

## AKUT SEREBRAL ARTER TIKANMALARINDA SÜPERSELEKTİF LOKAL İNTRAARTERİYEL TROMBOLİTİK TEDAVİ

Saruhan ÇEKİRGE

Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

Bu çalışmada akut serebrovasküler oklüzyonda lokal intraarteriyel fibrinolitik tedavi ile ilgili ön deneyimler sunulmaktadır. 9 olguya lokal intraarteriyel fibrinolitik uygulanmıştır. Trombüs içine veya komşuluğuna yerleştirilen mikrokaterden ürokinaz verilmiştir. 6 olguda tromboliz ile anjiyografik olarak başarılı olunmuş, tam rekanalizasyon sağlanmıştır. Bir hasta tedavi sonrası enfarkt alanına hemoraji ile kaybedilmiştir. Anjiyografik olarak rekanalizasyonun sağlandığı 6 hastanın hiçbirinde nörolojik sekel kalmamış veya ancak minimal bulgu kalmıştır. Kesin bir yargı için ileri çalışmalar gerekli olmakla birlikte, akut serebrovasküler olaylarda, iyi seçilmiş erken başvuran olgularda, lokal intraarteriyel fibrinolitik tedavinin etkili bir tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: serebral oklüzyon, intraarteriyel, trombolitik

### LOCAL INTRAARTERIAL THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE CEREBRAL ARTERY OCCLUSIONS

In this report, authors present their initial experience with local intraarterial fibrinolytic therapy in acute cerebrovascular occlusion. 9 patients have been treated by local intraarterial fibrinolysis. Following the placement of the microcatheter into or adjacent to the thrombi, urokinase was infused. Thrombolysis was angiographically successful in 6 patients, showing complete recanalization. One patient died secondary to hemorrhage into the infarcted area. No or minimal neurologic deficits were present in all 6 patients with angiographically demonstrated recanalization. Finally, it is suggested that local intraarterial fibrinolysis may be an effective treatment in the selected cases of acute cerebrovascular occlusion, though, further detailed studies are necessary for firm conclusions.

Key words: cerebral ischemia, thromboembolic stroke, thrombolytic therapy, interventional neuroradiology, complications, urokinase

### GİRİŞ

Serebrovasküler olaylar ölüm nedenleri içinde üçüncü sıklıkta gelmektedir. Akut serebrovasküler olaylarda (ASO) başlıca üç faktör enfarkt genişliğine dolayısıyla prognoza etki etmektedir: i- Vasküler kollateral ağın rezerv kapasitesi ii-Serebral arterleri dolduran trombotik- embolik materyelin miktarı iii-Post-tromboembolik intravasküler fibrinolitik aktivite. Hiçbir klinik, laboratuvar veya anjiyografik veri ile gelişecek etkili fibrinolitik düzeyini öngörmek mümkün değildir (1). Wardlaw ve Warlow, ASO'da fibrinolitik tedavi yarar sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (2). Fakat oklüzyon bir serebral arterdeki tıkanıklığın giderilmesi ile nörolojik fonksiyon kaybının geri dönüşünün sağlanabileceği hipotezi halen klinik olarak ispatlanabilmiş değildir (3). Yine de bu hipotezden yola çıkarak ASO'da doku ölümü oluşmadan reperfüzyonu sağlamak amacıyla lokal fibrinolitik aktiviteyi arttıracak fibrinolitik maddelerden yararlanılmaktadır(1,3,4). Zeumer 1983'de lokal intraarteriyel fibrinolitik tedavi (LİF) uyguladığı vertebrobaziler oklüzyonu olan beş olgudaki başarılı sonuçları yayınlamıştır (5). LİF son yıllarda giderek yaygınlaşan, endikasyonları dikkatle belirlendiğinde etkili bir tedavi yöntemidir (1,3).

Bu çalışmada akut dönemde elde olunan diagnostik anjiyografi ile tromboembolik oklüzyon saptanan on olgudan dokuzuna uygulanan lokal intraarteriyel ürokinaz tedavisi; endikasyonlar, teknik özellikler ve sonuçları ile değerlendirilmektedir.

### GEREÇ VE YÖNTEM

LİF uygulanması için incelenilen olguların klinik özellikleri ve tedavi verilen olgularda tedavi zamanlama, doz ve sonuçları tabloda gösterilmiştir. Eylül 1994- Ağustos 1997 arasında akut serebrovasküler olay nedeniyle acil servise başvuran olgulardan ilk 6 saat içinde acil bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapılarak intrakraniyal kanama, fokal hipodansite alanı veya kitle etkisi izlenmeyen, anevrizma veya tümör olmadığı gösterilen beş olguya (Olgu no 1-5) acil koşullarda diagnostik selektif serebral anjiyografi incelemesi yapıldı ve yedisinde ürokinaz ile LİF uygulandı. Trombolitik tedavi bir olguda 7 saat olmak üzere diğer olgularda semptomların başlangıcından itibaren ilk 6 saatte tamamlanmıştır.

9 no'lu olguda baziler tepe anevrizmasının koil oklüzyonu sırasında arteria serebri posteriorunda tromboz gelişti. 10 no'lu olguda ise kallozal sulkus arteriyovenöz malformasyonunun(AVM) endovasküler tedavisi sırasında sol orta serebral arter santral dalında, kılavuz kateter ile mikrokater arasında pıhtı oluşumu ve bunun migrasyonuna bağlı olduğu düşünülen embolik oklüzyon meydana geldi. Nörogirişimsel işlem sırasında tromboembolik oklüzyon gelişen bu iki olgu da oklüzyonun saptanmasını takiben hemen uygulanan LİF ile tedavi edildi.

