

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAYLARDA TROMBOLİTİK TEDAVİ

Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., Eskişehir

Türkiye Çok Merkezli Stroke çalışmasının (MST) ilk sonuçlarına göre Serebrovasküler Olaylar (SVO)'da iskemik durumlar %71 (batı toplumunda %88), hemorajiler ise %28.8 (batı toplumunda %11) oranlarında bulunmuştur. Sadece iskemik tipte olan "kalp krizi" nden farklı olarak, "beyin krizi" deyimi ile de tanımlayabileceğimiz SVO, iskemik veya hemorajik olabileceğinden hastanın erkenden bir nöroloji kliniğine başvurması ve ayırıcı tanının erken yapılması oldukça önemlidir. Erken başvuru ayrıca, tedavi girişimlerinin ve özellikle trombolitik tedavinin etkinliği yönünden de vurgulanması gereken bir konudur.

SVO ile birlikte gelişen fizyopatolojik olaylar anlaşıldıkça, tedaviye yönelik girişimlerde de gelişmeler olmaktadır. Anlaşılmıştır ki iskemik SVO'larda tedavi girişimlerinin 3 temel amacı bulunmaktadır (Tablo-I);

Tablo I: Strok'ta tedavi girişimlerinin amacı

- | |
|---|
| <p>I- Penumbra Bölgesinde Fonksiyonel Yetmezliğe Giren Nöronal Doku Elemanlarına Yardım Etmek ve Ölmelerini Engellemek. Bu amaçla;</p> <p>a- Çok erken gelişmeye başlayan biyokimyasal ve enzimatik reaksiyonları durdurmak (Nöroprotektanlar, Hipotermi)</p> <p>b- Doku perfüzyon basıncını arttırmak ve böylece iskemik bölgenin O₂ ekstraksiyon oranını arttırmak. Dolayısıyla sistemik TA'ın düşürülmesinden kaçınmak</p> <p>c- Oklüzyonu açıp kan akımını-rekanalizasyonu-reperfüzyonu erken dönemde sağlamak (Erken anjioplasti, Trombolizis)</p> <p>II- Peri-infarkt Spreading Depresyonu Engellemek. Bu amaçla:</p> <p>-NMDA Reseptör Antagonistleri</p> <p>- Serotonin Antagonistleri (Hiperpolarizasyon yaparak)</p> <p>III- Diaschisis Bölgesi/lerindeki Metabolik Etkilenmenin Düzelmeye katkı sağlamak</p> |
|---|

Görüldüğü gibi tıkanan arteri açıp kan akımını-reperfüzyon ve rekanalizasyonu erken dönemde sağlamak için trombolitik madde kullanma, önerilen yöntemler içinde yer almaktadır. Koroner iskemide ilk başvuru olan yöntemlerin başında yer almasına karşın, SVO'larda trombolitik ilaç kullanımına ilişkin klinik çalışmalar halen sınırlıdır ve birçok negatiflikler bulunmaktadır. Kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda uygulanan tedaviye ilişkin serebral semptomatik veya asemptomatik

hemoraji veya ödem geliştiğine yönelik ön yargıların oluşu, SVO belirtilerinin değişkenlik ve çeşitliliği nedeniyle tedavi sonucu hakkında kesin yargıya varılamaması, ayrıca serebral iskemisinin patofizyolojisinin karmaşıklığı ve tam anlaşılmasının güçlüğü belirlenen başlıca negatifliklerdir. 1990'lı yıllardan başlamak üzere yapılan birkaç klinik çalışmada bu negatiflikler yanında, ihtiyatlı bir iyimserliğin oluşması üzerine 1994 yılında American Heart Association'ın Stroke Council'i tarafından ve 1996 yılında Kopenhag'da başka bir "Konsensus Paneli" yapılmış ve şu sorular tartışılmıştır: 1) Mevcut bilgilere dayanarak akut iskemik stroke'ta trombolitik tedavi uygulanmalı mı?, 2) Trombolitik tedaviden önce anjiyografi veya perfüzyon incelemeleri (MRA, TCD, SPECT vs) yapılmalı mı?, 3) Tedavinin zamanlaması ne olmalı?, 4) Tedavi için hastanın nörolojik tablosunun şiddeti ne olmalı?, 5) Tedavi öncesi çekilen BT'de kriterler ne olmalı? 6) Aspirin ve heparin gibi ilaçlar kullanılmalı mı? (1,2).

