

REVIEW

DERLEME

ÖZEL İSKEMİK İNME TEDAVİSİ:

TÜRK BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERNEĞİ İNME TANI VE TEDAVİ KILAVUZU – 2015

**Atilla Özcan ÖZDEMİR¹, Erdem YAKA², Reha TOLUN³, Semih GİRAY⁴, Levent GÜNGÖR⁵,
Kürşad KUTLUK², Nevzat UZUNER¹**

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR

³Memorial Hizmet Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

⁵Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

ÖZET

Bu bölümde, akut inme tedavisinde güncel gelişmelere paralel olarak iv trombolitik tedavi yanı sıra, hızla gelişen intraarteriyel (ia) tedaviler ve girişimsel tedaviler ile son gelişmeler kanıt dayalı olarak güncellenmiş ve özet halinde sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, intravenöz tedavi, intraarteriyel tedavi, girişimsel tedavi.

SPECIFIC MANAGEMENT OF ISCHEMIC STROKE:

GUIDELINES OF TURKISH SOCIETY OF CEREBROVASCULAR DISEASES – 2015

ABSTRACT

In this section, in parallel with the recent developments in acute stroke treatment, latest developments including rapidly developing intraarterial (ia) treatments and interventional treatments as well as iv thrombolytic treatment were updated and presented based on recent evidences.

Key Words: Ischemic stroke, intravenous treatment, intraarterial treatment, interventional treatment.

İntravenöz trombolitik tedavi

İskemik inme hastalarının tedavisinde intravenöz trombolizin yararı kanıtlanmıştır. Alteplaz (rtPA) inme tedavisinde 1990'lı yıllardan beri kullanılmaktadır.^{1,2} Akut iskemik inme tedavisindeki birinci hedef perfüzyonun tekrar sağlanması; böylece nörolojik bozulmanın, uzun süreli işgörmezliğin ve inmeye bağlı mortalitenin azaltılmasıdır.³

1995 yılında yayınlanan 624 hastanın katıldığı plasebo kontrollü NINDS rtPA İnme Çalışmasında inme geçiren hastalara ilk 3 saat içerisinde 0,9 mg/kg dozda intravenöz rtPA uygulanmıştır. Çalışmada genel işgörmezlik (%40'a %28), genel sonuçlar (%43'e %32), günlük yaşam aktiviteleri (%53'e %38) ve nörolojik defisitlerde (%34'e %20) çok iyi sonuçlar elde edilmiş ve yararların 1 yıl sonra da devam ettiği gözlenmiştir.^{1,2}

İnmeden sonra rtPA uygulama zamanı kısaltıkça sonuç iyileşmektedir; 3 saatlik aralıkta bile tedavinin inmeden sonraki 0-90 dakika içerisinde uygulanması, daha geç uygulamalardan anlamlı derecede iyi sonuç sağlamaktadır.¹⁻³

İntravenöz rtPA uygulamasındaki en büyük risk semptomatik intrakraniyal kanamadır. NINDS rtPA İnme Çalışmasında, rtPA ve plasebo alan hastalarda intrakraniyal kanama oranları %6,4 ve %0,6 olarak bulunmakla birlikte 3. ay ve 1. yıldaki mortalite benzer bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalarda kanama riskinin tedavi protokolüne uyumsuzlukla arttığı saptanmıştır.¹ SITS-MOST çalışmasında nörolojik kötüleşmeyle seyreden semptomatik intrakraniyal kanama oranı %7,3 olarak bulunmuştur. Klinik ortamda yapılan çalışmalarda da bu oranın %7'nin altında olduğu saptanmıştır.³ Nadir görülmekle birlikte işlem; sistemik kanama, birkaç gün öncesinde akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda miyokard rüptürü, anafilaksi ve anjiyoödem riski de taşımaktadır.¹ Hastaların kan basıncı 185/110 mmHg'nin altında olmalı ve trombolizden sonraki 24 saat de dahil olmak üzere sürekli kontrol altında tutulmalıdır. rtPA kullanımından sonra intraserebral kanama riskini artıran faktörler arasında yüksek kan glukozu, diyabet öyküsü, başlangıçtaki semptom şiddeti, ileri yaş, tedaviye kadar geçen sürenin uzunluğu, ASA (asetil salisilik asit) kullanımı, konjestif kalp yetersizliği öyküsü, düşük plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesi de yer almaktadır. Ancak bunların hiçbiri rtPA

uygulanmasının etkisini ortadan kaldırmaz.²

Dünya çapında 11.865 hastayla gerçekleştirilen SITS-ISTR (İnmede Güvenli Tromboliz Uygulaması -Uluslararası İnme Tromboliz Kaydı) çalışmasında tedavinin ilk 3 saatte uygulanmasının güvenlilik açısından olumlu sonuçları doğrulanmıştır.¹