Diagnostik selektif serebral anjiyografi sadece klinik bulgu veren vasküler lezyona yönelik yapılmayıp, kollateral dolaşımın ve varsa diğer vasküler lezyonların tanımlanması amacıyla tüm serebral dolaşım; bilateral internal karotid arter

(İKA) ve vertebrobaziler sistem olmak üzere incelendi. Servikal karotid arter bifürkasyonu olası proksimal oklüzyonu araştırmak, eşlik edebilecek aterosklerotik değişiklikler nedeniyle gelişebilecek işleme bağlı komplikasyon riskini en aza indirmek amacıyla kateterizasyon öncesi değerlendirildi. Diagnostik anjiyografide ASO ile başvuran hastalardan birinde vertebrobaziler sistemde, altısında sadece orta serebral arterde (dördü sol, ikisi sağ) ve birinde de orta serebral arter ile birlikte internal karotid arterde olmak üzere tromboembolik oklüzyon saptandı. LİF için koaksiyel kateter sistemine geçildiğinde 5000 Ü heparin intravenöz verildi ve saat başı yarı dozda tekrarlandı. Hastaların nörolojik durumunun değerlendirilebilmesi için işlem öncesinde ve sırasında sedasyon uygulanmadı (Endovasküler anevrizma tedavisi nedeniyle genel anestezi uygulanan 9 no' lu olgu haricinde).

Mikrokater kılavuz kateter içinden emboli lokalizasyonuna kadar ilerletildi ve embolinin içinden veya proksimalinden 100.000 ünitesi 10-20 ml % 0.9 NaCl ile sulandırılan ürokinaz (Ukidan 100,000; Serono Laboratories, Switzerland ve Abbokinase; Abbot Laboratories, IL, USA) 2 saatte toplam 1,000,000 Ü' yi geçmeyecek şekilde yavaş olarak manuel verildi. Her 50-100,000 Ü de kontrol anjiyografi ile tromboliz gelişimi değerlendirildi. Tüm olgularda işlem sonrası ilk 24 saat içinde, ikisinde işlemi takiben olmak üzere, kontrol BT tetkiki yapıldı.

## SONUÇLAR

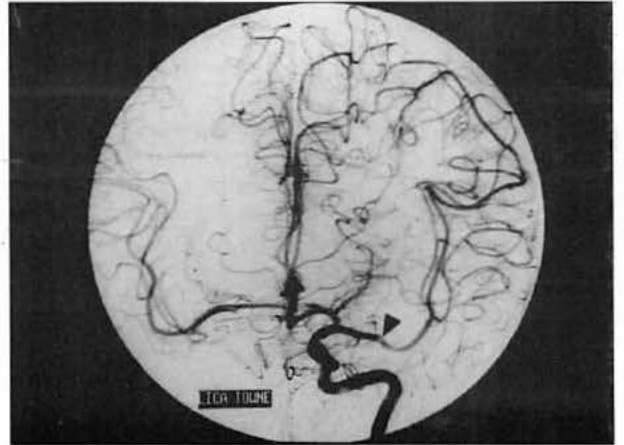
Diagnostik anjiyografi ile tromboembolik oklüzyon saptanan on olgudan dokuzuna ürokinaz verildi. 4 No'lu olguda orta serebral arter proksimalinde emboli ile oklüde olmakla birlikte pial kollaterallerden retrograd olarak orta serebral arter alanı beslenmekte idi ve hemiplejik olan hastanın anjiyografi sırasında klinik bulguları düzelterek ekstremité gücü 4/5' e yükseldi. Embolik oklüzyon gösterilmesine rağmen, hastanın yaşının ileri olması nedeniyle trombolitik tedavi ileri yaşlarda artan risk oranları dikkate alınarak uygulanmadı. Ancak, daha sonraki saatlerde hastanın nörolojik bulguları giderek artış gösterdi ve 24 saat içinde hemipleji yerleşti.

Altı olguda hemen tromboliz sonrası anjiyografik olarak tam rekanalizasyon (%60) sağlandı (Resim 1,2). Bu olgulardan beşinde hiçbir nörolojik sekel kalmadı. Birinde ise nörolojik bulgular önemli ölçüde düzeldi (Resim 2). Sol hemiplejik olarak gelen ve sağ orta serebral oklüzyonu saptanan bir hastada yapılan karotis incelemesinde de ipsilateral karotiste atherosklerotik plak üzerinde nonstabil trombüs izlendi. Sağ orta serebral arter ürokinaz ile hemen rekanalize edildikten sonra bu karotise stent

yerleştirilerek lezyonun endovasküler tedavisi yapıldı (Resim 3). Dens sol hemiplejik gelen hasta tam nörolojik defisitsiz olarak halen kontrolumuzdadır. Stent 6. ay Doppler US'de tam patent olarak izlenmiştir.

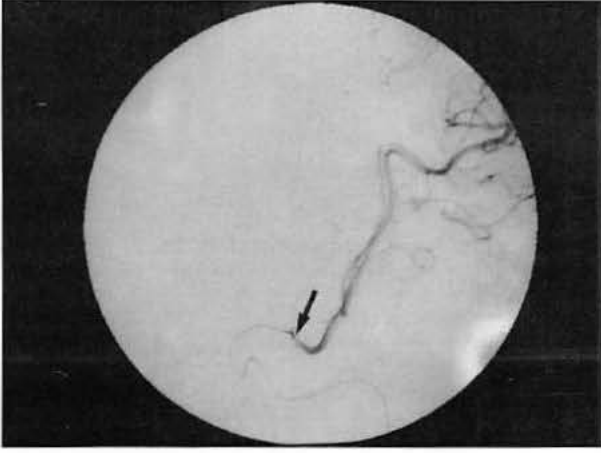
Nörogirişimsel işlemler sırasındaki iki tromboembolik komplikasyon dışında ASO ile gelen 8 hastanın 7'sine tromboliz yapıldı. 4 hastada tam rekanalizasyon sağlandı. Olgulardan ikisinde (Olgu No 9,10) nörogirişimsel işlem sırasında tromboembolik oklüzyon saptanmıştı. Her ikisinde de hemen verilen lokal ürokinaz tedavisini takiben oklüde olan dallar tümüyle rekanalize oldu. AVM nedeniyle girişimsel işlem yapılan olguda gelişen sağ hemipleji anjiyografik rekanalizasyonu takiben, afazi ise 24 saat içinde tam düzeldi. Anevrizma oklüzyonu yapılırken anjiyografik olarak posterior serebral arterlerin tıkandığı farkedilen hastada nörolojik bulgu hastanın genel anestezi altında olması nedeniyle değerlendirilemedi ancak tam rekanalizasyonun sağlandığı tedavinin sonrasında hastada hiçbir nörolojik kayıp gelişmedi.