İskemik SVO'da oluşan infarkt-nekroz alanının genişliği risk faktörlerinin sayısına, serebral kollateral rezerv kapasiteye, trombo-embolik materyalin büyüklüğü, yapısı, eritrosit-lökositlerle kaplanma durumu, yüzey genişliği ve yeni veya eski oluşu gibi özelliklerine, spontan intravasküler fibrinolitik aktivite ve buna bağlı rekanalizasyon-reperfüzyon derecesine ve tıkanan arter kısmına bağlı olarak az veya çok olabilmektedir (distal oklüzyonda rekanalizasyon daha fazla olmaktadır). Buradaki yararlı reperfüzyon, erken reperfüzyondur. Mekanik stress sonucu oluşan fragmentasyon yanında özellikle endotel hücrelerinden salınan t-PA, erken reperfüzyon hızı ile birlikte normal fizyolojik düzeyinin 1000 katına kadar artarak intrensek trombolizisi sağlamağa çalışır. İşte trombolitik tedavi girişiminden amaç, bu spontan reperfüzyona katkı sağlamaktır. Artık bilinmektedir ki, yararlı olan erken reperfüzyon ile iskemik süresi ve dolayısıyla doku yıkımı-infarct hacmi ve ödem azalıyor, glutamat ile laktat'ın toksik ekstrasellüler düzeyleri erkenden normale dönüyor, lezyon bölgesi doku pH'ı, iyon balansı ve enerji metabolizmasına erken dönüyor, endotel iskemik lezyonu sınırlanıyor, nekroz ve iskemisinin parenkimal kanamaya dönüşümü engelleniyor ve oluşan hiperemi (stunning) ile nöron fonksiyonları geçici olarak kaybolduğu halde nöron nekrozu gelişmiyor.

Serebral arteriyel oklüzyonun %60 kadarı

eritrositle karışmış fibrinli trombus nedeniyle olmakta ve bu tip trombus eski bir trombus olup, aterotromboembolik veya kardiyemboliktir. Bu materyele, özellikle fibrinolitik etkileri daha fazla olan trombolitik ilaçlar, daha çok eritici olmaktadır. Oklüzyonun %20 kadarı, eski organize bir ateroskleroz plağı üzerinde yeni bir trombusun oluşması sonucu olmaktadır. Özellikle koroner infarktlarda rastlanan bu tip serebral infarktta trombolitik etkileri ön planda olan ilaçlar tercih edilmelidir. %19 olguda kesin sınıflandırılmayan oklüzyon, çok az oranda olguda ise ateroskleroz plağı içine kanama veya rüptüre olma sorumlu olmaktadır. Serebral arteriyel oklüzyonun bu değişkenliği nedeniyle trombolitik girişimlerden %100'lük bir sonuç alınmayacağı sonucu çıkmaktadır. Ayrıca oklüzyonu takiben etkili bir trombolizis için kanda serbest dolaşan plazminojenin trombus içine girebilmesi ve dolayısıyla trombusun taze-permeable, yani fibrin çapraz reaksiyonları ile retraksiyonun gelişmemiş olması, plazminojenin fibrine bağlanabilmesi için t-PA ile aktive edilmesi ve plazminojenin aktivasyonu ile plazmine dönüşümünün hızlandırılması amacıyla dışarıdan erkenden trombolitiklerin verilmesi gerekir.

