

Akut inme tedavisinde intravenöz trombolitik tedavi: Sorunlar ve çözümler (Bölüm 2)

M. Akif Topçuoğlu^{1*}, E. Murat Arsava¹, A. Özcan Özdemir², Erdem Gürkaş³, Dilek Necioğlu Örken⁴, Şeref Nur Öztürk⁵

¹*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara*

²*Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir*

³*Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara*

⁴*Istanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul*

⁵*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya*

Yazarlar:

M. Akif Topçuoğlu, Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

E. Murat Arsava, Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

A. Özcan Özdemir, Prof. Dr. Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Erdem Gürkaş, Doç. Dr. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara

Dilek Necioğlu Örken, Doç. Dr. İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Şeref Nur Öztürk, Prof. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

***YAZIŞMA ADRESİ:** Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, mat@hacettepe.edu.tr

Özet:

Akut iskemik inme tedavisinin ana elementlerinin başında gelen intravenöz doku plazminojen aktivatörü (tPA) kullanımının yeterince yaygınlaşamamasının en önemli nedenlerinden biri sık karşılaşılan birçok soruya yeterince yanıt veril(e)memiş olmasıdır. Bu derlemede akut inmede IV tPA tedavisi ile ilgili olarak meslektaşlarımızdan toplanan, daha çok uygulamada önemi olan sistemik soru ve sorunlar ile tedavinin komplikasyonlarına dair, sorulara güncel literatür temelinde yanıt verilmiş ve net tavsiyelerde bulunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Strok, trombektomi, kontrendikasyon, kaçınma, serebral kanama

Intravenous thrombolytic therapy in acute stroke: Problems and solutions (Part 2)

Summary

Albeit intravenous tissue plasminogen activator (tPA) is one of the key elements of acute ischemic stroke management, its use has not become widespread as it should be. One of the major reasons for this apparent under-utilization is being left unanswered of many frequently asked questions about its use. In this part of the review, the questions about systemic non-neurological conditions affecting clinical decision making and management of tPA-related complications, collected from the neurologists practicing in Turkey, were answered on the basis of current literature, and clear recommendations were provided.

Key words: Stroke, Thrombectomy, Contraindication, Avoidance, Cerebral hemorrhage

Giriş

Akut inme klinik pratiğinde IV tPA kullanımının yaygınlaşmamasında rolü olan faktörlerden biri kuşkusuz tedavinin göreceli olarak sık karşılaşılan özel durumlarda nasıl uygulanacağına dair sorulardır. Ülkemizde çalışan meslektaşlarımızın yönelttiği bu kapsamdaki sorulara ilgili güncel literatür verileri ile açıklama getirilen ve pratik için net öneriler konulan bu derlemenin okumakta olduğunuz ikinci kısmında sistemik tPA uygulamalarında klinik karar verme süreçlerinde yer alabilen sistemik sorun ve problemler ile tPA ile ilişkili bazı komplikasyonlara yaklaşım ele alınmaktadır.

Soru: İntravenöz trombolitik tedavi seksen yaş üzerindeki hastalarda uygulanabilir mi?

Cevap: Evet, IV tPA kullanımı için yaş dışındaki dışlama kriterlerini taşımayan seksen yaş üstü hastalarda tedavi uygulanabilir. Yaşı ileri olanlarda akut iskemik inme için IV tPA kullanımı ile semptomatik intraserebral kanama riski genç yaştakilerle kıyaslandığında daha yüksek olmasına rağmen ilacın klinik sonuçlara olan olumlu etkisi azalmaz.¹ Yani, fayda/zarar oranı gençlerden daha düşük olsa da yaşlılarda IV tPA son kertede yararlıdır ve uygulanmalıdır. IV tPA için bilimsel verilere dayanan ve her durumda uygulanabilecek bir yaş limiti bulunmamaktadır.

NINDS tPA çalışmasında ve AHA [“American Heart Association”] kılavuzunda IV tPA’nın 18 yaş ve üzerindeki tüm erişkinlerde uygulanabileceği belirtilmiştir, ve ileri yaş bir dışlama (NINDS çalışmasında olguların %11’i 80 yaş üzerindedir) veya kontrendikasyon kriteri olarak konulmamıştır.¹⁻³ Ama ülkemizde yürürlükte olan da dâhil birçok prospektüste uygulama için yaş üst sınırı belirtilmiş durumdadır.⁴ Örneğin Türkiye kullanım talimatında “Actilyse® yaşlı hastalarda, her hasta bireye göre dikkatle irdelenerek kullanılmalıdır. Actilyse®, 80 yaşın üzerindeki hastalarda ani inmenin tedavisi için kullanılmaz” ifadesi yazılıdır. Ülkemizde ortalama yaşam süresi ve inme geçiren hastaların ortalama yaşı düşünüldüğünde yaş sınırlamasının birçok hastanın bu yararlı tedaviden mahrum bırakılması sonucunu doğuracağı ön görülebilir.

Bu yanlış kavrayışın kaynağının ECASS-III⁵ yanı sıra bazı gözlemsel çalışmalar ve uzman görüşleri olduğu söylenebilir. Örneğin çok sayıda gözlemsel çalışmadan derlenen 3178 olgunun meta-analizinde, yaşlılarda (>80) tPA sonrası ölüm riskinin 80 yaşından genç olanlara göre 2,8 kat arttığı ve iyi klinik sonuç oranının %50 kadar azaldığı görülmüştür. Bu analizde yaş artışıyla semptomatik intraserebral kanama artışı belirlemekle birlikte anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır [OR -Odds oranı=-1,31 (%95 Güven Aralığı-GA: 0,93-1,84)].⁶ Ek olarak, ileri yaşın tPA ile ilişkili kanama için risk faktörü olduğu başka çalışmalarda ortaya konulmuştur, ve yaşlılık tPA sonrası kanama riskini öngörmeyi amaç edinen ölçeklerin hemen tamamında yer almıştır.⁷ Bu verinin tam tersine, daha fazla sayıda gözlemsel ve tüm randomize çalışmalar yaş limitini desteklemeyen bulgular göstermiştir. VISTA ve SITS veri tabanlarında yer alan 80 yaş üzerindeki 3472 (yaklaşık %12) olgunun kombine analizinde tPA’nın yararının 80 yaş üzerinde (iyi prognoz oddsu 1,4) altındakilerle (iyi prognoz oddsu 1,6) eşdeğer olduğu ortaya çıkmıştır.⁸ Dahası, randomize kontrollü çalışmalarda 80 yaş üzerinde tPA’nın plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha yararlı olduğu görünmektedir. IST-3 içinde yer alan 1617 ileri yaş (>80) olgu çalışma popülasyonunun %53’ünü oluşturmuştur ve bu olguların ilk 3 saat içinde tPA yanıtları gençlerden daha yüksektir⁹. “The Stroke Thrombolysis Trialists’ Collaborative Group” (STTCG)’un 9 randomize çalışmanın 6756 hastasını derlediği çalışmasında 80 yaş üzerinde tPA alan 879 olguda mükemmel sonuç (modifiye Rankin skoru-mRS, 0 veya 1) %17,6 iken kontrol grubunda (850 olgu) %13,2’de kalmıştır. Yani, bu yaş grubunda tPA ile çok iyi

sonuç alma ihtimali 1,56 kat artmaktadır. Aynı çalışmada 80 yaş altında bu artış daha düşük olup 1,25 kattır. Ancak genç yaşlarda iyi sonuç hem tPA (%39,4) hem de kontrol (%33,9) grubunda yaşlı hastalardan daha yüksek seviyededir.¹⁰ Benzer durum sağ kalım analizi için de aynen geçerlidir. İleri yaş sağ kalımla ters orantılı olsa da tPA ile gerçekleşen sağ kalım avantajı yaşa bağımlı değildir ve yaşlılarda da aynı şekilde izlenir.¹

Soru: Kan basıncı yüksek olan hastalarda IV tPA uygulaması nasıl yapılmalıdır?

Cevap: AHA rehberinde tedavi öncesi iki ölçümde sistolik kan basıncı (SKB) 185 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı (DKB) 110 mmHg üzerinde oluşu akut iskemik inme hastalarında IV tPA kullanımı için kontrendikasyondur.³ FDA ise bu konuda sayı zikretmemiş ve “mevcut ağır kontrolsüz kan basıncı yüksekliği” ifadesini tercih etmiştir.¹¹ Ülkemizdeki Actilyse® kullanım talimatında benzer şekilde “Kontrol altında olmayan, şiddetli yüksek kan basıncı” ifadesi yer almaktadır.⁴ Ayrıca kontrendikasyonlar arasında “Küçük kan basıncının 110 mmHg’den büyük olması ya da kan basıncını bu sınırlara düşürmek için yoğun tedavi (damar içinden uygulanan ilaçlar ile) gerekliliği” ifadesi yer almaktadır. Ancak sistolik kan basıncına dair bir ifade yoktur.⁴ Kan basıncı limiti kriteri gündelik yaşamda IV tPA verilmemesinin en sık (yaklaşık %50) sebebidir.¹

Hastanın geliş / kabul SKB veya DKB yüksekliği piyasaya sürülüş sonrası derlenen “Safe Implementation of Treatments in Stroke” (SITS)¹² ve “Get With The Guidelines-Stroke” (GTWG)¹³ geniş Faz-IV hasta serilerinde IV tPA sonrası semptomatik kanama için bir risk faktör olarak belirlenmiştir. Dahası kan basıncı değeri yüksekliği ile kanama riski artışı “doğru orantı” göstermektedir. Bu riskin azaltılması veya önlenmesi için kan basıncının tedaviye başlamadan önce 185/110 mmHg seviyesinin altına indirilmesi ve tedavi sonrasında 24 saat boyunca 180/105 mmHg altında tutulması önerilmektedir.^{1,3,4}

Akut iskemik inmede tedavi penceresi içinde kan basıncının düşürülmesi mevcut penumbral dokunun kaderini otoregülasyonun bozuk olması temelinde olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle kan basıncının agresif düşürülmesi bazı özel durumlar haricinde tavsiye edilmez. NINDS çalışmasının erken post-hoc analizlerinden birinde bu konu ele alınmış olup SKB’ninin her 10-mmHg düşürülmesinin taburculuktaki fonksiyonel sonucu ölçülebilir derecede olumsuzlaştırdığı not edilmiştir. Özellikle 50 mmHg ve fazla azalmaların anlamlı bozulma ve mortalite artışına yol açtığı görülmüştür.¹⁴ NINDS çalışmasında SKB yüksekliği tedavi öncesinde (>185 mmHg) %19 ve tedavi sonrasında (>180 mmHg) %60 oranında görülmüştür. Randomizasyon öncesi anti-hipertansif %9, sonrasında %24 olguda kullanılmıştır. Tedavi sonrası kan basıncının yüksek kalması kanama olmayan olgularda da 3. ay sonuçlarını olumsuz etkilemiştir.¹⁵

Akut inmede SKB <185 ve DKB<110 mmHg ise IV tPA uygulanabilir. İlave girişime gerek yoktur ancak yakın takip edilmelidir. Hastaya özel kan basıncı limiti belirlenirken daha önceden olan hipertansiyon varlığı, süresi ve kontrol düzeyi önemlidir. Bu amaçla hastada hipertansif retinopati, sol ventrikül hipertrofisi, serebral hipertansif beyaz cevher lezyonları gibi kronik hipertansiyonun etkilerinin tespiti otoregülasyon değer aralığının daha yükseğe şift ettiği konusunda fikir verebilir.

