



**BEZMİÂLEM**  
VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İntravenöz Trombolitik Tedavi Verilen Akut  
İskemik İnme Hastalarında Trombus  
Lokalizasyonu ile Erken Klinik İyileşmenin  
İlişkisi

**Dr Elvin NIFTALIYEV**

**Prof.Dr Talip ASIL**

**İSTANBUL 2016**



**BEZMİÂLEM**  
VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İntravenöz Trombolitik Tedavi Verilen Akut  
İskemik İnme Hastalarında Trombus  
Lokalizasyonu ile Erken Klinik İyileşmenin  
İlişkisi

**Dr Elvin NIFTALİYEV**

**Prof.Dr Talip ASIL**

**İSTANBUL 2016**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Talip ASIL'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr.Temel TOMBUL, Doç.Dr.Azize Esra GURSOY, Doç.Dr.Gülşen Babacan YILDIZ ve Doç.Dr.Gülşen KOCAMAN ve Doç.Dr Arif KOÇER'e sonsuz saygılarımı sunarım.

4 senelik asistanlık yıllarımda herbiri kıymetli ve özel olan sıcak nöroloji kliniğinde çalışan tüm uzman hekimlerime, asistan arkadaşlarıma, klinik ve yoğun bakım hemşire ve personellerine sonsuz saygılarımı sunarım.

Eğitim yıllarımda hep yanımda olan bana destek çıkan başta eşim olmak üzere tüm aileme sonsuz minnetdarım..

Dr Elvin NIFTALİYEV

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

ÖZET

İNGİLİZCE ÖZET

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ

TABLolar LİSTESİ

ŞEKİLLER LİSTESİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1:İNME EPİDEMİYOLOJİSİ

2.2:İNME PATOFİZYOLOJİSİ

2.3:İNME RİSK FAKTORLERİ VE ALT SINIFLANDIRILMASI

2.3.1 İNMEDE DEĞİŞTİRİLEMİYEN RİSK FAKTORLERİ

2.3.1.1: YAŞ

2.3.1.2:CİNSİYET

2.3.1.3:IRK

2.3.1.4:AİLE ÖYKÜSÜ VE GENETİK

2.3.2:İNMEDE DEĞİŞTİRİLEBİLİR RİSK FAKTORLERİ

2.3.2.1:HİPERTANSİYON

2.3.2.2:DİYABET

2.3.2.3:DİSLİPIDEMİ

2.3.2.4:SİGARA

2.3.2.5:ALKOL

2.3.2.6:FİZİKSEL AKTİVİTE

2.3.2.7:BESLENME ALIŞKANLIKLARI

2.3.2.8:OBEZİTE

2.3.2.9:ATRİYAL FİBRİLYASYON

2.3.2.10:PATENT FORAMEN OVALE

2.3.2.11:ASEMPTOMATİK KAROTİS DARLIKLARI

2.3.2.12:ORAK HÜCRELİ ANEMİ

**2.4:ISKEMİK İNME SINIFLANDIRILMASI**

**2.5:AKUT İNME HASTAYA YAKLAŞIM**

**2.6:AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ**

**2.6.1:ALTEPLAZ FARMOKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

**2.6.2:TROMBOLİTİK TEDAVİ İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR**

**2.7:AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER**

**2.7.1:AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAARTERYAL TROMBOLİTİK TEDAVİ**

**2.7.2:AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ VE İNTRAARTERYAL KOMBİNE TROMBOLİTİK TEDAVİ**

**2.7.3:AKUT İSKEMİK İNMEDE MEKANİK REVASKÜLARİZASYON (MEKANİK) YÖNTEMLERİ**

**3. MATERYAL VE METOD**

**4. BULGULAR**

**5. TARTIŞMA**

**6. SONUÇLAR**

**7. KAYNAKLAR**

**8. EKLER**

## KISALTMALAR LİSTESİ

SKA:	Serebral Kan Akımı
SPB:	Serebral Perfüzyon Basıncı
SVD:	Serebral Vasküler Direnç
OAB:	Ortalama Arter Basıncı
IKB:	İntrakranyal Basıncı
O <sub>2</sub> :	Oksijen
CO <sub>2</sub> :	Karbondioksit
PaCO <sub>2</sub> :	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO <sub>2</sub> :	Parsiyel Oksijen Basıncı
CMRO <sub>2</sub> :	Serebral Oksijen Metabolizma Hızı
EEG:	Elektroensefalografi
Ca:	Kalsiyum
NO:	Nitrik Oksit
MI:	Miyokard İnfarktu
HbA <sub>1c</sub> :	Hemoglobin A <sub>1c</sub>
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
DASH:	Hipertansiyonu Durdurmak için Beslenme Yaklaşımları
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
OAK:	Oral Antikoagulan