İnmeden 3-4,5 saat geçtikten sonra rtPA uygulanan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilse de 12 çalışmanın metaanalizi trombolizin 3 saat içinde yapılmasını destekleyen sonuçlar sağlamıştır; bu analizde trombolizin tüm yaştaki hastalarda yararlı olduğu da görülmüştür.^{1,2} Yapılan metaanalizler sonucunda trombolizin ilk 4,5 saat içinde yapılmasının yararlı olduğu görülmüştür.⁵ Ancak 3-4,5 saat arasındaki tromboliz ilk 3 saatteki uygulama kadar iyi sonuç vermemektedir.³ 4,5 saatten sonraki uygulamalarla iyi sonuç sağlama oranının düşük, mortalitenin ise yüksek olduğu görülmüştür.³

Yeni iskemik inme kanıtları olan ve nöbet geçiren hastalarda, trombolizin yarar sağladığı gösterilmiştir.²

İntravenöz rtPA hastanede tercihen inme ünitesinde eğitimli ekip tarafından, nöroradyolojik görüntüleme ile takip yapılabilecek koşullarda uygulanmalıdır.⁴

Tenekteplaz, reteplaz, dezmotiplaz, ürokinaz ve diğer trombolitik ilaçlarla defibrinojen ilaçların inme tedavisinde kullanımının yararlılığı kesinleşmemiştir.¹

Semptom başlangıcından itibaren en fazla 3 saat geçmiş olan iskemik inme hastalarında rtPA uygulama kriterleri¹

- Ölçülebilir nörolojik defisite neden olan iskemik inme tanısı
- Semptomların tedavi başlangıcından en fazla 3 saat önce başlamış olması
- Yaş ≥18

rtPA dışlama kriterleri¹

- Önceki 3 ay içinde önemli kafa travması veya inme geçirme
- Subaraknoid kanama semptomları
- Önceki 7 gün içerisinde arter ponksiyonu
- İntrakraniyal kanama öyküsü
- İntrakraniyal neoplazma, arteriyovenöz malformasyon veya anevrizma
- Kısa süre önce geçirilmiş intrakraniyal veya intraspinal cerrahi

- Kan basıncı yüksekliği (SKB >185 mmHg veya DKB >110 mmHg)
- Aktif iç kanama
- Akut kanama diyatezi (aşağıdakiler dahil)
 - Trombosit sayısı <100.000/mm³
 - Son 48 saat içerisinde anormal aPTT yükselmesiyle (üst sınırın üstünde) sonuçlanan heparin kullanımı
 - Antikoagülan kullanımı - INR>1,3 veya PT>15 sn
 - Laboratuvar testlerinde (aPTT, INR, trombosit sayısı, ECT; TT veya faktör Xa aktivite testleri gibi) yükselmeye neden olan direkt trombin inhibitörü veya direkt faktör Xa inhibitörü kullanımı
- Kan glukoz konsantrasyonu <50 mg/dL
- BT'de multilobar infarktüs varlığı (hipodansite >1/3 serebral hemisfer)

Göreceli uygulamama kriterleri (risk-yarar oranı değerlendirilmeli)¹

- Minör veya hızla ilerleyen inme semptomları
- Gebelik
- Postiktal rezidüel nörolojik bozulmayla başlayan nöbet
- Önceki 14 gün içerisinde geçirilmiş majör cerrahi girişim veya ciddi travma
- Önceki 21 gün içerisinde geçirilmiş gastrointestinal veya üriner sistem kanaması
- Önceki 3 ay içerisinde geçirilmiş akut miyokard infarktüsü

3-4,5 saat aralığında olan iskemik inme hastaları için ek göreceli uygulamama kriterleri

- Yaş >80
- Şiddetli inme (NIHSS>25)
- Oral antikoagülan kullanımı (INR dikkate alınmaksızın)
- Diyabet ve geçirilmiş iskemik inme öyküsü (birlikte)

Öneriler

1. İskemik inme başlangıcı 3 saati geçmemiş hastalarda intravenöz rtPA (0,9 mg/kg, maksimum doz 90 mg) uygulaması önerilir. Tedaviye mümkün olduğunca kısa süre içerisinde başlanmalıdır.