SKB 185-220 mmHg ve DKB 110-120 mmHg arasında ise IV tPA öncesi farmakolojik yolla değer istenen aralığa çekilmesi gerekir. Bu amaçla ilk olarak Metoprolol ve Nitroderm TTS® (5 ve 10 mg) uygulanabilir, takiben istenen aralığa düşerse IV tPA verilebilir. Metoprolol’ün piyasa adı Beloc® olup ampulleri 5 mg’lıktır. Etkisi 5-10 dakika içinde başlar ve 2-4 saat sürer. 2,5 veya 5 mg boluslar halinde 5-15 dakika ara ile verilebilir. İnmede 15 mg dozunun geçilmemesi gerekir. Bu değerlerde “devamlı” intravenöz “infüzyon” (Nimodipin,

Nitrogliserin, Furosemid veya Nitroprussid gibi) ile “agresif” kan basıncı kontrolü riskli olup uygulanması genellikle tavsiye edilmez. Ancak Esmolol dirençli olgularda etki süresi çok kısa olduğu için oldukça elverişlidir. Esmolol’un piyasa adı Brevibloc® olup flakon (10 mg) ve premix® torba (10 mg/ml-250 ml) şeklinde iki formu vardır. Etkisi 1-5 dakikada başlar ve 10-20 dakika sürer. Bolus (250-500 mikrogram/kg, 1-3 dakikada) ile başlanır ve infüzyon ile (50-300 µg/kg/dk) yakın takip altında verilir. İnfüzyon 4 dakikalık 50 µg/kg/dk’lık artışlarla yukarı doğru titre edilirken gerekirse 50 µg/kg bolus dozları yapılır. Esmolol ile kan basıncı genellikle istenilen seviyeye indirilir.

Akut inmede SKB>220 mmHg veya DKB>120 mmHg ise zaten kontrollü şekilde düşürülmesi önerilir. Yukarıdaki önlemlerle düşmezse veya bradikardi gibi esmolol kontrendikasyonları varsa Sodyum-Nitroprussid kullanılır. Piyasa adı Nipruss® ve 5 cc’lik 60 mg flakon olarak bulunur. 60 mg sodyum nitroprussid 3 mL sodyum sitrat içinde çözüldükten sonra 50 mL’lik perfüzör enjektörüne çekilir, %5 dekstroz ile (sadece) sırasıyla 50 mL’ye tamamlanır, 1 mL/saat infüzyonla başlanır. Alüminyum folyo ile sarılarak ışıktan korunmalıdır. Etki anında başlar ve öngörülemez derecede belirgin olabilir, bu nedenle radyal invazif kan basıncı takibi gerekir, kan basıncında istenen aralığa gelene kadar doz artırılır, maksimum infüzyon hızı 10 µg/kg/dk’dır. 2 µg/kg/dk üzerinde veya saatte 0,5mg/kg geçilirse siyanür toksisitesi riski vardır. Serebral çalma sendromu gelişmesine yol açabilmesi risktir.

İntravenöz tPA sonrası orolingual anjionörotik ödem riskini artırdıkları (yaklaşık %5) için sublingual kaptopril veya lisinopril dahil olmak üzere ACE inhibitörleri trombolitik tedavi öncesinde genellikle tavsiye edilmemektedir.

Trombolitik tedavi uygulamasından sonra nörolojik bakımda vital bulgu ve nörolojik muayene izlemi şarttır. Kan basıncı, vücut ısısı, nabız ve solunum sayısı ilk iki saat 15 dakikada bir, sonra altıncı saate kadar 30 dakikada bir, ve kalan dönemde de saatte bir olarak ölçülür. Kan basıncı yüksekliği, bu dönemde rekanalizasyon sağlanıp sağlanmamış olması ve klinik durumda görülen değişikliklere göre farklılık göstermekle birlikte son derece kritiktir. On dakika ara ile yapılan iki veya daha fazla ölçümde SKB 180-230 mmHg veya DKB 105-120 mmHg arasında ise esmolol, SKB>230 mmHg veya DKB 121-140 mmHg ise esmolol veya sodyum nitroprussid, ve DKB>140 mmHg ise sodyum nitroprussid "standart" dozlarda uygulanarak kan basıncı kontrol altına alınmalıdır. İntravenöz nitroprussid infüzyonu esnasında devamlı arteriyel kan basıncı monitörizasyonuna gereksinim duyulması durumunda arteriyel kateterizasyona bağlı kanama riskine karşı infüzyon sırasında oluşabilecek dramatik kan basıncı değişikliği riski karşılaştırılmalı bir şekilde değerlendirilmelidir.

Soru: Kan glukozu IV tPA adayları inme hastalarında nasıl ele alınmalıdır?

Cevap: Bir akut iskemik inme hastasında tedaviyi planlarken kan şekeri biliniyor olmalıdır. AHA IV tPA güvenli kullanımı için, NINDS tPA çalışmasından ikame ederek, kan şekerinin 50-400 mg/dL arasında olması gerektiğini belirtmiştir.³ Ancak, daha sonra üst limit çıkarılmış ve sadece hipoglisemik (kan şekeri < 50-mg/dL) olgular için IV tPA kontrendikasyonu olduğu söylemiştir. Bunun önde gelen nedenlerinden biri NINDS çalışmasını yapanlar tarafından hipoglisemi ve hipergliseminin fokal semptomlara yol açma potansiyeli olduğu ve dolayısıyla bu derecede glisemi bozukluğu varsa inme tanısından emin olunamayacağıdır. Ancak, glisemi kontrolüne paralel klinik düzelleme olması veya vasküler görüntülemeye oklüzyonun gösterilmesiyle ayırım net olarak yapılabilir. Ayrıca kliniklerdeki temel farklılıklar yol göstericidir. Yani ayırım sıklıkla başarılabilir.

Dolayısıyla son dönemde gliseminin ekstrem değerleri varlığında da IV tPA uygulaması önerilmektedir. Yani tPA uygulamasını yararsız hale sokacak bir kan şekeri değeri yoktur. Diğer taraftan tPA vermeden önce kan şekerinin 50-400 mg/dL dışında olması sık görülen bir olgu olmayıp, hastaların %1'den azında rastlanır.

Ancak hiperglisemi inme hastasında saptanması ve titizlikle tedavi edilmesi gereken bir durumdur; çünkü, hiperglisemi iyi klinik sonuçları azaltıcı, infarkta dönüşümü hızlandırıcı, başarılı reperfüzyon şansını geriletici ve kanama riski yükseltici yönde etki yapar.¹⁶⁻¹⁸ Bir meta-analizde hastanedeki ilk kan şekerinin her 1 mmol/L (yaklaşık 18 mg/dL) artışı ile iyi klinik sonucunun %8 azaldığı ve semptomatik kanama riskinin %9 arttığı saptanmıştır.¹⁶ Kanama riskinin SITS-EAST veri bankasında (n=5461) yer alan kan şekeri anormal (14 olguda 400'den yüksek ve 1 olguda 50'den düşük) olgularda 5,9 kat arttığı ve iyi klinik sonuç şansının da 8,6 kat azaldığı belirtilmiştir. Ancak, her çalışmada bu olumsuz tablo görülmemiştir; örneğin, VISTA veri bankasında (n=9613) kan şekeri 400 mg/dL üzerinde olan 6 ve kan şekeri 50 mg/dL'den az olan 5 olguda kanama artışı yoktur.¹⁹ Diğer taraftan, gelişteki değerin yüksek olması önemli bir risk iken değerin izlemde yüksek ve kontrolsüz kalması daha önemli bir risktir.²⁰ Kan şekeri akut inmenin tüm seyri boyunca kontrol altında olmalıdır. Ama bu yaklaşım trombolitik tedavi alan ve alacak olan hastalar için değişmemektedir.

Soru: Diyabetik retinopati IV tPA için engel mi?

Cevap: AMI ve akut inme hastalarında IV tPA sonrası çok nadir olsa da çeşitli formlarda oküler kanama rapor edilmiştir.²¹ Bu çok düşük riske karşın AMI'de tPA kullanımındaki "eski" uyarıyı da dikkate alarak FDA da "hemorajik" diyabetik retinopati ve diğer kanamaya meyilli retinopatilere dair uyarıyı kullanım etiketine koymuştur.^{11,22} Ancak güncel AHA inme kılavuzunda böyle bir uyarı bulunmamaktadır.³ AMI için heparin ve aspirin ile kombine olarak yüksek doz IV tPA alan diyabetik hastalarda retinal kanama riski %0,05 olarak belirlenmiş ve bu riskin AMI'de IV tPA kullanımı için engel teşkil etmemesi gerektiği belirtilmiştir.²³ Dolayısıyla, bu ilacı tek başına ve daha düşük doz alan inme olgularında riskin çok daha düşük olacağı ve kontrendikasyon teşkil etmediği öngörülebilir.²⁴ Ülkemiz kullanım talimatında bu konuda ibare bulunmamaktadır.⁴

Bu proliferatif ve nonproliferatif retinopatiler için geçerli bir öneri olup IV tPA öncesi preretinal neovaskülarizasyon veya kanama, retinal mikroanevrizma vs. varlığı için muayene gerekmez. Ancak semptom olursa dikkatle ve ivedilikle ele alınmalıdır.

Soru: Son 7 gün içinde komprese edilemeyecek yerden yapılan vasküler girişim IV tPA için kontrendikasyon mudur?

Cevap: FDA kullanım etiketinde son hafta içinde yapılmış olan ve basmaya müsait olmayan venöz/arteryel girişimleri "uyarı"¹¹, AHA kılavuzunda ise "dışlama kriteri" olarak kabul edilmiştir.³ Bu bağlamda en sık karşılaşılabilecek senaryolar internal juguler veya subclavian venden yapılan sentral venöz kateterizasyonlardır. Bu durum Türkiye kullanım talimatında "Son 10 gün içerisinde ... üzerine kompres (baskı) uygulanamayan büyük bir kan damarına yakınlarda girilmiş olması (örn. vena subklavia ya da vena jugularis ponksiyonu),..." diye yazılmıştır. Bu hasta yoğun bakımda ise zaten sıklıkla komorbid hastalıklar ve durumlar nedeniyle IV tPA hemen hiç uygulanmaz, zaten bu derecede ağır hastaların tPA yanıtı yani kar zarar oranı hiçbir zaman test edilmiş de değildir. Ancak diğer senaryolar kalp pili takılması, diyaliz, pulmoner arter kateteri, ve transkateter aort kapak replasmanını içerir. Bu hastalarda ise "IV tPA'dan sakının" uzman görüşü olarak

NINDS çalışması dışlama kriteri olarak alınmış ama daha sonra vaka deneyimi kısıtlı kalmıştır. Dolayısıyla bu durumda bireyselleştirerek karar verilmelidir.²⁵

Soru: Anjiyografi veya endovasküler işlemler esnasında gelişen akut inmeler için sistemik trombolitik tedavi kullanılabilir mi?