AF:	Atriyal Fibrilyasyon
NVAF:	Non Valvuler Atriyal Fibrilyasyon
VKA:	Vit K Antagonisti
PFO:	Patent Foramen Ovale
YOAK:	Yeni nesil Oral Antikoagulan
CEA:	Karotis Endarterektomi
CAS:	Karotis Arter Anjioplastisi
BBT:	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntülemesi
DM:	Diyabetes Mellitus
HT:	Hipertansiyon
CADASIL:	Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati, Subkortikal enfarkt ve Lökoensefalopati
INR:	International Normalized Ratio
aPTT:	Aktive Kısmi Tromboplastin Zamani
EKG:	Elektrokardiyografi
ICA:	İnternal Karotid Arter
MCA:	Orta Serebral Arter
İv:	İntravenöz
DWI:	Diffusion Weighted Imaging
ADC:	Apparent Diffusion Coefficient
FDA:	United States Food and Drug Administration

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study

rt-PA: Rekombine doku Plazminojen Aktivatorü

ASA: Aspirin

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

ATLANTIS: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke

OR: Olasılık Oranı

SITS MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study

EMA: European Medicines Evaluation Agency

SITS ISTR: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Thrombolysis Register

ESO: European Stroke Organisation

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score

PROACT: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism

IMS: The Interventional Management of Stroke Study Investigators

MERCI: Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia



## TABLolar LİSTESİ

- TABLO 1:** Bamford klinik sınıflandırılması
- TABLO 2:** TOAST etiyolojik sınıflandırılması
- TABLO 3:** TOAST Sınıflandırmasına Göre Yüksek ve Orta Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları
- TABLO 4:** İnmede Fokal Nörolojik ve Oküler Semptomlar
- TABLO 5:** İnmede Nonfokal Nörolojik Semptomlar
- TABLO 6:** TIMI Sınıflaması
- TABLO 7:** Hastaların demografik ve klinik özellikleri
- TABLO 8:** Hastaların yaş ve ilk başvuru skorları
- TABLO 9:** 1. saat düzelme ve klinik özellikler arasındaki ilişki
- TABLO 10:** 24. Saat düzelme ve klinik özellikler arasındaki ilişki
- TABLO 11:** Okluzyon lokalizasyonuna göre erken ve 24. Saat düzelme oranları
- TABLO 12:** Gruplar arasında 1. ve 24. saat düzelme oranları
- TABLO 13:** 1. Saat düzelmeyi etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi
- TABLO 14:** 24. Saat düzelmeyi etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi
- TABLO 15:** Demografik ve klinik özelliklere göre fonksiyonel sonlanımın karşılaştırılması
- TABLO 16:** Okluzyon lokalizasyonuna göre fonksiyonel sonlanımın karşılaştırılması
- TABLO 17:** 3. Ay fonksiyonel sonlanımı etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1:**
- A) İskemide beyin kan akımı derecesine göre dokuların merkezden çevreye etkilenmesi
  - B) Kan akımının azalarak nekrozun geliştiği çekirdek bölge ve kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı penumbranın şematik gösterimi

## ÖZET

### **İntravenöz Trombolitik Verilen Akut İskemik İnme Hastalarında Trombus Lokalizasyonu ile Erken Klinik İyileşmenin İlişkisi**

**Amaç:** İskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi inmenin ilk 4.5 saatinde uygulanan etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. Biz bu çalışmada, vasküler okluzyon yerine göre intravenöz trombolitik tedavinin etkinliğini incelemeyi amaçladık.

