

# Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi Deneyimlerimiz

Murat Çabalar<sup>1</sup>\*, Nilay Taşdemir<sup>1</sup>\*, Hacı Ali Erdoğan<sup>1</sup>\*, Vildan Yayla<sup>1</sup>\*, Nejla Sözer<sup>1</sup>\*,  
Sultan Çağırıcı<sup>2</sup>\*, Hülya Ertaşoğlu Toydemir<sup>1</sup>\*

<sup>1</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Denizli Servergazi Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** İnme merkezimizde akut iskemik inme tanısı ile iv - rtPA tedavisi uyguladığımız hastaların verilerini retrospektif olarak incelemekti.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2012-2016 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı ile iv - rtPA uygulanan 92 hasta alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, hastaneye geliş-çıkış, çıkış 1. ve 3. ay NIHSS ve mRS değerleri, semptom - kapı, kapı - iğne, semptom - iğne zamanları, ASPECT skorları ve komplikasyon varlığı kaydedildi. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların %45.7'si (n=42) kadın, %54.3'ü (n=50) erkekti. Ortalama yaş  $64.98 \pm 11.92$  (33-88) yıl idi. Ortalama ASPECT skoru  $9.62 \pm 0.76$  idi. Başvuru ve çıkış NIHSS skoru arasındaki düşüş yönündeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ). Hastaneden çıkış NIHSS ve mRS ile semptom - kapı, kapı - iğne ve semptom - iğne zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). İntrakranial hemoraji 22 (%23.9) hastada değişik derecelerde izlenirken 20 (%21.7) hasta eksitus olduğu görüldü.

**Sonuç:** Akut iskemik inme ile ilk 3 saatte hastaneye başvuran hastalarda iv - rtPA etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. İşlemin deneyim kazanmış multidisipliner inme ekibi tarafından uygulanması bu tedavinin başarı şansını artırabilir.

**Anahtar kelimeler:** Akut inme, doku plazminojen aktivatörü, intravenöz

## ABSTRACT

Our experiences of intravenous thrombolytic treatment in acute ischemic stroke

**Objective:** Our aim was to evaluate the data of the patients who had acute ischemic stroke and to whom we had administered iv r-tPA in our stroke unit.

**Materials and Methods:** We included 92 patients who had received iv r-tPA after acute ischemic stroke between 2012 and 2016. Demographic and clinical features of the patients, NIHSS and mRS values at the beginning and at the end of hospitalization period and at 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> month-follow-up, symptom-to-door, door-to-needle, symptom-to-needle times, ASPECT scores and the existence of complications were recorded. A value of  $p \leq 0.05$  was considered significant.

**Results:** Ninety-two patients (42 females and 50 males), ranging in age from 33 to 88 years (mean age  $\pm$  SD:  $64.98 \pm 11.92$  years), were evaluated. Mean ASPECT score was  $9.62 \pm 0.76$ . The difference regarding the decrease in NIHSS scores recorded at the symptom onset and at the end of hospitalization was significant ( $p < 0.01$ ). There was no significant relationship between NIHSS and mRS scores at the end of hospitalization period and symptom-to-door, door-to-needle, symptom-to-needle times ( $p > 0.05$ ). Intracranial hemorrhage was observed in 22 patients (23.9%) and exitus was recorded in 20 patients (21.7%).

**Conclusion:** Intravenous r-tPA administration to patients who were admitted to hospital in the first 3 hours after stroke onset has been proven to be beneficial. Multidisciplinary approach with experienced staff may lead to an increase in the success of this treatment.