2. İskemik inme başlangıcı 3-4,5 saat olan hastalarda intravenöz rtPA (0,9 mg/kg, maksimum doz 90 mg) uygulaması yararlıdır; ek göreceli uygulamama kriterleri dikkate alınarak uygulanabilir.
3. İskemik inme geçireli 4,5 saatten uzun süre geçmiş hastalara intravenöz rtPA yapılması önerilmez.
4. İntravenöz rtPA kan basıncı 185/110 mmHg'nin altına güvenle düşürülen hastalara da uygulanabilir.
5. İnme başlangıcında nöbet geçiren hastalarda kanıtlar rezidüel bozuklukların postiktal fenomene değil inmeye bağlı olduğunu gösteriyorsa intravenöz rtPA uygulanabilir.
6. Hafif inme defisitleri, hızla gelişen inme semptomları, son 3 ay içerisinde geçirilmiş majör cerrahisi öyküsü olan ve kısa süre önce miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastalarda intravenöz rtPA yarar-risk dengesi gözetilerek uygulanabilir.
7. Fibrinolitik tedavi alan hastalarda kanama komplikasyonları ve anjiyoödem gibi acil durumlara hazırlıklı olunmalıdır.
8. Direkt trombin inhibitörleri ve direkt Faktör Xa inhibitörleri kullanan hastalarda intravenöz rtPA zararlı olabilir; aPTT, INR, trombosit sayısı, ECT; TT ve uygun direkt faktör Xa aktivite testlerinin normal olması veya hastanın son bir gündür bu ilaçları almamış olması gereklidir.
9. Tenekteplaz, reteplaz, dezmoteplaz, ürokinaz ve diğer trombolitik ilaçlarla defibrinojen ilaçların inme tedavisinde kullanımı, yararlılıkları kesinleştirilene kadar önerilmez.
10. İnme tedavisinde intravenöz streptokinaz uygulaması önerilmez.

Sonotromboliz

Trombolizin ultrasonla kolaylaştırılması akut serebral arter tıkanmalarında uygulanabilen bir yöntemdir. Doppler veya B-mod/renk dupleks akım probunun aktif şekilde tıkanıklığa yönlendirilmesiyle, düşük frekanslı ultrason dalgalarının odaklanmaksızın uygulanmasıyla ve kateter aracılığıyla intraarteriyel veya pıhtı içi uygulama şekillerinde gerçekleştirilebilir. CLOTBUST çalışmasında sonotrombolizle sadece trombolizden anlamlı derecede iyi sonuçlar ve benzer kanama oranları elde edilmesine karşın,

tanı aralığından düşük frekansların kanama oranlarını artırdığı bilinmektedir.¹

Öneri

1. Akut inme hastalarının tedavisinde sonotrombolizin etkinliği henüz tam olarak bilinmemektedir.

Endovasküler Girişimsel Tedavi

İskemik inmede uygulanabilen endovasküler tedavi seçenekleri arasında intraarteriyel tromboliz; Merci (Serebral iskemide mekanik emboli tahliyesi), Penumbra, Solitaire Akım Restorasyon Cihazı ve Trevo Retrieval ile mekanik rekanalizasyon uygulamaları ve akut anjiyoplastiyle stent takılması yer almaktadır.¹

Intraarteriyel trombolitik tedavi

Intraarteriyel tromboliz, rekanalizasyon oranlarını güvenle artırmak amacıyla düşük dozda trombolitiğin trombüs içine veya yakınına lokal infüzyonu şeklinde uygulanır.³ Henüz intraarteriyel uygulama için onaylanmış bir trombolitik bulunmamaktadır.¹

Intraarteriyel tedavinin büyük trombüslerin rekanalizasyonunda daha etkili olabileceğinin düşünülmesine karşın, intraarteriyel uygulamaya başlayana kadar zaman kaybedilmesi ve perfüzyonun gecikmesi, sedasyon yapılmasının gerekmesi ve tedavi komplikasyonları tedavinin sorgulanmasıyla sonuçlanmaktadır.^{1,3} Henüz intraarteriyel tedavi ile intravenöz rtPA uygulamasını karşılaştıran yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle sistemik kanama riski gibi nedenlerle intravenöz rtPA uygulanamayan hastalarda tercih edilmektedir. Klinik sonuç intravenöz rtPA uygulamasında olduğu gibi uygulama zamanına bağlıdır.¹

Intravenöz trombolizle birlikte intraarteriyel uygulama, majör arter tıkanmalarında daha hızlı rekanalizasyon sağlanmasını amaçlamaktadır. Bu yöntemde intravenöz trombolize başlanan hastaya, anjiyografi koşulları hızla hazırlanarak intraarteriyel tedavi başlanması planlanır. Bu yöntemin en yararlı olduğu hasta grubunun tek başına intravenöz rtPA'nın başarısızlık riskinin yüksek olduğu distal karotis interna, MCA veya baziler arter gibi proksimal intrakraniyal arter tıkanmaları olan hastalar olduğu belirtilmektedir.

