

TIP HABERİ**MEDICAL NEWS****ACİL TEDAVİDE İLERLEMELER****Kennedy R.Lees, MD, FRCP; Jesse Dawson, MRCP Stroke 2007; 38: 218-221****Çeviri: Okay SARIBAŞ****Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara**

Geçen yıl inme tedavisinde çok yönlü ve etkili tedavilerle başarılar elde edildi. Büyük arter tıkanmalarında mekanik girişimlerle cesaretlendirici sonuçlar elde edilmiş ve desteklenmiştir. Tedavi için süre olarak gecikmiş iskemik inmelerde, yeni görüntüleme metodları eşliğinde trombolitik tedavi ve nöroprotektan stratejiler ile başarılı sonuçlar elde edilmiş keza malign orta serebral arter (OSA) inmelerinde uygulanan dekompresif cerrahi tedavi olabildiğince yüz güldürücü olmuştur. Sekonder önlem stratejisinde önemli gelişmeler olduğu görülmektedir.

Reperfüzyon tekniklerinde, artere katater uygulanmasıyla gelişmeler gözlenmiştir. Bu gelişme, sistemik verilen yüksek dozda trombolitik ajanlar yerine, pıhtının çözülmesi sırasında, akışı yeniden temin etmek için düşük dozlarla yetinilmesine neden olmuştur. Bir diğer avantaj intraarteriel katater yaklaşımıyla, karotid arter proksimali, baziler arter ve orta serebral M1 dalı tıkanmaları gibi trombolitik ajana yüksek dozlarda gereksinim olan ve kanama riski taşıyan olgularda, bu tehlikenin artmasına engel olunmuştur. İki yıl önce MERCİ (1) gurubunun 12 hasta ile baziler arter okluzyonlu(2) , bir çalışmada da hastaların yarısında mekanik rekanalizasyonun faydası kanıtlanmıştır. Bu hastalarda reperfüzyon süresi kısalmıştır ve dolayısıyla trombolitik tedavide kanama riskinden korunulmuştur. Primer veriler katater öndeliğinde yapılan girişimlerle şimdiye kadar ancak girilebilen yerin ilerisine ulaşmak mümkün olmuş, geçmişteki kontrol guruplarıyla yapılan karşılaştırmada ulaşamayan intrakranial stenozlarda direkt tedavi yapılabilmiş, vasküler ölüm ve inme riskinde azalma saptanmıştır(3). Bu teknik sayesinde rekombinant plazminojen aktivatör (rt-PA) ilaçla tedavisinin imkansız olduğu düşünülen ağır inmelerin tedavisinde ümit verici kuvvetli bir alternatif seçenek sunulmuştur. Randomize çalışmalarda fayda ve zarar yönünden ispatlanmış bir çalışma henüz yoktur. Ayrıca bu teknikler sadece yeterince şanslı

olan büyük merkezlerde uygulanabilmektedir. Bu tedavinin pahalı olması az kullanılmasına neden olmaktadır , baziler arter tıkanmalarında, 2006 da yılında izlenen, intravenöz trombolitik tedavi karotis sisteme göre daha zararsız olmasına rağmen az kullanıldığı görülmüştür(4); halbuki bu uygulama baziler arter tıkanması gibi hayati önemi olan koşullarda kıymetli bir tedavidir(5).

ECASSIII gibi ve International Stroke Trial – 3 gibi çalışmalar, trombolitik tedavi için zaman aralığının 4.5 veya 6 saat gibi bir zaman penceresini güvenli olarak uzatılabilir mi? üzerinde olmuştur. Ön çalışmalarla, magnetik rezonans perfüzyon/ diffüzyon skening ile en az bu zaman aralığı kadar uzatılabileceği gösterilmiştir. MRI yaygın olarak çalışılmış bir modalitedir fakat CT perfüzyon görüntüleme de iskemik penumbreyi(6) tanımlamaktadır. Yenilerde yayınlanan nonrandomize verilerde MRI önderliğinde yapılan ilk 6 saat içinde trombolitik tedavilerin sonuçları(7), standart CT görüntülemeyle yapılan kontrollu eski rt-PA ile trombolitik tedavi ve plasebo ile alınan sonuçlardan daha iyidir.

