

ARAŞTIRMA YAZISI

ORIGINAL ARTICLE

AKUT MCA M2-M3 OKLÜZYONLARINDA İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ DENEYİMİMİZ

Seda BOSTAN, Özlem AYKAÇ, Atilla Özcan ÖZDEMİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Orta serebral arter (MCA) oklüzyonlarında özellikle M1 M2 segment oklüzyonlarında trombektomi yaygın olarak uygulanırken, M2-M3 segmenti oklüzyonlarında tedavi tercihi hala tartışmalıdır. Çalışmamızda M2-M3 oklüzyonu olan ve intravenöz trombolitik tedavi verilen akut iskemik inme hastalarının iyi klinik sonuçları, mortalite ve kanama oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Nisan 2015- Mart 2019 tarihleri arasında acil servise başvuran ve nörogörüntülemesinde M2-M3 oklüzyonu saptanarak trombolitik tedavi uyguladığımız 38 hastayı değerlendirdik. Hastaların yaşı, cinsiyeti, acile başvurusundaki NIHSS değeri, ASPECT skoru ve iv rt PA zaman dilimi verileri ve iv rt PA sonrası hemoraji, mortalite ve 3. Aydaki mRS skorları analiz edildi.

BULGULAR: Başvurudaki NIHSS değeri, ASPECT skoru ve iv rt PA zaman dilimi ile iyi klinik sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmasa da, çoklu değişken analiziyle bakıldığında iyileşmeyle en çok ilgili olan başvuru NIHSS değeri olarak bulundu (p=0,27). Tüm değişkenlere bakıldığında ise iyileşmeyi en çok etkileyen faktör yaş olarak saptandı (p=0,01). Hiçbir hastada semptomatik hemoraji gözlenmedi. 3 ay sonrasında 38 hastadan mRS skoru 0-1 olan (çok iyi outcome) 18 hasta (%47,3), mRS 2 olan (iyi outcome) 2 hasta (%5,2) ve mRS skoru 3-6 olan (kötü outcome) 18 hasta (%47,3) bulunmaktaydı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda literatürdeki MCA M2-M3 oklüzyonlarındaki trombolitik tedavi sonuçlarından daha iyi, endovasküler tedavi serilerinin sonuçlarına benzer bulgular saptandı. Akut MCA M2-M3 oklüzyonlarında trombektomi planı öncesinde trombolitik tedavi verilebilir.

Anahtar Sözcükler: IV trombolitik, endovasküler tedavi, orta serebral arter, tPA, MCA M2-M3 oklüzyonu, akut inme.

**OUR EXPERIENCE WITH INTRAVENOUS TROMBOLYTIC TREATMENT IN ACUTE
MCA M2-M3 OCCLUSIONS**

ABSTRACT

INTRODUCTION: Thrombectomy is commonly used in acute middle cerebral artery, especially in M1 and M2 segment, occlusions. The decision of iv tPA or thrombectomy in M2-M3 segment occlusions is still controversial. In our study, we aimed to assess good clinical outcomes, mortality and hemorrhage rates in acute ischemic stroke patients with MCA M2-M3 occlusion who were treated with iv tPA.

METHODS: In our study, we analyzed data from 38 patients admitted to the emergency department between April 2015-March 2019, whose CT-angiographies showed M2-M3 occlusion. Age, gender, NIHSS and ASPECT scores at admission and iv tpa time period data were collected. Intracerebral hemorrhage and mortality rates, Mrs score at third month after iv rtpa treatment were also assessed

RESULTS: There was no statistically significant relationship between NIHSS score at admission, ASPECT score or t-PA time period; but multivariate analysis showed that NIHSS score at admission was the most relevant variable with good clinical outcome. Among all variables, age is found to be the most relevant and statistically significant variable with good clinical outcome. Symptomatic intracranial hemorrhage was not observed in any of the 38 patients. At third month assessment, 18 patients' mRS score was 0-1 (excellent outcome), 2 patients' mRS score was 2 (good outcome) and 18 patients' mRS score was 3-6 (poor outcome); %47,3, %5,2 and %47,3 respectively.

Sorumlu yazar: Dr. Seda Bostan, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.