Bir olguda (Olgu no: 5) işlem sırasında ektravazasyon gelişmesi üzerine işleme son verildi ve iskemik alan içerisinde olan hemoraji fatal sonuçlandı. Tam rekanalizasyon sağlanamayan 3 vakada da orta serebral arter oklüzyonu mevcut idi. Bu üç vakanın birinde yukarıda bahsedildiği gibi fatal hemoraji gelişti. Diğer iki olgunun birinde sağ orta serebral arter ile birlikte sağ internal karotid arterde de trombotik oklüzyon vardı. Sol karotid arter yolu ile anterior komünikan arterden geçilerek sağ orta serebral arterdeki trombüse fibrinoliz yapıldı. Orta serebral arterin M1 parçası tam açıldı fakat distal dallarda tam rekanalizasyon sağlanamadı (Resim 4). 3. hastada da sol orta serebral arter ancak parsiyel olarak rekanalize edilebildi.



Resim 1: Olgu No 2

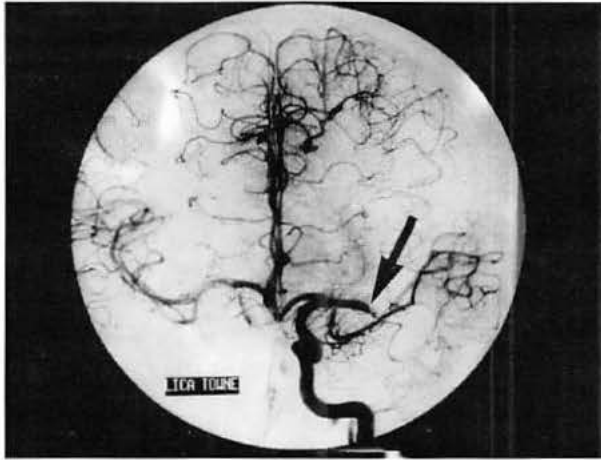
1A: Diagnostik anjiyogramda sol orta serebral arter dalları eksik doluş göstermektedir (embolik oklüzyon düzeyi okbaşı ile işaretli, orta serebral arterin süperior trunkusu dolmamaktadır)



1B: Mikrokateterden enjeksiyon (emboli ok ile işaretli).



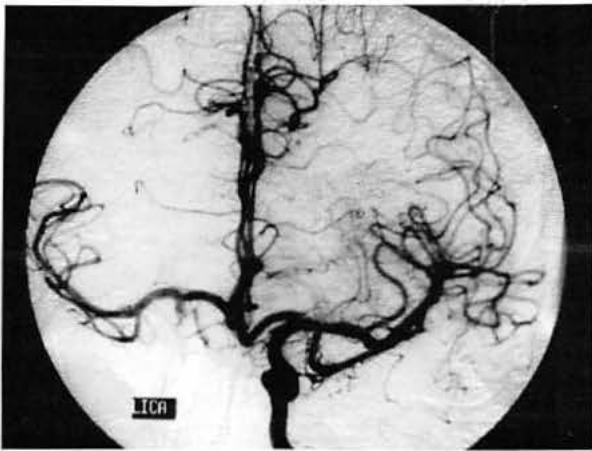
1C: Tromboliz sonrası kontrol anjiyografide orta serebral arter süperior trunkusunun (açık ok), lentikülostriat arterler de (kapalı ok ile işaretli) dahil olmak üzere eksiksiz dolusu görülmektedir.



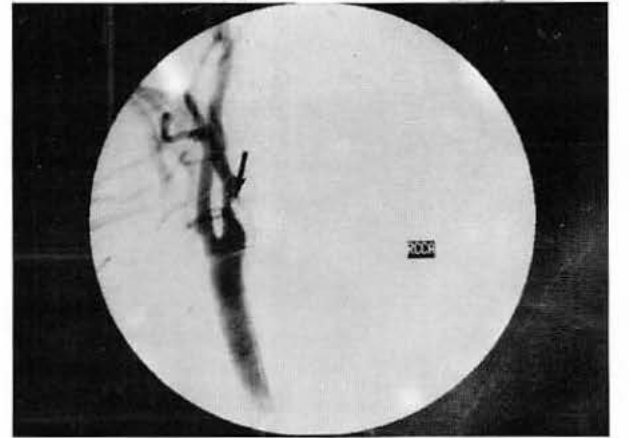
Resim 2: Olgu No: 3  
2A: Tromboliz öncesi anjiyogramda sol orta serebral arterin M1 segmentinde embolik oklüzyon (ok).



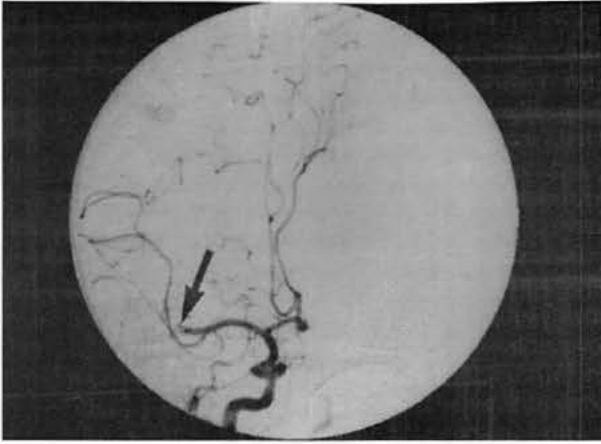
2B: Mikrokateterden enjeksiyon (emboliye ait dolma defekti ok ile işaretli).