Desmoteplase çalışma programı, en yeni fibrin spesifik trombolitik tedaviyle, akut inme geçiren hastalarda MRI perfüzyon / diffüzyon karşılaştırılmasıyla 9 saat üzerinde bile efektif sonuçlar alınabileceği göstermiştir. DİAS (Desmoteplase in Acut İschemic Stroke) çalışması iki sene önce rapor edilmiştir(8), fakat DEDAS (Dose Escalation of Desmoteplase for Acut İschemic Trial)(9) ve her iki çalışmanın kombinasyonu(10) analizinde çıkan ön bulgular, kilogram başına 90-125 mikrogram verilen desmoteplase ile tedavi edilen hastaların reperfüzyon hızının ve klinik düzelmenin daha iyi olduğu göstermiştir. Faz IIB çalışması (DİASII) çalışmasında bu sonuçları tekrar gözden geçirerek MRI mı yoksa CT perfüzyonunu kriter olarak kabul etmenin kararını vermeye çalışmışlardır. Bu çalışmada trombolitik tedaviden en fazla faydalanan hastalar seçilmiş, kullanımı maksimize etmek için risk ile fayda oranı tekrar

gözden geçirilmiştir. Bu raporlarda CT perfüzyon ve MRI önderliğinde yapılan rt-PA destekli çalışmaları, kontrollü randomize çalışmalarla yapılmadığı ve desmoteplase çalışması verilerinin az bir hasta listesinden hazırlandığı için ihtiyatlı karşılanmalıdır. Biz bu küçük sayıdaki hasta üzerindeki çalışmaların sınırlarını biliyoruz, sıkı kontrol çalışmalarla yanlış sonuçlar verebildiğini görebiliriz.

Son on senedir reperfüzyon stratejisi akut inme tedavisinde köşe taşı olmuştur. Bu period sırasında birçok ümit veren nöroprotektif çalışması yapılmış fakat sonu alınmamıştır. 2006 yılında görünüm değişmiş NXY-059 adı verilen yeni serbest radikalleri yakalayan hemorajik transformasyona engel olan ve inme sonrası hasarı azaltan bir ilaç bulunmuştur. Bu ilaç yaklaşımının beklenti çizgisi fayda bakımından bakıldığında orta derecede bir sonuç elde edilmiştir, fakat ekonomik olarak pahalıdır, klinik ve geniş alanda uygulanabilirliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermemektedir. Yaşanan bir tartışma da modifiye Rankin skorlamasında disabilitenin düzelmesini derecelendirilmesini ölçmeye ilişkili yeni metodun gelişmesine odaklanmıştır. Böyle metodların, bilinen sert ve katı araştırma yöntemleriyle uygulanması ile tedavilerin hastalara göre ayrılarak incelenmesi önemsenmemiş, dolayısıyla sekelli yaşayanların oranlarının bu tedaviyle artmış gibi görülmektedir. SAINT II çalışmasının özet format şeklindeki yayınında, serbest radikalleri yakalayıcı ajanın, intravenöz olarak verildiğinde, hiçbir belirgin etki saptanamadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın geniş detaylı yayını bekliyoruz. Bu büyük bir beklentinin çökmesine rağmen , tartışmaların , alınacak derslerin, ileriki açıl tedavinin gelişmesi için, bilimsel değeri vardır.

Orta serebral arterin tam tıkanması, inme alt tipleri arasında, en kötü olanıdır; beyin ödemi, kafa içi basınç artması, trans tentorial herniasyon ve ölüm riskini beraberinde getirir. Medikal tedavini ölümü önlemede etkisi çok küçüktür , medikal yaklaşımla vakaların % 80 nin ölümle sonuçlanması kaçınılmazdır. Birçok vaka takdiminde ve sistematik gözden geçime yazılarında, dekompresif tedavinin mortaliteyi azalttığı vurgulanmış, raporlarda ölüm oranı %30 lara düşmüştür. Yaygın bir inanışa göre ölümle sonlanabilecek inmeli bir kişi, ağır sekelli inmeli bir kişiye dönüşebilir. Öncelerde yapılan, DESTINY (Decompressive Surgery for the Treatment

