

DERLEME**REVIEW****AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ:
SORUMLULUĞUMUZUN FARKINDA MIYIZ?**

Kürşad KUTLUK
(Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu Adına*)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ile intravenöz trombolitik tedavi, ilk üç saatte gelen akut iskemik inme hastalarında etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir. ABD’de 1996, ülkemizde de 2006 yılında ruhsat almış bu ilacın oldukça iyi belirlenmiş endikasyonları ve kontrendikasyonları vardır ve 60 dakikalık bir infüzyondan ibarettir. Ne yazık ki, uygulama olanaklarına sahip merkezlerde çalışan nöroloji uzmanları tarafından bile bu tedavi çok az uygulanmaktadır.

Çok iyi bilinen NINDS rt-PA çalışmasında, akut iskemik inme hastalarına ilk üç saat içinde intravenöz rt-PA verilmesi, bu hasta grubunda 90 günün sonunda klinik skalarla belirlenmiş “mükemmel sonuca” ulaşılmasını sağladı (1). Mutlak risk azalması % 12 oranındaydı. Semptomatik kanama rt-PA grubunda daha yüksek olmasına rağmen bu komplikasyon, mortalitenin artmasına neden olmadı. Tedavi edilen her 100 hastadan 12’sinin iyileştiğinin gösterilmesi, akut iskemik inme tedavisinde bir devrim sayıldı ve rt-PA akut iskemik inmede “ilk spesifik terapötik ilaç” olarak kabul edildi. O zamandan bu yana başka randomize çalışmalar, meta-analizler ve veri bankalarının analizleriyle iki konu test edildi; etkinlik ve güvenlik.

ETKİNLİK

İlk 3 saatte gelen akut iskemik inme hastalarına yapılan rt-PA tedavisinin etkin olduğu kesin olarak ortaya konulmuştur. NINDS rt-PA çalışması hastalarına diğer randomize çalışmaların hastaları eklenerek elde edilen 2775 olgunun verilerinin analiziyle, tedavi ne kadar erken verilirse etkinliğin o kadar arttığı görülmüştür (2). En fazla yarar, ilk doksan dakikada ilaç verilen hastalarda sağlanmış ve bu yararın (giderek azalmakla birlikte) dörtbuçuk saate kadar devam ettiği gözlenmiştir.

Bir ilacın ya da girişimin ne işe yaradığını daha iyi anlamak için kullanılan farmakokinetik terimlerle ifade edecek olursak, NINDS rt-PA çalışmasında ilaç alan her 100 kişiden 12’si

semptomlarından kurtulmuştur. Buna göre tedavi edilecek hasta sayısı (‘number needed to treat’ anlamında) 8’dir. Bir başka deyişle, bir kişiyi iyileştirmek için 8 kişiyi tedavi etmek yeterlidir. Trombolitik tedavi çalışmalarının çoğunda “etkinlik”ten anlaşılan, hastaları tam iyileştirecek ilaç fonksiyonudur. Randomize kontrollü çalışmaların “tam iyileşme” ya da “tam iyileşmeme” kriterleri göz ardı edilecek olursa ve (hastaların ya da yakınlarının çoğunun razı olacağı) “iyileşme” ölçütü hedef alınır (modifiye Rankin skorunda 1 ya da daha fazla düşüklük sağlanması), bu durumda tedavi edilecek hasta sayısının sadece 3 olacağı hesaplanmıştır (3). Özetleyecek olursak, rt-PA ile her 8 hastadan biri “tam iyileşir”, her 3 hastadan biri de “iyileşir”.

GÜVENLİK

Intravenöz trombolitik tedavi güvenlidir. Yukarıda söz edilen ve her üç hastadan birinde iyi sonuç elde edildiğini ortaya koyan çalışmada, bir kişiye zarar vermek için ise 30 hasta gerektiği belirtilmiştir (3). En çok korkulan yan etki semptomatik intraserebral kanamadır. Semptomatik intraserebral kanamadan, ilk 36 saat içinde ortaya çıkan ve nörolojik bozulmaya yol açan hemorajik transformasyon anlaşılır. Nörolojik bozulma NIHSS skorunda 4 ya da daha fazla artış demektir. Burada iç rahatlatıcı olarak, NINDS rt-PA çalışmasından bu yana birçok çalışmadaki kanama komplikasyon oranının, bu çalışmadaki % 6.4 oranının altında kaldığını belirtmek gerekir. Protokol hatası ne kadar az yapılırsa, kanama riski o kadar düşmektedir (4,5).