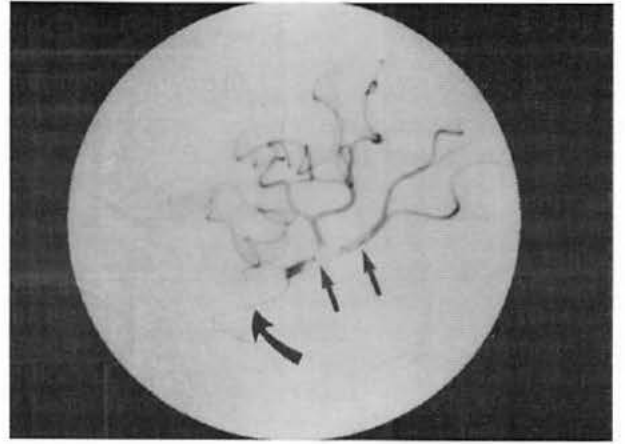
2C: Tromboliz sonrası anjiyogramda tüm orta serebral arter dalları doluş göstermektedir.



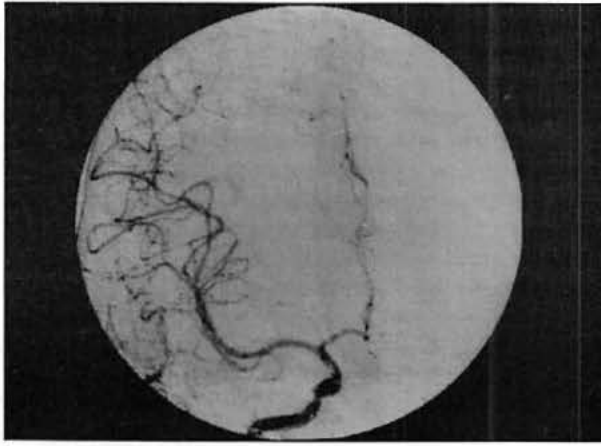
Resim 3: Olgu No: 6  
3A: Sol hemiplejik gelen hastada karotis anjiogramında sağ İKA proksimalinde atherosklerotik plak üzerinde nonstabil trombüs (ok)



3B: Sağ orta serebral arterde oklüzyon (ok)



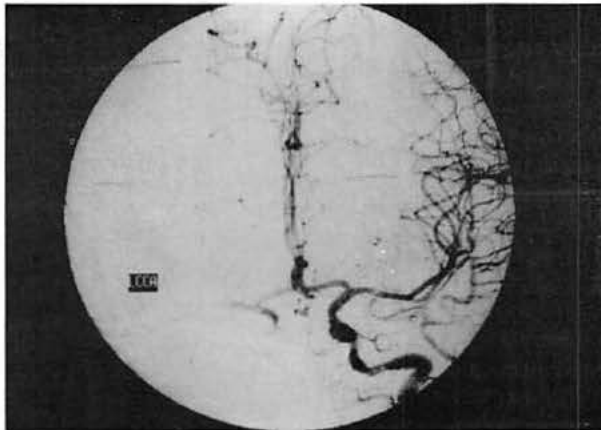
3C: Sağ orta serebral arter (lateral anjiogram) içindeki pıhtı (oklar) içine ürokinaz infüzyonu için yerleştirilmiş mikrokater (eğri ok)



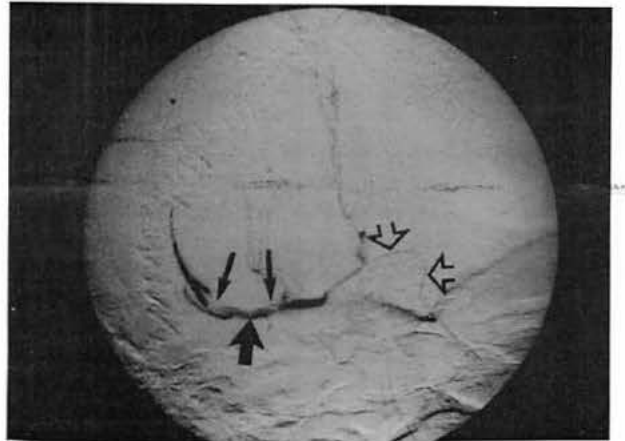
3D: infüzyon sonrası orta serebral arterde tam rekanalizasyon



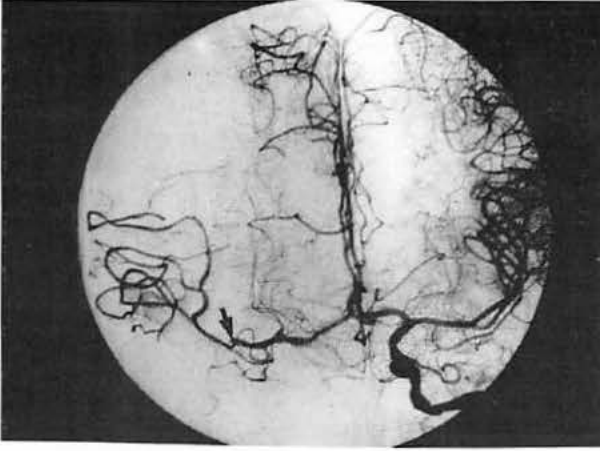
3E: Orta serebral arter rekanalizasyonu sağlandıktan sonra olayın tekrarlamaması için sağ İKA proksimaline yerleştirilen stent sonrası anjiografi.



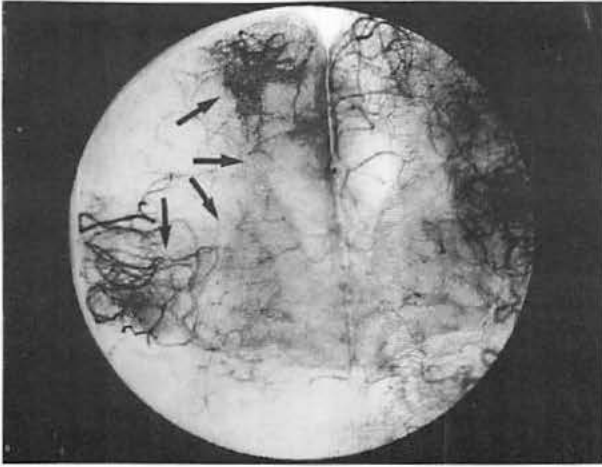
Resim 4: Olgu No: 8  
4A: Sol hemiplejik gelen ve sağ İKA 'ı tam tromboze olan hastanın sol İKA anjiogramı; sağ İKA ile birlikte sağ orta serebral arterin de tam tromboze olduğunu gösteriyor.



