Johnson&Johnson, IS, FL) ve Terrumo 0.016 mikrotel (Terrumo, Ja-

pan) kombinasyonu ile trombüse erişildi. Mikrokater ile trombüsün distaline gidildi. Opak madde verilerek görüntüler elde edilip, trombüsün lokalizasyonu, boyutu ve trombüs sonrası distal vasküler yatağın durumu değerlendirildi. Daha sonra mikrokaterin ucu trombüsün içerisine çekilerek basınçlı serum fizyolojik yıkamaları ile ve mikrotel manipülasyonları ile trombüs parçalanmaya çalışıldı. Bunun amacı daha sonra verilecek olan trombolitik ajan ile trombüsün karşılaşma yüzeyini artırmaktır.

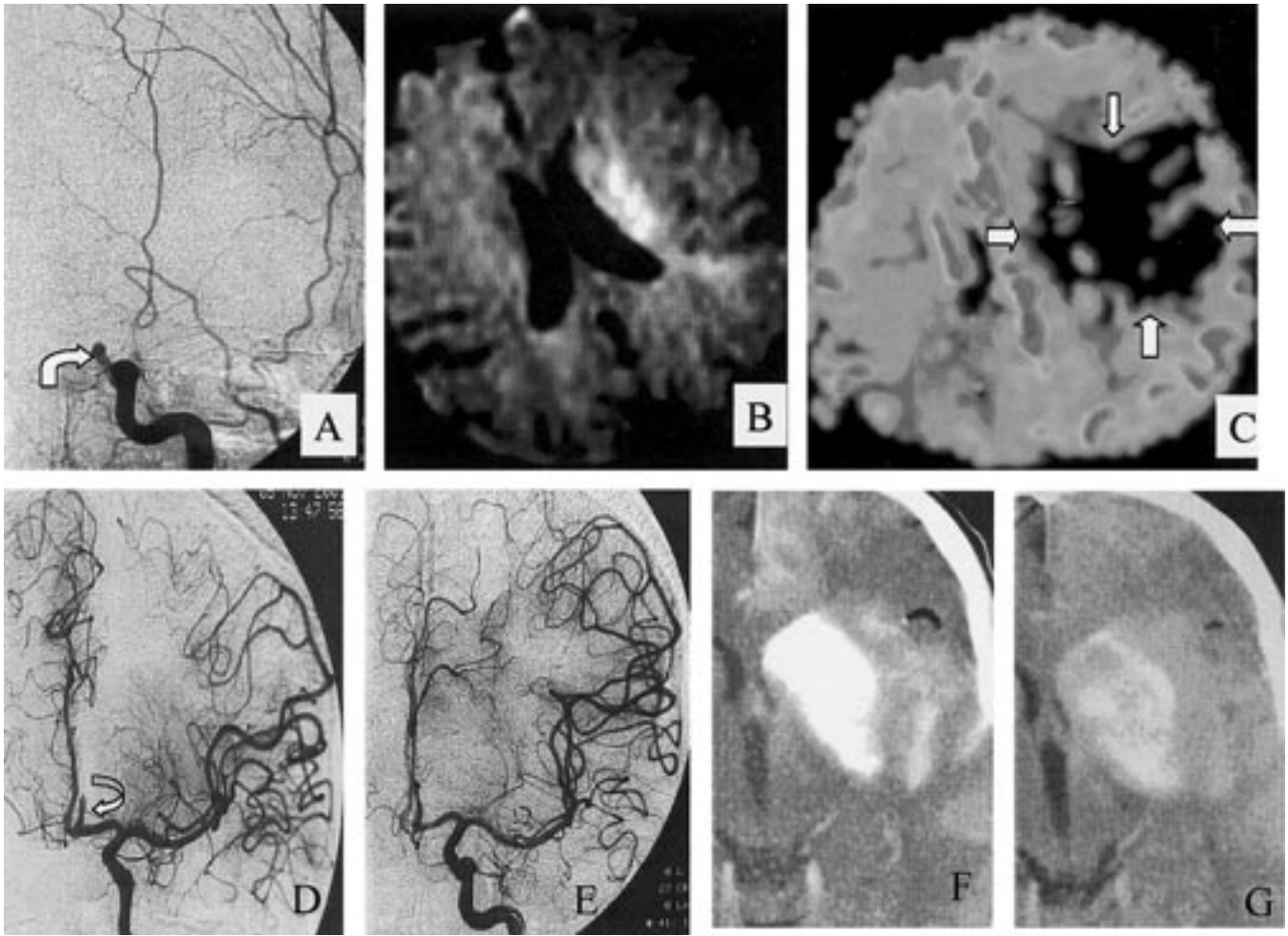
Tüm olgularda trombolitik ajan olarak rt-PA (Actilyse, Boehringer Ingelheim) kullanıldı. Ön sistem inmeli olgularda uygulanan ortalama rt-PA dozu 19,3 mg (5-30 mg) idi. Bir olguda 5 mg rt-PA verildikten sonra alınan kontrol anjiyografide lentikülostriat arterden aktif kanama saptanması üzerine işlem sonlandırıldı. Arka sistem inmeli olgularda ise rt-PA dozu 15 mg ile 25 mg arasında olup, ortalama 20 mg idi. Sekiz olguda (5 ön sistem, 3 arka sistem) rt-PA preparat konsantrasyonunda (1 ml içerisinde 1 mg) dakikada 1 ml olacak şekilde 2 ml'lik enjektör ile basınçlı püskürtmeler şeklinde verildi. Yedi olguda ise, rt-PA preparat konsantrasyonu 1/10 oranında serum fizyolojik ile sulandırılarak, aynı şekilde verildi. Her 5 mg'dan sonra yaklaşık 3 dakika bekleme süresini takiben kılavuz kateterden ve mikrokaterden kontrol anjiyografiler yapıldı.

Tromboliz işleminin sonlandırılma noktası olarak tam rekanalizasyon, 30 mg rt-PA dozu ve ön sistem imelerinde akut atağın üzerinden 6 saatten fazla geçmiş olması kriterlerinden birinin gerçekleşmesi kabul edildi.

BA trombozu olan hastalara işlemde sonra 1250 IU/saat heparin infüzyonu başlandı. KA alanı trombozlarında hastanın işlem sonrası BT incelemelerinde, kanama izlenmiş ise - asemptomatik ya da masif kanama-, ilk 24 saat hastalara heparin infüzyonu yapılmadı.

Bulgular

Hastalara ait anjiyografi bulguları,



Resim 1. Olgu 5. **A.** Sol internal KA oftalmik arter çıkışından itibaren tam tıkalıdır (ok). **B.** Difüzyon-ağırlıklı MRG incelemesinde lateral ventrikül komşuluğunda derin ak maddede hiperintens iskemik alan izleniyor. **C.** Kan akım hacmine göre haritalandırılmış perfüzyon MRG incelemede daha geniş bir alanda perfüzyon defekti izleniyor (oklar). **D.** 20 mg rt-PA sonrası atağın 6. saatinde OSA'da ve kontralateral ASA'da akım sağlanmakta birlikte ipsilateral ASA hala tıkalı idi (ok). **E.** Mikrotel manipülasyonları ile ipsilateral ASA'da da rekanalizasyon sağlandı. **F.** İşlem sonrası BT incelemesinde bazal ganglionlar düzeyinde parankimal hematomu düşündürülen hiperdens lezyon görülüyor. **G.** Altıncı saatte yapılan kontrol BT incelemesinde, opasitenin büyük oranda kontrast maddeye bağlı olduğu, kontrast maddenin emilmesiyle geriye sadece hemorajik enfarkt alanı kaldığı izlenmekte.

tedavi sonuçları ve klinik takipler Tablo'da verilmiştir.