Bu etkinlik ve güvenlik özellikleriyle, Avrupa ve Amerika kılavuzları tarafından intravenöz rt-PA, akut iskemik inmede ilk üç saatte (uygun hastada) ilk seçenek olarak önerilmektedir (6,7).

SITS-MOST çalışması, intravenöz trombolitik tedavinin, rutin klinik pratikte (randomize kontrollü çalışmalarda olduğu gibi) güvenli ve etkin olduğunu göstermiştir (8). Çalışmaya katılan deneyimli merkezlerle az deneyimli merkezlerin

sonuçları arasında önemli bir fark bulunamaması ilginç olarak değerlendirilmiştir.

Trombolitik tedavi açısından 2008 yılının en önemli olayı, tedavinin 3 - 4.5 saat arasında da etkin olduğunu gösteren ECASS III çalışmasının sonuçlanmasıdır (9).

Bu çalışmada, bu zaman diliminde gelen akut iskemik inme 821 hasta rt-PA ya da plaseboya randomize edildi. Primer hedef 90 günün sonunda yine tam iyileşme (mRS: 0-1), sekonder hedef ise dört klinik skorun kombine analiziydi. Güvenlik hedefleri ölüm, semptomatik intrakraniyal kanama ve ciddi yan etkiler olarak seçildi. Tedavi grubunda mRS: 0-1 dilimine düşen hastalar %52.4 oranında görülürken, plasebo grubunda bu oran %45.2'de kaldı (OR:1.34; GA:1.02-1.76) ve bu fark anlamlı bulundu (p=0.04). Semptomatik kanama rt-PA grubunda anlamlı derecede yüksekti (%2.4'e karşı %0.2; p=0.008), ancak ölüm oranları arasında fark yoktu (rt-PA grubunda %7.7; plasebo grubunda %8.4; OR:0.90; GA:0.54-1.49; p=0.68). Ciddi yan etkiler açısından da fark görülmedi. Sonuç olarak ECASS III çalışmasında, akut iskemik inme hastaları 3 - 4.5 saat arasında verilen rt-PA'dan yarar gördüler. Semptomatik kanama tedavi grubunda yüksekti ama bu komplikasyon, 3 saatlik çalışmalarda görülenden daha yüksek değildi ve semptomatik kanama mortaliteyi etkilemedi. Dörtbuçuk saate kadar etkinlik gösterildiği halde yazarlar; intravenöz trombolitik tedavide "en önemli belirleyicinin zaman olduğunu ve daha fazla zamanın, daha yavaş davranmayı gerektirmediğini" vurguladılar.

ÜLKEMİZDE DURUM

Türkiye'de intravenöz rt-PA'nın akut iskemik inmede kullanımı için ruhsat 2006 yılında verilmiştir. O zamandan bu yana çok az sayıda rapor ve bildiri dışında, bu ilacın kullanımına ait bir veri sunulmamıştır (10). Bu "yavaşlık" yeni ruhsatlandırma yapılmış bir ülkede (diğer birçok ülkede olduğu gibi) başlangıç aşamasında normal kabul edilebilirdi; ancak, on yıldan daha uzun süredir dünyada kullanılan, endikasyonları ve kontrendikasyonları giderek daha iyi belirlenmiş olan bu tedaviyi uygulayabilme amacıyla, üç yıldır birçok hastanenin daha fazla yapılanma arayışına girmesi ve uygun koşulları sağlama hevesini göstermesi gerekirdi. Zaman faktörü başta olmak üzere bütün zorluklarına rağmen, yararı kesin olarak kanıtlanmış ve onay almış tek tedavi