**Metod:** Hastanemize 01.10.2013-01.10.2015 akut iskemik inme ile başvuran ve iv trombolitik tedavi alan hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastaların sosyodemografik, klinik özellikleri, iskemik inmeden sonra tedaviye kadar geçen süreleri, geliş NIHSS, tedavi sonrası 1. ve 24. saat NIHSS skorları ve tedavi sonrası klinik takiplerine göre 3. ay modifiye Rankin skorları hesaplandı. Sosyodemografik özellikler, NIHSS ve ASPECTS skorları, modifiye Rankin skorları MCA M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> okluzyonu olanlar ile ICA T okluzyonu ve MCA M<sub>1</sub> proksimal okluzyonu olanlar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Akut iskemik inme tanısıyla intravenöz trombolitik tedavi alan ve vasküler görüntülemesi olan 74 hasta vardı. Hastalar okluzyonu olmayanlar, MCA M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> okluzyonu olanlar ile ICA T okluzyonu ve MCA M<sub>1</sub> proksimal okluzyonu olanlar olarak gruplandırıldı. 74 hastanın 37'sinde semptomatik darlık yok, 9'unda ICA T okluzyonu, 17'sinde MCA M<sub>1</sub> okluzyonu, 10'unda MCA M<sub>2</sub> veya M<sub>3</sub> okluzyonu vardı. Baziler arter okluzyonu olan ise 1 hasta bulunmaktaydı. MCA M<sub>1</sub> okluzyonu olan 17 hastanın 13'ünde bu okluzyon M<sub>1</sub> distal, 4 hastada M<sub>1</sub> proksimaldeydi. Hastalar MCA M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> okluzyonu olanlar ile ICA T okluzyonu ve MCA M<sub>1</sub> proksimal okluzyonu olanlar olarak gruplandırıldı. Bu iki gruptan okluzyonu olmayanlar ve distal okluzyonu olanlarda hem 24. saat klinik düzelme hem de 3. ay fonksiyonel sonlanımı proksimal okluzyonu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Lojistik regresyon analizinde de damar okluzyon yeri klinik ve fonksiyonel sonlanımı etkileyen bağımsız bir faktör olarak öne çıktı.

**Sonuç:** Akut iskemik inme tedavisinde intravenöz trombolitik tedavi etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Ancak proksimal okluzyonu olan hastalarda intravenöz trombolitik tedavi sonrası klinik düzelme ve fonksiyonel sonlanım okluzyonu olmayan ve distal okluzyonu olanlara göre daha düşüktür.

## ABSTRACT

### ASSOCIATION OF OCCLUSION SITE WITH CLINICAL OUTCOME IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS TREATED WITH INTRAVENOUS THROMBOLYTICS

**Objectives:** Intravenous thrombolytic treatment, when administered in the first 4.5 hours of stroke, is an approved treatment for acute ischemic stroke. Here, we intend to study the efficiency of intravenous thrombolytic treatment in acute ischemic stroke according to the vascular occlusion site.

**Methods:** Acute ischemic stroke patients who admitted to our hospital between 01.10.2013-01.10.2015 and treated with intravenous thrombolytics were retrospectively reviewed. Sociodemographical and clinical characteristics, elapsed time until to treatment, NIHSS scores at admission, after 1 hour and 24 hour after treatment were recorded. Modified Rankin scores at 3rd month were calculated according to the clinical follow-up. Sociodemographics, NIHSS and ASPECTS and modified Rankin scores were compared between patients with no occlusion or MCA M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> and M<sub>3</sub> occlusions and patients with ICA T occlusions or MCA M<sub>1</sub> proximal occlusions.

**Results:** There were 74 acute ischemic stroke patients with vascular imagings and treated with intravenous thrombolytics. 37 patients had no occlusion, 9 had ICA T occlusion, 17 had MCA M<sub>1</sub> occlusion, of these 13 had M<sub>1</sub> distal and 4 had 10 had M<sub>1</sub> proximal occlusion. 10 patients had MCA M<sub>2</sub> or M<sub>3</sub> occlusion. Basillary artery occlusion was seen only in 1 patient. The patients were divided into two groups according to occlusion site: no occlusion, MCA M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> and M<sub>3</sub> occlusions and ICA T occlusions MCA M<sub>1</sub> proximal occlusions. 1<sup>st</sup> and 24<sup>th</sup> hour NIHSS scores and 3. month modified Rankin scores were lower in the former group and there was statistically significance. Also, in logistic regression analysis, occlusion site was an independent factor in determining 1<sup>st</sup> and 24<sup>th</sup> hour NIHSS s and 3<sup>rd</sup> month modified Rankin scores.

