

**ÖZGÜN ARAŞTIRMA**

**ORIGINAL ARTICLE**

**AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**

**Nesrin ERGİN**

**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ**

**ÖZ**

**GİRİŞ ve AMAÇ:** İntravenöz (iv) trombolitik tedavi inmenin akut döneminde tıkalı damarı rekanalize etmek ve reperfüzyonu sağlamak için uzun bir süredir kullanılmaktadır. Bu araştırmanın amacı Aralık 2016 ve Aralık 2019 yılları arasında bir devlet hastanesi Nöroloji kliniğinde akut iskemik inme tanısı ile iv trombolitik tedavi almış hastaların tedaviye bağlı yan etki sıklığını ve prognozlarını ve etkileyen faktörleri belirlemektir.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Gerekli etik ve kurum izinleri alındıktan sonra Aralık 2016 ve Aralık 2019 yılları arasında Denizli Devlet Hastanesi Nöroloji kliniğinde akut iskemik inme tanısı konulan ve iv trombolitik tedavi uygulanan 181 hasta incelendi. Retrospektif kohort epidemiyolojik düzenindeki araştırmamızda veriler standart bir form ile toplandı. Tedavi sonrası ilk 36 saat içerisinde meydana gelen intrakraniyal kanamalar tedaviye bağlı komplikasyon olarak değerlendirildi. Hastaların 6. ay modifiye Rankin Stroke Skalası (mRS) verileri hesaplandı.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan 181 hastanın yaş ortalaması 67,8 ( $\pm 12,7$ ) yıl ve 72'i (%39,8) kadındı. Yıllar içinde tedavi sayıları 29'dan 71'e çıktı. Semptom-kapı zamanı ortalaması (SD) 86 $\pm$ 50 dk, kapı-iğne zamanı 93 $\pm$ 47 dakika ve semptom-iğne zamanı 179 $\pm$ 56 dk idi. Sadece 34 (%18,8) hastaya iv trombolitik normal dozda verildi. Tedavi sonrası hastaların 24'ünde (%13,3) intrakraniyal kanama gözlemlendi. Tedavi sonrası intrakraniyal kanamayı etkileyen faktörler olarak ASPECT skoru ( $\leq 7$  olanlarda %26,9 iken,  $\geq 8$  olanlarda %7,8,  $p < 0,001$ ), infarkt tipi (TACI+PACI olanlar %35,3 iken, LACI olanlar %0,  $p = 0,002$ ) ve NIHSS 24 saat değeri (hafif olanlarda %0 iken, ağır olanlarda %32,3,  $p < 0,001$ ) olarak saptandı. Tedavi sonrası 6. ay prognozu olumlu olarak etkileyen faktörler; ASPECT skoru, infarkt tipi, başvurudaki NIHSS seviyesi, 24. saat NIHSS seviyesi, taburculuktaki mRS seviyesi ve 1. aydaki mRS seviyesi idi.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Sonuçlarımız genel olarak Türkiye'den yayınlanan benzer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur ve yıllar içinde iv trombolitik alan akut inmeli hasta sayıları artmaktadır. Fakat bu çalışmada iv trombolitiğin çoğunlukla düşük dozlarda kullanıldığı dikkat çekmektedir. Bunun sebeplerinin araştırılması ve gerekirse hizmet içi eğitim planlanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** İnme, trombolitik tedavi, prognoz, kanama, ölüm.

**Yazışma Adresi:** Dr. Öğr. Üyesi Nesrin Ergin, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kınıklı Kampüsü, Pamukkale 20020 Denizli.

**Telefon:** 0258 296 56 64

**E-posta:** nergin@pau.edu.tr

**Geliş Tarihi:** 19.04.2021

**Kabul Tarihi:** 01.09.2022

**Tüm yazarlar ORCID ID:** Nesrin Ergin [0000-0003-4948-685X](https://orcid.org/0000-0003-4948-685X).

**Lütfen bu makaleyi baskıdaki makale olarak şu şekilde atf edin:** Ergin N. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi: Tek merkez deneyimi.

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi; 28(3): 149-156. doi: [10.5505/tbdhd.2022.00378](https://doi.org/10.5505/tbdhd.2022.00378)

## INTRAVENOUS THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Intravenous (iv) thrombolytic therapy is used in the acute phase of stroke to recanalize the occluded vessel and provide reperfusion. The aim of this study is to determine the frequency of side effects and prognosis and the affecting factors in the patients who received iv thrombolytic therapy with the diagnosis of acute ischemic stroke in the neurology clinic of a state hospital between December 2016 and December 2019.

**METHODS:** After obtaining the necessary ethical and institutional permissions, 181 patients who were diagnosed with acute ischemic stroke and received iv thrombolytic therapy in the Neurology Clinic of Denizli State Hospital between December 2016 and December 2019 were analyzed. In this retrospective cohort type study, data were collected with a standart form. Intracranial hemorrhages occurring within the first 36 hours after the treatment were considered as complications of the treatment. The 6th month modified Rankin Stroke Scale (mRS) data of the patients were calculated.