TROMBOLİTİKLER

Trombolitik ilaçlardan rt-PA (rekombinant doku plazminojen aktivatörü), rscu-PA (rekombinant single-chain urokinaz plazminojen aktivatörü), t-PA'nın mutant variantları (monoklonal antibodiler, antitrombinler = hirudin - related peptid, agratroban, aktive edilmiş protein-C) ve APSAC (anisolyted Plasminogen Activatory Complex) gibi ilaçlar fibrine bağlı olan plazminojeni aktive edip özellikle fibrini eriterek etki ederler ve "fibrin'e daha spesifik trombolitikler grubundadırlar. Streptokinaz, Urokinaz ve rt-proUK ise trombusa daha spesifik etki gösterirler. Bu ilaçlardan Streptokinaz, Urokinaz, APSAC ve rt-PA'nın özellikleri birbirinden farklıdır (Tablo-II) (3,4).

Tablo II: Trombolitikler (Major Fibrinolitikler)

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fibrin'e daha spesifik olanlar - rt-PA (15 mg. bolus, 0.75 mg/kg = Maksimum 50 mg./30 dk, 0.5 mg/kg=Maks.35 mg/.60 dk,IV) (5 mg her 5 dk. da IA) (Toplam 100 mg ı aşmamalı) (2) - Recombinant Single-chain Urokinase (rscu-PA) (2) - t-PA'nın mutant variantları (Fibrine artmış sselektiviteli, Plasmin'e rezistan, Plasma proteas'a rezistan, yarılanma ömürü uzatılmış, animerik PA'leri, Monoklonal Antibodies = Antifibrin, antiplatelet, Antitrombinler=Hirudin-related peptid, Agratroban, Aktive edilmiş protein C) (3) - APSAC (Anisolyted Plasminogen Activator Complex) (30U/5 dk. IV) (2) • Trombus'a daha spesifik olanlar - Streptokinase (1-1.5 Milyon U./45-60 dk IVs) (1) - Urokinase (240.000 U/h, sonra gerektiğe 60-120-000 U/h) (1) |
|---|

Trombolitik ilaçlar intraarteriyel veya intravenöz yolla kullanılırlar. İnternal karotid, basilar ve vertebral arter oklüzyonunda intraarteriyel yol, middle serebral arterin ana dal oklüzyonunda intraarteriyel veya intravenöz yollar, middle serebral arterin yan dal oklüzyonunda ise intravenöz yol önerilmektedir.

Tablo III: Intra - Arteriyel ve Intra-Venöz uygulamasının karşılaştırılması (İlk 3 saatteki uygulamada değerler yakın)

| Intra-arteriyel | Intravenöz |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hemoraji %20-30 • Semptomatik hemoraji %5 • Rekanalizasyon %44-100 • Mikrokaterin ve t-PA'nin direkt pıhtıya etkisi var, • İlaç dozu duruma göre daha az olabilir (Dinamik uygulama şansı) • Uygulama ekip ister • Pıhtı erimesini izleme var | <ul style="list-style-type: none"> • Hemoraji %30-50 • Semptomatik hemoraji %6.8 • Rekanalizasyon %21 - 59 • Yok, etki sistematik • İlaç dozu standart • Kullanım kolaylığı var • Sık BT çekimi gerekir |

Trombolitik ilaçların kullanma yöntemleri ve önerilen dozlar yapılan birkaç klinik çalışmada önerilmiştir. Örneğin:

rt-PA intravenöz kullanım: 15 mg bolus, 0.75 mg/kg (maksimum 50 mg) 30 dk sürede, 0.5 mg/kg (maksimum 35 mg) 60 dk. sürede infüzyonla. rt-PA'nın plazma yarılanma ömrü 5 dk.dan az olduğundan kan pıhtılaşmasına uzun süre negatif etki yaratmamakta ve IV uygulama kolaylığı göstermektedir.

rt-PA intraarteriyel kullanım: 5 mg her 5 dk. Da ve toplam miktar 100 mg'ı aşmamalı.

APSAC'ın lokal etkisi olmadığından intraarteriyel kullanımı etkisizdir. intravenöz olarak 30 U/5 dk. da dozlarda verilmesi önerilmektedir.

Streptokinaz bolus ve hızlı kullanıldığında hiperkoagülasyona neden olabileceğinden bu tip kullanım önerilmemektedir. Doz olarak 1-1.5 milyon U, 45-60 dk. da olacak şekilde intravenöz yolla verilir. Streptokinaz, antijenik özellikte olduğundan 6 ay içinde tekrar kullanılmaz. Anti-streptokok antikoru olabileceğinden streptokok infeksiyonu geçirmiş olanlarda etkinliği daha az olacaktır.