**Conclusions:** Intravenous thrombolytic treatment is an approved and efficient treatment in acute ischemic stroke. Nevertheless, clinical and functional outcome is lower in patients with proximal arterial occlusion than the patients with no or distal occlusion.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme ileri yaşta erişkinlerde ölüm veya özürlülüğe neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Tüm inme nedenleri arasında iskemik inme en sık görülen tipidir. İskemik inmede koruyucu önlemlerin ve inmenin tekrarının önlenmesinin tek tedavi seçeneği olduğu kabul görmüşken son yıllarda yapılan çalışmalar akut iskemik inmenin tanı ve tedavisinde çığır açmıştır. Bu çalışmalardan ilki olan NINDS çalışmasında akut iskemik inmenin ilk 3 saatinde intravenöz doku plazminojen aktivatörünün (iv rt-PA) etkinliği kanıtlanmış, sonraki yıllarda yapılan ECASS3 çalışmasında ise 3 saatlik tedavi penceresinin 4.5 saate kadar uzatıldığında da güvenilir ve etkin olduğu gösterilmiştir[1, 2]. Ancak iv rt-PA tedavisine rağmen akut iskemik inmeli hastalarda halen mortalite ve özürlülük oranları yüksektir.

İnme prognozunu belirleyen başlangıçtaki inme şiddeti, ileri yaş, yüksek kan basıncı, koroner arter hastalığı ve başvuru sırasında hipergliseminin varlığı gibi birçok faktör bulunmaktadır[3-5]. İv rt-PA tedavisi alan akut iskemik inmeli hastalarda ise inme şiddeti, sistolik hipertansiyon (HT), beyin bilgisayarlı tomografisinde (BBT) erken iskemik değişiklikler, arteryal oklüzyonun sebat etmesi ve trombolitik verilen süre gibi faktörlerin sonlanımı etkilediği iyi bilinmektedir[6]. Ancak vasküler oklüzyon yerinin iv rt-PA tedavisinin kısa ve uzun dönem sonuçlarına etkisini inceleyen araştırmalar sınırlıdır.

Bu çalışmadaki amaç akut iskemik inmeli hastalarda iv rt-PA tedavisi alan hastaların arter oklüzyon bölgelerine göre erken dönemde ve 3 aylık dönemde klinik düzelmelerini incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre inme, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, beyin kan akımının bozulması sonucunda fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ve bu bulguların 24 saatten daha uzun sürmesi ile karakterize klinik bir sendromdur[7].

Patolojik süreç, damar duvarındaki herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, lümenin emboli veya trombus ile tıkanması, damarların rüptürü, kan viskozitesinde artış, ateroskleroz, anevrizmal dilatasyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi durumlarda gelişir[8].

### 2.1: İnme Epidemiyolojisi

Dünyada inme, ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada gösterilmektedir ve sakatlığa yol açan hastalıklar arasında da ilk sıralardadır[9]. İnme epidemiyolojisini incelemede en güvenilir verilerden biri insidans (bir toplumda yıl içinde ortaya çıkan yeni inme olgu sayısı) dır. İnme, yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra 55 ve üstü yaşlarda 1.3- 3.6/ 1000 sıklığında görülmektedir. Yaşa spesifik inme insidansının dekad artışı ile de progresif bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Yaş gruplarına göre yapılan çalışmalarda yıllık inme insidansı; 45 yaş altı kişilerde 0.1-0.3/1000 kişi/yıl, 75-84 yaş arası kişilerde 13. 5- 17.9/1000 kişi/yıl olarak değişmektedir[10].