Nörolojik bulgular

BA alanı: Hastaların atak sonrası hastaneye başvuru süresi ortalama 3,4 saat (1-6 saat) idi. Başvuruda üç hastanın GKS'si 7, iki hastanın 3 idi. NIH skoru 13-18 arasında değişmekte olup ortalaması 15,6 idi.

KA alanı: Atak sonrası hastaneye başvuru süresi ortalama 2,05 (0,5-4 saat) idi. GKS 9-15 aralığında (ortalama 12,7), NIH skoru 15-22 aralığında (ortalama 18,9) değişmekte idi.

BT ve MRG bulguları

BA alanı: Tüm hastalarda BA hiperdens izlendi. Bir hastada ek olarak BA'da füziform genişleme mevcuttu.

Tüm hastaların nöral parankimi BT açısından normal olarak değerlendirildi. Difüzyon MR incelemesi yapılan bir hastada, pons her iki yarısında, bilateral serebellar hemisfer superiorunda ve bilateral talamuslarda hiperintens iskemik alanlar vardı.

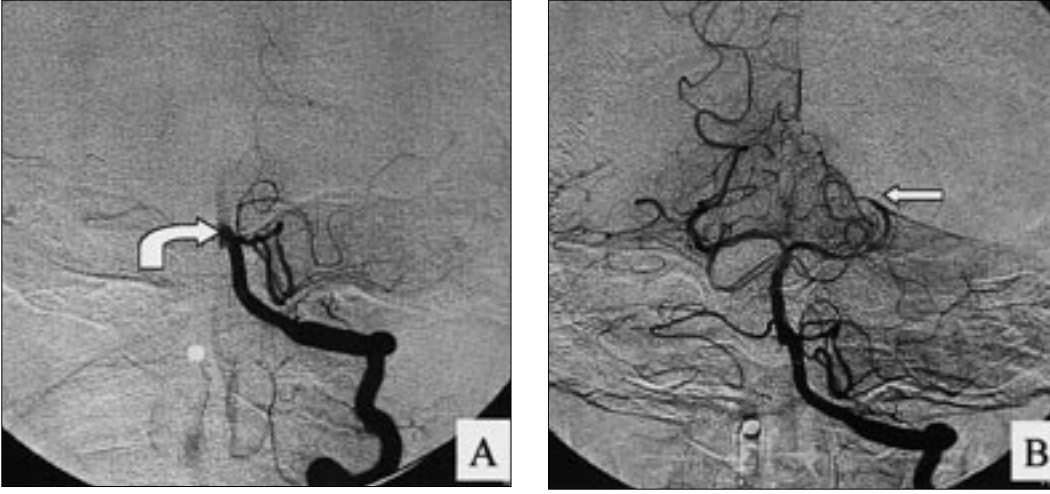
KA alanı: Hiperdens OSA ve insular ribon kaybı ile (sekizer hastada), lentiform nükleus konturlarında ve serebral sulkuslarda silinme (dokuzar hastada) en fazla izlenen BT bulguları idi. Hemisferik kortekste hipodansite sadece bir olguda izlendi. Difüzyon MR incelemesi yapılan üç olgunun ikisinde sadece bazal ganglionlarda, bir olguda ise bazal ganglionlar ile birlikte fronto-paryetal bölgeye uzanan iskemik mevcuttu (Resim 1C). Aynı olgunun perfüzyon MR görüntüle-

mesinde, daha geniş bir alanda perfüzyon defekti saptandı (Resim 1D).

Anjiyografi bulguları

BA alanı: Dört olguda BA, posterior inferior serebellar arter orjininin hemen distalinden itibaren tıkalıydı. Bir hastada ise büküntülü ve füziform genişlemiş izlenmesine rağmen, opak maddenin takıntısız olarak baziler teppeye ve intrakranyal dallara geçtiği görüldü. Bununla birlikte opak maddenin akış hızında belirgin yavaşlama saptandı.

KA alanı: İki olguda KTO vardı. Geriye kalan 8 olgunun 4'ünde sağda ve 4'ünde solda OSA ana trunkusunda oklüzyon izlendi.



Resim 2. Olgu 14. **A.** BA sol posterior inferior serebellar arterin çıkışının hemen distalinden itibaren tam tıkalı (*ok*). **B.** 20 mg rt-PA sonrası sol posterior serebral arter P2 segmenti distali hariç (*ok*) BA'nın diğer intrakranyal dallarında rekanalizasyon sağlandı.

Rekanalizasyon sonuçları

BA alanı: Hastaların başvurudan sonra anjiyografi ünitesine geliş süreleri 1-3 saat arasında değişmekte olup ortalaması 1,7 saat idi. BA'sı açık fakat akımı oldukça yavaş izlenen hastaya sadece intraarteryel rt-PA infüzyonu yapıldı. İnfüzyon sonrası BA'daki akım hızı iki katına çıktı (değerlendirme anjiyografi ekranı üzerinde bulunan zaman göstergesi ile yapıldı). Bir hastada BA ve tüm intrakranyal dalları tam rekanalize oldu. Bir hastada BA tam rekanalize oldu, fakat sadece sol posterior serebral arterin P2 segmentinin distalinde akım sağlanamadı. Bu iki hastadaki ortalama rekanalizasyon

süresi 1,25 saat (1-1,5 saat) idi. Diğer iki hastada ise BA rekanalize edilmekle birlikte, midbaziler düzeyde ileri derecede stenoz saptandı. İki olguda da, büküntülü vertebral arterler nedeni ile lezyon düzeyine anjiyoplasti balonu ilerletilemediği için işleme son verildi. BA her iki hastada da işlem sonrası kontrol anjiyografilerde yeniden tıkanıldı.

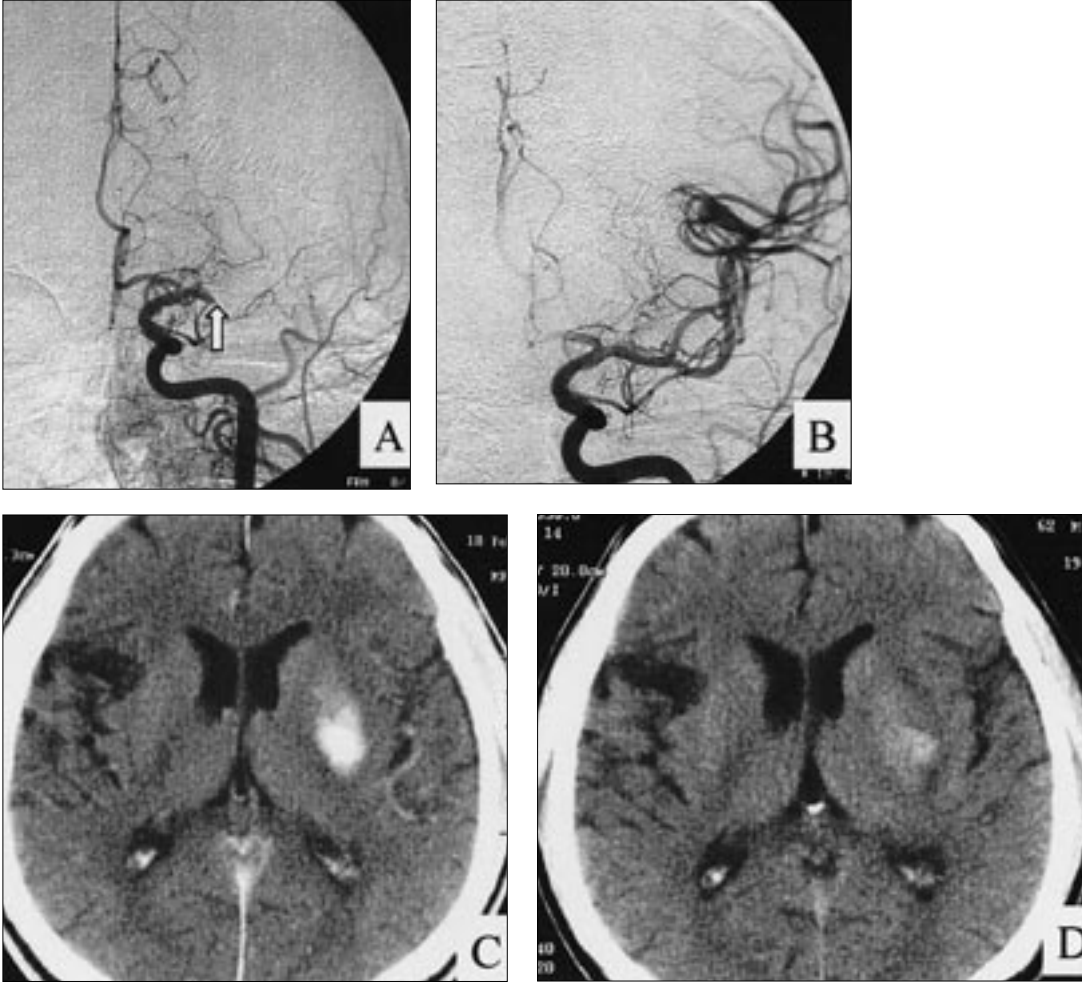
KA alanı: Hastaların başvurudan sonra anjiyografi ünitesine geliş süreleri 0,5-2 saat arasında değişmekte olup ortalaması 1,15 saat idi. Bir hastada işlem esnasında aktif kanama saptanması üzerine işlem rekanalizasyon sağlanmadan sonlandırıldı. İki ol-