**RESULTS:** The mean age of the patient was 67.8 ( $\pm 12.7$ ) years and 72 (39.8%) were female. Over the years, the number of treatments increased from 29 to 71. There was a history of recurrent CVO in 39 (21.0%) patients. Mean symptom/door time 86 $\pm$ 50 min, door/needle time 93 $\pm$ 47 min, and symptom/needle time 179 $\pm$ 56 min. Only 34 (18.8%) patients were given normal dose of r-tPA. Intracranial hemorrhage was observed in 24 (13.3%) of the patients after treatment. Factors affecting intracranial hemorrhage after treatment were ASPECT score (26.9% in patients with  $\leq 7$ , 7.8% in patients with  $\geq 8$ ,  $p < 0.001$ ), infarct type (35.3% in TACI+PACI, 0% in LACI patients),  $p = 0.002$ ) and NIHSS 24-hour value (0% in mild cases, 32.3% in severe cases,  $p < 0.001$ ). Factors that affecting the prognosis at the 6th month after treatment were ASPECT score, type of infarct, NIHSS level at admission, 24-hour NIHSS level, mRS at discharge level and mRS level at 1 month.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Our results were generally found to be compatible with similar studies published in Turkey and the number of patients receiving iv thrombolytics has been increasing over the years. However, it is noteworthy that iv thrombolytics were used at low doses in this study. This suggests that there may be a need for in-service training on iv thrombolytics.

**Keywords:** Stroke, thrombolytic therapy, prognosis, bleeding, death.

### GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, küresel ölçekte ölüm sebepleri arasında ikinci ve sakatlığa-ayarlanmış-yaşam-yılı kayıpları açısından üçüncü sırada yer almaktadır (1). Son kırk yılda, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki inme insidansı ikiye katlanmıştır (2). Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (r-tPA) ile intravenöz (iv) trombolitik tedavi inmenin akut döneminde tıkalı damarı rekanalize etmek ve zamanında reperfüzyonu sağlamak için uzun bir süredir kullanılmaktadır (3). Bu tedaviye ait kanıtlar 1995 yılında "The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)" çalışması ile ilk 3 saat içerisinde akut iskemik inme hastalarında İV trombolitik tedavinin etkinliğinin gösterilmesi ile başlamıştır (4). NINDS çalışmasını takip eden çalışmalarda da tedavinin etkin ve güvenilir olduğu bulunmuştur (5). Günümüzde bu tedavinin akut iskemik inmede semptom başlangıcından sonra 4,5 saat içerisinde kullanılması önerilmektedir (6). Türkiye’de ilaç akut iskemik inmede kullanımı için 2006 yılında ruhsat almıştır, fakat bu tedavinin Türkiye’de kullanımı istenilen düzeyde değildir (7).

Bu çalışma ile Ege bölgesindeki ikinci büyük şehri olan Denizli iline ait iv trombolitik tedavi almış akut iskemik inmeli hastalara ait epidemiyolojik verilerin sunulması ve sahadan akut inme tedavisi ile ilgili ülkemiz verilerine katkıda bulunulması planlanmıştır. Denizli Devlet Hastanesi çalışma yıllarında Denizli ilinde Sağlık Müdürlüğü’nün yürüttüğü bir proje kapsamında İnme Merkezi olarak tanımlanmış ve inme ön tanısı olan tüm hastalar 112 tarafından 7/24 yönlendirilmiştir. Bu uygulama ilk defa 2016 yılında başlamıştır ve yine aynı yıl, İl Sağlık Müdürlüğü koordinasyonu ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği’imizde de iv trombolitik tedavinin de rutinde uygulanmaya başladığı yıldır. Bu araştırmanın amacı, Aralık 2016 ve Aralık 2019 yılları arasında Denizli Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği’nde akut iskemik inme tanısı ile iv trombolitik tedavi (Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (r-tPA)) almış hastalarda tedaviye bağlı yan etki sıklığını ve kısa ve uzun dönemdeki durumlarını ve etkileyen faktörleri saptamaktır.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Gerekli izinler alındıktan sonra Aralık 2016 ve Aralık 2019 yılları arasında Denizli Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde akut iskemik inme tanısı konulan ve semptom başlangıcından itibaren ilk 4,5 saat içerisinde ve wake-up stroke (WUS) dediğimiz zamanı tam olarak bilinmeyen iv trombolitik tedavi uygulanan 181 hastanın demografik ve klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın Etik kurul izni Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Sayı: 60116787-020/59519, Tarih: 01.10.2020) ve Denizli Sağlık Müdürlüğü ve Denizli Devlet Hastanesi'nden kurum izinleri temin edildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik kurallara uygun şekilde gerçekleştirildi.

Retrospektif kohort epidemiyolojik düzenindeki araştırmamızda Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından yayınlanan Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği 2019 baz alınarak ve daha önceki literatürün yardımı ile hazırlanan bir form ile veriler toplandı. Bu tedavi rutininde mutlak kontrendikasyonu olmayan hastalar veya yakınlarına tedavinin yararları ve olası komplikasyonları hakkında bilgi verildi ve onamları alındı. Yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik veriler, boy, kilo, sigara ve alkol alışkanlıkları, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı ve önceki iskemik inme öyküleri, başvuru anındaki semptomlar, inme semptomlarının başlangıcı ile hastaneye başvuru arasındaki süre (semptom-kapı süresi (SK), hastaneye başvuru ile tedavi başlangıcı arasındaki süre tedavi (kapı-iğne süresi (Kİ)), inme semptom başlangıcı ile tedavi başlangıcı arasındaki süre (semptom-iğne süresi (Sİ)), inme sırasında antiagregan veya antikoagülan kullanımının varlığı, nörolojik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Tüm hastaların nörolojik muayene ve tedaviye başlamadan önce ve 24 saat sonraki bilgisayarlı tomografileri (BT) bulguları ve gerektiğinde BT anjiyografi veya manyetik rezonans (MR) anjiyografi testleri saptandı. Nörolojik muayenelerinde kötüye gidiş saptanan hastalarda 24 saati beklemeden hemorajik transformasyon gelişip gelişmediğini saptamak amacıyla BBT tekrarlandı.