İNme prevelansı (belirli bir zamanda bir popülasyondaki olguların total sayısı) inmesi olan olguların insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlıdır. Yapılan popülasyon tabanlı çalışmalarda inme prevelansının yaşla birlikte arttığı görülmektedir. Erkeklerde inme prevelansı 58.8-92.6/1000 kişi olup kadınlarda 32.2-61.2/1000 kişidir[10]. Coğrafi faktörler prevelansı etkiler. Ülkemizde, Ege Üniversitesinde yapılan çalışmada, tüm inmelerin %77'sinin iskemik inme olduğu tespit edilmiştir.

## 2.2: İnme Patofizyolojisi

Beyin, kardiyak debinin yaklaşık % 15-20'sini kullanır. Nöronlar ve glial hücreler, devamlı olarak membran potansiyellerini korumak, transmitter sentezlemek ve depolamak, aksoplazma üretmek ve bozulan yapısal kısımlarını yenilemek zorundadırlar. Bu nedenle beyin hücreleri vücuttaki diğer organlara göre daha yüksek miktarda enerjiye ihtiyaç duyar[11].

Beyin beslenmesindeki en önemli etken serebral kan akımı (SKA)'dır. Serebral kan akımını, serebral perfüzyon basıncı (SPB) ile serebral vasküler direnç (SVD) arasındaki oran belirler (SKA: SPB/SVD)[11]. SPB ise ortalama arteriyal basınç (OAB)'tan intrakraniyal basıncın (İKB) çıkarılmasıyla bulunur[12]. Normal koşullarda SPB sabittir. Fakat kan basıncı ve serebral venöz dönüşü etkileyen durumlar SPB'ni değiştirebilirler. İKB'nin yükselmesi SPB'ni düşürmektedir. İKB, OAB'a ulaşırsa SKA bu noktada durur[11]. SKA, otonöregülasyon olarak adlandırılan bir mekanizma sayesinde OAB' nin 50-60 mmHg ile 150-160 mmHg arasındaki basınç değişimlerinden çok az etkilenmektedir[11]. Örneğin, SPB arttığında, serebral otonöregülasyonun kompensatuar aktivitesi aracılığı ile damarlarda vazokonstriksiyon olması sabit kan akımının devamlılığını sağlamaktadır. SPB'ndeki otonöregülasyon limitlerinin altındaki düşüşler, SKA'da daha hızlı bir düşüşe yol açar. Oluşan vazokonstriksiyon SKA'nı azaltır bu da intrakraniyal basıncın düşmesini sağlar. Otonöregülasyonun alt limitlerinde veya yetmezliğinde SPB'nin artması pasif vazodilatasyon nedeni ile serebral kan volümünün ve İKB'nin artması ile sonuçlanır[12].

Beyin damarları oksijenden ( $O_2$ ) daha çok karbondioksit ( $CO_2$ ) düzeyindeki değişikliklere hassastır.  $O_2$ 'nin SKA'yı etkilediği en önemli durum, parsiyel oksijen basıncının ( $PaO_2$ ) 60 mmHg'nin altına düşmesi halinde SKA'nın hızla artmasıdır. Parsiyel karbondioksit basıncındaki ( $PaCO_2$ ) değişikliklere bağlı olarak SKA'nın değişikliğe uğraması ekstrasellüler sıvının pH değişiklikleri ile ilişkilidir.  $CO_2$  arttığı zaman beyin omirilik sıvısında asidoz gelişir.  $CO_2$  artışı ve buna bağlı olarak gelişen asidoz birlikte etki ederek SKA'yı arttırmaktadır. Bunun tersine Hem  $CO_2$ 'nin ve buna bağlı ortam pH'nın düşmesi serebral dilatasyona ve beyin perfüzyonunun hızla artmasına neden olur[12].

Hipotermide, serebral  $O_2$  metabolizma hızı ( $CMRO_2$ ) azalır. Her 1 derecelik düşüş  $CMRO_2$ 'de %6-7' lik bir azalmaya neden olur. Yaklaşık 20 °C'lik hipotermide

elektroensefalografide (EEG) tam bir supresyon görülürken 18 °C'lik bir hipotermide CMRO<sub>2</sub> normal değerinin %10'undan daha düşük bir düzeye inmektedir. Hipertermi ise CMRO<sub>2</sub>'yi artırır fakat 42 °C'den sonra CMRO<sub>2</sub> dramatik olarak azalır[11].