of the Middle Cerebral Artery) çalışmasında, ağır orta serebral arter (ASO) tıkanıklıklarında cerrahi tedavi ile konservatif tedavi karşılaştırılmış, mortalitenin cerrahi tedavide ölüm % 46.7 iken konservatif tedavide ölüm % 88.2 oranında görülmüştür, fonksiyonel sonuçlar ve ileri yeni gelmiştir. Bu sonuçlara göre modifiye Rankin skalası 3 ve daha aşağı olduğu değerlerde , prognoz daha iyi olduğu belirlenmiştir; buna destek olan diğer bir çalışma olan DECIMAL (Decompressive Craniectomy in Malignant Middle cerebral Artery Infarcts) araştırmasında ve DESTINY (32 hasta) çalışmasına göre daha fazla 38 hastayla yapılan çalışmada da gerek mortalitedeki azalma gerek fonksiyonel prognozda cerrahiden sonra belirgin iyileşme yönünde fark tesbit edilmiştir(absolu risk azalması 52.8 idi, 12 ayda Rankin skalası 3 veya daha az olanlarda % 50 ye karşı %22 olarak bulundu). Merakla beklenen bu iki çalışmanın kombine analiz sonuçlarını değerlendirerek orta serebral arterin tam tıkanmalarında hemikraniyektomi düşünülmemelidir.

Bu değişmeler cesaret verici olmuş ikincil korumada büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. ESPRIT, CHARISMA, SPARCH gibi, faydalı çalışmalar yapılmıştır. ESPRIT çalışmasında 2763 yeni iskemik inme veya geçici iskemik nöbet geçirmiş hastalara aspirin ve yavaş salınımlı dipiramidol verilmiş, 3.5 yıl takip edildikten sonra hastalarda, ölüm, nonfatal inme ve myokard infarktüs geçirmede oranında % 20 risk azalması saptanmıştır. Bu çalışmada kanamanın artması beklenirken sarpiriz şekilde kanamanın artmadığı tesbit edilmiştir, bu etkinin dipiramidolun antiinflamatuvar etkisinin olup, plateletler üzerinden olmamasına bağlanmıştır. ESPRIT'in sonuçları ESPS2 yi teyit etmektedir; bu inmeli hastaların ikincil korunma tedavisinin aspirin dipiramidol kombinasyonunun antiplatelet yolla yapıldığı teyid edilmektedir.

Aspirin ve klopidogrel tedavisinin incelendiğinde inmeye fayda yönünden, iyi bir yıl geçirmediği inkar edilebilir. CHARISMA araştırması: aspirin klopidogrel kombinasyonuna karşı yalnız aspirin kullanımı şeklindedir, 15603 hasta üzerinde yapılan çalışma olup çoğunlukla kardiovasküler hastalık geçiren hastalar üzerinde yapılmıştır. Ancak %27 si önceleri serebro vasküler hastalık geçirmiştir. Klopidogrel, aspirin tedavisi görenlere ilavesi plasebodan daha fazla bir etki göstermemiş, hatta komplikasyon olarak kanama riskini daha

da arttırmıştır. İnme dışı hastalıkların nedenleri, inme nedenlere göre daha sık görüldüğü için çalışmaların, inme nedenlerine ağırlık verilerek yapılması gerekmektedir. Fayda öncelikle, desteklemeyen rutin kombine ve çok değişkenli karşılaştırmalı tedavi yerine, istatistiksel belirlenlik gösteren verilerle sınırlı kalarak yapılmaktadır.

Statin tedavisi, koroner arter hastalığı olan hastalarla inme riskini ve inme geçiren hastalarda koroner arter hastalık risklerini azaltmaktadır. Esas serebro vasküler olaydan sonra statin tedavisinin tekrar inme geçirme riskini azaltacağı hakkında kesin bir bilgi yoktur. SPARCL çalışmasında 4731 hastaya yüksek doz atorvastatin veya plasebo verilmiş tedaviyle risk azalması % 16 oranında, ayrıca vasküler komplikasyonlarda da düşme tesbit edilmiştir. Hemorajik inme biraz daha fazla artmış fakat intra serebral kanamadan ölüm oranı değişmemiştir. Heart Protection Study çalışmasında inme tekrarında bir fark simvastatin tedavisinde bulunmamış, SPARCL çalışmasında statin tedavisiyle inme tekrarlama riskinde azalma belirgin olarak kaydedilmiştir.