Cevap: Kompresye edilemeyecek bölgelerden yapılan arter girişimleri kullanım talimatlarında kontrendikasyon olarak yazılmıştır. Serebral ve koroner anjiyografi sırası/sonrasında inme riski sırası ile %0,05-0,1 ve %0,18-0,44 olarak verilmiştir. Bu prosedürlerle bağlantısı olan inmelerin tedavisinde IV tPA kullanılması ile femoral giriş bölgesinde ve bazen retroperiteal kanama meydana gelebilir. Bu komplikasyonların çoğu yine endovasküler yöntemlerle tedavi edilmektedir. Bu olguların önemli bir kısmının heparin ve antiagregan ilaçlarına devam ediyor olmaları da IV tPA için risk teşkil etmektedir. Bu nedenle olgu düzeyinde değerlendirme yapmak gerekli olup prosedürle zamansal yakınlığın peşin bir dışlama kriteri olarak kullanılmaması önerilir.

Soru: Son 14 gün içinde major travma öyküsü olan inme hastalarında IV tPA uygulanabilir mi?

Cevap: FDA etiketinde son 14 gün içinde olan “major” travma IV tPA için kontrendikasyon olarak not belirtilmiştir.¹¹ Türkiye kullanım talimatında bu kısım “Son 10 gün içerisinde geçirilmiş büyük bir ameliyat ya da önemli bir darbe (halen geçirilmekte olan kalp kriziyle ilişkili herhangi bir darbe de dahil), yakınlarda geçirilmiş bir baş ya da beyin darbesi” gibi bir ifade ile yazılmıştır.⁴ Bu maddede açıklık olmadığı için travmanın kanama riski ve bunun kontrol düzeyi IV tPA kararında belirleyicidir. “Yeni majör sistemik travma” otomatik olarak mutlak kontrendikasyon kabul edilip vakanın değerlendirilmemesi yanlış olur.

Soru: Son 14 gün içinde major cerrahi öyküsü olan inme hastalarında IV tPA uygulanabilir mi?

Cevap: FDA kullanım etiketinde koroner by-pass gibi major cerrahiler yanı sıra doğum ve organ biyopsisi gibi çok farklı spektrumdaki cerrahi işlemler “uyarı” olarak belirtilmiş iken AHA kılavuzunda hemen hepsi “göreceli kontrendikasyonlar” olarak yazılmıştır.^{3,11}

Ancak NINDS ve ECASS çalışmalarından ikame edilmiş olan bu kriterin, ve aslında yukarıda sayılan benzerlerinin, klinik önemi belirli değildir. “Major” sözcüğü ile ne demek istendiği ve neden “14 gün” gibi net bir “zaman eşik değeri” olduğu açık olmayıp sadece uzman görüşüdür. NINDS için 14 gün olan bu sınırın ECASS için 3 ay olarak belirtilmiş olması bu seçmeci doğa ile uyumludur. Bu sınırlamanın temel nedeni cerrahi alan kanamasının yaratacağı problemlerdir. O halde söz konusunun genellemenin birçok istinası olan heterojen bir yapısı olmalıdır. Uyumlu olarak, literatürde son 2-12 hafta içinde peri-anal cerrahi, kalp pili yerleştirilmesi, inguinal herni düzeltilmesi, jinekolojik tümör rezeksiyonu, koroner bypass, aortofemoral bypass, kolon rezeksiyonu, splenektomi, femur boyun kırığı, ayak bileği kırığı, blefaroplasti operasyonu gibi çok çeşitli olgularda post-operatif inme için IV tPA kullanımı yayınlanmıştır.²⁶⁻²⁸ Bu olgularda tPA nedeni kalıcı nörolojik sorun oluşmamıştır. Cerrahi yeri kanaması görülmüş, ancak genellikle başarılı şekilde manipüle edilebilmiştir.²⁶ Dolayısıyla, bu durumda yine olguyu bireyselleştirerek IV tPA'nın faydası ve cerrahi yerindeki kanama riskinin değerlendirilerek karar verilmesi uygun olur¹, “yeni” ve “major” cerrahi geçirmiş olmak kesin bir dille kesin bir dışlama kriteri değildir.

Soru: Trombositopenik (<100 000/mm³) olgular için akut inmede IV tPA güvenli midir? Trombosit sonucu beklenmeden veya olmadan IV tPA verilebilir mi?

Cevap: Tüm çalışmalarda ve rehberlerde trombosit sayısının 100.000 ccm altında olması sistemik trombolitik uygulaması için kontrendikasyon ve dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir.^{3,4,11,29,30} Bu kabul araştırılmış bir konu olmayıp uzman görüşüne dayanır. Trombositopenik hastalarda tPA sonrası kanama riskinin daha fazla olacağı varsayımını temel alır. Yüzbin limiti de uzman öngörüsüdür.

Ancak tam kan için laboratuvarında çalışma yapmak gerekir. Bu en iyi durumda bile önemli bir süre kaybı demektir. Gerekli diğer test ve işlemlerle eş zamanlı çalışma yapılması ile beklemenin engellenebileceği düşünülse de hastaların yaklaşık %70'inde IV tPA verilmeden önce bizzat trombosit sonucunun beklendiği (ortalama 22 dakika) görülmüştür. Yani bekleme daha hızlı/sistemik olarak çözülmesi mümkün olan bir durum değildir. Klinik olarak şüphe edilmeyen durumlarda tahlilde trombositopeni (<100,000 ccm) çıkma olasılığı %0,3-0,5 olarak bildirilmiştir.^{31,32} Literatürde hafif derecede trombositopeni (50,000-100,000 ccm arası) olup IV tPA verilen 26 olgunun analizinde semptomatik intraserebral kanama oranı %7,7 olup non-trombositopenik hastalardan farklı değildir.³³ Hepsini birleştirilince 100,000 ccm altında trombosit sayısı olduğu biliniyorsa IV tPA verilmemesi, bu hastaların mümkün ise trombektomiye yönlendirilmesi ama klinik şüphe olmadığında trombosit sayısı yetişmeyecek diye tPA şansının kaçırılmasının mantıklı olmadığı düşünülebilir. AHA kılavuzundaki klinik şüphe olmayan olgularda trombosit sayısı gelmeden IV tPA başlanabileceği ifadesi bu görüşü desteklemektedir.³

Soru: Aspirin veya diğer anti-aggregan ilaçları kullanmakta olan hastalara IV tPA verilebilir mi?

Cevap: Anti-aggregan kullanırken inme oluşu ve IV tPA kullanımı nadir olmayıp NINDS, ECASS-III ve IST-3'de yaklaşık olguların üçte biri aspirin kullanmakta idi.¹ Tüm rehberlerde aspirin veya diğer antiaggregan (anti-platelet) ajanları alanlarda gelişen akut iskemik inmenin tedavisinde IV tPA kullanılabilir, veya kontraendike değildir ifadesi bulunmaktadır. Bu yüksek doz Aspirin ve dual anti-platelet tedavi alan hastaları da kapsar. Türkiye'deki kullanım talimatında bu durum "Önceden aspirin ile tedavi edilen hastalarda kafa içi kanaması riski daha yüksektir. Riskin yüksek olduğu dikkate alınarak, 0,9 mg Alteplaz/kg dozundan fazlası (en fazla 90 mg) verilmemelidir." diye ifade edilmiştir.⁴

Geniş non-randomize hasta serilerinde anti-aggregan kullanmakta olan hastalarda IV tPA ile kanama oranlarında artış olabileceği not edilmiştir. Örneğin SITS-ISTR'nin 31627 olgusunda semptomatik ISH riski anti-aggregan monoterapisi ile 1,8 ve dual (ASA + Klopidoğrel) tedavi ile 3,2 kat yüksek bulunmuştur.¹² Ancak dual antiplatelet altında iskemik inme olasılığının düşük ve serilerdeki hasta sayısının çok az olduğunu belirtmekte yarar var. GTWG veri bankasında yer alan 85072 olgunun yaklaşık %45'i anti-aggregan kullanmakta iken IV tPA ile tedavi edilmiş olup bu hastalarda semptomatik ISH oldukça hafif ama anlamlı bir artış göstermiştir. Antiaggregan alanlarda kanama %1,3 daha fazla (%5,0 vs. %3,7) olup risk artışı 1,18 kata (%95 GA: 1,10-1,28) karşılık gelmiştir. Bu çalışmada tPA sonrası semptomatik serebral kanama 2012'den sonra kaydı tutulmuş olan 15116 aspirin kullanan olguda %0,68 (1,19 kat) ve aspirin+klopidoğrel kombinasyonu alan 2397 olguda %1,67 (1,47 kat) artış göstermiştir. Ancak IV tPA öncesinde antiaggregan alıyor olmak hastane içi mortaliteyi artırmamıştır. Diğer taraftan antiaggregan alanlarda ambulatuar hale gelebilme şansı %2,23 (fayda 1,13 kat) daha yüksek bulunmuştur. Hastaneden çıkarken mRS 0-1 oranı antiaggregan grubunda %27,8 iken diğer grupta %24,1'dir. Yani, antiaggregan ile çok az bir kanama artışı olsa da bu hastalarda klinik sonuçlar daha iyi seviyeye gelmekte veya en azından olumsuz etkilenmemektedir.³⁴ NINDS randomize kontrollü çalışmasında anti-platelet

kullanımı ile IV tPA yararı arasında bağlantı görülmez³⁵ iken IST-3'de yukarıdaki gözlemlere benzer şekilde inme esnasında anti-aggregan alıyor olmak (n=1562) almamaya kıyasla (n=1473) iyi prognoz şansını 1,2 kat artırmıştır.⁹ Konuyu inceleyen meta-analizlerden de benzer sonuçlar gelmiştir: Kanama oranı hafif (1,5 kat kadar) artar ama klinik fayda devam eder.³⁶⁻³⁹

Literatürde aspirin dozu, prasugrel ve ticagrelor ile IV tPA'ya bağlı kanama riski arasındaki ilişkiyi test eden analize rastlanmamıştır. Bu durumda benzer şekilde kanama riskinin yükselmekle beraber klinik sonlanımın olumsuz etkilenmeyeceği beklentisi rasyoneldir.³⁷

NINDS, ECAS-III ve IST-3 gibi pozitif sonuçlu çalışmalarda IV tPA uygulamasından sonraki ilk 24 saat içinde anti-aggregan ilaçlara izin verilmemiştir. Tüm rehberlerde de verilmemesi önerilir. Türkiye Actilyse® kullanım talimatında "ek tedaviler" başlığı altında bu durum "Bu rejim ile birlikte, belirtiler ortaya çıktıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde eş zamanlı heparin ve aspirin uygulamasının güvenlilik ve etkinliği yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, Actilyse® tedavisinden sonraki ilk 24 saat içerisinde aspirin ya da damar içi heparin verilmemelidir. Eğer başka durumlar nedeniyle heparin gerekiyorsa, doz deri altından uygulanan günlük 10.000 Uluslararası Unite'yi aşmamalıdır." şeklinde belirtilmiştir.⁴ Bu konunun farklı şekilde araştırıldığı randomize ARTIS çalışmasında 322 olguya 300-mg IV aspirin tPA'dan 90 dakika sonra verilmiş ve verilmeyen 320 olgu ile karşılaştırma yapılmıştır. Çalışma Aspirin grubundaki semptomatik kanama oranının yüksekliği (%4,3'e %1,6) sebebiyle durdurulmuştur. ASA kullanımının sonuçları iyileştirebileceğine dair bir işaret de belirmemiştir (mRS 0-2 oranı ASA alanlarda %54, almayanlarda %57,2).⁴⁰ Diğer taraftan, akut iskemik inme olgularında IV tPA ile birlikte parenteral glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımı da yüksek kanama riski ve etki belirsizliği sebepleriyle önerilmemektedir.