Telefon: 02222392979

E-posta: sedabostan@yahoo.com

Geliş tarihi: 13.12.2019

Kabul tarihi: 25.12.2019

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Bostan S, Aykaç Ö, Özdemir A.Ö. Akut MCA M2-M3 oklüzyonlarında intravenöz trombolitik tedavi deneyimimiz. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2019; 25 (3): 171-175. doi: 10.5505/tbdhd.2019.16013

DISCUSSION and CONCLUSION: Results from our study is found to be better than other studies with iv. trombolysis and similar to those with endovascular treatment in MCA M2-M3 occlusions in literature. Therefore we conclude that trombolytic treatment must be considered in a patient with acute MCA M2-M3 occlusion before thrombectomy plan.

Keywords: IV trombolytic, endovascular treatment, middle cerebral artery, tPA, MCA M2-M3 occlusion, acute stroke.

GİRİŞ

İskemik inme, tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. İskemik inmede intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (iv rtPA) tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği uzun süredir bilinmektedir ve akut inme hastalarında güvenle kullanılmaktadır (1). Endovasküler tedavilerin gelişmesiyle proksimal büyük damar oklüzyonlarında iv rtPA'ya benzer hemoraji oranları ve iyi klinik sonuçları nedeniyle bu tedavi de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (2, 3).

Sylvian fissürden başlayıp operkulumu kadar uzanan orta serebral arterin (MCA) vertikal dalı M2 segmenti olarak isimlendirilir (4). M3 segmenti ise insulanın sirküler sulkusundan başlar ve sylvian fissür yüzeyinde sonlanır (Şekil I) (4, 5). Tüm inme nedenleri arasında %9-38 oranında izole MCA M2 oklüzyonu görülür (6). M2 oklüzyonunun akut iskemisinden etkilenen vasküler bölgeler M1 oklüzyonundan daha küçük olsa da M2 oklüzyonu hastalarının %50'sinde mortalite ile veya ciddi sakatlıkla sonlanabilir.

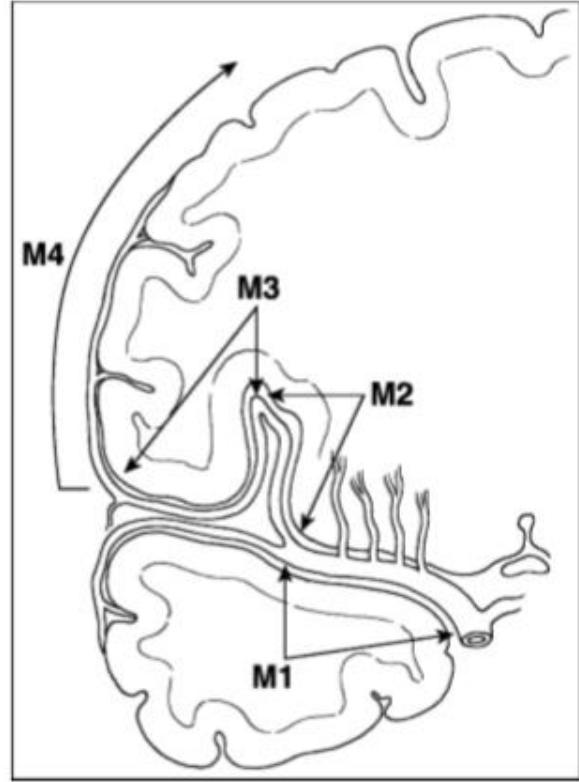
Büyük damar oklüzyonlarında M2 segmentinde trombektomi yaygın olarak yapılmakla birlikte hala M2-M3 oklüzyonlarında iv rtPA ya da trombektomi tercihi tartışmalıdır.

Oklüzyonun yerine göre iv rtPA'nın etkinliğini değerlendiren çalışmalar yetersizdir. Çalışmamızda M2-M3 oklüzyonu olan ve iv rtPA ile tedavi edilen akut inme hastalarının iyileşme ve mortalite oranları, klinik sonuçları ve kanama oranlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya, Nisan 2015- Mart 2019 tarihleri arasında, akut iskemik inme kliniği ile, Eskişehir İnme Merkezine başvuran ve acil serviste çekilen BT-anjiyografilerinde orta serebral arter (MCA) M2-M3 oklüzyonu saptanarak iv rtPA tedavisi verilen 38 hasta alındı. Prospektif olarak toplanan klinik ve nörogörüntüleme verileri retrospektif



Şekil I. Orta serebral arterin dalları (5).

olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri kaydedildi. Hastaneye gelişte inme ciddiyeti Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) ile değerlendirildi.

Nörogörüntüleme oklüzyon lokalizasyonu kaydedildi. MCA'nın vertikal segmenti M2, operkuler segmenti M3 olarak isimlendirildi (5).