Tüm hastaların tedavi öncesi ve 24 saat sonraki "The National Institutes of Health Stroke Scale" (NIHSS) ortalamaları hesaplandı (8). NIHSS, akut inmeli hastalarda nörolojik fonksiyonları inceleyen ve uzun dönem prognoz hakkında fikir veren on bir maddeden oluşan bir skaladır. Beş ana parametre değerlendirilerek toplamda 0-42 arası puanlama sistemi mevcuttur. Bu 5 parametre; bilinç düzeyi, görsel değerlendirme, dil-motor fonksiyonlar, duyu-ihmal ve serebellar fonksiyonlardır (9). NIHSS'de; normal/normale yakın muayene 0 puan, hafif inme 1-4 puan, orta şiddette inme 5-14 puan, orta/ağır inme 15-20 puan ve ağır inme 21 ve üzeri puan şeklinde sınıflandırılmıştır (10). Bu araştırmada hastaların trombolitik tedaviye başlamadan önceki geliş ve tedavi sonrası 24. saat NIHSS'si ortalamaları 0-4 arasında olanlar hafif, 5-20 arasında olanlar orta ve 21 ve üzerinde olanlar ağır inme olarak sınıflandırıldı.

Ayrıca, Alberta İnme Programı Erken BT Skorları (ASPECTS) (11) kaydedildi. ASPECTS kontrastsız BT'de orta serebral arter (MCA) sulama alanındaki erken iskemik değişiklikleri hızlı bir şekilde değerlendirmek için kullanılan 10 puanlık kantitatif bir skorlama sistemidir. MCA sulama alanında iskemiden etkilenen her bir bölge için toplam 1 puan düşülerek etkilenen hemisferin ASPECTS skoru hesaplanır. Düşük ASPECTS değerleri daha büyük enfarkt alanını gösterir. Posterior sirkülasyon akut iskemik inmelerinde de klinik yanıtını öngörmek için benzer şekilde PC-ASPECTS skorlama sistemi oluşturulmuştur (12).

İnmeler, Oxfordshire Toplum İnme Projesi'ne (Oxfordshire Community Stroke Project-OCSP) göre; TACI (total anterior sirkülasyon enfarktüsü), PACI (parsiyel anterior sirkülasyon enfarktüsü), LACI (laküner enfarktüs) ve POCI (posterior dolaşım enfarktüsü) olarak sınıflandırıldı (13). OCSP erken evrede prognozla ilgili belirli bir öngörü yapılmasına olanak sağlamayı amaçlamaktadır. Hastaların birinci ve 6. ay modifiye Rankin Stroke Skalası (mRS) verileri hesaplandı. mRS, hastanın başkalarına bağımlılığını ve fonksiyonel iyileşmeyi değerlendirmede kullanılır. Toplam altı puan üzerinden üç ve üzeri prognozun kötü olduğunu ve hastanın günlük yaşam aktivitelerinde başkalarına bağımlılığına işaret etmektedir (14). Bu

araştırmada mRS değerleri 0-2 hafif, 3-4 orta ve 5 ve ölüm ağır olarak sınıflandırıldı.

Araştırmamızda “semptomatik” intrakraniyal kanama BT de r-tPA tedavisi sonrası kanama tespit edilmiş ve ECASS kriterlerine göre NIHSS'de 4 puan veya daha fazla artış ve “asemptomatik” intrakraniyal kanama klinik ve NIHSS'de kötüleşme olmaksızın kontrol görüntülemelerde rastlantısal saptanan kanama olarak tanımlandı (15). Tedavi sonrası ilk 36 saat içerisinde meydana gelen intrakraniyal kanamalar iv r-tPA komplikasyonu olarak değerlendirildi.

Her hastaya tedavi öncesi iki adet iv damar yolu açıldı; nazogastrik ve mesane sondası takıldı. Antiagregan ve antikoagulan tedavi ile arteriyel müdahaleler ilk 24 saatte uygulanmadı. Hastalardan 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) iv r-tPA uygulananların (hesaplanan toplam dozun %10'u iv bolus olarak ve geri kalanı 1 saatte infüzyon olarak verildi) (16), ayrıca literatürde önceden belirlenmiş bir protokol olmamasına rağmen düşük doz r-tPA protokolü (0,6 mg/kg), 147 hastamız (%81.2) nöroloğun inisiyatifi ile düşük doz (0,6 mg/kg) iv r-tPA aldı. Yatan hastalardan ekokardiyografi (Eko), elektrokardiyogram (EKG) ve karotis/vertebral arter Doppler ultrasonografi (USG) yapıldı.