Soru: INR ve/veya aPTT yüksek hastalarda IV tPA kullanılabilir mi?

Cevap: Mevcut kılavuzlara göre varfarin kullanan hastalarda INR 1,7 üzerinde ise IV tPA uygulanmamaktadır.^{3,11} Bu limit Türkiye kullanım talimatında muhtemelen İngiltere'deki kullanım kılavuzundan uyarlanarak 1,3 olarak belirlenmiştir.^{4,41} INR 1,7 üzerine genellikle ilaç etkisi olarak çıkar, karaciğer yetmezliği, sepsis ve diğer non-medikasyon koagülopatilerde sıklıkla bu değer altında kalır.¹ Varfarine bağlı olmayan INR yüksekliklerinde durumun nasıl değerlendirileceği çalışılmış bir konu değildir. Bu hastaların benzer şekilde ele alınması görüşü benimsenmiş olmakla birlikte risk fayda oranının bireyselleştirilmesi mantıklıdır.

Literatürde IV tPA uygulandığı esnada INR>1,7 olan yayınlanmış 115 olgudan sadece birinde semptomatik intraserebral kanama görülmüştür.¹ VISTA veri bankasına dâhil edilen 2755 olgudan INR>1,7 olan 138'inde (14'ünde neden warfarin kullanımı) IV tPA ile iyi klinik sonuç daha yüksek olma eğilimi göstermiştir (OR: 1,21, Güven Aralığı (GA): 0,82-1,79).¹⁹

Akut inmede yüksekliği için kılavuzlarda değişik kesim değerleri verilmekle birlikte aPTT'nin 40 saniye üzerinde olduğu hallerde IV tPA uygulanmaması önerilir. Ülkemiz kullanım talimatında değer zikredilmemekle birlikte NINDS çalışması² dâhil edilme kriterlerinden doğrudan ikame edilmek suretiyle "inme başlangıcından önceki 48 saat içerisinde heparin uygulaması ve yüksek bir "Active parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)" şeklinde ifade edilmiştir.⁴ Yani normalin üzerine çıkması durumunda uygulama yapılmaması önerilir. Literatürde IV tPA verildiği zaman aPTT uzaması olan 164 olgu (139'unda aPTT > 39 saniye) yayınlanmıştır. Bu hastaların

6'sında semptomatik intraserebral kanama görülmüştür.¹ Ancak bu yüksek kanama oranlarına karşın, iyi klinik sonuç ihtimalinde anlamlı yükselme meydana gelmiştir (OR: 1,57, GA: 1,02-2,41).¹⁹

Dolayısıyla gerek INR gerek aPTT yüksek olan hastalarda kanama kaba hızları artsa da bu her zaman klinik tablonun daha kötü olacağı anlamına gelmiyor. Bu konuya odaklanmış yüksek sayıda hasta içeren çalışmalar da olmayınca vaka düzeyinde değerlendirme yapılması mantıklıdır. Bu hastalarda trombektomi her zaman makûl bir alternatiftir. Diğer taraftan koagülopatiyi faktör, protamin sülfat, taze donmuş plazma ile düzeltip IV tPA verilmesi konusu da yeterince incelenmemiştir.

Soru: Varfarin almış ancak INR<1,7 olanlarda IV tPA güvenli mi?

Cevap: Subterapötik varfarin kullanımı ile INR değerinin normalin üzerinde, ancak 1,7 altında olduğu durumlarda ilk 3 saat içinde IV tPA verilmesi uygundur. 3-4,5 saat arasındaki olgularda INR normal olsa da düzenli oral antikoagülan ilaç kullanımı anamnezi varsa IV tPA ile tedavi verilmemesi ECASS-III dışlama kriterleri kapsamında önerilir.

Bu olgularda semptomatik intra-serebral kanama riski randomize yöntemlerle çalışılmış değildir. Olgu serilerinde kanama riskinde artış (15 kata kadar) olduğunu bildirenler yanı sıra belirgin değişiklik olmadığını saptayanlar da bulunmaktadır.⁴²⁻⁴⁴ Bazı serilerde ise rekanalizasyon oranlarının hafif derecede yükseldiği not edilmiş ise de INR yüksek hastalarda IV tPA ile klinik faydalılık görünümünün değişmediğini söyleyebiliriz.⁴²

INR hafif yüksekliği olup IV tPA sonrasında semptomatik kanama geçiren olguların en az %50'sinde tedavi sonrası INR değerlerinde belirgin yükselme görülmektedir.⁴³ Bu durumun saptanıp düzeltilmesi ile tedavi sonrası kanama hızları düşürülebilir.

Soru: Anamnezinde INR yüksekliğinden şüphe edilecek herhangi bir husus olmayan hastada IV tPA öncesi bu laboratuvar değerinin görülmesi mutlaka gerekli mi?

Cevap: PTZ ve INR yüksekliğinden şüphe edilmesi gereken durumlar varfarin, heparin veya diğer koagülopatik ilaçların kullanımı, metastatik kanser, hematolojik malignansiler, son dönem böbrek yetmezliği, sepsis, şok, kalp yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon, karaciğer yetmezliği ve sirozdur. Bu tip durumların olmadığı yani yüksekliğin beklenmediği hastalarda INR'nin 1,7 üzerinde çıkması %0,4 seviyesindedir.⁴⁵ Dolayısıyla AHA/ASA akut inme kılavuzunda testin anormal çıkma olasılığı olan durumlar yoksa laboratuvar testlerinin beklenmesine gerek olmadığı ve IV tPA uygulanabileceği belirtilmiştir.³

Varfarin alan hastalarda ise INR beklenmesi ile gecikme olur ama bu gereklidir. Bu durumda hasta yanında INR bakılmasına olanak sağlayan INR-metrelerin kullanımı önerilmektedir. Bu yöntemler ile bekleme süresi en az yarıya indirilebilmiştir.^{46,47}

Soru: Direkt trombin inhibitörü almakta iken iskemik inme geçiren hastalarda IV tPA uygulamasında nasıl bir strateji uygulanmalıdır?

Cevap: Son 48 saat içinde direkt trombin inhibitörü (örneğin Dabigatran) kullanımı bildiren inme vakalarında IV tPA tedavisi için aktif stratejiler ilaç etkisinin antidot (idarucizumab) kullanılarak nötralize edilmesi veya özgün hematolojik testler ile belirlenmesidir.

Öncelikle belirtilmesi gereken nokta direkt trombin inhibitörü ilaçların tPA ile aditif etkileştiği ve bu hastalarda inmenin göreceli olarak daha iyi seyir gösterme olasılığı olduğudur. Parenteral direkt trombin inhibitörü olan Argatroban, ARTSS-2 çalışmasında IV tPA'ya ek olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada 29 olgu

sadece IV tPA, 30 hasta IV tPA ve düşük doz Argatroban ve 31 hasta da IV tPA ve yüksek doz Argatroban almıştır. Semptomatik intraserebral kanama oranları sırası ile %10, %13 ve %7 şeklindedir. Üçüncü ay mRS 0-1 olanların oranı da sırasıyla %21, %30 ve %32'dir.⁴⁸ Yani bu kombinasyon pratik ve güvenli olup ileri çalışmalarda test edilmesi gereken bir yaklaşımdır.

Diğer taraftan atrial fibrillasyonda inme profilaksisi için yaygın şekilde kullanılmaya başlanan oral direkt trombin inhibitörü Dabigatran alan hastalarda akut inme meydana geldiğinde bu tip bir etkinin öngörülmesinden ziyade Dabigatranın etkisinin tespit ve kontrolü ile rekanalizasyon / reperfüzyon planı yapılmalıdır. Eğer bir hasta son 24 saat içinde Dabigatran kullanmış ise (Bu süre kreatinin klerensi 30 ve altında ise 96 saate kadar çıkmaktadır.) veya son aldığı zaman belirlenememiş ama aPTT / TT (trombin zamanı) uzamış ise IV tPA öncesinde Idarucizumab 5-mg verilerek ilaç nötralize edilmelidir. Nötralizasyon dakikalar içinde gerçekleşir⁴⁹ ve daha sonra IV tPA standart kurallar çerçevesinde verilir.⁵⁰ Bu hastalarda trombektomi her zaman efektif bir stratejidir.⁵¹ IV tPA başlandıktan sonra nötralizasyon kontrolü amacıyla aPTT / TT kontrolü elde olunmalıdır. Almanya'da Dabigatran alırken iskemik inme geçiren ve idarucizumab sonrası IV tPA verilerek tedavi edilen 21 olgunun %79'u IV tPA'dan yararlanmış ve hiç semptomatik intraserebral kanama görülmemiştir.⁵² Randomize kontrollü çalışma verisi gelene kadar burada çizilen strateji Dabigatran alırken inme oluştuğunda akılcıdır.

Kılavuzlarda ise spesifik hematolojik test yapılamaması durumunda Dabigatran alan bir kişide 48 saat IV tPA'nın verilmemesi gerektiği yazılıdır. Dabigatran kullanmakta iken inme geçiren 136 olguda (3 çalışmada derlenmiş) semptomatik intrakranial kanama oranı yaklaşık %4 seviyesindedir.⁵³⁻⁵⁶

Soru: Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda akut inme IV tPA ile tedavi edilebilir mi?

Cevap: Bu ajanları kullananlarda oluşan inmelerin tedavisinde IV tPA deneyimi sınırlıdır. Genellikle kısa dönem ve riskli süreçlerde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılmaktadır. Varfarinin kısa süreli kesim sürecindeki köprüleme dönemleri ise inme rekürrensi için oldukça riskli dönemlerdir. Bu hastaların komorbiditesi fazladır. Hastane içi inmeler birçok hastada profilaktik (sıklıkla doz < 0,5 mg/kg ve günde tek; dozdan 4 saat önceki anti-FXa düzeyi 0,2-0,5 IU/mL) veya terapötik (sıklıkla doz ≥1 mg/kg, günde 2 kez; dozdan 4 saat önceki anti-FXa düzeyi 0,5-1,2 IU/mL) dozda DMAH alırken meydana gelmektedir. İlaç etkisi INR veya aPTT'ye yansımadiğı için bu laboratuvar parametreleri faydalı değildir. İspanya kökenli 21 olgu içeren bir seride DMAH alırken (beşi terapötik dozda, onsekizi son 24 saatte doz almış) oluşan inme için IV tPA kullanılmış ve 3 olguda semptomatik intraserebral kanama gelişmiştir. Altı vaka kaybedilirken 7 olguda fonksiyonel sonuçlar iyi seviyede olmuştur. Diğer vakalarla karşılaştırıldığında DMAH alınması semptomatik intrakranial kanamayı 8,4 ve mortaliteyi de 5,3 kat artıran bir faktör olarak tespit edilmiştir.⁵⁷ Ancak, vaka sayısının düşüklüğü genelleme ve daha ileri yorum yapılmasını engellemektedir. Bu hastalarda trombektomi her zaman daha güvenli bir alternatif olarak düşünülmelidir.