**Keywords:** Ischemic stroke, tissue plasminogen activator, intravenous

Geliş tarihi/Received: 21.12.2016 Kabul tarihi/Accepted: 22.08.2017



**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Murat Çabalar, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
**Telefon/Phone:** +90-212-414-7130 **E-posta/E-mail:** mcabalar@gmail.com

**Atıf/Citation:** Cabalar M, Tasdemir N, Erdogan HA, Yayla V, Sozer N, Çağırıcı S, Ertaşoğlu-Toydemir H. Our experiences of intravenous thrombolytic treatment in acute ischemic stroke. Bakırköy Tıp Dergisi 2018;14:71-5. <https://doi.org/10.5350/BTDMJB.20161221082709>

## GİRİŞ

Son yıllarda bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de akut iskemik inmede intravenöz (iv) r-tPA (recombinant tissue plasminogen activator) uygulaması giderek yaygınlaşmaktadır (1). Ülkemizde iv r-tPA'nın akut iskemik inmede kullanımı için ruhsat 2006 yılında verilmiştir. Merkezimiz 2010 yılından beri iv r-tPA uygulamaktadır ve bu uygulamayı yapan Türkiye'deki önemli merkezlerden bir tanesidir.

Biz bu çalışmada, akut iskemik inme tanısı ile merkezimizde iv r-tPA tedavi uyguladığımız hastaların verilerini retrospektif olarak inceledik.

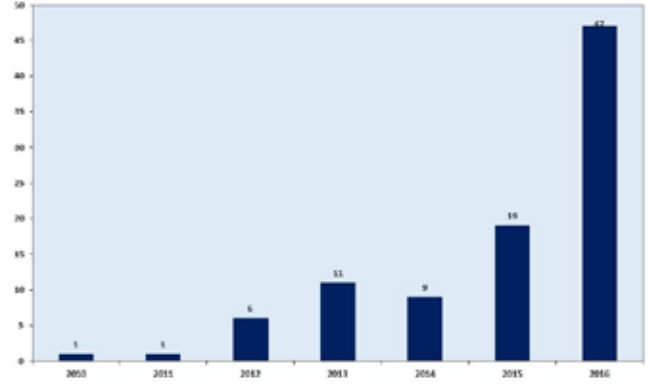
## GEREÇ VE YÖNTEM

İncelenen dosya kayıtlarından 2012 ve 2016 tarihleri arasında inme merkezimizde akut iskemik inme tanısı ile yatırılarak iv-rtPA uygulanan 92 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin yanısıra hastaneye geliş, çıkış, 1. ve 3. ay NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skorları, semptom-kapı, kapı-iğne ve semptom-iğne zamanları, ASPECT (Alberta Stroke Programme Early Computed Tomography Score) skorları, komplikasyon varlığı, hastaneden çıkış, 1. ve 3. ay mRS (modified Rankin Scale) skorları analiz edildi. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma, ortanca, sıklık, yüzde) yanısıra normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret test; değişkenler arası ilişkilerin değerlendirmelerinde ise Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Çalışmamıza Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 2016/07/14 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

## BULGULAR

Merkezimize başvuran hasta sayısının giderek artmakta olduğunu gördük (Şekil 1). Bu hastaların %45.7'si ( $n=42$ ) kadın, %54.3'ü ( $n=50$ ) erkekti. Ortalama yaş  $64.98 \pm 11.92$  (aralık: 33-88) yıl idi. Eşlik eden birçok risk faktörleri vardı

(Tablo 1). Başvuru sırasındaki ortalama NIHSS skoru  $12.64 \pm 4.17$  (aralık: 5-22) iken çıkış NIHSS skoru  $6.99 \pm 4.34$  (aralık: 0-18) hesaplandı. Başvuru ve çıkış NIHSS skoru arasındaki düşüş yönündeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ) (Tablo 2). Ortalama ASPECT skoru  $9.62 \pm 0.76$  idi. Ortalama semptom-kapı zamanı  $87.96 \pm 47.66$



Şekil 1: Yıllara göre merkezimize başvuran hasta sayısı

Tablo 1: Hastalardaki eşlik eden risk faktörleri

	n	%
Diyabetes Mellitus	26	28.3
Hipertansiyon	59	64.1
Hiperlipidemi	9	9.8
Sigara	24	26.1
Alkol	11	12
Atrial Fibrilasyon	32	34.8
İskemik Kalp Hastalığı	26	28.3