guda rekanalizasyon sonrası OSA M1 segmenti distalinde damar çaplarının %60 ve %90'nın üzerinde darlığa neden olan aterom plağı saptandı. İki olguda da, damar çaplarının ince olması ve plağın bifürkasyon komşuluğunda yerleşim göstermesi nedeni ile, rüptür riskinden dolayı anjiyoplasti yapılmadan işlem sonlandırıldı. İleri derecede stenozu olan olguda, OSA işlem sonrası kontrol anjiyografilerde yeniden tıkanırken, orta derecede darlığı olan olgunun distal dallardaki doluşu hem kontrol anjiyografilerde, hem de takip MR anjiyografilerde normal olarak izlendi. KTO olan iki olguda ve OSA ana trunkus tıkanıklığı olan beş olguda

Tablo. Hastalara ait demografik bilgiler, anjiyografi bulguları ve tedavi sonuçları

Hasta no	Cinsiyet yaş	Hastaneye geliş süresi (St)	Hastaneye gelişte nörolojik durum (GKS-NIHSS)	Anjiyografi bulguları	Trombolize başlama süresi (saat)	Rekanalizasyon süresi (saat)	rt-PA dozu (mg)	Rekanalizasyon sonucu	Kanama komplikasyonu	Klinik sonuç (RS) 24. saat	3. ay
1	K-76	2	12-20	Sol OSA	3,5	5	20	TR	İPH	5 (1. gün ex)	-
2	K-80	1,5	14-16	Sağ OSA	3,5	5,5	20	TR	İPH	Takipten çıktı	-
3	K-76	2	15-15	Sağ OSA	3	- (aktif kanama)	5	RY	İPH	6 (perop ex)	-
4	E-54	2	12-22	Sol OSA	2,5	3,5	18	TR	HE	2	0
5	K-47	2	10-21	KTO	2,5	6,5	20	TR	HE	5	4
6	K-63	2,5	13-17	Sağ OSA	3	4,5 (aterom plağı)	20	PR	HE	4	4
7	E-44	4	9-20	KTO	4,5	6,5	30	TR	HE	4	0
8	K-70	2	15-20	Sol OSA	3,5	5,5	25	TR	HE	4	2
9	K-60	0,5	15-16	Sağ OSA	2,5	4,5	20	TR	HE	4	0
10	K-72	2	7-13	Sol OSA	3,5	- (aterom plağı)	15	RY	İPH	5	4
11	K-72	6	7-16	BA	9	- (aterom plağı)	20	RY	-	4 (15. gün ex)	-
12	K-71	1	3-18	BA	3,5	- (aterom plağı)	15	RY	-	5 (7. gün ex)	-
13	K-58	4	3-18	BA	5	6	25	TR	HE	5 (2. gün ex)	-
14	E-64	1	7-13	BA	2	3,5	20	TR	-	5	4
15	E-67	5		BA (YA)	6	8,5	20	TR	-	1	0

K: kadın, E: erkek, GKS: Glasgow koma skoru, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale skoru, OSA: orta serebral arter, KTO: karotid "T" oklüzyonu, YA: yavaş akım, TR: tam rekanalizasyon, RY: rekanalizasyon yok, PR: parsiyel rekanalizasyon, İPH: intraparakimial hematoma, HE: hemorajik infarkt, RS: Rankin skoru.



Resim 3. Olgu 4. **A.** OSA ana trunkusunda tam oklüzyon (ok). **B.** 18 mg rt-PA sonrası OSA dallarında tam rekanalizasyon sağlandı. **C.** İşlem sonrası BT incelemesinde lentiform nükleusta kanama ile uyumlu opasite. **D.** Altıncı saat kontrol BT incelemesinde gerçek kanama alanının çok daha küçük olduğu görülüyor.

tam rekanalizasyon sağlandı. Tromboliz işleminin başlamasından sonraki ortalama rekanalizasyon süresi 2 saat (1-4 saat) idi.

Klinik sonuçlar

BA alanı: Üç hasta hastanedeki takip süreleri içinde öldü (RS=6). İki hastada pons enfarktı vardı. Bir hasta akciğer enfeksiyonundan kaybedildi. Tam rekanalizasyon sağlanan bir hastaya, sol serebellar enfarkt sonucu tonsiller herniasyon gelişmesi üzerine, aynı gün dekompresif cerrahi yapıldı. RS'si 5 olarak taburcu edilen hasta, 3. ay kontrolünde RS'si 4 (kötü sonuç), NIH skoru 15 olarak bağımlı bir şekilde hayatını sürdürmekteydi (Resim 2). BA'sı açık fakat akımı yavaşlamış olan hastanın 24. saatte GKS'si 7'den 15'e, RS'si ise 5'ten 1'e (iyi sonuç) gelişme gösterdi ve hasta birinci hafta sonunda nörolojik defisiti olmaksızın

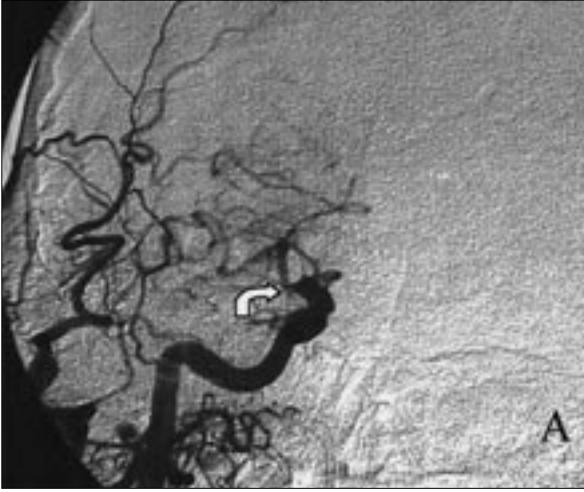
taburcu edildi.