Soru: Oral faktör Xa inhibitörleri (Apiksaban, Rivaroksaban, Edoksaban) kullanan hastalarda IV tPA kullanımında nelere dikkat edilmelidir?

Cevap: Oral faktör-Xa inhibitörlerinin etkinliğinin 7/24 tarzında kapı-iğne zamanı içinde anti-faktör Xa aktivitesi bakılarak ölçümü neredeyse genellemesi imkansız bir öneridir. Diğer taraftan ilaçların yarı ömür zamanı yaş ve böbrek yetmezliği dahil birçok etmen ile değişeceği için otomatik zaman aralığı vermek de bazı

sakıncalar içerir. Bu olgularda hematolojik test sonucu yokluğunda en son dozu 48 saat'den önce almış ise IV tPA verilmesi önerilir. Rivaroksaban ve Apiksaban kullanmakta iken inme geçiren sırasıyla 186 ve 38 olguda (3 çalışmada derlenmiş) semptomatik intrakranial kanama oranı yaklaşık %4 seviyesindedir.⁵³⁻⁵⁶ YOAK çalışmalarında bu ilaçları son alışı zamanı kayıtlanmamıştır. Oysa ilaçların kanama yapıcı etkisi pik plazma düzeyi ile koreledir. Bu da en riskli dönemin 3. saat olduğunu işaret eder. ARAMIS çalışması bu konuyu test edecektir.⁵⁸ Bugün için YOAK alan hastaların sadece inme merkezlerinde sistemik tromboliz veya lokal trombektomi açısından değerlendirilmesinin uygun olduğu söylenebilir.

Soru: Böbrek yetmezliği olan olgularda IV tPA kullanılabilir mi?

Cevap: Böbrek yetmezliğinde çok farklı mekanizmalar üzerinden hem tromboza eğilim gelişir, hem de trombosit fonksiyonları ve fibrinolitik aktivite kapasitesi bozulması ile kanama riski artar. Son dönem böbrek yetmezliği olup diyalize giren hastalarda trombosit sayısı sıklıkla 100.000/cc üzerinde kalırken trombosit fonksiyon bozukluğu sonucu önemli derecede kanama zamanı uzaması siktir. Endotel disfonksiyonu, PAI-1 artışı, Antitrombin-III ve protein-C aktivitesi azalması bu hastalarda görülür. Böbrek yetmezliği akut inme klinik pratiğinde sık görülen bir durumdur. Bu nedenle öncelikle böbrek yetmezliği ve diyalize girişin IV tPA kullanımı için kontrendikasyon olmadığını bilmek verimlidir.

ABD ulusal veri bankasına kayıtlanmış 81070 IV tPA uygulanmış akut inme olgusunun 1072'si inme olduğunda kronik olarak diyalize girmekte idi. Çalışmada bu hastalarda inme sonrası hastane mortalitesinin arttığı (OR: 1,9; %95 GA: 1,33-2,78) ama orta-ağır sakatlığın azaldığı (OR: 0,6, %95 GA: 0,43-0,81) saptandı. Ancak bakıldığında tPA almayan olgularda da "diyalize giriyor olmak" benzer şekilde hastane mortalitesini artıran bir etmen olarak görülmektedir.¹⁴ Diyalize giren hastalarda tPA uygulaması ile semptomatik kanama oranlarında artış bu çalışmada (%5,2)¹⁴ görülmemiştir.

Daha hafif derecede böbrek yetmezliği varsa (GFR<60 cc/dak/m²) da hastane içi mortalitenin biraz daha yüksek kaldığı bildirilmiştir. GTWG (the Get With The Guidelines-Stroke Program) veri bankasında yer alan 44410 IV tPA hastasının 15191'inde yani %34'ünde GFR anormal bulunmuştur. Bu olgularda GFR azalması ile korele olarak hastane içi mortalite (OR: 1,22, %95 GA: 1,14-1,32) ve taburculukta kötü fonksiyonel sonlanım (OR: 1,13, %95 GA: 1,07-1,19) oranları artmıştır. Ancak GFR düşüklüğü ile herhangi bir kanama oranı artışı olmaması sebebiyle bu artışın nedenleri tam olarak ortaya konulamamıştır.⁵⁹

Daha küçük serilerde de böbrek yetmezliği varsa IV tPA sonrası inmelerin kısa dönem prognozunun hafif derecede kötü olduğu not edilmiştir. Ancak bir çalışma dışında GFR düşüklüğü ile kanama riski artışı ilişkilendirilmemiştir.^{14,59,60}

Soru: Karaciğer yetmezliği ve sirozda IV tPA kullanılabilir mi?

Cevap: Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hastalıklarında hem prokoagülan hem de antikoagülan yollarda anormallik olur. Koagülasyon faktörlerinin (Faktör 2, 5, 7, 9, 10, 11 ve 12) azalması, trombosit fonksiyon bozukluğu, fibrinojen anormallikleri, hiperfibrinolizis ve trombositopeni nedeniyle tPA sonrası kanama eğilimi oluşabilir. Diğer taraftan karaciğerdeki protein C, protein S ve anti-trombin sentezi de bozulacağı için içsel bir pro-trombotik durum da gelişir. Sonuçta PTZ/INR ve aPTT uzaması toplam etki hakkında bilgi verebilir. Özellikle son dönem sirozda hiperfibrinoliz çok belirgin hale gelmiş olabilir. Bu hastalarda IV tPA

kullanımına dair literatür verisi öneride bulunmaya yardım edecek düzeyde değildir. Portal hipertansiyon ve özofagus varisi olması ek kanama riski oluşturur.

Soru: Son 21 gün içinde gastrointestinal veya genitoüriner sistem kanaması varsa inme için IV tPA verilebilir mi?

Cevap: Aktif internal (gastrointestinal veya genitoüriner sistem) kanamalar 2013 AHA ve FDA rehberi ile NINDS çalışmasında dışlama kriteridir. Ancak, yakın zamanda (son 3 hafta içinde) gastrointestinal veya genitoüriner sistem kanaması geçirilmiş ise kullanım talimatlarında “uyarı” olarak yer almaktadır. Avrupa kılavuzlarında bu uyarı da bulunmamaktadır.²⁵

Literatürdeki az sayıda olguda IV tPA uygulandığında gastrointestinal veya genitoüriner sistem kanaması rekürrensi görülmemiştir.^{27,36} Özellikle, kanama 1 haftadan önce olmuş ve başarılı şekilde tedavi edilmiş ise IV tPA ile kötüleşme veya tekrarlama çok düşük bir olasılıktır.¹ Ancak, genelleme yapabilmek için daha fazla deneyime ihtiyaç bulunduğu aşikârdır. İnternal kanama öyküsü olan malignansi, gastrointestinal ülser, özofagial varis gibi çok farklı hastalar için IV tPA verilmesinin yarar/zarar oranlarının bireyselleştirilerek değerlendirilmesi, ancak mutlak kontrendikasyon olmadığına not edilmesi faydalıdır.

Soru: Menstürasyon veya menoraji IV tPA için kontrendikasyon mudur?

Cevap: Bu durum kullanım talimatı veya rehberlerde özel olarak bahsi geçmemekle birlikte genitoüriner sistem kanamaları kapsamında ele alınmıştır.¹ NINDS çalışmasında 5 menstürasyonda olan kadına IV tPA verilmiş (kontrol grubunda 4) ve kayda değer bir komplikasyon ile karşılaşılmamıştır. Aynı çalışmada disfonksiyonel vajinal kanaması olan bir kadına daha IV tPA verilmiş ancak kanama artışı ile eritrosit transfüzyonu gereksinimi ortaya çıkmıştır. Non-nörolojik endikasyonlar için aktif menstürasyondaki kadınlara IV tPA verilince yaklaşık %8’inde transfüzyon ihtiyacı yaratacak boyutta kanama artışı olmuş, ancak çoğu hastada önemli sorun olmamıştır.⁶¹ Dolayısıyla menstürasyon olması akut inmede IV tPA kullanımı için kontrendikasyon değildir diyebiliriz.¹ Tedavi sonrası vaginal kanamanın monitörizasyonu ise gereklidir.

Soru: Akut iskemik inme ile birlikte akut miyokard infarktüsü de varsa IV tPA verilir mi?

Cevap: Akut miyokard infarktüsü (AMI) ile simültane gelişen iskemik inme NINDS çalışmalarında dışlama kriteri idi. Son 3 ay içinde AMI öyküsü olmasından FDA talimatında bahsedilmemekle birlikte AHA kılavuzunda göreceli dışlama kriteri olarak not edilmiştir.

AMI ve akut iskemik inme için IV tPA dozları farklıdır. Örneğin 70 kg bir erişkinde akut inme için 63 mg tPA uygulanırken, AMI için 100 mg verilir. AMI için 63 mg etkisiz, akut inme için 100 mg artmış kanama riski nedeniyle tehlikelidir. Bazı otoriteler inme için IV tPA verilmesini takiben hastayı trombektomiye almayı, ve oradan da koroner anjioplasti / stentleme ile devam etmeyi önermektedir.^{1,62} AMI zemininde oluşan akut inme olgularında eğer AMI non-STEMI ise veya STEMI olup sağ kalp ya da inferior lokalizasyonlu ise IV tPA önerilir. Ancak ön duvar STEMI’de ise hasta özelinde değerlendirilmelidir. AMI zemininde IV tPA uygulaması ile oldukça düşük de olsa ventriküler trombusun fregmantasyonu ile embolizmi, hemoperikardium, kardiyak tamponat ve kardiyak ruptür riski taşır.⁶³

Soru: Perikardit tanısı olan hastalarda IV tPA uygulanabilir mi?

Cevap: FDA etiketinde perikardit IV tPA için “uyarı” iken AHA kılavuzunda bahsi geçmemektedir. Perikarditli hastalarda IV tPA ile hemoperikardiyum ve tamponat riski artar. Ancak konunun uzmanları major inmelerde IV tPA uygulaması için perikarditin kontrendikasyon olmadığı konusunda hemfikirdir.¹

Soru: İntrakardiyak trombus olan olgularda sistemik tromboliz ile embolizm riski artar mı?