Bu gelişmeler bize neyi gösteriyor. Kötümser gözle bakarsak fazla bir şey yok . Uzun zamandır bildiğimiz trombolitik tedavinin, eski verilere göre daha etkili olduğudur. Biz aynı zamanda, uzun zamandır uzamasını beklediğimiz, tedaviye başlama zamanının daha uzayabilirliği ve ağır inmelerde cerrahi tedaviden fayda sağlama olasılığının olabileceğini, inmeden sonra aspirin – dipiridamol kombinasyonunun tek başına aspirin ve statinden daha etkili olabileceği izlemeyi aldık. Bir çok suale cevap veya açık cevap verilebilir. Yirmi bin kişilik bir randomize kontrollü çalışmayı anlamsız bulmak zordur. Bu bazı diğer çalışmalarla da bu tedavi yöntemleri açığa kavuşturulmuştur. Bizi en fazla hayal kırıklığına uğratan bir vaktin parlayan yıldızı nöroprotektan tedaviydi sonra hafif ışıkla yandı kaldı, fakat bize, inme gurubunun yüksek kalitede bir randomize kontrol çalışmasının yürütme becerisini bıraktı. Çalışmalar ikibin yedi yılında da daha ümit verici tedavilerin bulunması umuduyla devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin P, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Buzdik RF, Mark MP. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. 2005;1432-1438
2. Bergui M, Stura G, Daniele D, Cerrato P, Berardino M, Bradac GB. Mechanical thrombolysis in ischemic stroke attributable to basilar artery occlusion as first line treatment. Stroke. 2006;37:145-150
3. Higashida RT, Meyers PM. Intracranial angioplasty and stenting for cerebral atherosclerosis: new treatment for stroke are needed! Neuroradiology. 2006;48:367-372
4. Wahlgren N. What can we learn from registries? Int Jn Stroke. 2006;1(suppl 1):46 (abstract).
5. Lindberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. Stroke. 2006;37:922-928.
6. Wintermak M, Flanders A, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, Gabriely I, Medina V, Quiles A, Pohlman S, Quist M, Schnyder P, Bogosslavsky J, Dillon WP, Pedraza S. Perfusion-Ct assesment of infarct core and penumbra. Stroke. 2006;979-985.
7. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebach JB, Fiechler J, Weber OZ, Kucinski T, Juettler E, Ringleb PA, Zeumer H, Weiller C, Hacke W, Schellinger PD, Rother J. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients. Stroke 2006;37:852-858.
8. Hacke W, Albers G, AL-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial: a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. Stroke. 2005;36:63-73.
9. Furlan AJ, Eydin D, Albers GW, AL-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. Stroke. 2006;37:1227-1231.
10. Hacke W, Furlan F, Fakob N. Desmoteplase in acute stroke- an integrated analysis of two phase II clinical trials. Int Jn Stroke. 2006;1(suppl 1):36-37 (abstract).
11. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta J, Lyden P, Shuaib A, Hardermark HG, Wasiewski WW; for the Stroke-Acute Ischemi NXY Treatment (SAINT I) trial investigators: NXY-059 for acute ischaemic stroke. N Engl J Med. 2006;354:588-600.
12. Gupta R, Connelly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemispherectomy for massive middle cerebral artery infarction, a systematic review. Stroke. 2004;35:539-543.
13. Schwab S, Jüttler E. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY). Stroke 2005;36:e59-e67.
14. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Witte S, Hacke W. DESTINY: Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery-outcome results. Int Jn Stroke. 2006;1(suppl 1) :38 (abstract).
15. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, Boutron C, Couvreur G, Touze E, Rouanet F, Guillon B, Carperntier A, Yelnik A, George B, Payen D, Bousser MG. DECIMAL trial: a sequential design, multicenter, randomised, controlled trial of decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery (MCA) infarction. Int Jn Stroke. 2006;1 (suppl 1) :38 (abstract).
16. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1665-1673.
17. Zhano L, Gray L, LeonardBee J, Weaver CS, Heptinsall S, Bath PM. Effect of aspirin, clopidogrel and dipyridamole on soluble markers of vascular function in normal volunteers and patients with prior ischaemic stroke Platelets. 2006;17:100-104.
18. Diener HC, Cuhna L, Forbes C, Sivenius J, Sments P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study2: dipyridamole

and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *JNeurol Sci.* 1996;143:1-13.

19. Bhatt DL, Fox K, Hacke W, Berger PB; Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flaster MD, Haffner Sm, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston Sc, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilb Sr,

Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol RJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-1717.

20. The SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischaemic attack. *NEJM.* 2006;355:549-559.