KA alanı: Tromboliz sonucu tam rekanalizasyon sağlanan ve beraberinde intraparaknimal kanama geliştiren bir hasta, yoğun bakımda yer olmadığı için başka bir hastaneye gönderildi ve takipten çıktı. İşlem sırasında yaygın intraparaknimal, intraventricüler ve subaraknoidal kanama gelişen iki hasta ilk 24 saat içinde öldü (RS 6). Geriye kalan yedi hastanın 24. saatte yapılan değerlendirmelerinde, bir hasta iyi sonuç (RS 2), altı hasta kötü sonuç (dört hastada RS 4, bir hastada RS 5) göstermekteydi. Bu yazı yazıldığı sırada 24. saatte yapılan değerlendirmede RS 2 olan hasta 4. günde RS 0'a gelişme gösterdi (Resim 3). Diğer altı hastanın 3. ayda yapılan değerlendirmelerinde, üç hasta iyi sonuç (iki hastada RS 0, bir hastada RS 2) göstermekte iken, üç hasta hala kötü sonuç (RS 4) göstermekteydi.

Komplikasyonlar (kanama)

BA alanı: Sadece bir hastada pons hemorajik infarkt izlendi. Toplam 25 mg rt-PA verilen hastanın işlem öncesi difüzyon MR incelemelerinde de, pons hiperintens iskemik değişiklikler vardı.

KA alanı: İşlemden sonra yapılan BT incelemelerinde, tüm hastalarda tıkalı arter sulama alanında gelişen, hemorajik transformasyon izlendi. Semptomatik kanama dört hastada görüldü. İki hastada intraparaknimal hematomla birlikte ventriküle ve subaraknoidal mesafeye açılmış kanama vardı. Bir hastada sadece bazal ganglionda, bir hastada ise bazal ganglion ile beraber derin temporal ve frontal loba uzanan hematoma vardı. Bu dört hastaya verilen ortalama rt-PA dozu 15 mg (5-20 mg), yaş ortalamaları ise 76 (72-80) idi. Altı olguda ise bazal ganglionlara lokalize hemorajik infarkt iz-



Resim 4. Olgu 7. **A.** İnternal KA oftalmik arterin çıkışının hemen distalinden itibaren tam tıkalıdır (*ok*). **B.** 30 mg rt-PA sonrası sadece anterior serebral arterde rekanalizasyon sağlandı, OSA'da doluş izleniyor. **C.** Altıncı saatte yapılan kontrol MR anjiyografide OSA'nın da rekanalize olduğu görülüyor (*ok*).

ate kadar tromboliz işleminin yapıldığı bildirilmiştir (6). Kendi hasta grubumuzda, en son rt-PA verilme süresi olarak 6 saati kullandık. Sadece KTO olan bir hastada işlem 6,5 saate uzadı.

BT hızlı ve her yerde ulaşılabilir bir modalite olması nedeni ile akut inme- li olguların değerlendirilmesinde tercih edilen ilk basamak inceleme yöntemidir. Hemorajik inmeli olguları iskemik inmeli olgulardan oldukça yüksek doğruluk oranlarında ayırt edebilmesi ile, antiagregan ya da trombolitik tedavi yaklaşımlarının planlanmasında önemlidir. KA alanı hastalarımızın ataktan sonra BT incelemelerinin yapılma süreleri ortalama 2,05 saat (0,5-4 saat) idi. Bir olgu dışında hepsinde (9/10) bazal ganglionlarda hipodansite ve konturlarında silinme izlendi. Öte yandan sadece bir olguda hemisferik kortekste hipodansite vardı. NINDS çalışma grubu veri analizleri sonucunda, hastaların geliş NIH skoru ile birlikte, BT'de ödem ve kitle etkisinin izlenmesinin kötü prognoza neden olan en önemli iki faktör olduğunu belirtmiştir (7). ECASS yazarları ve von Kummer, OSA sulama alanının 1/3'ünden daha büyük bir alanda BT'de hipodansite izlenmesinin, ölümcül sonuç öngörmede yardımcı olabileceğini bildirmişler ve bu bulguyu iskemik majör erken bulgusu olarak tanımlamışlardır (8). OSA sulama alanının 1/3'ünden daha büyük parankimal hipodansite izlenen olgularda rt-PA ile 31 olgunun 2'sinde, plasebo grubunda 21 hastanın 3'ünde iyi sonuç elde edilmiş, rt-PA grubun-

lendi. Bu olguların ikisinde işlem sonrası NIH skorları aynı kalırken, dört olguda azaldı. Bu hastalar için ortalama rt-PA dozu 22,1 mg (18-30 mg), yaş ortalamaları ise 56,3 (44-70) idi. Semptomatik kanaması olan hasta grubunda ortalama rekanalizasyon süresi (inmenin başlangıcından itibaren) 5,25 saat (5-5,5 saat), asemptomatik hasta grubunda ise 5,2 saat (3,5-6,5 saat) idi. BT'deki erken iskemi bulguları açısından, her iki grup arasında farklılık saptanmadı.

Tartışma

İşlem öncesi hastanın değerlendirilmesi

İnme geçiren hastalarda ortaya çıkan serebral patofizyolojik özellikler, zamana bağımlı olarak ve kişiden kişiye değişiklik göstermektedirler. Canlılığını tamamen yitirmiş dokuda, reperfüzyonu sağlamanın klinik açı-

dan hiç bir anlamı yoktur. Aksine, iskemik beyin dokusunun en önemli komplikasyonu olan hemorajik transformasyon riski, reperfüzyon ile birlikte artmaktadır (3). Bu nedenle ister İV ister İA trombolitik tedavi olsun, bireysel hasta tedavilerinde ya da düzenlenen çalışmalarda hasta seçimi en önemli problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

İV tromboliz yöntemi kullanılarak yapılan iki büyük çalışma olan ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) ve NINDS'da (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke) atağın başlamasından sonra, sırası ile ilk 6 saat ve 3 saat içinde hastaneye başvuran hastalar çalışma grubuna dahil edilmişlerdir (4,5). BA trombozu olan hastaların yüksek mortalite oranına sahip olması ve hemorajik komplikasyonların ön sistem inmelere göre daha az olması nedeni ile, akut ataktan sonraki 48 sa-

da 5 hastada ölümcül kanama izlenirken, plasebo grubunda hiç bir hastada görülmemiştir.

Öte yandan BT'de tanımlanan erken iskemik bulguları çoğu kere belirsizdir, incelemenin kalitesini bağımlıdır ve iskeminin yaygınlığını doğru kantifiye etmek mümkün olmayabilir. Ayrıca iskeminin erken döneminde BT'de hiç bir bulgu izlenmeyebilir. Difüzyon-ağırlıklı inceleme gibi yeni geliştirilen hızlı MRG sekansları, iskeminin erken dönemde yüksek duyarlılık ve özgüllükte tanısının konmasını sağlar. İskemik zedelenmenin oluşmasından sonra dakikalar içinde, difüzyon ağırlıklı incelemelerde artmış sinyal değişikliği izlenir. Lezyonlar çevre normal beyin dokusundan ve eski enfarkt alanlarından oldukça kesin olarak ayırt edilebilir. Barber'ın yaptığı çalışmada, iskemik inme tanısı olan 16 hastanın tamamında difüzyon-ağırlıklı inceleme ile lezyonlar gösterilmişken, BT'de olguların 12 tanesinde lezyon izlenebilmiş, değerlendirmeyi yapan iki radyolog arasındaki uyum ise BT için %76, difüzyon-ağırlıklı inceleme için ise %88 olarak bulunmuştur (9). Trombolitik tedavi için kullanılan terapötik zaman aralığı hastadan hastaya değişmektedir ve her hasta, atağın başlamasından itibaren geçen zamandan bağımsız olarak, aynı tedaviye aynı cevabı vermemektedir. Difüzyon-ağırlıklı incelemeler, perfüzyon görüntüleme ile beraber kullanılırsa, akut inmede trombolitik tedavi için daha rasyonel hasta seçimi yapılabilir. Bununla birlikte BT ve MRG'nin beraber kullanılması, hem zaman alıcı hem de maliyeti artırıcıdır. BT kanamanın ekarte edilmesi açısından hala vazgeçilmez olarak durmaktadır. Her ne kadar MRG'de özellikle susceptibility-ağırlıklı GE ya da eko-planar T2-ağırlıklı incelemeler gibi yöntemler ile akut intraparakimal kanamanın tanısının BT ile aynı güvenilirlikte konabildiği söyleniyorsa da, bu konu hala kanıtlanmayı beklemektedir (10). Bizim kendi pratiğimizde uyguladığımız, BT ile birlikte, MRG cihazımız uygun hale geldikten sonra, mutlaka bütün hastalara difüzyon-ağırlıklı in-