Cevap: Sol ventrikülde trombus varlığı NINDS çalışmaları ve FDA etiketinde dışlama kriteri olarak belirtilmemiştir. Bu durumda fibrinolitik ile trombusun fragmantasyonu, mobilizasyonu veya embolizmi açısından teorik risk vardır. AMI’de sol ventrikülde trombus varsa fibrinolitik sonrası sistemik embolizm riski %1,5 seviyesindedir.⁶⁴

Akut inmede kullanılan IV tPA ile erken sistemik/serebral embolizm sistematik olarak çalışılmamıştır. Beş intrakardiyak trombus vakasında (2 atrial, 3 ventriküler) IV tPA ile sistemik embolizm gözlenmemişken,⁶⁵ olgu bildirimini olarak IV tPA sonrası serebral embolizm, embolik AMI veya embolik alt ekstremitte iskemisi rapor edilmiştir.^{66,67} AHA kılavuzunda major iskemik sendromlarda sol ventrikül trombozu tanısı olsa da IV tPA başlanması, orta-hafif ağırlıkta semptomları olanlarda ise fayda-zarar oranının bireyselleştirilmesi ile hareket edilmesi önerilmiştir.^{1,3}

Soru: İnfektif endokardite bağlı inmelerde IV tPA verilebilir mi?

Cevap: Subakut bakteriyel endokardit FDA etiketinde IV tPA için uyarıdır. Ancak, NINDS çalışmaları ve AHA rehberinde dışlama kriteri olarak yer almamıştır. Teorik olarak septik emboli yapısında trombus önemli yer tuttuğu için tPA etkili olmalıdır. Ancak hemorajiye eğilim septik arterit veya infeksiyöz vaskülit nedeniyle çok yüksek seviyededir. Yani mikotik anevrizma olmadığının DSA ile gösterilmiş olması da bu artmış kanama riskini makul seviyelere indirememektedir. Literatürde infektif endokarditli 8 iskemik inme olgusunda IV tPA kullanılmış, ve 7 hastada görüntülemelerde hemoraji saptanmıştır.¹ Infektif endokarditte IV tPA kullanımı riskli olup, tavsiye edilmez.¹¹

Soru: İntrakardiyak kitle IV tPA verilmesine engel midir?

Cevap: İntrakardiyak nontrombotik kitlelerden (miksoma, fibroelastom) NINDS çalışmaları ile güncel kılavuzlarda kontrendikasyon olarak bahsedilmemiştir. Sol atrial miksomalarda embolik inme sıklığıdır. Bu hastalarda ayrıca serebral göreceli olarak tipik distal yerleşimli fusiform anevrizma formasyonu ve SAK da çok nadir olmayarak görülür. Embolik materyal tümör doku ve hücreleri yanı sıra trombus da içerdiği için IV trombolitik tedaviye yanıt beklenebilir. Literatürde bu konu vaka serileri olarak incelenmiştir. 15 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada ilk 24 saatte kanama oranı 2 (%13) olarak verilirken, 19 olgu derlemesinde semptomatik intraserebral kanamaya rastlanmamıştır.^{1,68} Papiller fibroelastom olması da IV tPA kullanımı bağlamında kontrendikasyon değildir. İki valvüler fibroelastom olgusunda IV tPA ile kanama görülmemiştir.¹

Soru: İnme hastasında gösterilmiş aort diseksiyonu veya şüphesi varsa IV tPA verilebilir mi?

Cevap: Aort diseksiyonu servikal arterleri ilgilendiriyorsa doğrudan inme nedeni de olabilir. Klinik ve radyolojik bulgularla aort diseksiyonu dökümente edilmiş veya kuvvetli şüphe varsa IV tPA sonrası aort ruptürü riski vardır. Genel eksper görüşü bu durumlarda tPA uygulanmaması yönündedir.¹ Ancak literatürde Stanford tip A diseksiyonları daha sonra tespit edilmiş olan ve IV tPA’ya bağlı hiçbir komplikasyonun görülmediği olgu raporları da bulunmaktadır.^{69,70} Akut inmede tPA öncesi veya sonrasında şiddetli sırt ve göğüs ağrısı, diyaforez,

hipotansiyon, kardiyojenik şoka gidiş, alt ekstremitelerde nabız alınamaması veya soğukluk olması, veya üst-alt ya da sağ-sol arasında kan basıncı farkı varsa aort diseksiyonu akla gelmelidir.

Soru: Bilinen malignansi olgularında IV tPA verilebilir mi?

Cevap: Malignansi nedeniyle izlenen olgulara akut iskemik inme tedavisi için IV tPA kullanılmalıdır. Hastanın kanserinin olması tPA için kontrendikasyon teşkil etmez. Kanserlinin başlı başına kötü prognostik bir faktör olması da bu öneriyi zayıflatmaz. Bazı uzmanlara göre kanserli hastalarda IV tPA uygulanabilmesi için minimum 3 veya 12 ay yaşam beklentisi ama daima makul bir yaşam kalitesi olmalıdır.

Beyin metastazı olmayan aktif veya remisyondaki kanser olgularını içeren birçok vaka kontrol serisinde akut inme için uygulanan IV tPA ile intrakranial ve sistemik hemorajik komplikasyonlarda artış gözlenmemiştir, yani güvenlidir.⁷¹⁻⁷⁴

Soru: Hamilelerde tPA kullanılabilir mi?

Cevap: FDA etiketinde hamilelik ve post-partum dönem inme zemininde tPA uygulaması için riskli olarak adlandırılıp, kâr-yarar oranının hasta özelinde bireysel olarak değerlendirilmesinin gerekli olduğu not edilmiştir. Bu Türkiye kullanım kılavuzunda da aynı şekilde yer almıştır.⁴

Alteplaz hamilelikte kategori-C'dir. Yani yüksek dozda embriyosidal etki gösterir. Ancak hayvan deneylerinde 1mg/kg dozunda fetal toksisite veya teratojenite göstermemiştir. Bu klinik dozların güvenli olabileceğine dair indirekt bir veri olabilir. Dolayısıyla gebelikte tPA kullanımında da esas riski kanamadır.

Gebelerde IV tPA kullanımına dair tatmin edici kalitede ve güvenilir veri bulunmamaktadır. 2014 yılında yapılan bir analizde IV tPA uygulanan 12 gebe (8 ilk trimester, 2 ikinci trimester, 2 üçüncü trimester) değerlendirilmiş ve olguların çoğunluğunun M1 veya M2 oklüzyonu olduğu ve NIHSS 6-25 arasında bulunduğu görülmüştür. 6 olguda sadece IV tPA ve diğer 6 olguda ise ayrıca girişimsel tedaviler uygulanmıştır. Bu seride 2 olguda semptomatik serebral kanama gelişmiştir. Olguların birinde seyir mortal olup ayrıca intra-arteryel prosedür de uygulanmıştır. Altı sadece IV tPA uygulanan hamileden ikisinde sistemik kanama meydana gelmiş olup biri intrauterin olup gebeliğin terminasyonuna sebebiyet vermiştir. 12 fetüsün ikisi kaybedilmiş, ikisi medikal olarak sonlandırılmış ve sekizi sağlıklı doğmuştur.¹

AHA kılavuzunda gebelik göreceli dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Yani dikkatli bir değerlendirme ile fayda ve riskleri göz önüne alınarak gebelikte tPA uygulamak mümkündür.³

Soru: İnme öncesi belirgin özür lü ve bağımlı olanlarda IV tPA kullanılabilir mi?

Cevap: FDA, AHA ve Türkiye talimat ve kılavuzlarında inme öncesi sakatlık tPA için dışlama kriteri değildir. Ancak inme öncesi sakatlık derecesinin, fonksiyonellik düzeyinin ve yaşam beklentisi ile komorbiditelerin sayısı ve ağırlığının aynen yaş ve bakım evinde kalıyor olma gibi faktörlerin olduğu gibi nöroloğun tedavi kararı verme sürecinde etkili ve belirleyici olacağı yadsınamaz.

İnme öncesi özür lülük genellikle mRS \geq 2 olarak kabul edilmekte olup hem daha kötü sonlanım hem de uzun yatış süresi ile ilişkilidir. İnme popülasyonunda önceden sakatlık ve bağımlılık oluşu beklenebileceği gibi yaşla artar ve ortalama 1/3 hastada saptanır. IV tPA temel çalışmalarında inme öncesi belirgin sakatlığı olan hastalar dışlanmıştır. NINDS çalışmasında sadece 48 (%7,7) önceden disabil hasta yer almaktadır. Bu hastalar daha yaşlı, daha çok diyabetik ve daha ağır klinik tablosu olan olgulardır, ve uyumlu olarak iyi klinik sonlanım

oranı düşüktür (%25 vs %52). Ancak plasebo ile karşılaştırılınca tPA bu hastalarda da faydalıdır (3. ay iyi prognoz oranı tPA grubunda %25, plaseboda %12,5) ⁷⁵

Vaka serilerinde inme öncesi yüksek sakatlık düzeyi olan hastalarda IV tPA uygulansa da mortalite ve düzelmeme oranı yüksek kalmakta ve hasta istenilen seviyeye çıkamamaktadır. ⁷⁶

Daha önceden sakatlığı olanlarda dikotomize yaklaşım yani hastalarda bağımsızlık (mRS 0-2) veya sakatlık olmaması (mRS 0-1) oluşunun belirlenmesi gerçekçi değildir, ve sonuç değerlendirmesi mRS-şift analizi ile yapılmalıdır. Bu yöntem takip edilerek sakat hastalarda IV tPA ile daha iyi klinik sonucun sağladığı hem NINDS (OR: 1,60; %95 GA: 1,21–2,11) hem de ECASS-II çalışmasında (OR: 1,32; %95 GA: 1,02–1,71) ortaya konulabilmiştir. ⁷⁷

SITS-EAST veri bankasında yer alan 5995 olgunun %11'inde inme öncesi mRS=1, %4'ünde mRS=2 ve %2'sinde 3 veya daha fazladır. Bu hastalarda inme sonrası mortalite oranı daha yüksek kalsa da (mRS 0 olan gruba göre mRS 1'de 1,3 kat; mRS-2'de 2 kat ve mRS≥3 olanlarda 2,6 kat) semptomatik kanama ve mRS-şift analizi ile inme öncesi mRS değerine dönüşte fark olmadığı tespit edilmiştir. ⁷⁸

Sıradan bir inme olgusuna IV tPA ile ortalama 4 yıl 5 ay sağlıklı bir yaşam süresi kazandırılır. Bu süre önceden belirgin sakatlığı olanlarda da minimum 1 yıl 3 aydır. ⁷⁹ Kısacası daha önceden özürülüğü olan ama yardımla da olsa ayakta durabilen hastalara akut inme için IV tPA uygulanması makuldür. ¹

Soru: Bakımevinde kalan hastalar inme geçirince IV tPA uygulanır mı?

Cevap: Daimi olarak bakımevi veya huzurevinde yaşayan hastalar randomize çalışmaların dışında kalmakla birlikte inme öncesi mobil olan hastalara IV tPA uygulaması akılcıdır. Ancak nörologların da içine olduğu sağlık sistemlerinin ön yargısı nedeniyle huzurevi veya bakım evi kategorisindeki sağlık kurumlarından gelen hastalara tPA uygulama oranı yaklaşık 4 kat daha düşüktür. ⁸⁰ Bu durum bilimsel ve etik ilkelere uygun düşmez. Ancak bu hastaların sosyal desteği, aile üyelerinin konuya bakışı, refere eden sağlık kuruluşunun karakteristikleri ve bireysel faktörler dikkate alınarak onam alma sürecine girilmesi düşünülebilir.