**İstatistiksel analiz:** Kategorize veriler sayı ve yüzdeler, sürekli veriler ise ortalama ve standart sapma ya da median ve min-maks olarak gösterildi. İntrakranial kanamayı ve 6. ay prognozunu etkileyen faktörler nonparametrik testler (Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis) ile test edildi.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 181 hastanın yaş ortalaması 67,8 ( $\pm 12,7$ ) (min-max, 19-88) yıl idi ve 72'si (%39,8) kadındı. Tekrarlayan serebrovasküler olay (SVO) öyküsü 39 (%21,5) hastada vardı. Hastaların 52 (%28,7) ASPECTS skoru 7 ve altında idi. İnfarkt tipine göre hastalar; 87 (%48,1) hasta PACI, 26 (%14,4) hasta TACI, 42 (%23,2) hasta POCI, 17 (%9,4) hasta POCI+TACI ve 9 hasta (%5,0) LACI olarak sınıflandırıldı. Hastaların geliş ve 24 saatlik NIHSS değerinde 132 (%72,9) hastada azalma saptandı. Hastaların 74 (%40,9) tanesinde NIHSS değerlerinde ilk 24 saatte %51 ve üzerinde azalma var idi. Semptom/kapı (S/K) zamanı ortalaması (SD)  $86 \pm 50$  dk, kapı/iğne (K/İ) zamanı  $93 \pm 47$  dakika ve semptom/iğne (S/İ) zamanı  $179 \pm 56$  dk idi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların sosyo demografik, klinik özellikleri ve tedavinin zamanlaması.

	Ortalama	Standart Sapma
Yaş, yıl	67,8	$\pm 12,7$
	n	%
Cinsiyet, Kadın	72	39,8
Geçirilmiş SVO, Evet	39	21,5
ASPECT, ortalama $\pm$ SD	8,1	$\pm 2$
ASPECT grup		
7 ve altı	52	28,7
8 ve üzeri	129	71,3
Yıllar		
2016	29	16,0
2017	44	24,3
2018	37	20,4
2019	71	39,2
İnfarkt tipi		
LACI	9	5,0
PACI	87	48,1
POCI	42	23,2
TACI	26	14,4
TACI/POCI	17	9,4
NIHSS geliş, ortalama $\pm$ SD	11,9	$\pm 6,1$
NIHSS geliş		
Hafif (0-4 arası)	6	3,3
Orta (5-20 arası)	152	84,0
Ağır (21 ve üzeri)	23	12,7
NIHSS 24 saat, ortalama $\pm$ SD	9	$\pm 8,9$
NIHSS 24 saat		
Hafif (0-4 arası)	73	40,3
Orta (5-20 arası)	77	42,5
Ağır (21 ve üzeri)	31	17,1
NIHSS değişimi		
Artış Olanlar	37	20,4
Değişim Olmayanlar	12	6,6
Azalma Olanlar	132	72,9
NIHSS değişim yüzdesi		
%51 ve üzerinde azalma olanlar	74	40,9
%25-50 arası azalma olanlar	40	22,1
%1-24 arası azalma olanlar	18	9,9
Değişim olmayanlar	12	6,6
%1-24 arasında artış olanlar	19	10,5
%25-50 arası artış olanlar	9	5,0
%51 ve üzerinde artış olanlar	9	5,0
Semptom/kapı (S/K) zamanı (dk)	86	50
Kapı/iğne (K/İ) zamanı (dk)	93	47
Semptom/iğne (S/İ) zamanı (dk)	179	56

ASPECTS: Alberta İnme Programı Erken BT Skorları; TACI: Total anterior sirkülasyon enfarktüsü; PACI=Parsiyel anterior sirkülasyon enfarktüsü; LACI: Laküner enfarktüs; POCI= Posterior dolaşım enfarktüsü; NIHSS:The National Institutes of Health Stroke Scale (Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği).

Sadece 34 (%18,8) hastaya r-tPA normal dozda verildi. Tedavi sonrası hastaların 24'ünde (%13,3) intrakraniyal kanama gözlemlendi. İntrakranial kanama saptanan 10 hastada (%5,5) kanama semptomatik ve 11'inde (%6,0) Evre 1, 3 (%1,6) tanesinde Evre 2, 2 (%1,1) tanesinde Evre 3 ve 8 (%4,4) tanesinde Evre 4 kanama vardı. Hastaların 44 (%24,3) tanesi 6 aylık izlemde öldü. Tedavi sonrası 4 (%2,2) hasta ilk 24 saat içinde, 3 (%1,7) hasta 2. günde ve 2 (%1,1) hasta 3.

günde kaybedildi. Hastaların 41 (%22,6) tanesinde 1. ay mRS değerleri ağır ve ölümü gösterirken bu durum 6. ayda 45 (%24,6) hastada gözlemlendi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hastaların verilen ilaç dozu ve prognozlarının (ölüm, kanama, zaman içinde NIHSS ve mRS) dağılımı.

	n	%
İlaç miktarı		
Düşük doz (0,6 mg/kg)	147	81,2
Normal doz (0,9 mg/kg)	34	18,8
İntrakraniyal kanama, Var	24	13,3
İntrakraniyal kanama		
Asemptomatik	14	7,7
Semptomatik	10	5,5
İntrakraniyal kanama evresi		
1	11	6,0
2	3	1,6
3	2	1,1
4	8	4,4
Ölüm durumu, Öldü	44	24,3
Ölüm zamanı		
İlk gün	4	2,2
İkinci gün	3	1,7
Üçüncü gün	2	1,1
4-30. gün	24	13,3
31-180 gün	11	6,1
mRS 1. ay		
0-2 arası hafif	115	63,5
3-4 orta	25	13,8
5 ağır veya ölüm	41	22,6
mRS 6. ay		
0-2 arası hafif	115	63,5
3-4 orta	21	11,6
5 ağır veya ölüm	45	24,8

mRS: modifiye Rankin Stroke Skalası; NIHSS:The National Institutes of Health Stroke Scale (Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği).