Semptom-kapı, kapı-görüntüleme, kapı-iğne ve semptom-iğne zamanları, tahmin edilen inme etyolojisi, komplikasyon varlığı kaydedildi.

Hastanın tedavi sonrası 24. saatteki ve 3. aydaki NIHSS skorları, modifiye Rankin skorları (mRS) ve semptomatik ve asemptomatik hemoraji oranları kaydedildi.

Tedaviden üç ay sonrasındaki mRS 0-2 olan

hastaların klinik olarak iyi sonlanım gösterdikleri kabul edildi.

Hastalarda dramatik iyileşme, iv rtPA sonrası 24. saatte NIHSS skorunun bazal skora göre 8 puan ve fazlası olması olarak tanımlandı. Dramatik iyileşen ve iyileşmeyen hasta grupları karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz: Verilerin incelenmesinde IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanıldı. Kategorik veriler, frekans dağılımı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenlerin çaprazlanması sonucunda oluşturulan tablonun analizi ki-kare testi ile gerçekleştirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değer kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 38 hastadan iyi klinik sonlanım grubundaki 21 hastanın 6'sı kadın (%28,6), 15'i erkek (%71,4); kötü klinik sonlanım grubundaki 17 hastanın ise 9'u kadın (%52,9) ve 8'i (%47,1) erkekti. Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,13$).

Teker teker değerlendirildiğinde, başvurudaki NIHSS değeri, ASPECT skoru ve iv rtPA zaman dilimi ile iyi klinik sonlanım arasında anlamlı ilişki bulunmasa da çoklu değişken analiziyle bakıldığında iyi klinik sonlanımla en çok

ilgili olan başvurudaki NIHSS değeri olarak bulundu ($p=0,27$) (Tablo I).

Tüm değişkenlere bakıldığında ise iyileşmeyi en çok etkileyen faktör yaş olarak saptandı ($p=0,01$).

Kötü klinik sonlanıma sahip olan grubun yaş ortalaması $73,7 (\pm 6,7)$ ve iyi klinik sonlanımı olan grubun yaş ortalaması $60,9 (\pm 13,5)$ olarak hesaplandı.

65 yaşın altındaki hastaların %93,8'i dramatik olarak iyileşirken, 65 yaş üstü hastalarda dramatik iyileşme oranı %27,3 bulundu.

Intravenöz trombolitik tedavi verilen 38 hastadan hiçbirinde semptomatik hemoraji gözlenmedi.

İyi klinik sonlanım grubundaki 21 hastanın hiçbirinde asemptomatik hemorajik transformasyon izlenmedi. Kötü klinik sonlanım grubunda ise 17 hastanın 3'ünde (%17,6) tip 1 peteşiyel hemoraji, 3'ünde (%17,6) de tip 2 peteşiyel hemoraji izlendi.

Intravenöz trombolitik tedavi verilen 38 hastanın mortalite oranı %5,2 (2 hasta) saptandı. Bu iki hastadan bir tanesi kalp yetmezliği nedeniyle serebral olmayan durum nedeniyle hayatını kaybetmişti. Üç ay sonra 38 hastadan mRS skoru 0-1 olan (çok iyi sonlanım) 18 hasta (%47,3), mRS 0-2 olan (iyi sonlanım) 2 hasta (%5,2) ve mRS skoru 3-6 olan (kötü sonlanım) 18 hasta (%47,3) bulunmaktaydı. (Şekil II).

Tablo I. Hasta verilerinin iyi ve kötü klinik sonlanım gruplarında dağılımı.

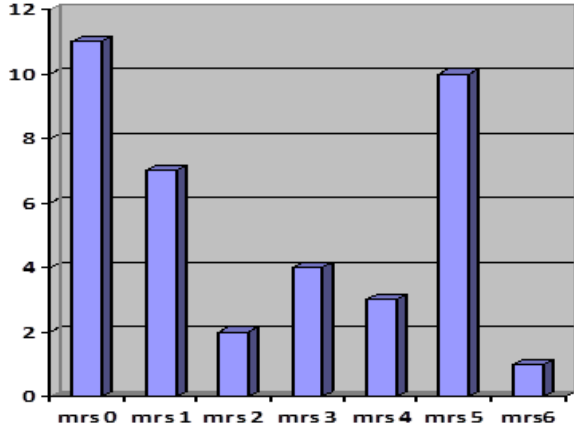
Kriterler		İyi Klinik Sonlanım	Kötü Klinik Sonlanım	Toplam
Cinsiyet	E	16 (%76,2)	7 (%41,2)	23 (%60,5)
	K	5 (%23,8)	10 (%58,8)	15 (%39,5)
Aspect Skoru	ASPECT ≤ 7	2 (%9,6)	3 (%17,7)	5 (%13,2)
	ASPECT > 7	19 (%90,4)	14 (%82,3)	33 (%86,8)
Yaş	ORT (\pm SD)	73,7 ($\pm 6,7$)	60,9 ($\pm 13,5$)	66,6 ($\pm 12,6$)
NIHSS Skoru	NIHSS < 8	18 (%85,7)	5 (%31,3)	23 (%60,5)
	NIHSS > 8	3 (%14,3)	12 (%68,7)	15 (%39,4)
	Fischer Hemoraji Sınıflaması	Peteşiyel tip 1	0	3 (%17,6)
	Peteşiyel tip 2	0	3 (%17,6)	3 (%7,8)