Tablo 2: Geliş ve çıkış NIHS skoru değişimi

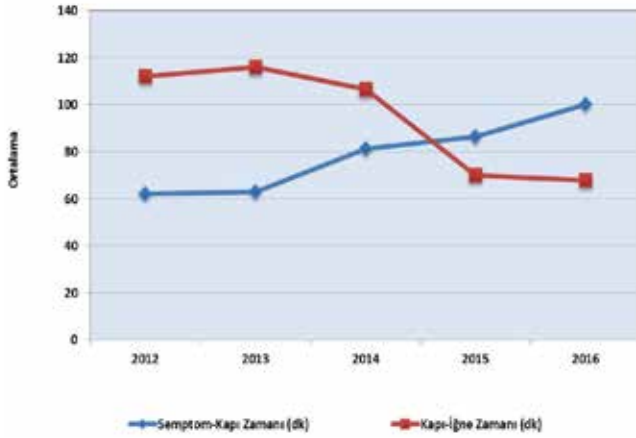
	NIHS Skoru		p
	Min-Maks (Ortalama)	Ort±SS	
Geliş NIHS	5-2 (13)	$12.64 \pm 4.17$	0.001**
Çıkış NIHS	0-18 (6.5)	$6.99 \pm 4.34$	

Wilcoxon Signed Rank test, \*\* $p < 0.01$

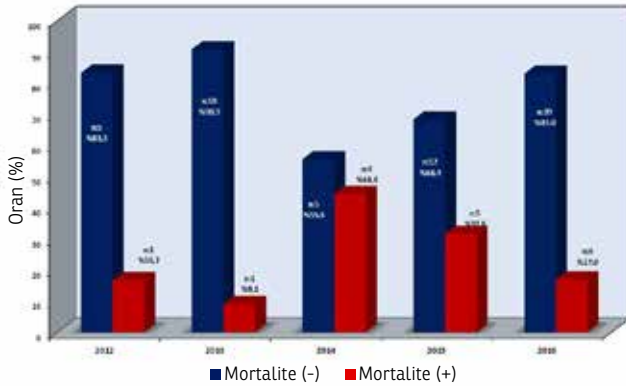
Tablo 3: Semptom-kapı-iğne zamanları ile çıkış NIHS ve mRS skoru değişimi

	Çıkış NIHS		Çıkış mRS	
	r	p	r	p
Semptom-Kapı Zamanı (dk)	-0.101	0.391	-0.051	0.668
Kapı-Iğne Zamanı (dk)	-0.105	0.374	-0.093	0.430
Semptom-Iğne Zamanı (dk)	-0.222	0.057	-0.139	0.236