Tedavi sonrası intrakraniyal kanamayı istatistiksel anlamlı olarak etkileyen faktörler; ASPECT skoru ( $\leq 7$  olanlarda 14 (%26,9) iken,  $\geq 8$  olanlarda 10 (%7,8),  $p < 0,001$ ), infarkt tipi (TACI+POCI olanlarda 6 (%35,3) iken, LACI olanlarda 0 (%0),  $p = 0,002$ ) ve NIHSS 24 saat değeri (hafif olanlarda 4 (%5,5) iken, ağır olanlarda 10 (%32,3),  $p$  değeri  $p < 0,001$ ) olarak saptandı (Tablo 3).

Tedavi sonrası 6. aydaki prognozu (mRS) istatistiksel anlamlı olarak olumlu yönde etkileyen faktörler; ortalama yaş (0-2 hafif olanlarda ortalama ( $\pm$ SD) yaş 66,5 (12,5) yıl iken 5 ağır ve ölüm olanlarda 72,4 (12,8) yıl,  $p = 0,02$ ), ASPECT skoru ( $\leq 7$  olanlarda 0-2 hafif mRS 18 (% 34,6) iken,  $\geq 8$  olanlarda 96 (%74,4),  $p < 0,001$ ), infarkt tipi (LACI olanlarda 0-2 hafif mRS 7 (%77,8) iken, TACI+POCI olanlarda 2 (%11,8),  $p < 0,001$ ), başvurudaki NIHSS seviyesi (hafif olanlarda 0-2

**Tablo 3.** İntrakraniyal kanamayı etkileyen faktörler.

	Kanama var N=24, n(%)	Kanama yok N=157, n(%)	P
Yaş, yıl, Ort(SS)	67,2 (11,6)	67,9 (12,8)	0,7
Cinsiyet			
Erkek	16 (14,7)	93 (85,3)	0,639
Kadın	8 (11,1)	64 (88,9)	
Gençirilmiş SVO			
Evet	6 (15,4)	33 (84,6)	0,861
Hayır	18 (12,7)	124 (87,3)	
ASPECT grup			
7 ve altı	14 (26,9)	38 (73,1)	0,001
8 ve üzeri	10 (7,8)	119 (92,2)	
İlaç miktarı			
Düşük Doz (0,6 mg/kg)	19 (12,9)	128 (87,1)	0,7
Normal Doz (0,9 mg/kg)	5 (14,7)	29 (85,3)	
İnfarakt tipi			
LACI	0 (0)	9 (100)	0,002
PACI	7 (8,0)	80 (92,0)	
POCI	3 (7,1)	39 (92,9)	
TACI	8 (30,8)	18 (69,2)	
TACI/POCI	6 (35,3)	11 (64,7)	
NIHSS geliş			
Hafif (0-4 arası)	0 (0)	6 (100)	0,297
Orta (5-20 arası)	19 (12,5)	133 (87,5)	
Ağır (21 ve üzeri)	5 (21,7)	18 (78,3)	
NIHSS 24 Saat			
Hafif (0-4 arası)	4 (5,5)	69 (94,5)	0,001
Orta (5-20 arası)	10 (13,0)	67 (87,0)	
Ağır (21 ve üzeri)	10 (32,3)	21 (67,7)	
Semptom/İğne (S/İ) zamanı (dk)	179 $\pm$ 55	179 $\pm$ 60	0,9

NIHSS:The National Institutes of Health Stroke Scale (Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği); ASPECTS: Alberta İnme Programı Erken BT Skorları; mRS: modifiye Rankin Stroke Skalası.

hafif mRS 6 (%100) iken, ağır olanlarda 4 (%17,4),  $p < 0,001$ ), 24. saat NIHSS seviyesi (hafif olanlarda 0-2 hafif mRS 71 (%97,3) iken, ağır olanlarda 2 (%6,5),  $p < 0,001$ ) ve 1. aydaki mRS seviyesi (hafif olanlarda 0-2 hafif mRS 6. ay 111 (%96,6) iken, ağır olanlarda 0 (%0),  $p < 0,001$ ) saptandı (Tablo 4).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada bölgesel inme merkezi olarak görevlendirilmiş bir devlet hastanesinden akut iskemik inme nedeni ile iv trombolitik alan hastaların sonuçlarını sunduk. Araştırmanın kapsadığı yıllar içinde Denizli Devlet Hastanesinde iskemik inme sebebi ile iv trombolitik tedavi alan hasta sayılarında artış gözlenmiştir. Son yıllarda bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de akut iskemik inmede iv r-tPA uygulaması giderek yaygınlaşmaktadır (7). Fakat, bu tedavinin gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda dahi yeterince hastanın yararlanmasına sunulmadığı