yönteminin, hak eden hastalardan esirgenmemesi için, bundan sonra daha fazla çaba gösterilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde intravenöz rt-PA kullanımının yaygınlığını, etkinlik ve güvenlik kriterlerine uygunluğunu test etmek amacıyla, Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından bu yıl bir çalışma başlatılmıştır. Çalışma grubunun elektronik posta iletişim ağından ulaşılabildiği kadar, intravenöz rt-PA tedavisi yapan merkezlere, olgu verilerinin toplanması çağrısı yapılmıştır. Trombolitik tedavi yapan ve çalışmaya katılmayı kabul eden merkez sorumlularına, olgu formu ve yönerge gönderilerek; hastaların kaç dakikada hastaneye geldikleri, kaç dakikada tedavinin başlatıldığı, hangi görüntüleme tetkiklerinin kullanıldığı, başlangıç NIHSS skorları, izlem sırasında skor değişiklikleri, kanama komplikasyonu, ölüm, 90 gün sonundaki durum gibi özellikler kaydedilmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın koordinasyonu üstlendiği bu çalışmaya katılan merkezler tabloda gösterilmiştir. Veri toplama süreci halen devam etmekte olan çalışma, "Türkiye Verileri"nin oluşturulmasında ilk adım olarak görülebilir.

Tablo: Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu'nun koordine ettiği "Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi" çalışmasına katılan merkezler ve olgu sayıları. Veri gönderme süreci devam etmektedir. Ruhsatlandırmadaki protokole uygun şekilde tedavi yapan ve çalışmaya katılmak isteyen merkezler, kursad.kutluk@deu.edu.tr adresinden veri formu ve yönerge isteğinde bulunabilirler.

İL	Merkez	Olgu
Izmir	Dokuz Eylül Üniversitesi	52
Adana	Başkent Üniversitesi	33
Ankara	Hacettepe Üniversitesini	32
Edirne	Trakya Üniversitesini	31
Istanbul	Istanbul Tıp Fakültesi	23
İzmir	Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	23
Istanbul	Marmara Üniversitesini	19
İzmir	Ege Üniversitesi	18
Istanbul	Acıbadem Üniversitesi	17
Eskişehir	Osman Gazi Üniversitesi	16
Sivas	Cumhuriyet Üniversitesi	15
Samsun	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	12
Ankara	Ankara Tıp Fakültesi	8
Ankara	Gazi Üniversitesi	7
Istanbul	Şişli Etfal Hastanesi	6
Istanbul	Kadıköy Florence Nightingale	6
Trabzon	Karadeniz Teknik Üniversitesi	5
Antalya	Akdeniz Üniversitesi	4
Kırıkkale	Kırıkkale Üniversitesi	3
Istanbul	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2
Kahramanmaraş	Sütçü İmam Üniversitesi	2
Istanbul	Yeditepe Üniversitesi	2
Ankara	Ankara MESA Hastanesi	2
İğdır	Devlet Hastanesi	2
Istanbul	Göztepe Medikal Park	1
	Toplam	341

SONUÇ

Bir nöroloji uzmanı, akut iskemik inme hastasına intravenöz trombolitik tedavi yapmak için elinden gelen çabayı göstermek zorundadır; çünkü başka seçeneği yoktur. Seçenek "bolluğu" donanımlı merkezlerde çalışan deneyimli uzmanların sahip olduğu bir şanstır ve böyle merkezlerde intraarteriyel tromboliz, intravenöz ve intraarteriyel tromboliz kombinasyonu, mekanik trombektomi gibi girişimler yapılabilir.

İntravenöz trombolitik tedavi; 24 saat nöroloji uzmanı bulunan, beyin tomografisi ve laboratuvarı çalışan, yataklı servisi olan ve yoğun bakım koşullarının sağlanabildiği merkezlerde yapılır. Bunlar minimum koşullardır. Hastane içi planlamaların yapılması, inme ünitelerinin açılması, acil servis hekimleriyle işbirliği, inme ekiplerinin kurulması, ideal organizasyonlardır; ancak, minimum koşulların sağlandığı merkezlerde de, yakın gözlemin sağlandığı bir ya da birkaç servis yatağının bu tedavi için ayrılması başlangıçta yeterli olabilir. Tedavinin zor ve teknik bir eğitimi yoktur. Baştan sona birkaç kez tromboliz sürecini izlemek, öğrenmek için yeterlidir.