Trombolitiklerin kullanımına bağlı olarak hemoraji, özellikle Streptokinaz ve APSAC'ta allerjik reaksiyonlar, hipotansiyon, reoklüzyon, daha çok 3 saat sonrasında reperfüzyon injurisi ve eriyen materyelden kaynaklanan reembolezasyon bildirilen komplikasyonlardır. Gelişen hemoraji nedenleri olarak tıkaçıcı pıhtının erimesi, iskemik olaya ilişkin "End" arterlerde duvar destrüsyonu ve rüptür, kateter işlemi sırasında verilen heparin veya Aspirin, inhibe olmayan trombolizisin antikoagulan etkisi, oklüzyon olmayan arterde

olan eski bir lezyonun kanama meylinin provoke olması ile kanama, özellikle 6 saatten sonraki reperfüzyon, Streptokinaz kullanılması, multiple infarkt oluşu ve prognozu etkileyen faktörlerin fazlalığı ileri sürülmektedir.

Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalardan ASK (Australia Streptokinase Trial) ve MAST-E (Multicenter Acute Stroke Trial-European) çalışmalarında ölüm ve bağımlılık durumlarının artışı gibi kötü sonuçlarla karşılaşılması nedeniyle erken kesildiler. MAST-I (Multicenter Acute Stroke Trial-Italy) çalışmasında kötü prognoz belirleyiciler olan hastalarda yararlılığın daha az olduğu bildirildi. rt-PA kullanılarak ve plasebolu yapılan ECASS (European Cooperative Stroke Study) çalışmasında ilk 6 saatte BT'de infarkt belirtileri olmayanlarda yararlı etkinin daha fazla olacağı açıklandı. Yine rt-PA ile ve plasebo kontrollü yapılan NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) çalışmasının sonunda 3 saat içinde trombolitik uygulananlarda hastaların 3 ay sonraki fonksiyonel durumlarında %30 oranında düzelme, ölümden azalma (%19) olduğu belirtildi. Plasebo kontrollü ve rt-proUK kullanılan PROACT (Prolyse in Acute Cerebral Tromboembolism Trial) çalışmasında hemoraji sıklığı plasebo ile aynı (%15 / %14), rekanalizasyon oranı (%57 / %15) ve klinik yararlılık oranları (%33 / %18) farklı bulunmuştur. Tüm bu çalışmalardan çıkan ortak bir sonuç "3 saatten sonraki trombolizis tedavisinin yararının gittikçe azaldığı" şeklinde olmuştur (6,7).

7-10 gün içinde bir operasyon, sistem kanaması, ciddi travma geçirenler, 2 ay içinde serebral bir operasyon yapılanlar, malign veya kontrol edilemeyen hipertansiyonu bulunanlar, malignitesi olanlar, gebelik halinde olanlar, kanama diatezi bulunanlar ve kan glikoz değeri 50 mg/l'den az veya 400 mg/l den çok olanlar trombolitik tedaviden dışlanması gereken hastalardır (4).

Trombolitik girişimin uygulama zamanına yönelik görüşlerde ortak nokta karotid sistem için ilk 3 saat veya en geç 6 saate kadar, vertebro-bazilar okluzyon için ise belirli bir zaman kısıtlamasından çok klinik duruma göre karar vermek üzere ilk 24 saatte uygulama yönünde olmuştur. Anlaşılmıştır ki ilk 3 saatten sonra süre uzadıkça fibrinde çapraz reaksiyonlar başlamakta ve fibrin proteolize dayanıklı hale gelmektedir, plateletlerin yerleşmesi sonucu trombusta retraksiyon gelişmekte ve frajilitesini kaybetmektedir, trombusun t-PA'ya olan permeabilitesi azalmakta, trombus eskidikçe intrinsik ve fibrine bağlı plazminojen kaybına uğradığından trombolitik etki azalmakta ve t-PA'nun fibrinogeni azaltıcı etkisi ve dolayısıyla antikoagulan etkisi başlamaktadır.