**Tablo 4.** Tedavi sonrası 6. ay prognozunu etkileyen faktörler.

	mRS 6. ay			P
	0-2 hafif n (%)	3-4 orta n (%)	5 ağır veya ölüm n (%)	
Yaş, yıl, Ort (SS)	66,5 (12,5)	65,7 (11,7)	72,4 (12,8)	0,02
Cinsiyet				
Erkek	71 (65,1)	11 (10,1)	27 (24,8)	0,6
Kadın	43 (59,7)	10 (15,9)	19 (26,4)	
Geçirilmiş SVO				0,09
Evet	21 (53,8)	3 (7,7)	15 (38,5)	
Hayır	93 (65,5)	18 (12,7)	31 (21,8)	
ASPECT				<0,001
7 ve altı	18 (34,6)	9 (17,3)	25 (48,1)	
8 ve üzeri	96 (74,4)	12 (9,3)	21 (16,3)	
İlaç miktarı				0,8
Düşük Doz (0,6 mg/kg)	92 (62,6)	18 (12,2)	37 (25,2)	
Normal Doz (0,9 mg/kg)	22 (64,7)	3 (8,8)	9 (26,5)	
İnfarkt tipi				<0,001
LACI	7 (77,8)	1 (11,1)	1 (11,1)	
PACI	65 (74,7)	11 (12,6)	11 (12,6)	
POCI	30 (71,4)	3 (7,1)	9 (21,4)	
TACI	10 (38,5)	4 (15,4)	12 (46,2)	
TACI/POCI	2 (11,8)	2 (11,8)	13 (76,5)	
NIHSS geliş				<0,001
Hafif (0-4 arası)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	
Orta (5-20 arası)	104 (68,4)	20 (13,2)	28 (18,4)	
Ağır (21 ve üzeri)	4 (17,4)	1 (4,3)	18 (78,3)	
NIHSS 24 saat				<0,001
Hafif (0-4 arası)	71 (97,3)	0 (0)	2 (2,7)	
Orta (5-20 arası)	41 (53,2)	21 (27,3)	15 (19,5)	
Ağır (21 ve üzeri)	2 (6,5)	0 (0)	29 (93,5)	
mRS 1.ay				<0,001
0-2 arası hafif	111 (96,5)	2 (1,7)	2 (1,7)	
3-4 orta	3 (12)	19 (76)	3 (12)	
5 ağır veya ölüm	0 (0)	0 (0)	41 (100)	
Semptom/İğne (S/İ) zamanı (dk)	179±54	175±60	182±60	0,8

TACI: Total anterior sirkülasyon enfarktüsü; PACI=Parsiyel anterior sirkülasyon enfarktüsü; LACI: Laküner enfarktüsü; POCI= Posterior dolaşım enfarktüsü; ASPECTS: Alberta İnme Programı Erken BT Skorları; mRS: modifiye Rankin Stroke Skalası; NIHSS:The National Institutes of Health Stroke Scale (Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği).

rapor edilmektedir (17,18). Hastanın uygun tedaviye zamanında ulaşımında engeller olarak hastanın inme semptomları konusundaki bilgi eksikliği, inmeli hastaya trombolitik tedaviyi sağlayacak sağlık hizmeti alt yapının olmaması, acilde hastayı gören hekimin konu hakkındaki bilgi eksikliği, geçerli olmayan kontrendikasyonlar ve ilacın temininde zorluklar tıp yazınında sıklıkla belirtilmektedir (19-21). Gelecekte uygun tüm hastaların bu önemli tedaviye ulaşımının sağlanması konusunda çalışılmaya devam edilmesi gerekmektedir.

Araştırmamızda hastaların çok büyük bir çoğunluğunun düşük doz iv trombolitik aldıkları

bulunmuştur. Her ne kadar tıp yazınında iv r-TPA'nin yüksek dozlarında intrakranial kanama riskini arttırdığı belirtilse de ilacın lisanslandığı dozların daha azının kullanılmasının ilacın etkinliğini nasıl etkilediğinin bilinmediği ifade edilmektedir (22). Aynı şekilde Türkiye'de Sağlık Bakanlığı akut iskemik inmede tanı ve tedavi rehberinde de düşük doz uygulama yer almamaktadır (16). Dolayısı ile ilacın tam dozda kullanılması beklenmektedir. Her ne kadar ülkemizden yapılan diğer araştırmalarda bu konuya değinilmemiş ise de bundan sonra yapılacak araştırmalara yol gösterebileceğini düşünerek "sahadaki nörologların trombolitik tedaviyi tam doz kullanmamaları" konusunu açıklamak için birkaç hipotezimizin okuyucu ile paylaşılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Tecrübemiz bu yaklaşıma yol açan temel sebebin sahadaki nöroloğun hastada her hangi bir kanama komplikasyonun getirebileceği sıkıntıdan (yoğun bakımda yer bulamama, hastayı kaybetme, malpraktis sebebi ile dava edilme ve belki de hasta yakınlarının şiddetine maruz kalma) korkusu olabileceği yönündedir. Diğer bir olası sebep olarak ülkemiz hastanelerinde zaman zaman ilaç erişiminde sıkıntılarının olması ve son olarak tam doz vermek için gerekli ikinci flakonu açıp 5cc kullanıp kalan 45 cc çöpe atmaktan sakınma çabası olarak listelenebilir. Gelecekte bu konuda yapılacak araştırmalar ile iv r-TPA için uygun tüm hastaların uygun dozda ilaca ulaşmasındaki engellerin saptanması ve gerekli girişimler ile bu engellerin ortadan kaldırılması uygun olacaktır.