4B: Mikrokater (açık oklar) sol İKA'dan anterior komünikan arter yolu ile sağ orta serebral arterdeki pıhtı (oklar) içine yerleştirilmiş durumda. Mikrokater ucu kalın kapalı okla işaretlidir.



4C: 1000.000 Ü ürokinaz infüzyonu ile sağ orta serebral arterin M1 parçası, inferior trunkusu ve lentikülositriat arterler tam rekanalize olmasına rağmen motor alanı besleyen süperior trunkusu (ok) rekanalize edilemedi.



4D: Resim 4C'deki anjiogramın geç arteriyel fazında tromboliz ile reperfüzyonun sağlanamadığı wedge alan (oklar).

## TARTIŞMA

Konservatif tedavi uygulanan, hemorajik olmayan majör ASO olgularının çoğu ağır nörolojik kayıp veya ölümlerle sonuçlanmaktadır. Saito ve arkadaşları (ark.) anjiyografik olarak orta serebral arter oklüzyonu gösterilen 40 olguluk serilerinde %30 ölüm oranı ve % 15'i orta, % 38'i ağır düzeyde olmak üzere % 53 oranında belirgin nörolojik kayıp bildirmektedirler (6). Ancak 7/40 (% 17) olguda prognoz iyi olarak seyretmiştir. Literatürde orta serebral arter oklüzyonunda mortalite oranı %5-40 arasında değişmektedir(7).

Vertebrobasiler sistemdeki ASO' ların doğal seyri çok daha ciddidir. Hacke ve ark. 65 olguda yaptıkları çalışmada LİF uygulanan 43 olgu ile medikal tedavi (antiplatelet ve antikoagulan ilaçlar) verilen 22 olgudaki klinik seyir ve sonuçları karşılaştırılmıştır (8). LİF ile 43 olgunun 19'unda anjiyografik olarak rekanalizasyon

sağlanırken (%43), oklüzyonun sebat ettiği tüm olgularda klinik seyir fatal seyretmiş, rekanalizasyon sağlananlardan ise 5/19'i fatal sonuçlanmıştır. LİF uygulanan grupta yaşayan 14 olgudan 10'u ise iyi klinik seyir göstermiştir. Buna karşılık LİF uygulanmayan 22 olguluk grupta ise sadece 3 yaşayan vardır. 4 olguda hemorajik transformasyon gözlenmiş olup bu olguların hepsinde fatal sonuçlanmıştır. Ancak bu grupta, trombolitik tedavinin 24 saate varan uzun süreli infüzyonu, semptomların ilerlemesine dayanılarak tedaviye geç dönemde bile başlanması gibi prognozu etkileyecek çeşitli faktörler sözkonusudur. Selektif trombolitik tedavinin uygulanmaya yeni başladığı bu erken dönem çalışmada bile LİF ile sağlanan rekanalizasyonun prognoza olumlu etkisi görülmektedir. 1 nolu olgumuz ilerleyici vertebrobasiler oklüzyon geliştirmiş ve çok erken müdahale etme şansımız sebebiyle (Hasta kalp cerrahisi servisinde kapak ameliyatı olmak için hospitalize edilmişken atak geçirdi) tamamen nörolojik defisitsiz hale hemen tromboliz sonrası anjiyografi masasında gelmiştir.

LİF ile anterograd akım kısmen de olsa sağlandığında heparin ve kişinin kendi tromboliz mekanizmaları ile rezidüel trombüsün yokedilebileceği öne sürülmektedir (9). Barnwell ve ark. 12-24 saat içinde femoral arterde bıraktıkları kılıf (sheath) sayesinde tekrarladıkları kontrol anjiyogramlarda trombolitik tedaviden 24 saat sonrasında da rekanalizasyonun sürdüğünü göstermişlerdir(9). Bizim grubumuzdaki olgularda 12-24 saatlik kontrol anjiyogramlar (arteriyel kılıfın damarda bırakılabilmesi için gerekli yoğun bakım koşulları bulunmadığından) yapılamamıştır.

ASO'da fibrinolitik maddelerle tedavide en çok tartışılan konu, fibrinolitik tedavi ile hemorajik transformasyon riskinin artıp artmayacağıdır. Akut oklüzyonda zaman içinde spontan rekanalizasyonun gerçekleştiği öne sürülerek trombolitik tedavi ile gerçekleşen rekanalizasyon derecesindeki etkili artış sorgulanmaktadır. BT'nin yaygın kullanılması ile ASO'ların doğal seyrinde hemorajik transformasyonun zannedildiğinden çok daha sıklıkla gerçekleştiği anlaşılmıştır; hemorajik transformasyon insidansı %43 gibi yüksek oranlardadır(10). Bu nedenle ASO tedavisinde esas değerlendirilmeye alınması gereken tüm hemoraji durumları değil semptomatik hemorajilerdir. Trombolitik tedavi alanlarda hemoraji nedeni olarak şu faktörler sorgulanabilir (11): a- "end" arterlerde iskemik metabolik değişiklikler sonucu damar duvar harabiyeti ve ruptür b-leptomeningeal kollaterallerden kanama c- Birlikte uygulanan heparinin etkisi d- inhibe olmayan trombolizisin antikoagulan etkisi. Yapılan çalışmalarda tedavi sonrası hemorajinin her zaman reperfüzyon ile

Lokal intraarteriyel fibrinolitik (LIF) tedavi verilen hastaların klinik özellikleri, tedavi zamanlama, doz ve sonuçları