Soru: Terminal hastalarda IV tPA uygulanır mı?

Cevap: IV tPA uygulaması için en az 1 yıl yaşam beklentisi olmasının uygun olduğu belirtilmiştir. ³ Ancak birçok otoritede göre “bu hastalarda 3 veya en azından 6 ay yaşam beklentisi varsa trombolitik/trombektomi teklif edilmelidir” görüşü hakimdir. ⁸¹ Daha kısa yaşam beklentisi olan ve mobil durumdaki olguların büyük çoğunluğu metastatik kanserlerdir. Bu grupta karar alırken tPA etkinliğinin 90. gün değerlendirildiği de hiçbir zaman unutulmamalıdır.

Soru: İnme olmadığı daha sonra anlaşılan olgulara IV tPA verilmiş olması nasıl değerlendirilmelidir?

Cevap: Akut inme olmayan “inme taklitçisi klinik tablolar” (ingilizcesi “stroke mimic”), çok çeşitli olup hastayı IV tPA uygulamasının kanamalı ve allerjik komplikasyonlarına maruz bırakabileceği için önemlidir. Post-IV tPA bakım metriklerinin uygulanması gerekliliği de problematiktir. Bu hastalarda difüzyon MR negatiftir. İnme benzeri durumların tPA serilerindeki sıklığı nadir değil ama değişkendir (%1-25 arası). Bu bir tıbbi hata değildir. Genel olarak bu olgularda IV tPA kanama komplikasyonlarının oranı gerçek akut inme hastalarına göre çok daha düşüktür (yaklaşık %1). ⁸²⁻⁸⁴ Bu sebeple emin olunamayan durumlarda “İnme değil mi ?” şüphesi ile tPA'dan kaçınmak doğru bir yaklaşım olmaz.

Avrupa'da 5581 IV tPA alan hastayı içeren 12 ülkeden çok sayıda merkezin katıldığı bir çalışmada 100 (%1,8) hastanın daha sonradan inme olmadığı anlaşılmıştır. Bu hastaların nihai tanısı epileptik nöbet (%41), psikojenik hastalıklar (%28), migren (%12), demyelinizasyon (%5), ensefalit (%3), beyin tümörü (%2), periferik vestibulopati (%1), PRES (%1), brakial pleksopati (%1), hipoglisemi (%1), sinüzit (%1), intoksikasyon (%1), servikal spinal kanama (%1) ve idiopatik non-vasküler sendrom (%2)'dir. Bu olgular daha genç olup, sigara içme dışındaki vasküler risk faktörlerinin frekansı daha az ve kadın oranı daha fazladır. Semptomatik intraserebral kanama oranı %1 (%95 GA: %0,0-5%)'dir. Kanayan tek olgu 76 yaşında bir epileptik olup homonim hemianopsi gelişmiş, ve 3. ay sonunda epeyce düzelmiştir. Aynı seride analiz edilen gerçek inmelerde IV tPA ile semptomatik kanama oranı %7,9 idi.⁸² Bu serideki 100 olgunun %75'inin tam düzelmiş olması kayda değerdir. Ölümler ise insidentaldir.

Psikojenik psödo-nörolojik defisitlere yol açan konversiyon, somatizasyon veya temaruz akut dönemde inme benzeri tabloların en sık olanlarından. Karar verme süresi de kısıtlı olduğu için bu olgularda IV tPA verilmiş olabilir. Ancak IV tPA ile literatürde semptomatik serebral kanama yayınlanmamıştır.

İnme mimiklerinin en sık görülenlerinden biri "Recrudescence" veya "tekrar parlama" tablosudur. Bu enfeksiyon, çeşitli ilaçlar, böbrek yetmezliği, glisemi bozuklukları ile hastanın daha önceden olan inmesinin semptomlarının "kısmen" ortaya bir süre için çıkmasıdır. Kaliforniya serisinde inme mimikleri (n=104) arasında %11 olarak verilmiştir. Afazi, konfüzyon ve amnezi bu hastalarda daha sıktır.⁸³

Soru: Trombolitik tedavi adayı olan hastada hangi durumlarda beyin MR çekilmeli?

Cevap: IV trombolitik tedavi öncesinde rutin MR çekilmesi gerekmez. Beyin BT sonrasında tanısal problem devam ederse difüzyon MR görüntüleme gerekebilir. Zamanı belli olmayan inmelerde difüzyon-klinik uyumsuzluğu, difüzyon-FLAIR uyumsuzluğu veya doğrudan difüzyon-MR perfüzyon uyumsuzluğu tespiti için MR yapılarak penumbra ve eşdeğerleri belirlenebilir.

Soru: IV tPA trombektomi planı olan her olguda gerekli mi? Trombektomi endikasyonu sadece vasküler görüntüleme ile mi konulabilir? Trombektomi yapılacak olgulara tPA dozu standart mı olmalıdır?

Cevap: Bu soruların hepsinin yanıtı "evet"tir. 2014 Kasım ayından sonra yayınlanan 9 randomize kontrollü çalışma ile akut serebral büyük damar oklüzyonlarında (terminal internal karotis arter-ICA; orta serebral arter-MCA proksimal segmentleri ve baziller arter-BA) nörogirişimsel rekanalizasyon standart uygulama pratiği haline dönüşmüştür.⁸⁵ Bu yöntem büyük olasılıkla M2 oklüzyonlarında da yararlıdır.⁸⁶ Rekanalizasyon yöntemlerinin en popüler olanları aspirasyon ("a direct aspiration first-pass technique -ADAPT") ve/veya "stentriever trombektomi"dir. ⁸⁵Bu ana arterlerin oklüzyonlarında IV tPA ile erken rekanalizasyon %30'dan azdır.⁸⁷ Oysa endovasküler tedavide bu oran %80'lerin üzerinde olup bir hastayı kurtarmak için NNT tıpta eşine az rastlanır derecede düşük bir seviye olan 2,5 civarındadır.⁸⁵

Bu yöntemlerin başarısının ortaya konulduğu çalışmaların tamamında acil serviste BT ve BT anjiyografiye dayanarak hasta randomizasyonu yapılmıştır.⁸⁵ Büyük damar oklüzyonu ancak BT anjiyografi ve benzeri vasküler görüntülemelerle teşhis edilebilir. BT anjiyografi akut inme yönetim pratiğinin temel tanısal aracıdır ve minimum olarak görülmelidir. Bu nedenle BT yapılan tüm hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece BT anjiyografi de yapılmalıdır. Bu yöntemin inme tedavi edecek merkezlerde 7/24 tarzında kullanımda olmalıdır.⁸⁸

Büyük damar oklüzyonu varlığı NIHSS yükseldikçe artar.⁸⁹ Muayene ve anamnez bulgularının bir araya getirilmesi ile çok sayıda klinik skorlama sistemi yapılarak sahada büyük damar oklüzyonlarının ayrılarak inme merkezlerine triyajına çalışılmıştır. Örneğin bunlardan biri olan “RACE skoru” muayeneye dayanır: Fasyal defisit (0-2), kol ve bacak güçsüzlüğü (her biri 0-2), bakış paralizi (0-1) ve afazi/agnozi (0-2) varlığı değerlendirilip toplamda 9 üzerinden 5 ve üzerinde alan olgularda büyük damar oklüzyonu olasılığı artar (Sensitivite: %85 ve Spesifisite: %68).^{90,91} Ancak, sayıları 15’u geçen bu skorların randımanı epeyce düşük olup vasküler görüntülemenin yerini alamazlar.^{92,93}

Yayınlanan çalışmaların ilk beşinin vaka düzeyinde meta-analizinde (HERMES çalışması⁹⁴; n=1287) mekanik trombektomi uygulanan hastalarının %83’ünün IV tPA aldığı belirtilmiştir. Daha sonra eklenen çalışmalarda tüm olgular IV tPA almıştır.⁸⁵ Almayanlar sistemik tromboliz için kontrendikasyonu olan hastalardır. Kontrol grubunda ise olguların %87’si IV tPA almıştır. Subgrup analizleri IV tPA verilmeyen hastalarda da trombektominin etkin bir yöntem olduğunu işaret etmiştir. Ancak, IV tedavi uygulanmadan sadece trombektominin standart hale gelmesi veya alternatif olabilmesi için etkinliğinin de randomize kontrollü çalışma ile kombinasyona karşı gösterilmesi gösterilmesi gerekir.⁹⁵ Şimdiki zamanda trombektomiye gidecek her hastanın kontrendikasyonu olmadığı sürece ilk 4,5 saatte infüzyona başlanmak suretiyle standart ve tam doz IV tPA alması gerektiği bilinmelidir. IV tPA 0,6 mg/kg dozda yapılan denemeler başarılı olmayıp önerilmemelidir.⁹⁶

KAYNAKLAR

1. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; **47**(2): 581-641.
2. National Institute of Neurological D, Stroke rt PASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; **333**(24): 1581-7.
3. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., 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.
4. TCSB. ACTILYSE 50 mg 1 flakon Kullanma Talimatı PDF Dosyası. *Ulaşılan web sitesi: <http://www.wilacrehbericom/pdfs/actilyse-50-mg-1-flakon-870d/kt/>* 2012; **Ulaşım tarihi: 21/4/2017**(Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş. Güncelleme : 7 September 2012).
5. 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): 1317-29.
6. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, Guylar P, O'Brien A. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**(7): 712-7.
7. Asuzu D, Nystrom K, Amin H, et al. Comparison of 8 scores for predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after IV thrombolysis. *Neurocrit Care* 2015; **22**(2): 229-33.
8. Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, Bluhmki E, Lees KR, Collaborators V. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 2010; **41**(12): 2840-8.
9. group ISTc, Sandercock P, Wardlaw JM, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; **379**(9834): 2352-63.

10. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; **384**(9958): 1929-35.
11. FDA. ACTIVASE (alteplase) for injection, for intravenous use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. *Application 103172 This document contains: Label for ACTIVASE [Supplement 5203, Action Date 02/13/2015]* 2015; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103172s5203lbl.pdf (accessed on april 20, 2017).
12. Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke* 2012; **43**(6): 1524-31.
13. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke* 2012; **43**(9): 2293-9.
14. Tariq N, Adil MM, Saeed F, Chaudhry SA, Qureshi AI. Outcomes of thrombolytic treatment for acute ischemic stroke in dialysis-dependent patients in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; **22**(8): e354-9.
15. Brott T, Lu M, Kothari R, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998; **29**(8): 1504-9.
16. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke* 2013; **44**(7): 1915-23.
17. Ribo M, Molina C, Montaner J, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke* 2005; **36**(8): 1705-9.
18. Ribo M, Molina CA, Delgado P, et al. Hyperglycemia during ischemia rapidly accelerates brain damage in stroke patients treated with tPA. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; **27**(9): 1616-22.
19. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke* 2013; **44**(3): 727-33.
20. Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke* 2008; **39**(10): 2749-55.
21. Newey CR, Cueva W, Vellipuram A, Hornik A. Medical Decision Making: Hyposphagma Prior to Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; **25**(10): e181-2.
22. Gunnar RM, Passamani ER, Bourdillon PD, et al. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**(2): 249-92.
23. Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, et al. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**(7): 1606-10.
24. Moudgil SS. Thrombolysis in acute ischemic stroke with vitreous hemorrhage. *Arch Neurol* 2009; **66**(9): 1178; author reply -9.
25. Fugate JE, Rabinstein AA. Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *Neurohospitalist* 2015; **5**(3): 110-21.
26. De Keyser J, Gdovinova Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007; **38**(9): 2612-8.
27. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* 2012; **19**(3): 390-4.
28. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010; **41**(7): 1450-8.