Araştırmamızda tedavi verilen hastaların S/İ zaman ortalamasını 179 dk ve K/İ zaman ortalamasını 93 dk bulduk. Bu sonuçlar ülkemizden rapor edilen benzer araştırma sonuçlarına göre daha uzun bulunmuştur. Kütahya'dan bir araştırma ortalama S/İ zamanı yaklaşık 149 dk ve ortalama K/İ zamanı yaklaşık 72 dk olarak saptadı (23). İstanbulda yapılan diğer bir araştırmada S/İ zaman ortalaması 169 dk ve K/İ zamanı ise 81 dk olarak raporlanmıştır (24). Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerine göre bu süreler sırasıyla 150 ve 69 dk idi (7). Bu konuda bölgemizde halk eğitimi ile hastaların inme konusundaki bilgi ve farkındalığının arttırması ayrıca hizmet içi eğitimler ile hekimlerin farkındalık ve becerilerinin arttırılması uygun olur düşüncesindeyiz.

Araştırmamızda tüm intrakranial kanamalar tedavilerin %13,3'ünü oluştururken semptomatik olanlar sadece %5,5'ni oluşturdu. Uluslararası alanda NINDS'de %6,4, ECASS 3'de %2,4 ve ATLANTIS-B %7 oranında semptomatik intrakraniyal kanamalar bildirilmiştir (25-27). Yaghi ve ark.'nın yaptıkları çok merkezli bir çalışmada da iv trombolitik alan 3894 hastanın 128'inde (%3,3) semptomatik intrakraniyal kanama geliştiği rapor edilmiştir (28). Ülkemizde yapılan araştırmalarda ise %3,8, %15,6 ve %16 gibi oranlar bulunmuştur (23,29,30). Bu sonuçların bir kısmı ile bizim hastalarımızın tedavi sonrası intrakranial kanama oranlarının benzerliği dikkati çektiği söylenebilir. Sonuçlar arasındaki farklılıklar adı geçen araştırmaların bazılarının uluslararası müdahale araştırmaları olması dolayısı ile "ideal şartlarda" ilacın etkinlik ve yan etkilerini test ederken bizim araştırmamızın "gerçek yaşamda" ilacın kullanılmasındaki durumu ortaya koyması olabilir. Ayrıca araştırmamızda tedavi sonrası intrakranial kanamayı etkileyen faktörler arasında ilaç dozu yer almamaktadır. Bu verinin, alanda çalışan ve erken dönem intrakranial kanama konusunda aşırı hassasiyeti olan nörologların tam doz ilaç uygulamaları konusunda ikna edilmeleri açısından da kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Araştırmamızda 6 aylık gözlemlerde vakaların yaklaşık dörtte biri kaybedildi. Yine uluslararası çalışmalarda ölüm oranları NINDS çalışmasında üç aylık dönemde %17, ECASS 3'de %7,7 ve ATLANTISB'de %11'dir (22-24). Kütahya çalışmasında ölüm oranı ise %25 ile bizim çalışmamıza benzemektedir (23). Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerinde bu oran %14,7 olarak bildirilmiştir (7). Karşılaştırılan araştırmalar ile çalışmamızdaki ölüm oranının farklılığın muhtemel birkaç sebebi; uluslararası araştırmaların müdahale araştırmaları olması dolayısı ile "ideal şartlarda" ilacın etkinlik ve yan etkilerini test etmesi buna karşın bizim araştırmamızın "gerçek yaşamda" ilacın kullanılması durumunu ortaya koyması, araştırmalar arası izlem süresi farklılıkları ve araştırmaların yapılaş zaman, kişi ve yer farklılıkları gibi sebepler olabileceği düşünülebilir.

Araştırmamızda iv r-tPA tedavisinin imneli hastalarda akut dönemde etkinliğini göstermesi açısından NIHSS skorlarının iyileştiği saptandı. Benzer şekilde de akut dönemde Kütahya

çalışmasında da tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 24. saatteki NIHSS skorları karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak tedavi sonrası NIHSS skorlarının azaldığı görülmüştür (p=0,001) (23). Tedavi sonrası uzun dönem iyi prognoz bizim araştırmamızda %63,5 olarak saptandı. NINDS ve ECASS 3 çalışmasında uzun dönem iyi prognoz oranları sırasıyla %39 ve %52'dir (25,26). Fakat Türkiye'den diğer bir çalışmada ise hastaların 3 ay sonraki mRS 0-1 aralığında olanlarının oranı sadece %30,8 olarak rapor edildi (23).

Araştırmanın kısıtlılıkları; Araştırmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif veri toplama sürecidir. Tüm kayıtlara dayalı retrospektif araştırmalarda olduğu gibi bu araştırmada da hatalı ve eksik kayıtlara bağlı katılımcıların hatalı gruplanması söz konusu olabilir. Fakat iskemik inme ve protokollerinin nörologlar arasında oldukça iyi bilinen ve standart yaklaşılabilir bir konu olması dolayısı ile bu olasılığın çok fazla olmadığı söylenebilir. Diğer yandan bu araştırmanın güçlü yanlarından bir tanesi orta-büyük sayıda katılımcı içermesidir. Araştırmamızın diğer bir güçlü yanı da daha uzun süreli (6 ay) prognozu rapor etmesidir. Son olarak, düşük doz tedavi hakkında yaptığımız literatür araştırmalarında her ne kadar kılavuzlarda yer almasa da çoğunluğunu asyalı katılımcıların olduğu bir randomize kontrollü müdahale araştırmasında standart ve düşük doz grupları arasında prognozda farklılık saptanmaması ve dahası düşük doz ilaç alanlarda intrakranial kanamaların anlamlı olarak düşük gözlenmesi (31) ve bizim araştırmamızdaki standart dozla karşılaştırıldığında düşük doz grubunda intrakranial kanamalar ve 6. ay prognozu açısından farklılığın olmaması bu konuda daha fazla araştırmanın yapılması konusunda uyarıcı olabilir. Düşük dozun bilimsel olarak etkin ve güvenli olarak saptanması bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde ilaç maliyetini düşürecek ve dolayısı ile ilaca ulaşımında yarar sağlayacaktır.