TARTIŞMA

Çalışmamızda üçüncü ayda fonksiyonel bağımsız olan (mRS 0-2) hasta oranı %52,6, mortalite oranı %5,26 ve semptomatik hemoraji oranı %0'dı. Asemptomatik hemorajik transformasyon oranı ise %7,8 peteşiyel tip 1; %7,8 peteşiyel tip 2 olmak üzere toplamda %15,7 idi. Akut MCA M2-M3 oklüzyonu nedeniyle akut iskemik inme geçiren hastalarda intravenöz trombolitik tedavinin etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu çalışmamız da desteklemektedir.

MCA M2 segmentinin oklüzyonu genellikle intravenöz trombolitik tedaviye olumlu cevap verir. Ancak trombolitik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda ve 4.5 saatten daha geç sürede başvuran hastalarda endovasküler tedavi düşünülmelidir (4). M2 segmentinin distal lokalizasyonu, küçük çaplı ve ince duvarlı olması nedeniyle teknik olarak ulaşılması zordur ve periprocedural komplikasyon riski yüksektir (4).

Saber ve arkadaşlarının yaptığı 1080 hastalık



Şekil II. Çalışmamızdaki t-PA tedavisi alan hastaların 3. aydaki MRS skorları.

bir çalışmada M2 oklüzyonuna bağlı akut iskemik inme geçiren hastaların fonksiyonel bağımsızlık oranı %59 ve mortalite ve semptomatik hemoraji oranları ise sırasıyla %16 ve %10 olarak belirtilmiştir (7). Çalışmamızın klinik sonlanım, semptomatik kanama ve mortalite oranları literatürdeki trombektomi yapılan M2 oklüzyonlu akut iskemik inme hastalarıyla benzerdir (Tablo II).

Endovasküler tedavi için yeni geliştirilen teknolojik cihazlar sayesinde, distal oklüzyonlar için mekanik trombektomi giderek daha fazla tercih edilmektedir (8). Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tromboaspirasyonun %72, stent retriever cihazlarla uygulanan trombektominin ise %87.5 başarılı rekanalizasyon oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada iyi fonksiyonel sonlanım oranı tromboaspirasyon grubunda %84, stent retriever grubunda ise %75 bulunmuştur (9).

Başka bir çalışmada akut M2 segment oklüzyonu olan 522 hastanın 288'ine endovasküler tedavi, 234'üne medikal tedavi uygulanmıştır. İyi klinik sonlanım endovasküler tedavi ve medikal tedavi grubu için sırasıyla %62,8 ve %35,4 bulunmuştur. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.001$). İntraserebral kanama oranları ise %5,6 ve %2,1 olarak saptamıştır ve iki

grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (10). Bu nedenle endovasküler trombektominin akut MCA M2 oklüzyonu tedavisinde tıbbi tedaviden daha üstün olduğu ileri sürülmektedir. M2 segmentindeki endovasküler yaklaşımda zorluklar mevcut olsa da, yeni trombektomi tekniklerinin geliştirilmesiyle M1 ve M2 oklüzyonlarının endovasküler tedavisi için periprocedural komplikasyon riski benzer bulunmuştur (11).