celeme yapmaktır. Maliyeti artırmakla birlikte, çok hızlı bir inceleme olduğu için zaman konusunda anlamlı gecikmeye neden olmamaktadır. Sadece bir hastaya perfüzyon MRG yapabildik. Diğer üç olguda ise, kooperasyon eksikliğinden dolayı hasta hareketine bağlı perfüzyon görüntüleme yapılamadı.

Klinik sonuçlar

Hemorajik olmayan inme olgularının konzervatif medikal tedavisi ciddi nörolojik defisit veya ölümle sonuçlanmaktadır. Ön sistem alanındaki inme olgularında 30 günlük ve 5 yıllık mortalite oranları sırasıyla %17 ve %40 olarak bildirilmiştir (11). Saito ve arkadaşlarının yaptığı ve 33 M1 oklüzyonunu içeren çalışmada %78 olguda ölüm ya da ciddi nörolojik defisit, %9 olguda iyi prognoz görülmüştür (12). BA oklüzyonu olgularının prognozları ise çok daha kötüdür ve değişik serilerde mortalite oranları %80-90 oranlarında bildirilmiştir (13-14).

NINDS çalışmasında olguların ortalama yaşı 67 olup, işlem öncesinde NIH skoru ortalaması 14 idi. Üçüncü ay takiplerinde iyi prognoz (RS=0-1) gösteren olguların oranı %39'dur (5). ECASS çalışmasında ise ortalama yaş 67 ve başlangıç NIH skoru ortalaması 13 idi (4). Üçüncü ayda iyi sonuç gösteren (RS 0-2) hasta oranı %36 olarak bildirilmiştir. Otuz günlük mortalite oranları ise sırası ile %17 ve %13'tür. Trouillas 100 hasta üzerinde intravenöz rt-PA ile yaptığı çalışmada üçüncü ay iyi sonuç (RS 0-1) oranını %45 olarak bildirmiştir (15).

Gerek KA sisteminde ve gerekse BA sisteminde, nispeten küçük serili çalışmalarda, trombolitik ajanın İA yoldan direkt olarak trombüsün içine verilmesi ile daha yüksek oranlarda rekanalizasyon sağlandığı bildirilmiştir (16-18). Bu çalışmalarda nörolojik defisitinin minimal veya hiç olmadığı olguların oranının %15-75 arasında değiştiği belirtilmiştir. Bu geniş aralığın çeşitli nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunların arasında prognozu değerlendirmede kullanılan

derecelendirme sistemlerinin farklılığı, trombolitik ajanın dozu, hasta demografilerinin farklılığı ve arteryel oklüzyonun lokalizasyonu sayılabilir.

Akut OSA inmesi olan ve anjiyografik olarak M1 ve M2 segmentlerinde oklüzyonu bulunan olguların İA rekombinan proürokinaz tedavisi ile plasebo karşılaştırmasını yapan ilk çok merkezli randomize çalışmanın sonuçları 1998 yılında yayınlanmıştır (19). Klinik sonuçlar 90 gün sonra değerlendirilmiş ve plasebo grubunda %21 olan iyi prognoz (RS 0-1), trombolitik tedavi alan grupta %31 olarak bulunmuştur. Jahan ve arkadaşları 26 hastada intraarterial ürokinaz infüzyonu ile yaptıkları çalışmada, takip edilebilen hastaların %48'inde iyi prognoz (RS 0-2) elde ettiklerini bildirmişlerdir (20). Yaşın artması ile birlikte hastalarda kötü sonuç ve ölüm riskinin arttığını (iyi prognoz gösteren hastaların yaş ortalaması 48, ölümle sonuçlanan hastaların 78) belirtmişlerdir. Keris İA ve intravenöz rt-PA tedavisinin kombine kullanıldığı bir çalışmada üç aylık iyi sonuç oranını %54 olarak bildirmiştir (21).

Akut BA oklüzyonu ile ilgili daha küçük seriler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Rekanalizasyon oranları %40-100 oranlarında bildirilmekle birlikte, sağ kalım oranları %25-70 oranlarındadır. Başarılı rekanalizasyona rağmen yüksek mortalite oranları, bugüne kadar tam olarak açıklanamamıştır. Brandt ve arkadaşlarının 51 hastada yaptıkları çalışmada, rekanalizasyon oranı %51 olarak bildirilmiştir (6). Rekanalizasyon sağlanan olgularda mortalite %46 iken, rekanalizasyon sağlanmayan olgularda %92'dir. Mortaliteyi etkileyen diğer bağımsız değişkenler olarak oklüde segmentin uzunluğu ve lokalizasyonu, hasta yaşı ve kollaterallerin durumu olarak belirtilmiştir (22).

Çalışmamızda KA sistemi inmesi ile gelen 10 hastanın işlem öncesinde ortalama NIH skoru 19 (15-22) olarak hesaplanmıştır. Dört olguda (%40) üçüncü ay sonunda iyi prognoz (RS 02), üç olguda kötü prognoz vardı. İki olgu, işlemden sonraki ilk 24 saat

içinde intraparakimal hematoma nedeni ile kaybedildi. Bir hasta ise takipten çıktı. Serimizin küçük olması, sonuçlarımızın değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, hastalarımızın başlangıçtaki nörolojik defisitleri, literatürdeki diğer çalışmalara göre daha kötü, ya da en azından aynı olmasına rağmen sonuçlarımız karşılaştırılabilir. Literatürde KA alanı inme olgularında mortalite oranı %5-45 arasında bildirilmiştir (23,24). Mortalite oranımız % 30'dur (takipten çıkan hasta da intraparakimal hematoma nedeni ile ölmüş olarak kabul edildi) ve bu sayı literatürde bildirilen diğer İA trombolitik tedavi sonuçlarından yüksek değildir (17,25,26). Jahan'ın çalışmasında da bildirildiği gibi, mortalite oranımızı etkileyen en önemli neden hasta grubumuzun yaş ortalamasının yüksek olmasıdır. Yaşayan olguların yaş ortalaması 57 iken, ölümlü sonuçlanan olguların yaş ortalaması 77 idi. Öte yandan iyi prognoz ve kötü prognoz gösteren hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (57'ye karşılık 60). Kucinski ve arkadaşları, KTO'yu sonucu en kötü klinik durum olarak bildirmişlerdir (27). Bu hastalarda beyin ödemeine bağlı herniasyon ve trombolitik tedavi sonucu kanama komplikasyonları daha sıktır. Zeumer oklüzyon tiplerini ve klinik sonuçları karşılaştırdığı çalışmasında, KTO olan 8 hastanın hepsinin öldüğünü bildirmiştir (17). Jansen ise hastaların %53'ünde ölüm, %31'inde kötü sonuç bildirmiştir (25). KTO olan iki olgumuzdan biri üçüncü ay sonunda tamamen bağımsız, RS 0 olarak yaşamına devam etmektedir (Resim 4). Diğer hasta ise, başarılı rekanalizasyon sonrasında, difüzyon-ağırlıklı MR incelemelerde sadece bazal gangliyalarda ve komşu frontal ve paryetal lobda sınırlı alanda hiperintens sinyal değişikliği izlenmesine rağmen, işlem sonrası 12. saatte ödeme bağlı herniasyon başlaması üzerine cerrahi dekompresyon uygulandı. Hasta üçüncü ayda bağımlı olarak (RS 4) yaşamaya devam etmektedir (Resim 1).