Olgu	Yaş, Cins	Bilinen kardiyak hastalık	Başvuru sırasında nörolojik durum	Semptom ile başvuru arası süre	Anjiyogr bulgusu	LIF tdv başlangıcı- na kadar süre	Semptom başlangıcı ile tedavi bitişi arası süre	Ürokinaz dozu (Ü)	Rekanali zasyon	Kontrol BT'de hiperdansite	Komplikasyon	Son nörolojik durum
1	31, K	+ Multipl kapak hstl	Bilinç bzkl sol hemiparezi, bil. ekstansör cevap	2 saat	sağ VA.den baziler a. bo yunca uzanan trombüs sağ VA.de kısmi oklüzyon	3 saat	4 saat	1.000.000	+	-	-	Mental ve motor fonksiyonda tam düzelme
2	49, E	(D.M.+ kr. alkol kullanımı)	sağ hemipleji, disfazi	2 saat	Sol ASM dallarında, LS a.lerde oklüzyon	5 saat	6 saat	500.000	+	+	Hemorajik transformasyon +. Klinik bozulma yok.	alt ekstremitte 4/5, üst 3/5 + disfaziye düzelme
3	41, E	Kapak hstl+ MVR	afazi, sağ hemipleji, hemianopsi	1 saat	Sol M1' de LS a.temp.a distalinde oklüzyon	3,5 saat	4,5 saat	200.000	+	+	yok	min. fasial asimetri hariç nör. kayıp yok.
4	70, E	atrial fibrilasyon	sol hemipleji	3 saat	sağ ASM dallarında oklüzyon	-	verilmedi	-	-	-	-	dens sol hemipleji
5	46, K	+ kalb yetmezliği, aritmi, HT	afazi, sağ hemipleji hemianopsi	2 saat	sol ASM'da tam oklüzyon	4 saat	7 saat	300.000	-	+	(+) SAK, intraparakimal hemoraji	eksitus

6	61, E	-	sol hemipleji,	30 dak	sağ ASM'de trombüs +sağ IKA'da trombotik plak	1 saat	2,5 saat	1.000.000	+	-	-	tam nörolojik düzelme
7	42, K	kapak hstl+	afazi, sağ hemipleji	1 saat	sol ASM'de trombüs	2 saat	3 saat	300.000	-	+	ekstravazasyon	sağ hemiplejik afazik, hemorajiyeye bağlı ek nör. kayıp yok
8	51, E	DM, koroner art. hstl.	sol hemipleji	50 dak	sağ IKA + ASM'de trombüs	1 saat 50 dak	3 saat 50 dak	1.000.000	parsiyel rekanalizasyon	-	-	sol üst ekstremité 2/5 sol alt ekstremité 3/5 motor kuvvetinde nörolojik kayıp yok
9*	46, E	-	GAA 'da multipl anevrizma	oklüzyonu hemen takiben	ASP larda oklüzyon	kontrol anjiyografi yi takiben (<30 dak.) da	1 1/2 saat	750.000	+	-	-	nörolojik bulgularda tam düzelme
10*	26, E	-	sağ hemipleji, afazi	oklüzyonu hemen takiben	ASM dallarında oklüzyon	kontrol anjiyografi yi takiben (<30 dak.)	2 saat	1.000.000	+	-	-	nörolojik bulgularda tam düzelme

\* Grişimsel işlem sırasında tramboembolik oklüzyon gelişen hastalar. GAA: Hasta genel anestezi altında olduğundan gelişebilecek nörolojik semptomlar değerlendirilemedi. VA: vertebral arter, a: arter, D.M.: diabetes mellitus, kr.: kronik, MVR: mitral valv replasmanı, LS: lentikülostriat, a. temp.a:arteria temporalis anterior, nör.: nörolojik, min: minimum, HT: hipertansiyon, ASM: arteria serebri media, SAK: subaradnoid kanama, IKA: internal karotid arter, ASP: arteria serebri posterior, AVM: arteriovenöz malformasyon

birlikte olmadığı, oklüzyonun sürmesine rağmen ve bazen de primer olayla ilgili olmayan bir damardan kanamanın olabildiği gözlenmiştir (3,12). Fibrinolitik tedavinin uygulandığı akut myokard enfarktüsli olgularda intrakraniyal hemoraji oranı % 0-1.3 arasında değişmektedir (3). Bu rakam fibrinolitik tedavinin iskemik olmayan beyin dokusundaki hemoraji riskini değerlendirmede fikir verebilir.

Literatürdeki çeşitli çalışmaların ortalaması alındığında semptomatik hemoraji oranı sistemik yani intravenöz yolla fibrinolitik tedavi alanlarda %6.8, intraarteriyel tedavi uygulananlarda %5'tir (10). Tedavi sonrası BT incelemelerinde yüksek attenuasyonlu alanlar görülebileceği bildirilmektedir (13). Bu görünümün, çoğu kez kan- beyin bariyerinin (KBB) iskemik olay sonucu harabiyeti nedeniyle kontrast maddenin yetersiz perfüzyon gösteren iskemik doku içine direkt enjeksiyonu ile yoğun kontrast tutulumuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak, bunu hemorajik transformasyondan ayırmak, tek bir BT incelemesi ile mümkün değildir. Kontrol BT'de hematoma göre çok daha kısa sürede rezolüsyona uğraması BT'de saptanan hiperdansenitenin sadece hemorajiye değil, en azından kısmen, kontrast ekstrasvazasyonuna bağlı olduğuna işaret etmektedir. Wildenhain ve ark. 11 olgularının 7'sinde işlem sonrası kontrol BT tetkikinde hiperdens alan saptamışlardır (13). Ancak hiçbir olguda eşlik eden klinik semptom veya bulgu mevcut değildir.