29. Network CS. Canadian Stroke Best Practices Management of Stroke Patients Who Receive Acute Thrombolytic Therapy (tPA) Order Set 2017. <http://www.strokebestpractices.ca/wp-content/uploads/2013/05/CSP-OS-02-Management-of-Stroke-Patients-who-Receive-tPA.pdf>.
30. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiére D, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. *Int J Stroke* 2015; **10**(6): 924-40.
31. Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, Messe SR. Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; **38**(5): 1639-40.
32. Breuer L, Huttner HB, Kiphuth IC, et al. Waiting for platelet counts causes unsubstantiated delay of thrombolysis therapy. *Eur Neurol* 2013; **69**(5): 317-20.
33. Mowla A, Kamal H, Lail NS, et al. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients with Thrombocytopenia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017.
34. Xian Y, Federspiel JJ, Grau-Sepulveda M, et al. Risks and Benefits Associated With Prestroke Antiplatelet Therapy Among Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *JAMA Neurol* 2016; **73**(1): 50-9.
35. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997; **28**(11): 2119-25.
36. Meseguer E, Labreuche J, Guidoux C, et al. Outcomes after stroke thrombolysis according to prior antiplatelet use. *Int J Stroke* 2015; **10**(2): 163-9.
37. Pan X, Zhu Y, Zheng D, Liu Y, Yu F, Yang J. Prior antiplatelet agent use and outcomes after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2015; **10**(3): 317-23.
38. Luo S, Zhuang M, Zeng W, Tao J. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients Receiving Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of 19 Studies. *J Am Heart Assoc* 2016; **5**(5).
39. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Zand R, et al. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017; **264**(6): 1227-35.
40. Zinkstok SM, Roos YB, investigators A. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; **380**(9843): 731-7.
41. Actilyse Prescribing Information. www.medicines.org.uk/emc/medicine/308 2016.
42. Mazya MV, Lees KR, Markus R, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol* 2013; **74**(2): 266-74.
43. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, et al. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology* 2012; **79**(1): 31-8.
44. Seet RC, Zhang Y, Moore SA, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Subtherapeutic international normalized ratio in warfarin-treated patients increases the risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2011; **42**(8): 2333-5.
45. Saposnik G, Fang J, Kapral MK, et al. The iScore predicts effectiveness of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2012; **43**(5): 1315-22.
46. Dangayach NS, Panchabhai TS. Point-of-care international normalized ratio measurements to assess eligibility for thrombolysis in acute ischemic stroke: some thoughts. *Stroke* 2010; **41**(5): e431.
47. Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, et al. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke* 2009; **40**(11): 3547-51.
48. Barreto AD, Ford GA, Shen L, et al. Randomized, Multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke* 2017; **48**(6): 1608-16.
49. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; **373**(6): 511-20.
50. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke* 2017; **12**(1): 9-12.

51. Matute MC, Guillan M, Garcia-Caldentey J, et al. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemost* 2011; **106**(1): 178-9.
52. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke* 2017; **12**(4): 383-91.
53. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Patients With Acute Ischemic Stroke Who Take Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Before Stroke. *Circulation* 2017; **135**(11): 1024-35.
54. Tsivgoulis G, Safouris A. Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients Pretreated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: An Editorial Review. *Stroke* 2017.
55. Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, et al. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation* 2015; **132**(13): 1261-9.
56. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Bavarsad Shahripour R, Jones GM, Alexandrov AV, Zand R. Safety of Intravenous Thrombolysis among Stroke Patients Taking New Oral Anticoagulants--Case Series and Systematic Review of Reported Cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; **24**(12): 2685-93.
57. Matute MC, Masjuan J, Egado JA, et al. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. *Cerebrovasc Dis* 2012; **33**(3): 231-9.
58. Xian Y, Hernandez AF, Harding T, et al. Acute management of stroke patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants Addressing Real-world Anticoagulant Management Issues in Stroke (ARAMIS) Registry: Design and rationale. *Am Heart J* 2016; **182**: 28-35.
59. Ovbiagele B, Smith EE, Schwamm LH, et al. Chronic kidney disease and bleeding complications after intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; **7**(6): 929-35.
60. Hsieh CY, Lin HJ, Sung SF, et al. Does renal dysfunction modify the effect of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke within 4.5 hours of onset? A multicenter observational study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; **24**(3): 673-9.
61. Wein TH, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Demchuk AM, Grotta JC. Safety of tissue plasminogen activator for acute stroke in menstruating women. *Stroke* 2002; **33**(10): 2506-8.
62. Biswas S, Ajani AE. Interventionalists beware: the apical thrombus! *Cardiovasc Revasc Med* 2012; **13**(2): 143 e1-5.
63. Kasner SE, Villar-Cordova CE, Tong D, Grotta JC. Hemopericardium and cardiac tamponade after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* 1998; **50**(6): 1857-9.
64. Stafford PJ, Strachan CJ, Vincent R, Chamberlain DA. Multiple microemboli after disintegration of clot during thrombolysis for acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; **299**(6711): 1310-2.
65. Derex L, Nighoghossian N, Perinetti M, Honnorat J, Trouillas P. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients with cardiac thrombus. *Neurology* 2001; **57**(11): 2122-5.
66. Yang CJ, Chen PC, Lin CS, Tsai CL, Tsai SH. Thrombolytic therapy-associated acute myocardial infarction in patients with acute ischemic stroke: A treatment dilemma. *Am J Emerg Med* 2017; **35**(5): 804 e1- e3.
67. Kobayashi M, Tanaka R, Yamashiro K, et al. Pre-existing Mobile Cardiac Thrombus and the Risk of Early Recurrent Embolism after Intravenous Thrombolysis: A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; **24**(6): e161-3.
68. Acampa M, Guideri F, Tassi R, et al. Thrombolytic treatment of cardiac myxoma-induced ischemic stroke: a review. *Curr Drug Saf* 2014; **9**(2): 83-8.
69. Mendes A, Mendonca T, Sousa A, Moreira G, Carvalho M. Stroke secondary to aortic dissection treated with a thrombolytic: a successful case. *Neurol Sci* 2012; **33**(1): 107-10.
70. Noel M, Short J, Farooq MU. Thrombolytic therapy in a patient with acute ischemic stroke caused by aortic dissection. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; **112**(8): 695-6.

71. Graber JJ, Nayak L, Deangelis LM. Use of recombinant tissue plasminogen activator in cancer patients with acute stroke. *J Neurooncol* 2012; **107**(3): 571-3.
72. Murthy SB, Karanth S, Shah S, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with cancer: a population study. *Stroke* 2013; **44**(12): 3573-6.
73. Masrur S, Abdullah AR, Smith EE, et al. Risk of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in patients with current malignancy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; **20**(2): 124-30.
74. Cappellari M, Carletti M, Micheletti N, et al. Intravenous alteplase for acute ischemic stroke in patients with current malignant neoplasm. *J Neurol Sci* 2013; **325**(1-2): 100-2.
75. Ingall TJ, O'Fallon WM, Asplund K, et al. Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial. *Stroke* 2004; **35**(10): 2418-24.
76. Foell RB, Silver B, Merino JG, et al. Effects of thrombolysis for acute stroke in patients with pre-existing disability. *CMAJ* 2003; **169**(3): 193-7.
77. Savitz SI, Lew R, Bluhmki E, Hacke W, Fisher M. Shift analysis versus dichotomization of the modified Rankin scale outcome scores in the NINDS and ECASS-II trials. *Stroke* 2007; **38**(12): 3205-12.
78. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, et al. Role of preexisting disability in patients treated with intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke* 2014; **45**(3): 770-5.
79. Hong KS, Saver JL. Years of disability-adjusted life gained as a result of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2010; **41**(3): 471-7.
80. Eriksson M, Jonsson F, Appelros P, et al. Dissemination of thrombolysis for acute ischemic stroke across a nation: experiences from the Swedish stroke register, 2003 to 2008. *Stroke* 2010; **41**(6): 1115-22.
81. Hughes S. DAWN: Thrombectomy Effective Up to 24 Hours After Stroke. 2017. http://www.medscape.com/viewarticle/880144#vp_1.
82. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke* 2013; **44**(4): 1080-4.
83. Hemmen TM, Meyer BC, McClean TL, Lyden PD. Identification of nonischemic stroke mimics among 411 code strokes at the University of California, San Diego, Stroke Center. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; **17**(1): 23-5.
84. Scott PA, Silbergleit R. Misdiagnosis of stroke in tissue plasminogen activator-treated patients: characteristics and outcomes. *Ann Emerg Med* 2003; **42**(5): 611-8.
85. Evans M, White P, Cowley P, Werring D. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol* 2017.
86. Peker A, Arsava EM, Topcuglu MA, Arat A. Akut İskemik İnme: Mekanik Trombektomi Cihazı Olarak "Stentriever" Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2017; **10**(1): 86-92.
87. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; **41**(10): 2254-8.
88. Rudd T, Bowen A, James M, Young G. National clinical guideline for stroke Prepared by the Intercollegia the Stroke Working Party. 2016. <https://www.strokeaudit.org/Guideline/Full-Guideline.aspx>.
89. Demeestere J, Garcia-Esperon C, Lin L, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale-8 to Detect Large Vessel Occlusion in Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; **26**(7): 1419-26.
90. Perez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke* 2014; **45**(1): 87-91.
91. Carrera D, Campbell BC, Cortes J, et al. Predictive Value of Modifications of the Prehospital Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale for Large Vessel Occlusion in Patients with Acute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; **26**(1): 74-7.
92. Heldner MR, Hsieh K, Broeg-Morway A, et al. Clinical prediction of large vessel occlusion in anterior circulation stroke: mission impossible? *J Neurol* 2016; **263**(8): 1633-40.

93. Turc G, Maier B, Naggara O, et al. Clinical Scales Do Not Reliably Identify Acute Ischemic Stroke Patients With Large-Artery Occlusion. *Stroke* 2016; **47**(6): 1466-72.
94. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; **387**(10029): 1723-31.
95. Topcuoglu MA, Arsava EM. Stroke Treatment: Current News and Developments *Turk J Neurol* 2016; **22**(145-147).
96. 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): 2313-23.