BA trombozu olan dört olgunun sa-

dece biri, üçüncü ayda kötü prognoz (RS 4) ile yaşamını sürdürmektedir. Bu hastada BA'da tam rekanalizasyon sağlanmasına rağmen, işlemden sonraki 6. saatte herniasyon gelişmesi üzerine dekompresyon cerrahisi uygulandı. BA'sı açık olmakla birlikte, fuzyiform genişlemiş ve içindeki akım ileri derecede yavaşlamış olan bir hastada rt-PA infüzyonu sonrası BA akımında belirgin hızlanma izlenmiştir. İşlem öncesi 13 olan NIH skoru 2'ye düzelmeye göstermiştir. Bu durum lümeninde izlenebilir daralmaya yol açmadan, arter duvarında küçük perforan damarların ağzını kapatan mural trombüsün erimesi ile açıklanabilir. Tromboliz sonucu BA'da yüksek dereceli stenoz saptanan iki olguya, anjioplasti denenmiş fakat ileri derecede büküntülü damar yapısı nedeni ile, iki olguda da anjioplasti balonunu BA'ya çıkarmak mümkün olmamıştır. Cross tromboliz uygulanan BA oklüzyon hastalarında balon anjioplasti ve stent yerleştirilmesinin, reperfüzyon hasarını dolayısı ile kanama ve mortalite riskini artırdığını bildirmiştir (28).

Rekanalizasyon

İnmeli hastalarda trombolitik tedavinin birincil amacı, kan akımının hızla yeniden sağlanarak infarkt alanının sınırlandırılmasıdır. Yapılan bir meta-analiz değerlendirmede, erken rekanalizasyonun prognozu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (29). Burada hastanın atağı geçirdiği andan, rekanalizasyonun sağlandığı ana kadar geçen süre içerisinde, işlemci olarak etki edebileceğimiz ya da edemeyeceğimiz bir çok zaman dilimleri bulunmaktadır: hastaneye geliş, acil serviste değerlendirme, radyoloji ünitesinde değerlendirme, tanısal anjiyografinin yapılması, kılavuz kateterin yerleştirilmesi, trombolitik ajanın verilmesi ve rekanalizasyon.

Ülkemiz şartlarında, hastanın hastaneye geliş süresi üzerine etki etmemiz çok fazla mümkün değildir. Bunun için öncelikle toplumun, inmenin ne olduğu, belirtileri, bulguları ve önemi hakkında bilgilendirilmeleri gereklidir. Bu konuda deneyimli ekiplerin eş-

lik ettiği, sadece inme hastalarının hastaneye naklini yapacak bir ambulans sisteminin kurulması gerekmektedir. Acil servise inme ile gelen hasta, gereksiz muayene ve laboratuvar incelemeleri ile çok fazla zaman kaybettirilmeden, hemen ilgili dal doktorlarına –nöroloji, radyoloji, gerekirse anestezi ve reanimasyon- haber verilir. Hastanın amaca yönelik nörolojik muayenesi yapıldıktan sonra, BT ve difüzyon MRG için radyoloji bölümüne indirilir. Bu incelemeler esnasında girişimsel radyoloji ekibi, tanısal incelemelerin sonucu ne olursa olsun vakit kazanmak için, her hastaya tromboliz işlemi yapılacak gibi anjiyografi ünitesini hazırlar. İşlem esnasında kullanılacak tüm malzemeler, acil tromboliz seti olarak her zaman hazır olarak bekletilir. Çalışmamızda hastaların hastaneye geldikten sonra trombolitik işleme başlama süresi BA ve ön sistem trombozu olan hastalar için sırası ile ortalama 1,7 saat ve 1,15 saat olup literatürdeki bir çok çalışmaya göre oldukça hızlıdır (20). Atak ile trombolitik işleme başlama arasında geçen süreler ise sırası ile ortalama 4,9 saat ve 3,2 saattir. Bu hastalar genelde yaşlı ve ileri derecede aterosklerotik değişiklikleri olduğu için, kılavuz kateterin yerleştirilmesi sırasında bazen teknik problemler yaşanabilir ve gecikmeler olabilir. BA trombozu olan bir hastada, elonge arkus aorta ve vertebral arterin proksimal kesimindeki büküntü nedeni ile kılavuz kateter yerleştirememiş ve işlem sonlandırılmıştır.

Akut iskemik inmelerin doğal seyirlerinin bir parçası da, spontan rekanalizasyondur. Yapılan çalışmalarda 6. saatte hastaların %76'sında, 24. saatte ise %59'unda arteriyel oklüzyon gösterilebilmiştir (30). Aradaki bu farkın nedeninin spontan rekanalizasyon olduğu fakat klinik sonuçlara etki edilecek derecede erken olmadığı düşünülmektedir. İntravenöz tromboliz uygulanan hastalarda, tedavinin etkinliği klinik olarak takip edildiği için, bu hastalarda anjiyografik rekanalizasyon oranlarını vermek mümkün değildir.

İA rekanalizasyon sonuçlarını, kon-

zervatif tedavi ile karşılaştıran prospektif randomize PROACT çalışmasında, İA tedavinin 2. saatinde hastaların %58'inde (15/26) parsiyel ya da tam (5/26) rekanalizasyon sağlanırken, bu oran plasebo grubunda %14 (2/14) olarak bildirilmiştir (19). Bununla birlikte bu çalışmaya sadece M1 ve M2 segment oklüzyonu olan hastalar dahil edilmiş olup hiçbir KTO yoktur. Jahan ürokinaz ile yaptığı çalışmada, olguların %42'sinde rekanalizasyon sağladığını bildirmiştir (20).

Rekanalizasyon oranları açısından, BA trombozlarının sonuçları KA sisteminden çok farklı değildir. Ürokinaz ile yapılan iki çalışmada, olguların yaklaşık %50'sinde rekanalizasyon sağlandığı bildirilmiştir (6,31). Brandt çalışmasında, aterosklerotik oklüzyonların, İA tromboliz ile, non-aterosklerotik oklüzyonlara göre daha düşük oranda rekanalizasyon gösterdiğini bildirmiştir (%66'ya karşılık, %19) (6). Çalışmamızda, BA oklüzyonu olan 4 hastanın ikisinde, aterosklerotik plaklarından dolayı rekanalizasyon sağlanamamıştır.