Tam doz rtPA ardından işgörmezliğe neden olan nörolojik defisiti devam eden hastalarda intraarteriyel tromboliz (reteplaz, alteplaz, ürokinaz) uygulamasıyla reperfüzyon oranı %72,5, iyi sonuçlar (taburculuk) %55 olarak bulunmuştur.¹

Mekanik pıhtı tedavisi

Mekanik trombektomi, farmakolojik tromboliz ile birlikte veya tek başına uygulanabilir. Mekanik pıhtı tedavisi; trombüsün parçalanması, çıkartılması ve trombolitik penetrasyonunun artırılması şekillerinde uygulanabilir. Farklı cihazlarla; trombüsün kavranarak çıkartılması, aspire edilmesi veya stentle damar arasına sıkıştırdıktan sonra çıkartılması yöntemleri kullanılmaktadır.

Akut intrakraniyal anjiyoplasti ve stent takılması

Acil anjiyoplasti ve stent, tromboliz ve mekanik trombektomiyle birlikte veya tek başına uygulanabilmektedir.

Ekstrakraniyal anjiyoplasti ve stent uygulaması, genelde profilaktik olarak uygulanmakla birlikte inmenin ekstrakraniyal karotis veya vertebral arter tıkanmasına bağlı olduğu veya intrakraniyal tıkanıklığa ulaşmak için ekstrakraniyal darlığın aşılmasının gerektiği durumlarda acil tedavi olarak da yapılabilmektedir.¹

Revaskülarizasyon değerlendirilmesi

Serebral reperfüzyon uygulamalarının anjiyografik sonuçları, TIBI sisteminde; 0 (tam tıkanıklık) ile 3 (tam reperfüzyon) arasında değerlendirilmektedir. Ancak bu sistemle tıkanıklığın yeri ve kollateral dolaşım değerlendirilememektedir. Qureshi evreleme sistemi, arter tıkanıklıklarının yerini anjiyografik olarak 0 (olası en iyi skor) ile 5 (olası en kötü skor) arasında değerlendirmektedir. AOL (Arter tıkaçıcı lezyon) ve TICI skorları primer arter tıkanıklığının rekanalizasyonunu ve distal vasküler yatağın global reperfüzyonunu değerlendirmektedir. AOL skoru 0 (rekanalizasyon olmaması) ile 3 (tam rekanalizasyon), TICI skoru ise 0 (reperfüzyon olmaması) ile 3 (tam reperfüzyon) arasında

değişmektedir. Diğer çalışmalarda rekanalizasyondan sonra tekrar tıkanma ve endovasküler tedaviden 24 saat sonraki tıkanıklık (subakut durum) değerlendirilmiştir.¹

Öneriler

1. İntraarteriyel tromboliz MCA tıkanıklığı nedeniyle 6 saatten kısa süre önce majör iskemik inme geçiren ve intravenöz rtPA yapılamayan dikkatle seçilmiş hasta grubu için uygundur. Bu tedavi uzmanlaşmış ve deneyimli inme merkezlerinde gerçekleştirilmeli ve sonuçlar izlenmelidir.
2. İntraarteriyel tromboliz mümkün olan en kısa süre içerisinde başlatılmalıdır.
3. Mekanik trombektomi genel olarak önerilmeyen bir yöntemdir; sadece intravenöz rtPA yapılamayan dikkatle seçilmiş hasta grubunda uygulanabilir.
4. Acil intrakraniyal anjiyoplasti ve stent uygulamasının yararlılığı net değildir, klinik çalışmalarda araştırılmaları gereklidir.
5. Acil ekstrakraniyal (karotis arter ve vertebral arter) anjiyoplasti ve stent uygulamasının yararlılığı net değildir, klinik çalışmalarda araştırılmaları gereklidir.