Bizim olgularımızın dördünde kontrol BT'de hiperdens alan saptanmıştır. Bu olguların birisi işlem sırasında floroskopide ekstrasvazasyon görülerek işleme son verilen hasta olup iskemik alan içinde hematoma gelişmiş, beyin ödemi ve herniasyon sonucu hasta kaybedilmiştir. Diğer üç olgudan birinde işlem sonrasında da hastadaki uyku halinin devam etmesi nedeniyle 12. saatte kontrol BT tetkiki elde olunmuş, BT incelemesinde bazal gangliyonlar düzeyinde hiperdens lezyon görülmüştür. Ek nörolojik kayıp gelişmeyen hastada hiperdens alanın 2 gün içinde rezolüsyona uğraması bu görünümün hematomdan ziyade Wildenhain ve ark. nin öne sürdüğü gibi daha ziyade kontrast madde ekstrasvazasyonuna ait olabileceğini telkin etmiştir. Söz konusu hasta belirgin düzelme göstermiş, yatışından iki hafta sonra minimal nörolojik kayıp ile taburcu olmuştur. İkinci olguda ise işlemi takiben elde olunan kontrol BT'de yüksek attenuasyonlu alan mevcut olmakla birlikte nörolojik bulgularında hızlı bir düzelme göstermiş, hiçbir sekel olmaksızın birinci hafta sonunda taburcu olmuştur. Bu olgudaki yüksek attenuasyon alanının 48 saat sonraki ikinci kontrol BT'de rezolüsyona uğradığı saptanmıştır. Bu durumda söz konusu alanın hematomdan ziyade KBB

bozukluğu sonucu iskemik alan içine kontrast geçişine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Üçüncü olguda gene BT'deki hiperdens alana rağmen hastanın klinik seyirinde bir değişiklik olmamıştır (bu hasta orta serebral arterde parsiyel rekanalizasyon sağlanabilen bir olgudur).

Tartışılan bir diğer konu ise trombolitik tedavinin hangi zaman aralığında yapılabileceğidir. Rekanalizasyon ne kadar erken sağlanırsa, o kadar geniş alanda dokunun hayatiyeti korunur. Hayvanlarda yapılan çalışmada 2-3 saatten önce tam rekanalizasyon sağlandığında nörolojik fonksiyonların tümüyle korunabildiği gösterilmiştir. 6-7 saatin ötesinde ise rekanalizasyonun intraserebral hemorajiye yol açabileceği öne sürülmektedir (14). Zeumer vertebro baziler sistem için belirli bir zaman kısıtlaması koymayıp, trombolitik tedavi endikasyonlarının klinik seyre göre belirlenmesini önerirken, karotid sistem için ancak ilk altı saat içinde tedavinin bitirilebileceği durumlarda tedavi endikasyonu olduğunu savunmaktadır (1). Literatürde karotid sistemdeki LIF tedavi sonuçlarına bakıldığında bu sürenin 24 saate kadar uzatılabildiği görülmektedir (15). Ezura ve ark. ilk 24 saat içinde tedavi uyguladıkları olgularında hiç semptomatik hemoraji gözlememişler ancak nörolojik gelişme sağlayabildikleri olgu oranı ancak % 36' da kalmıştır (15). Buna karşılık Mori ve ark. ilk 12 saatte tedavi uyguladıkları olgularında % 55 nörolojik gelişme elde ederken % 14 semptomatik hemoraji oranı bildirmektedirler (16). Barnwell ve ark. tedaviye başlama zaman aralığını 48 saate kadar (ortalama 12 saat) uzatmışlardır (9). Bu çalışmada %23 oranında asemptomatik hemorajik transformasyon gözlenirken, bir olgu dışında tedavi komplikasyonu bildirilmemektedir. Kardiyak enfarktüsü takiben ASO geçiren bu olguda tedavi başlangıcına kadar geçen süre sadece 5.5 saat olmasına rağmen kardiyak ruptür gelişmiştir. Tüm grupları içinde %69 oranında klinik düzelme elde etmişlerdir. Bizim olgu sayımız sınırlı olduğundan oranlarla karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Ancak, nörogirişimsel işlem sırasında gelişen tromboembolik oklüzyonun işlem sırasında tedavi edildiği iki olguda da herhangi bir komplikasyonla karşılaşılma ve BT'de hiperdensite saptanmamıştır. Klinik olarak ise tedavi sonrasında nörolojik bulgu gelişmemiş ya da gelişen bulgu tedaviyi takiben veya en geç 24 saat içinde düzelmiştir. Diğer olgular içinde ise en iyi klinik cevap en kısa sürede tedavisi tamamlanan 1 ve 3 no'lu olgularda sağlanmıştır.

Tüm fibrinolitik ilaçlar plazminojenin, fibrinin yıkımını sağlayan plazmine dönüştürülmesi ile etkili olur. Bu ilaçlardan biri olan rekombinant doku plazminojen



aktivatörünün (rt-PA) enzimatik aktivitesi, fibrin ve fibrin fragmanları varlığında ileri derecede artar. Buna karşılık, ortamda fibrin yok ise substratına olan düşük afinitesi nedeniyle zayıf enzimatik aktivite gösterir (17). rt-PA fibrine bağlı plazminojene dolaşımdaki serbest plazminojene kıyasla 100 kat hızlı bağlanır (4). rt-PA'nın plazma yarılanma süresi 5 dakikadan azdır. Bu özellikleri nedeniyle, kan pıhtılaşması üzerinde uzun dönem etki yaratmadan ilacın dozunun arttırılabileceği ve ürokinaza üstünlük sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu üstünlükleri nedeniyle rt-PA'nın intravenöz olarak yüksek dozlarda sistemik verilebileceği varsayımı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır(18,19). Ayrıca sistemik uygulama ile tedavinin uygulanabilirliği de (selektif kateterizasyona gerek kalmamasının doğal sonucu olarak zaman kazanımı nedeniyle) artacaktır. Ancak, yapılan çalışmalar (12,18,19) sistemik tedavi ilk 90 dakika içinde verildiğinde %4 olan hemoraji oranının 91-180 dakika zaman aralığında tedavi uygulanan hastalarda %17'ye çıktığını ortaya koymuştur. IV trombolitik tedavi (20,21,22,23) şu ana kadar bir çok çalışmada denenmiş ve bu çalışmaların ikisi çok yüksek semptomatik hemoraji oranları sebebiyle sonlandırılmıştır. Ancak çok seçici davranıldığında ve tedaviye hemen ilk saatde başlanması koşuluyla IV rt-PA ile başarılı sonuçlar alınabilmekteyse de, kontrol grublarına göre sekelsiz veya minimal sekelle düzelleme oranı LIF ile çok daha yüksektir.