Çalışma grubumuzdaki 10 karotid arter sistemi oklüzyonundan 7'sinde (%70) tam rekanalizasyon sağlanmıştır. MCA'da aterosklerotik plaklı olan iki olgunun birinde ise rekanalizasyon sonrası erken dönemde tekrar tıkanma olmuş, diğer hasta da ise parsiyel rekanalizasyon ile işlem sonlandırılmıştır. Bu iki olguya da, teknik nedenlerden dolayı tromboliz sonrası balon dilatasyon yapılmamıştır. Jahan'ın çalışmasında, KTO olan 5 hastanın sadece birinde rekanalizasyon sağlanmıştır (20). Bizim serimizde ise, iki KTO olan olguda da, tam rekanalizasyon sağlanmıştır. Bir olguda rt-PA dozu 30 mg'a kadar çıkmış ve 6,5 saat sonunda anterior serebral arter (ASA) rekanalize olmuşken, OSA'da rekanalizasyon sağlanamamıştır. Hastanın işleminden 6 saat sonra yapılan MR anjiyografi incelemesinde OSA'nında açıldığı saptanmıştır (Resim 4C). Diğer olguda ise rt-PA dozu 20 mg'a ulaştığında inmenin 6. saati dolduğundan ilaç verilmesi kesilmiştir. Sadece A1 ve M1 segmentlerinde rekanali-

zasyon sağlanmakla birlikte, distal dallarda parsiyel rekanalizasyon olduğundan, işleme mikrotel ile yapılan mekanik rekanalizasyon ile devam edilmiş ve 6,5 saatte distal dallarda da tam rekanalizasyon sağlanmıştır (Resim 2D). Bu nedenle KTO'larda, olguların doğal seyri ve prognozu kötü olduğu için daha agresif olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kanama

Kanama, ister İV yoldan yapılsın ister İA yoldan, trombolitik tedavinin klinik sonuçlarına etki eden en önemli komplikasyondur. Bir çok çalışmada kanamalar parankimal hematoma ve hemorajik infarkt olarak ikiye ayrılmasına rağmen, prognoza olan etkilerini ortaya koymak açısından semptomatik ve asemptomatik kanama olarak ayırmak daha doğru olacaktır.

İA tedaviyi İV tedaviden ayıran bir önemli fark da, BT'de izlenen kanama alanlarının değerlendirilmesidir. İA tedavi süresince hastaya verilen opak madde kanama alanlarının abartılı, normalden daha büyük ve daha dens görülmesine neden olabilir. Bazı hemorajik infarkt alanları, opak madde ekstrasvazyonu sonucu parankimal hematoma olarak karşımıza çıkabilir (Resim 1F,1G, 3C, 3D). Takip incelemelerde kanamanın şeklinde ve yoğunluğunda belirgin değişiklikler görülebilir. Bu nedenle kanama tiplerini morfolojik kriterlere göre değil de, sonuçlarına göre değerlendirmek daha doğru olacaktır.

İnfarkt dokusunda iskemi sonucu nöral parankim ile birlikte endotelde de hasar meydana gelmektedir. Reperfüzyonun yeniden sağlanması ise zedelenmiş damar duvarından ekstrasvazyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle rekanalizasyon oranı arttıkça, kanama gelişme oranı da artacaktır. Daha yüksek oranlarda rekanalizasyon sağlanan İA yoldan tedavi edilen hastalarda, daha yüksek oranlarda hemorajik komplikasyonlar gelişmesinin nedenlerinden biri de budur.

Literatürde trombolitik tedavi ile ilgili bir çok çalışmada kanama oranları ve mortaliteye olan etkisi ile ilgili

bir çok veri vardır. NINDS'te, semptomatik kanama gelişme oranı tedavi verilen grupta %6,4 iken, plasebo grubunda %0,6 olarak bildirilmiştir (7). ECASS çalışmasında ise, tedavi alan grup ile plasebo grubu arasında kanama gelişme oranları açısından anlamlı fark olmadığı –sırası ile %44 ve %37, fakat rt-PA alan grupta parankimal hematoma oranı fazla iken -%19,4'e karşılık %6,8-, plasebo grubunda hemorajik infarkt oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (4). KA sulama alanı için İA tromboliz sonrası kanama görülme oranı değişik çalışmalarda %17-%56 arasında bildirilmiştir. Jahan'ın çalışmasında semptomatik kanama oranını %12'dir (20). PROACT çalışmasında ise, proürokinaz verilen grupta kanama oranı 11/26 (%42, %15'i semptomatik kanama) iken, plasebo grubunda bu oran 1/14 (%7, semptomatik kanama geçiren bir hasta) olarak verilmiştir (19). Kanama komplikasyonlarının olduğu hastalara ait mortalite oranları da yüksektir. Jahan'ın çalışmasında kanaması olan hastaların %62'si ölüyor, kanaması olmayanlarda bu oran %23'tür (20). Bir başka çalışmada hemorajik transformasyon oranı, ölen olgularda %65, yaşayan hastalarda %26 olarak bildirilmiştir (27). NINDS çalışmasında semptomatik kanaması olan grupta 3 aylık mortalite ise %73'tür (16/22). Bizim çalışmamızda karotid arter sulama alanı grubumuzda 4 (%40) hastada semptomatik kanama gelişti ve hastaların 3'ü kaybedildi. Öte yandan asemptomatik kanama izlenen 6 hastada mortalite olmadı.

Kanama olan hastalarda gözlenen kötü prognoz nedeni ile, kanamaya predispozan faktörlerin belirlenmesi, girişimsel işlemlerin planlanması için faydalı olabilir. BT'de izlenen erken fokal hipodens alan varlığının, hemorajik transformasyonun habercisi olduğu bildirilmiştir. Ancak bununla ilgili kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. ECASS çalışması verilerinin değerlendirilmesinde, rt-PA tedavisinin ve ileri yaşın parankimal hematoma riskini artırdığı, BT'de izlenen erken iskemi bulgularının ve klinik durum-

daki kötülüğün hemorajik enfarkt gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (32). NINDS çalışmasında ise giriş BT'sinde izlenen beyin ödemi ve kitle etkisinin yanısıra, hastaların geliş nörolojik durumlarının kötü olmasının da (NIH skoru>20) semptomatik kanama riskini artırdığı bildirilmiştir (7). PROACT çalışmasında da benzer sonuçlar bildirilmiş, OSA sulama alanının üçte birinden fazlasını kaplayan hipodansitesi olan tüm olgularda kanama görülmüştür (19). Ancak Kucinski ve Wolpert erken BT hipodansitesinin belirgin bir tahmin değeri olmadığını bildirmişlerdir (27,33). Çalışmamızda ise semptomatik ve asemptomatik kanaması olan hastalar karşılaştırıldığında, geliş BT bulguları, nörolojik durumları, tedavi süreleri ve rt-PA dozları açısından aralarında anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte iki grup arasındaki tek bağımsız değişken hasta yaşı (ortalama yaş semptomatik kanamalı grup için 76, asemptomatik kanamalı grup için 56,3) idi.

İA trombolitik ajan olarak ürokinaz, rt-PA ve rekombinan proürokinaz değişik çalışmalarda kullanılmıştır. Ürokinaz, rt-PA'ya göre daha uzun zamandır kullanılan ve güvenli dozu daha iyi bilinen bir ajandır. Bununla birlikte özellikle rt-PA için henüz, güvenli etkinlik dozunu belirleyecek karşılaştırılmalı randomize çalışmalar yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda kullanılan rt-PA dozlarının, bağımsız değişken olarak tek başına hemorajik komplikasyonlara olan etkilerini değerlendirmek zordur. Değişik çalışmalarda, 20-40 mg dozun güvenlik sınırları içerisinde olduğu belirtilmiştir (17,34). Kendi serimizde rt-PA dozunu 20 mg'ın üzerine çıkmamaya çalıştık (ortalama KA alanı için 19.3 mg, BA alanı için 20 mg). Zeumer yaptığı bir çalışmada, 20 mg rt-PA'yı etkinlik ve güvenlik açısından 750.000 Ü ürokinaza eşdeğer tutmuştur (17). Cross'un BA trombozu olan

ve rt-PA ile tedavi edilen 4 olgu ve ürokinaz ile tedavi edilen 20 olgunun sonuçlarını sunduğu çalışmasında kanama oranları sırası ile %75 ve %15 olarak verilmiştir (28). Kullanılan ilaç dozları rt-PA için 20-50 mg, ürokinaz için ise 250.000-1.750.000 Ü arasında değişmekteydi. Ürokinaz dozunu, rt-PA'ya çevirirken Zeumer'ın çalışmasındaki oranları kullanmışlar ve sonuç olarak rt-PA'nın bu dozlarda güvenilir olmadığına karar vermişlerdir.