Qurashi ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise MCA M2 oklüzyonu olan toplam 51 hastadan 34'üne endovasküler tedavi 17'sine trombolitik tedavi uygulanmıştır. Grupların intrakraniyal kanama oranları sırasıyla %5,9 ve %11,8 olarak bulunmuştur. Üçüncü ayda çok iyi sonlanım (mRS 0-1) olan hastaların oranı ise gruplarda sırasıyla %38,2 ve %17,6 olarak saptanmıştır. Üçüncü ayda iyi sonlanımı (mRS skoru 0-2) olan hastaların oranı ise endovasküler tedavi grubunda %52,9 ve tPA grubunda %41,2 olarak bulunmuştur. MCA M2 oklüzyonlarında trombektomiyle iyi klinik sonlanım oranı daha yüksek ve kanama riski daha düşük bulunmuş olsa da, M2-M3 oklüzyonları için net bir veri literatürde bulunmamaktadır.

Hasta sayımızın az olması ve retrospektif bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlılığdır. Bu konuda daha fazla hastadan elde edilen verilerin prospektif analizi gerekmektedir.

Sonuç olarak MCA M2 -M3 oklüzyonlarında trombolitik tedavi etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Tedavi kararının verilmesinden önce invaziv olmayan görüntüleme teknikleriyle vasküler yapıların değerlendirilmesi prognoz açısından önemlidir. Akut MCA M2-M3 oklüzyonlarında trombektomi planı öncesinde trombolitik tedavi verilmelidir. Endovasküler tedavi yapılmayan merkezlerde M2-M3 oklüzyonlu vakalarda endikasyon dahilinde intravenöz trombolitik tedavi verilmelidir. Aynı zamanda M2-M3 oklüzyonu bulunan ve elonge arkı olan, ciddi internal karotis proksimal ve distal tortuozitesi olan ileri yaşlı vakalarda endovasküler tedavi yerine tek başına intravenöz trombolitik tedavi düşünülebilir.

Tablo II. Çalışmamız verilerinin literatürdeki çalışmaların verileriyle karşılaştırılması.

Tedavi Yöntemi	Saber H ve ark.		Sarraj A. ve ark.		Qureshi A ve ark.		Çalışmamız IV tPA
	Trombektomi	Trombektomi	IV tPA	Trombektomi	IV tPA		
Hasta sayısı	1080	288	234	34	17	38	
Semptomatik kanama oranı	%10	%5,6	%2,1	%5,9	%11,8	%0	
3. Aydaki MRS 0-2	%59	%62,8	%35,4	%52,9	%41,2	%52,6	
Mortalite	%16			%5,9	%35,3	%5,2	

KAYNAKLAR

1. Hacke, W., et al., Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England journal of medicine* 2008; 359(13): 1317-1329.
2. Romano, J.G., et al., Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines–Stroke registry. *JAMA neurology* 2015; 72(4): 423-431.
3. Donegan, B., et al., E-129 Thrombectomy in distal vessel occlusion: MCA M2–3 junction and beyond. 2019, British Medical Journal Publishing Group.
4. Coutinho, J., et al., Mechanical thrombectomy for isolated M2 occlusions: a post hoc analysis of the STAR, SWIFT, and SWIFT PRIME studies. *American Journal of Neuroradiology* 2016; 37(4): 667-672.
5. Harrigan, M.R. and J.P. Deveikis, *Handbook of cerebrovascular disease and neurointerventional technique*. 2009: Springer Science & Business Media.
6. Rahme, R., et al., Early reperfusion and clinical outcomes in patients with M2 occlusion: pooled analysis of the PROACT II, IMS, and IMS II studies. *Journal of neurosurgery* 2014; 121(6): 1354-1358.
7. Saber, H., et al., Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with occlusion of the M2 segment of the middle cerebral artery: a meta-analysis. *Journal of neurointerventional surgery* 2018; 10(7): 620-624.
8. Turk, A.S., et al., Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *Journal of neurointerventional surgery* 2018; 10(Suppl 1): 20-25.
9. Kim, Y.-W., et al., Endovascular thrombectomy for M2 occlusions: comparison between forced arterial suction thrombectomy and stent retriever thrombectomy. *Journal of neurointerventional surgery* 2017; 9(7): 626-630.
10. Sarraj, A., et al., Endovascular therapy for acute ischemic stroke with occlusion of the middle cerebral artery M2 segment. *JAMA neurology* 2016; 73(11): 1291-1296.
11. Kim, C.H., S.-E. Kim, and J.P. Jeon, Meta-Analysis of Endovascular Treatment for Acute M2 Occlusion. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2019; 62(2): 193.
12. Qureshi, A. I., Saleem, M. A., Aytac, E. Comparison of Endovascular Treatment with Intravenous Thrombolysis for Isolated M2 Segment of Middle Cerebral Artery Occlusion in Acute Ischemic Stroke. *Journal of vascular and interventional neurology* 2017; 9(5): 8–14.