Trombolitik tedavi uygulanacak hastanın

Barthel İndeksi 60< ise, Scandinavian Skalası 14 < ise, balangıç BT'sinde erken belirtileri yoksa, yaşı 70'in altındaysa, ilaç rt-PA kullanılacaksa, infarkt hacmi küçük trombolitik kullanım zamanı ilk 3 saat için ve serebral anjiyografi ile arterdeki ok belirlenirse büyük bir olasılıkla tedavi sonu alacak demektir (8). Fieschi ve ark. belirlemelerine göre serebral anjiyografi okluzyonun saptanma oranı ilk 6 saatte (dolayısıyla spontan rekanalizasyon %20-25'tir), 24 saatte %58.7, 48 saat sonra % gün sonra ise ancak %6 oranında olmaktadır.

Hasta halen devamlı aspirin kullanıyorsa, öyküsünde hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği, sigara içimi, kontraseptif kullanımı varsa, ç BT'sine geniş infarkt, iskemiyin erken bulguları (subkortikal küçük hipodens alan, len nukleusun parlaklığında azalma, insular l ve görüntüsünde azalma, hemisferik sulku silinme ve hiperdens MCA sign) veya kitle ödemin bulunması, trombolitik kullanımının 3 saatten sonra olması, hemoglobin değeri 14 mg'dan az, hematokrit değeri %40'ın üzerinde olması ve proksimal okluzyonunu bulunması, trombolitik girişim sonrası kötü sonuç vereceği veya hemorajik gelişeceğinin belirleyicileri olarak bildirilmiştir (1,2,8).

Trombolitik tedavi girişimlerinin sağlanmasında negatiflikleri ışığında geleceğe yönelik olarak çalışmaları üzere fibrine ve plateletlerden zengin olan plazminojen daha spesifik ve pıhtı erimesini hızlandıran ajanlar, trombolitik ilaç kombinasyonları, sistemin etkileri daha az olan, tek doz ve tercihen oral olarak şeklinde kullanılabilen, plazminojen aktivasyonu inhibitör-1'e spesifik direnç özelliği bulunan inhibitörler ile birlikte kullanılabilirler diğer girişimlerin üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Trombolitik ilaçla birlikte kullanılabilirler girişimler olarak heparin ve Aspirin dışındaki lökosit elastaz inhibitörü, hiperbarik oksijen, GPIIb/IIIa antagonistleri, trombin inhibitörleri, trombin reseptör antagonistleri, anti-ICAM-1, tromboksan sentaz inhibitörleri, aktif proteolitik soluble trombomodulin, siklo-fosfodiyeril inhibitörleri gibi cGMP arttırıcıları, plazminogen integrin (Ib)/(3) reseptör antagonistleri ve nöroprotektanlar önerilmektedirler.

KAYNAKLAR

1. A Statement for Healthcare Professionals from a Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Guidelines for Thrombolytic Therapy for Stroke: A Supplement to the Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. Circulation 1997; 95: 1167-74.
2. Boysen G, Vorstrup S, Bogousslavsky J. Thrombolytic Stroke Time for a Consensus. Panel Discussion at the International Symposium on Thrombolytic Therapy.

Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1997; 3:

enhagen, 1996. *Cerebrovasc Dis* 1996, 6:376-380.
ommel M, Bogouslawsky J. Thrombolytics in acute cerebral
emia. *Expert Opin Invest Drugs*. 1994, 3:1011-20
Jardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of
evidence on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke.
Lancet 1997, 350:607-14
The National Institute of Neurological Disorders and Stroke
Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for
Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995, 333:1581-7
The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group.
Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic

Stroke. *N Engl J Med* 1996, 335: 145-50.
7. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I). Group.
Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin and
combination of both in treatment of acute ischemic stroke.
Lancet 1995, 346:1509-14
8. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ. The case for a phase
III trial of cerebral intraarterial fibrinolysis. *AJNR Am J
Neuroradiol* 1994, 15: 1201-16
9. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL et al. Clinical and
instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within
the first six hours. *J Neuro Sci* 1989, 91:311-22