Sonuç

İA tromboliz akut inme tedavisinde güvenilir, uygulanabilir bir yöntemdir. Zamana karşı yapılan bir yarış vardır. Bunun için öncelikle çok iyi organize olmuş multidisipliner bir ekibe ihtiyaç vardır. Açıkça görülmektedir ki, yanlış hastayı tedavi etmek, kabul edilemez oranda yüksek

komplikasyon oranlarına neden olmaktadır. Hasta prognozuna etki eden en önemli faktör hemorajik komplikasyonlardır. Bu nedenle hangi hastaların tedaviden fayda göreceği, hangilerinin ise kanama için yüksek risk taşıdıklarının önceden belirlenmesi kritik önem taşır. Literatürdeki diğer çalışmalar ile birlikte sınırlı hasta sayısı ile söyleyebildiğimiz, hasta yaşının hemorajik komplikasyonlar açısından en önemli bağımsız değişkeni oluşturduğudur. Yüksek mortalite oranına sahip KTO'da rekanalizasyonu sağlamak için daha agresif davranılmalıdır. BA trombozlarında sonuçlar daha az yüz güldürücüdür. Bunun en önemli nedeni eşlik eden aterosklerotik değişikliklerin daha sık olması ve bunlara yönelik yapılacak olan girişimlerin yüksek mortalite oranlarına sahip olmasıdır.

INTRAARTERIAL THROMBOLYSIS IN THE TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE: TECHNICAL AND CLINICAL RESULTS

PURPOSE: To evaluate the safety and recanalization efficacy of local IA rt-PA delivery in patients with acute ischemic stroke.

MATERIALS AND METHODS: Fifteen patients with acute ischemic stroke were treated; of these, 10 were carotid artery stroke, 5 were vertebrobasilar territory stroke cases. The neurological status of the patients were graded according to the Glasgow Coma Scale and National Institutes of Heart Stroke Scale. All patients underwent a CT examination on admission. In addition, 4 patients had diffusion-weighted and one patient had a perfusion MR examination. Patients of carotid territory stroke were treated within 6 hours from the stroke onset. There was no time limitation for the basilar artery territory. The Rankin Scale (RS) was used as outcome measures.

RESULTS: Two of the 10 patients with carotid artery stroke had carotid territory occlusions, 8 had middle cerebral artery main trunk occlusions. Four patients had symptomatic hemorrhage; of these, 3 died within 24 hours. At the third month 4 patients had a good outcome. Of 5 patients with basilar artery stroke, 4 had basilar artery occlusions. In one patient, the basilar artery was open but the flow of the contrast material was very slow. Two patients with unsuccessful recanalization due to underlying high grade atherosclerotic stenosis and one patient with successful recanalization died. At the third month, the other patient with successful recanalization had a poor outcome (RS 4). The patient with slow basilar artery flow developed from RS 5 to RS 1 and was discharged without any neurological deficit.

CONCLUSION: In acute ischemic stroke, local IA thrombolysis is a safe and feasible treatment when the right patient is selected. Hemorrhage does not exceed that which occurs in the natural history of the disease and with other treatment methods.

Key words: • cerebrovascular accident • thrombolytic therapy • radiology, interventional

TURK J DIAGN INTERVENT RADIOL 2003; 9:229-239

Kaynaklar

1. Wolf PA, Kannel WB, Mc Gee DL. Epidemiology of strokes in North America. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Churchill Livingstone 1986; 19-29.
2. Zeumer H, Freitag HJ, Knosp V. Intravascular thrombolysis in central nervous system cerebrovascular disease. *Neurol Clin North Am* 1992; 2:359-369.
3. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, 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; 30:2280-2284.
4. 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 (ECASS). *JAMA* 1995; 274:1017-1025.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke: rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333:1581-1587.
6. Brandt T, von Kummer R, Müller-Küppers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996; 27:875-881.
7. The NINDS t-PA stroke study group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28:2109-2118.
8. Von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205:327-333.
9. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, et al. Identification of major ischemic change: diffusion weighted imaging versus computed tomography. *Stroke* 1999; 30:2059-2065.
10. Atlas SW, Thulborn KR. MR detection of hyperacute parenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging. *Stroke* 1996; 27:2321-2324.
11. Chambers BR, Norris JW, Shurvell BL, Hachinski VC. Prognosis of acute stroke. *Neurology* 1987; 37:221-225.
12. Saito I, Segawa H, Shiokawa Y, Taniguchi M, Tsutsumi K. Middle cerebral artery occlusion: correlation of computed tomography and angiography with clinical outcome. *Stroke* 1987; 18:863-868.
13. Kubik CS, Adams RD. Occlusion of the basilar artery: a clinical and pathological study. *Brain* 1946; 59:73-121.
14. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988; 19:1216-1222.
15. Trouillas P, Nighoghossian N, Derex L, et al. Thrombolysis with intravenous rt-PA in a series of 100 cases of acute carotid territory stroke. Determination of etiological, topographic and radiological outcome factors. *Stroke* 1998; 29:2529-2540.
16. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* 1988; 802-812.
17. Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, Thie A, Arnig C. Local intraarterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). *Neuroradiology* 1993; 35:159-162.
18. Del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, et al. Local intraarterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke: a pilot study. *Stroke* 1988; 19:307-313.
19. 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.
20. Jahan R, Duckwiler GR, Kidwell CS, et al. Intraarterial thrombolysis for treatment of acute stroke: experience in 26 patients with long term follow-up. *AJNR* 1999; 20:1291-1299.
21. Keris V, Rudnicka S, Vorona V, Enina G, Tilgale B, Fricbergs J. Combined intraarterial/intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR* 2001; 22:352-358.
22. Cross DWT, Moran CJ, Akins PT, Angtuaco EE, Derdeyn CP, Diringner MN. Collateral circulation and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR* 1998; 19:1557-1563.
23. Moulin DE, Lo R, Chiang J, Barnett HJM. Prognosis in middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1985; 7:282-284.
24. Kaste M, Waltimo O. Prognosis of patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1976; 7:482-485.
25. Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery occlusion. *AJNR* 1995; 16:1977-1986.
26. Theron J, Courtheoux P, Casasco A, et al. Local intraarterial fibrinolysis in the carotid territory. *AJNR* 1989; 10:753-765.
27. Kucinski T, Koch C, Grzyska U, Freitag HJ, Krömer H, Zeumer H. The predictive value of early CT and angiography for fatal hemispheric swelling in acute stroke. *AJNR* 1998; 19:839-846.
28. Cross DWT, Derdeyn CP, Moran CJ. Bleeding complications after basilar artery thrombolysis with tissue plasminogen activator. *AJNR* 2001; 22:521-525.
29. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: does it work? *Stroke* 1992; 23:1826-1839.
30. Solis OJ, Roberson GR, Taveras JM, Mohr J, Pessin M. Cerebral angiography in acute cerebral infarction. *Rev Interam Radiol* 1977; 2:19-25.
31. Cross DWT, Moran CJ, Akins PT, Angtuaco EE, Diringner MN. Relationship between clot location and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR* 1997; 18:1221-1228.
32. Larue V, von Kummer R, del Zoppo GJ, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28:957-960.
33. Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, et al. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR* 1993; 14:3-13.
34. Theron J, Coskun O, Huet H, Oliveira G, Toulas P, Payelle G. Local intraarterial thrombolysis in the carotid territory. *Intervent Neuroradiol* 1996; 2:111-126.