r: Spearman's korelasyon katsayısı

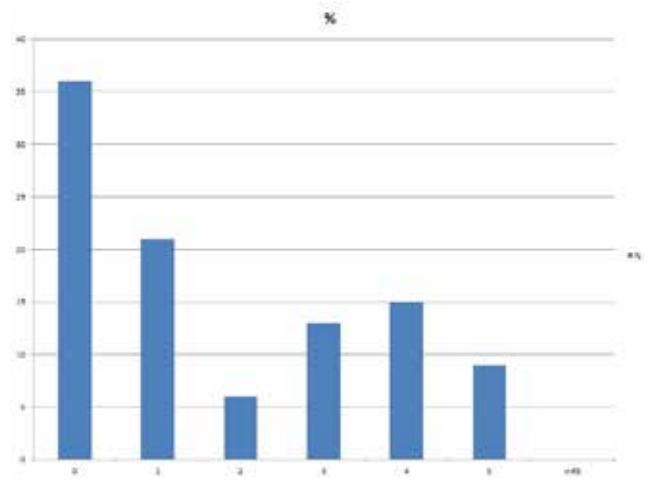


Şekil 2: Yıllara göre semptom-kapı ve kapı-iğne zamanları



Şekil 3: Yıllara göre mortalite durumu

(aralık: 10-210) dk, kapı-iğne zamanı  $81.13 \pm 35.84$  (aralık: 30-221) dk idi. Yıllara göre semptom-kapı ve kapı-iğne zamanları Şekil 2'de gösterildi. Hastaneden çıkış mRS ortalaması  $2.84 \pm 1.65$  hesaplandı. 1. ay mRS  $2.05 \pm 1.84$  ve 3. ay mRS  $1.69 \pm 1.77$  idi. Hastaneden çıkış NIHSS ve mRS skoru ile semptom-kapı zamanı, kapı-iğne zamanı ve semptom-iğne zamanı arasındaki süreler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3). Semptomatik intraserebral kanamadan anlaşılan şey, ilk 36 saat içinde ortaya çıkan ve nörolojik bozulmaya yol açan hemorajik transformasyondur. Bizim 22 (%23.9) hastamızda farklı boyutlarda intrakranial hemoraji saptanırken bunların içinde sadece 6'sı (%6.5) semptomatik intraserebral kanama idi. Bir (%1.09) hastada ise hemiorolingual anjiyoödem izlenirken 20 (%21.7) hasta hayatını kaybetti. Yıllara göre eksitus oranları Şekil 3'te gösterildi. Üçüncü ayın sonunda bağımsız olarak yaşamlarını sürdüren hastaların (mRS  $\leq 2$ ) oranı ve 3. ay mRS dağılımları (mRS 0-5) Şekil 4'te gösterildi.



Şekil 4: Hastaların 3. ay modifiye Rankin Skalası (mRS) dağılımı

## TARTIŞMA

Nörolojik hastalıklar içerisinde önemli bir yere sahip olan inme, morbidite nedenleri arasında tüm dünyada ilk sırada, Türkiye'de ise ikinci sırada yer almaktadır (2). İnme sonrası takip, tetkik ve tedaviler en iyi merkezlerde yapılsa dahi inme, erişkinlerde yaşam kalitesini ve süresini büyük ölçüde azaltan hastalıkların başında gelmektedir. İlk olarak 1995 yılında NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) ve ardından 2008 yılında yapılan ECASS3 (European Cooperative Acute Stroke Study-III) çalışmalarıyla 3.0-4.5 saatler arasında akut iskemik inme hastalarında iv r-tPA uygulamasının etkinliği gösterilerek akut iskemik tedavide yeni bir çığır açılmıştır (3,4). Türkiye'de ise iv r-tPA'nın akut iskemik inmede kullanımı için ruhsat 2006 yılında verilmiştir. Bizim kliniğimize 2010 yılında akut iskemik inmede ilk olarak iv r-tPA uygulaması yapılmıştır. Daha sonraki yıllar içerisinde kliniğimiz içerisinde açılan inme merkezi ve nörolojik yoğun bakım ünitesi ile birlikte hem iv r-tPA hem de mekanik trombektomi rutin uygulanır hale gelmiştir.

Son yayınlanan MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND I, REVASCAT, SWIFT PRIME, THRACE, THERAPY çalışmalarının da desteği ile AHA (American Heart Association) 2015 tedavi rehberinde, seçilmiş hastalarda geri toplanabilir stentler ile endovasküler tedavi sınıf I, kanıt seviyesi A düzeyinde bir tavsiye kararı ile kullanılması önerilmiştir (5). Ancak, akut iskemik inme hastalarının çok az bir kısmı bu tedaviye uygun