Bu tedaviyi uygulamak için belki de en önemli koşul, sorumluluk farkındalığıdır. Kısa bir süre sonra, minimum olanaklara sahip olduğu halde rt-PA tedavisi yapmayan hekimlerin, sayıları giderek artan "üç saat içinde gelmek gerekiyormuş, işte geldik" diyen hasta yakınlarına neden ilacı vermediklerini çok iyi anlatmaları ve hatta hasta ya da yakınından tedavi edilmemeyi kabul ettiğine ve durumu anladığına ilişkin onam formu almaları gerekecektir. İntravenöz trombolitik tedavi yapmamanın getireceği zorluklar, yakın gelecekte tedavinin kendi zorluklardan daha fazla olacaktır (11).

*Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu:

Erdem Yaka, Vesile Öztürk, Kürşad Kutluk (Dokuz Eylül Üniversitesi), Semih Giray (Adana Başkent Üniversitesi), M. Akif Topçuoğlu, Turgay Dalkara (Hacettepe Üniversitesi), Kemal Balcı, Talip Asil, Ufuk Utku (Trakya Üniversitesi), Nilüfer Yeşilot, Oğuzhan Çoban (İstanbul Üniversitesi), Baykal Yıldız, Tolga Özdemirkıran, Mehmet Çelebisoy (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi), İpek Midi, Nazire Afşar, Sevinç Aktan (Marmara Üniversitesi), Hadiye Şirin, Ayşe Kocaman, Emre Kumral (Ege Üniversitesi), Yasemin Akgün, Dilaver Kaya (Acıbadem Üniversitesi), Özcan Özdemir, Nevzat Uzuner, Gazi Özdemir

(Osman Gazi Üniversitesi), Kamil Topalkara, İbrahim Terlemez, Suat Topaktaş (Cumhuriyet Üniversitesi), Levent Güngör, Musa Kazım Onar (Ondokuz Mayıs Üniversitesi), Canan Togay Işıkkay (Ankara Üniversitesi), Belgin Koçer, Bijen Nazliel (Gazi Üniversitesi), Dilek Necioğlu, Hulki Forta (Şişli Etfal Hastanesi), Göksel Bakaç (Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi), Zekeriya Alioğlu (Karadeniz Teknik Üniversitesi), Ali Ünal, Babür Dora (Akdeniz Üniversitesi), Ali Kemal Erdemoğlu (Kırıkkale Üniversitesi), Birsen İnce (İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi), Mustafa Gökçe (Sütçü İmam Üniversitesi), Beyza Çitçi, Canan Aykut Bingöl (Yeditepe Üniversitesi), Murat Sümer, Zülküf Önal (Ankara MESA Hastanesi), Gülçin Benbir (İğdır Devlet Hastanesi), Betül Yalçiner (Göztepe Medikal Park)

KAYNAKLAR

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 1995;333:1581-1587
2. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet. 2004;363:768-774.
3. Saver JL. Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and application to thrombolytic therapy for acute stroke. Arch Neurol. 2004;61(7):1066-1070.
4. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. Stroke. 2003;34:2847-2850.
5. Marti-Fabregas J, Bravo Y, Cocho D et al. Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials. Cerebrovasc Dis. 2007;23(2-3):85-90.
6. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457-507.
7. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. Stroke. 2007;38:1655-1711.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet. 2007;369(9558):275-282.
9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359(13):1317-1329.
10. Öztürk V, Yaka E, Uğurel B, Poyraz T, Men S, Kutluk K. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. Journal of Neurological Sciences (Turkish). 2008;25(2):75-83.
11. Michael I Weintraub. Thrombolysis (Tissue Plasminogen Activator) in stroke. A medicolegal quagmire. Stroke. 2006;37:1917-1922.