Antiagregan İlaçlar

Akut inme tedavisindeki ikinci hedef, serebrovasküler olayların erken dönemli rekürensini engellenmesidir ve antiagregan ilaçlar bu amaçla kullanılır.³

Oral antiagregan ilaçlar

En çok araştırılan antiagregan ilaç asetil salisilik asittir (ASA). İki büyük çalışmanın birleştirilmiş sonuçları inmeden sonraki 48 saat içerisinde başlanan ASA tedavisinin ölüm ve işgörmelikle anlamlı bir azalma sağladığını; kanamada hafif bir artış oluştuğunu göstermiştir.^{1,2} Etkinin reküren olayların engellenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.¹ Optimum ASA başlangıç dozunun saptanması amacıyla 160 ve 326 mg dozlar araştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir.³ Kanama komplikasyonlarının azaltılması için akut tedaviden sonraki ilk 1-2 hafta içerisinde doz düşürülebilir (sekonder koruma amaçlı kullanım).³ Diğer antitrombositer ilaçlarla ve

antitrombositerlerin erken dönemde (ilk 24 saat) kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlıdır.¹

Öneriler

1. Hastaların çoğunda ilk 48 saat içerisinde oral ASA uygulamasına başlanması önerilir (doz: 160-325 mg).
2. ASA tedavisine intravenöz fibrinolizden sonraki 24 saat içinde başlanması önerilmez.
3. ASA spesifik iskemik inme tedavisinin yerine kullanılmaz.
4. ASA dışındaki oral antitrombositerlerin akut iskemik inmedeki yararlılığı bilinmemektedir, önerilmez.
5. İntravenöz glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanımı önerilmez.

Antikoagülan ilaçlar

Antikoagülan ilaçlar da, antiagreganlar gibi akut inme tedavisinde serebrovasküler olayların erken dönemli rekürensini engellenmesi amacıyla kullanılırlar.³ İntravenöz antikoagülanlar acil inme tedavisinde nörolojik bozulmanın durdurulması, erken reküren embolinin engellenmesi ve nörolojik sonuçların iyileştirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmışlardır.¹ Ancak sonuçların olumlu bulunmaması, komplikasyonların yararı gölgelemesi nedeniyle giderek daha az kullanılmaktadırlar.^{1,2} Antikoagülanlar günümüzde atriyal fibrilasyonu olan ve inme geçiren hastalarda da dahil olmak üzere erken reküren kardiyembolik inmenin tekrarlamasını engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Embolik inme geçiren ve tedavi edilmeyen hastalarda erken reküren emboli oranının %8 ile %12 olduğu saptanmıştır. İnmeden sonra antikoagülan uygulanan çalışmalarda bu oranların daha düşük olduğu görülmüştür (gün başına %0,3-0,5).¹

Parenteral antikoagülasyonla ASA uygulamasının karşılaştırıldığı derlemede ASA'nın daha iyi sonuç verdiği ve daha düşük majör ekstrakraniyal kanama ve mortalite sağladığı gösterilmiştir.³

IST çalışmasında inmeden sonraki 48 saat içerisinde 5000 veya 25.000 U subkutan standart heparin uygulanmış ve erken reküren inme riski azalsa da kanama komplikasyonlarında görülen artış yarar-risk oranının olumsuz olarak

değerlendirilmesiyle sonuçlanmıştır. Bu durum atriyal fibrilasyonu olan hastalar için de geçerli olmuştur. Diğer çalışmalarda da genellikle benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) ve danaparoid ile yapılan çalışmalar genelde olumsuz sonuç vermiştir. DMAH çalışmalarının çoğunda erken kanama riski artmış ve yararı gölgelemiştir. İntravenöz danaparoid ile yapılan çalışmada klinik yarar saptanmamış ve semptomatik kanama riskinin artması nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Yarar sağladığı belirtilen tek hasta grubu büyük arter aterosklerozuna bağlı inme geçiren hastalardır. Ancak DMAH'larla yapılan çalışmalarda bu hasta grubunda da yarar gösterilememiştir. DMAH'lar iskemik inmeden sonra venöz tromboembolinin engellenmesinde etkili bulunmuştur.¹

Antiagregan ve antikoagülan ilaçlar intravenöz rtPA uygulamasından sonraki ilk 24 saat içinde kullanılmazlar.

Öneriler

1. Akut iskemik inme hastalarında tedavi amacıyla acil antikoagülasyon yapılması önerilmez.
2. İntravenöz rtPA yapılan hastalarda 24 saat süreyle antiagregan tedavi yapılması önerilmez.

KAYNAKLAR

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, 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. 2013; 44(3): 870-947.
2. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 2008; 25: 457-507.
3. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2)(Suppl): e601S-e636S.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 68. Stroke: diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). 2008.
5. Anderson D, Larson D, Bluhm J, Charipar R, Fiscus L, Hanson M, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke. Updated July 2012.
6. SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 108. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline. 2008.
7. Stroke Foundation of New Zealand. New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010.