bir adaydır. Ayrıca bu adaylar içerisinde daha çok ICA (Internal Carotid Artery), M1 ve M2 oklüzyonu olanların bu tedaviden faydalandığı bir gerçektir. Bir başka sorun ise ülkemizde bu endovasküler tedaviyi yapabilen tam kapsamlı inme merkezlerin sayısının yetersizliğidir. Önümüzdeki günlerde bu tam kapsamlı inme merkezlerinin sayısının artması ile birlikte hasta sekinde yeni algoritmalar geliştirilmesini zorunlu gözükmemektedir. Oysaki iv r-tPA tedavisi, akut iskemik inme tedavisinin tek seçenek olduğu klasik yaklaşımda, 24 saat nöroloji uzmanı bulunan, tomografi cihazı olan ve laboratuvarı çalışan, yataklı servisi ile yoğun bakım koşullarının sağlanabildiği merkezlerde çok kolay bir şekilde yapılabilmektedir.

Literatüre bakıldığında iv r-tPA tedavisinin etkinliği ve komplikasyon gelişimini belirleyen bazı faktörlerin varlığı gösterilmiştir. Başvuru esnasındaki NIHSS skoru, semptom-iğne zamanı ve başvuru esnasındaki ASPECT skoru tedavi etkinliğini belirleyen bu önemli kriterlerden bazılarıdır. Ciddi nörolojik defisitlerle başvurarak yüksek NIHSS skorları hesaplanan proksimal arter oklüzyonları düşünülen hastaların inmelerinde ASPECT skorlarının daha belirgin etkilendiği ve bu arter oklüzyonları ile ortaya çıkan inmelerde prognozun daha kötü olduğu vurgulanmıştır (6). Semptom-iğne zamanının prognoz üzerine ilişkisini araştıran farklı çalışmalarda, ilerleyen yıllarda klinik iyileşmede semptom-iğne zamanının önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (7,8). Yakın zamanda Oruç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, semptom-iğne zamanı ve üçüncü ay sonunda mRS skorları arasında ilişki gösterilememiştir (9). Bizim çalışmamızdaki bulgular bu çalışmadaki bulgulara benzerdi. Semptom-iğne zamanı dışında prognozu belirlemede yaş, NIHSS, ASPECT ve ek hastalık yükü gibi faktörlerin yanında mikrosirkülasyonu sağlayan anastomoz varlığı da önemli olabilir.

Yapılan çalışmalarda iv r-tPA sonrası çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir (10-12). Bu komplikasyonlar arasında en korkulunu intrakranial kanamadır. Yapılan bu çalışmalarda kanama oranları farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni intrakranial kanama üzerine yapılan farklı tanımlamalardır. Kutluk ve arkadaşlarının yaptığı geniş ulusal bir çalışmada intrakranial hemoraji oranı %22 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ölümlerin %30'unun intrakranial hemorajiden kaynaklandığı bildirilmiştir (1). Bizim çalışmamızda ise intrakranial hemoraji oranı %23,9, hemo-

raji ve hemoraji dışı nedenlere bağlı ölüm oranı ise %21.7 olarak hesaplandı. Literatüre bakıldığında iv r-tPA tedavisinin intrakranial kanamaları artırdığı ancak bu artışın mortalite oranındaki artış ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (11). Daha nadir görülen komplikasyonlardan biri de hemiorolingual anjioödemdir (13,14). Görülme oranı yaklaşık olarak %1.3 olarak bildirilmektedir. Bizim olgularımız içinde bir tek olguda (%1.09) hemiorolingual anjioödem görüldü. Verilen anti-anaflaktik tedavi sonrası dildeki ödem tamamen düzeldi.