Zeumer ve ark. intraarteriyel uyguladıkları ürokinaz ve rt-PA karşılaştırmalı çalışmalarında(4) iki grup arasında rekanalizasyon hızı ve derecesi açısından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermişlerdir. Bu bulgularını iki gözleme dayandırarak açıklamışlardır. Eski trombüs intrinsik bağlı plazminojenini kaybetmekte, ayrıca, trombüs retraksiyonu ile fibrin molekülündeki kimyasal değişiklik fibrini proteolize daha az duyarlı hale dönüştürmektedir. İntrakraniyal damarlara olan emboli çoğu kez varolan eski trombüsten kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, koroner veya periferik damarlardakine göre intrakraniyal damarlarda rt-PA etkinliği beklendiği kadar yüksek olmamaktadır. Diğer bir etkileyici faktör ise herhangi bir arterdeki oklüzyonda kan akımı azalacağından emboli düzeyine ilerletilen mikrokaterlerden verilen rt-PA emboli içinde yeterli plazminojen ile karşılaşamakta veya olanı hızla tüketmekte, yetersiz kan akımı nedeniyle ortama plazminojen gelememektedir. Yazarlar, bu nedenlerden ötürü, trombotik olarak tıkanan periferik veya koroner damarlar ile embolik tıkanan intrakraniyal damarlardaki fibrinolitik etkinin farklılık gösterebileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca lokal fibrinolitik tedavide sistemik tedaviden farklı

olarak mikrokater ile mekanik olarak da pıhtı parçalanabilmektedir. Pıhtının parçalanması ile fibrinolitik maddenin etkili olacağı yüzey artmaktadır. Bu sayede, LIF tedavi ile sistemik trombolitik tedaviye göre daha büyük pıhtıların eritilmesi mümkün hale geleceği öne sürülmektedir (9). Barnwell ve arkadaşları lokal olarak ürokinaz verdikleri 13 olgudan oluşan gruplarında elde ettikleri % 77 rekanalizasyon oranını sistemik rekombinant doku plazminojen aktivatörü ile tedavi uygulanan serilerin ortalaması ile (% 54) karşılaştırmışlardır (9).

Bu çalışmadaki deneyimlerimiz ile erken dönemdeki lokal intraarteriyel fibrinolitik tedavinin, uygun endikasyonlar ile seçilmiş ASO olgularında mortalite oranını düşürebileceğine ve yaşam kalitesini yükselteceğine inanmaktayız. Özellikle semptomların başlangıcından itibaren ilk 3-4 saatde rekanalizasyon tam sağlandığında (ki buda hastanın çok erken başvurmasını gerektirmektedir) gerçekten mükemmel sonuçların alındığı kendi gözlemimizdir.

#### KAYNAKLAR

1. Zeumer H. Fibrinolysis in Cerebrovascular Diseases of the Central Nervous System. In: Vinuela F, Halbach VV, Dion JE (eds). Interventional Neuroradiology: Endovascular Therapy of the Central Nervous System. New York: Raven Press, 1992; 141-151
2. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: does it work? Stroke 1992; 23: 1826-1839
3. del Zoppo GJ. Thrombolytic therapy in stroke. In: Agnelli G (ed). Thrombolysis year book 1994. Excerpta Medica, Amsterdam 1994; 113-135
4. Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, Thie A, Arning C. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). Neuroradiology 1993; 35: 159-162.
5. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EF. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. AJNR 1983; 4:401-404
6. Saito I, Segawa H, Shiokawa Y, Taniguchi M, Tsutsumi K. Middle cerebral artery occlusion: Correlation of computed tomography and angiography with clinical outcome. Stroke 1987; 18: 863-868
7. Moulin DE, Lo R, Chiang J, Barnett HJM. Prognosis in middle cerebral artery occlusion. Stroke 1985; 16: 282-284
8. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. Stroke 1988; 19: 1216-1222
9. Barnwell SL, Clark WM, Nguyen TT, O'Neill OR, Wynn ML, Coull BM. Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. AJNR 1994; 15: 1817 - 1822
10. Barr JD, Mathis JM, Wildenhain SL, Wechsler L, Jungreis CA, Horton JA. Acute stroke intervention with intraarterial urokinase infusion. JVIR 1994; 5: 705-713
11. Pessin MS, Del Zoppo GJ, Estol CJ. Review: Thrombolytic agents in the treatment of stroke. Clin Neuropharmacol 1990; 13 (4): 271-289
12. Levy DE, Brott TG, Haley EC, Marler JR, Sheppard GL, Barsan W, Broderick JP. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. Stroke 1994; 25: 291-297
13. Wildenhain SL, Jungreis CA, Barr JD, Mathis JM, Wechsler L, Horton LA. CT after intracranial intraarterial thrombolysis

for acute stroke. AJNR 1994; 15: 487-492

14. Barsan WG, Brott TG, Olinger CP, Marler JR. Early treatment for acute ischemic stroke. Annals of Internal Medicine 1989; 111 (6) : 449-451

15. Ezura M, Kagawa S. Selective and superselective infusion of urokinase for embolic stroke. Surg Neurol 1992; 38: 353-358

16. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. Stroke 1988; 19: 802- 812

17. Agnelli G. The pharmacological basis of thrombolytic therapy. In: Thrombolysis Yearbook 1994. Agnelli G (ed). Amsterdam Excerpta Medica 1994: 27-54

18. Brott TG, Haley EC, Levy DE et al. Urgent therapy for stroke: Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator

administered within 90 minutes. Stroke 1992; 23: 632-640

19. Haley EC, Levy DE, Brott TG et al. Urgent therapy for stroke: Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. Stroke 1992; 23: 641-645

20. Hommel M, Boissel JP, Cornu J. Termination of trial of streptokinase in severe acute stroke. Lancet 1994;345:57

21. Donnan GA , Davis SM, Chambers BR. Tials of trombolysis in acute severe stroke Lancet 1995;345:578-579

22. Hacke W, Kaste M, Fieschi C. Intravenous trombolysis with rt-PA for acute ischemic stroke. JAMA 1995;274:1017-1025

23. The National Institute of Neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group.rt-PA for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-1587