Sonuç olarak, araştırma bulgularımız Türkiye'den yayınlanan benzer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur ve yıllar içinde iv trombolitik alan imneli hasta sayıları artmaktadır. Fakat bu çalışmada iv trombolitiğin düşük dozlarda kullanıldığı dikkat çekmektedir. Bunun sebeplerinin araştırılması ve gerekirse hizmet içi eğitim planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. DŞÖ. Leading causes of death and disability 2000-2019: A visual summary. <https://www.who.int/data/stories/leading-causes-of-death-and-disability-2000-2019-a-visual-summary> Erişim: 25.05.2022.
2. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, et al. Stroke: A global response is needed. *Bull World Health Organ* 2016; 94(9): 634-634A.
3. Ozturk S. Epidemiology and the global burden of stroke--situation in Turkey. *World Neurosurg* 2014; 81(5-6): e35-e36.
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1581-1587.
5. Ergin A, Ergin N. Is thrombolytic therapy associated with increased mortality? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Neurol* 2005; 62(3): 362-366.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018 ;49: e46-e110.
7. Kutluk K, Kaya D, Afsar N, et al. Analyses of the Turkish national intravenous thrombolysis registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(5): 1041-1047.
8. The National Institutes of Health Stroke Scale. (NIHSS) [https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH\\_Stroke\\_Scale\\_508C.pdf](https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH_Stroke_Scale_508C.pdf) Erişim 20.05.2022
9. Go S, Worman DJ. İnme, geçici iskemik atak ve servikal arter diseksiyonu. içinde: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, et al. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu. 7. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2013; 1122.
10. Gajurel BP, Dhungana K. Parajuli P. et al. National institute of health stroke scale score and outcome in acute ischemic stroke. *J Inst Med* 2014; 36: 9-13.
11. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000; 355(9216): 1670-1674.
12. Sarıkaya Y, Onur MR. Bilgisayarlı tomografide yeni görüntü işleme teknikleri. *Trd Sem* 2020; 8: 1-20.
13. de Andrade JBC, Mohr JP, Timbó FB, et al. Oxfordshire community stroke project classification: a proposed automated algorithm. *Eur Stroke J*. 2021; 6(2): 160-167.
14. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006; 5(7): 603-612.
15. Rao NM, Levine SR, Gornbein JA, et al. Defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke tissue-type plasminogen activator trials. *Stroke* 2014; 45(9): 2728-2733.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı. Akut iskemik inmede tanı ve tedavi rehberi, Ankara, 2020. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/36615,akutiske mikinmetanitedavirehberi20200226pdf.pdf?0> Erişim: 25.05.2022
17. De Brun A, Flynn D, Joyce K, et al. Understanding clinicians' decisions to offer intravenous thrombolytic treatment to patients with acute ischaemic stroke: A protocol for a discrete choice experiment. *BMJ Open* 2014; 4(7): e005612.
18. Messe SR, Khatri P, Reeves MJ, et al. Why are acute ischemic stroke patients not receiving IV tPA? Results from a national registry. *Neurology* 2016; 87(15): 1565-1574.
19. Ghandehari K. Barriers of thrombolysis therapy in developing countries. *Stroke Res Treat* 2011; 2011: 686797.
20. Meurer WJ, Majersik JJ, Frederiksen SM, et al. Provider perceptions of barriers to the emergency use of tPA for acute ischemic stroke: A qualitative study. *BMC Emerg Med* 2011; 11: 5.
21. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation* 2011; 123(7): 750-758.
22. Wardlaw JM, Koumellis P, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(5): CD000514.
23. Çetiner M, Kabay SC, Aydın HE. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi: Kütahya deneyimleri. *Türk J Neurol* 2017; 23(4): 193-198.
24. Cabalar M, Tasdemir N, Erdogan HA, et al. Our experiences of intravenous thrombolytic treatment in acute ischemic stroke. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2018; 14(1): 71-5.
25. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1581-1587.
26. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1317-1329.
27. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282(21): 2019-2026.
28. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, et al. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage. *JAMA Neurol* 2015; 72(12): 1451-1457.
29. Sorgun MH, Işıkyay CT. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2012; 65(2): 103-106.
30. Kunt R. Bir devlet hastanesi bakış açısıyla akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi. *Türk Beyin Damar Has Der* 2016; 22(3): 91-99.
31. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016; 374(24): 2313-2323.

**Etik Bilgiler**

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 60116787-020/59519, Tarih: 01.10.2020).

**Onam:** Yazar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadığını beyan etmiştir.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

**Yazar Katkı Oranları:** Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: NE. Konsept: NE. Tasarım: NE. Veri Toplama veya İşleme: NE. Analiz veya Yorum: NE. Literatür Taraması: NE. Yazma: NE.

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.