Ülkemizde geçtiğimiz yıl tamamlanan iv r-tPA kullanımını analiz eden ulusal çalışma birçok merkezin bu tedaviyi uygulama hevesini artırmış ve yeni merkezlerin de uygulama isteğine katkı sağlamıştır (1). Endovasküler tedavinin etkinliği konusunda çıkan son çalışmalar iv r-tPA uygulaması konusundaki hevesimizi kırmamalıdır. Çünkü ülkemizde tam teşekküllü inme merkezlerinin sayısının azlığı ve bu konuda yetişmiş kalifiye eleman sayısının yetersizdir. Bu nedenle de bu tedavinin seçilmiş az sayıdaki hastaya uygulanabilir olması bir kısıtlılıktır. Biz nöroloji uzmanları olarak akut iskemik inme hastasına iv r-tPA tedavisi yapmak için gerekli çabayı göstermeliyiz. Ayrıca intraarteriyel tromboliz, intravenöz ve intraarteriyel tromboliz kombinasyonu ve mekanik trombektomi gibi işlemlerin de yapılabileceğini daima akılda tutmalıyız.

Sonuç olarak, İnme merkezimize son yıllarda akut iskemik inme başvurusu giderek artmaktadır. Akut iskemik inme ile başvuran hastalara, uygun koşullarda ve uygun zamanda iv r-tPA tedavisi etkinliği kanıtlanmış tek tedavi seçeneğidir. Trombolitik tedavi konusundaki farkındalığın artması ve işlemin tecrübe kazanmış multidisipliner inme ekibi tarafından uygulanması bu tedavinin başarı şansını arttırabilmektedir.

**Etik Komite Onayı:** Etik komite onayı bu çalışma için, yerel etik komiteden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı alınmamıştır.

**Yazar Katkıları:** Development of study - M.Ç.; Methodological design of the study - M.Ç.; Data acquisition and process - N.T., H.A.E., H.E.T., N.S., S.Ç.; Data analysis and interpretation -M.Ç., V.Y.; Literature review - N.T., S.Ç., N.S., H.E.T., H.A.E.; Manuscript writing - N.T., M.Ç., H.E.T., V.Y.; Manuscript review and revision - M.Ç., V.Y., H.A.E., S.Ç., N.S.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**KAYNAKLAR**

1. Kutluk K, Kaya D, Afsar N, et al. Turkish Thrombolysis Study Group. Analyses of the Turkish National Intravenous Thrombolysis Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:1041-7. [\[CrossRef\]](#)
2. Wolf PA, Kannel WB, Mc Gee DL. Epidemiology of stroke in North America. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu M, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Churchill Livingstone 1986;19-29.
3. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Hache W, Kaste M, Bluhmki E, et al. ECASS investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29. [\[CrossRef\]](#)
5. Powers WJ, Derdeny CP, Biller J, et al. American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020-35. [\[CrossRef\]](#)
6. Tsvigoulis G, Saqqur M, Sharma VK, Lao AY, Hoover SL, Alexandrov AV; CLOTBUST Investigators. Association of pretreatment ASPECTS scores with tPA-induced arterial recanalization in acute middle cerebral artery occlusion. *J Neuroimaging* 2008;18:56-61. [\[CrossRef\]](#)
7. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):Cd000213. [\[CrossRef\]](#)
8. Azzimondi G, Bassein L, Fiorani L, et al. Variables associated with hospital arrival time after stroke: effect of delay on the clinical efficiency of early treatment. *Stroke* 1997;28:537-42. [\[CrossRef\]](#)
9. Oruç S, Demirtaş H, Yaman M, Küsbeci ÖY, Oruç OA, Tünay K, Günebakan C. Akut iskemik inmeli olgularda Kocatepe Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nin intravenöz trombolitik tedavi deneyimleri. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2015;21:189-93.
10. Chapman SN, Mehndiratta P, Johansen MC, McMurry TL, Johnston KC, Southerland AM. Current perspectives on the use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA) for treatment of acute ischemic stroke. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:75-87.
11. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al.; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768-74. [\[CrossRef\]](#)
12. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3316-22. [\[CrossRef\]](#)
13. Hill MD, Buchan AM, Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005;172(10):1307-12. [\[CrossRef\]](#)
14. Fugate JE, Kalimullah EA, Wijdicks EF. Angioedema after tPA: what neurointensivists should know. *Neurocrit Care* 2012;16(3):440-3. [\[CrossRef\]](#)