Beyin yeterli miktarda anlık oksijenlenmiş kan desteğine diğer organlardan daha fazla ihtiyaç duyar. Serebral dolaşımın sürekliliği alt beyin sapındaki merkezlerin kontrolündeki bir dizi baroreseptör ve vazomotor reflekslerle güvence altına alınır. Hayvan deneylerinde ve muhtemelen insanlarda, kan akımının 5 dakikadan uzun süre durması geri dönüşümü olmayan hasara yol açar. Kandan yoksun beyin dokusunda iskemik nekroz veya infarkt gerçekleşir. İskemik dokunun kaderini belirleyen en önemli etkenler, iskeminin şiddeti ve süresidir[12].

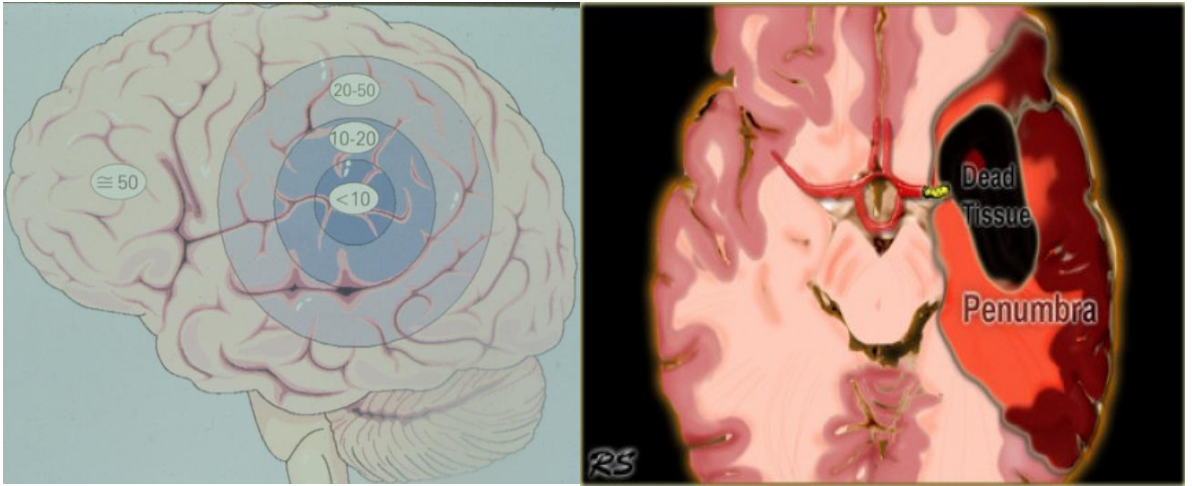
Beyin hücreleri, eksitotoksisite (glutamat), radikal hasarı (oksidatif stres, serbest radikaller) ve apoptotik yolların birlikteliği ile ölürlür. Oksijen ve glukoz eksikliğine bağlı beyinde ATP oluşturulamazsa, enerji eksikliğine bağlı iyonik dengeler bozulur. Glutamat salınır ve geri alımı bozulur, eksitatuvar aminoasitler postsinaptik reseptörlere bağlanarak hücre içine artmış kalsiyum (Ca) girişine ve salınımına sebep olur. Ca bağımlı sentetaz ve proteazlar hücre ve dokudaki ana hücre-iskelet ve enzimatik proteinlerin yıkımında, nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit oluşumunda rol alır. Oksidatif fosforilasyonun bozulması ve reaktif oksijen radikallerinin salınımı gibi mitokondriyal disfonksiyon sonrası; hücrelerin protein, lipid ve nükleik asitleri daha da fazla hasara uğrarlar. Kaspazlar apoptotik hücre ölüm mekanizmalarını tetikler[13]. Bütün bu mekanizmalar sonucunda; dinamik ve hücreye özel yollar, iskemik hasarın süre ve şiddetine bağlı olarak, nekroz ya da apoptoz ya da her ikisi birlikte hücre ölümüne sebep olur[13].

Bir serebral arter tıkanıdığı zaman arterin beslediği alanın merkezindeki bölgedeki kan akımı kritik düzeyin altına düşer ve bu doku hızla nekroza gider. İskemik çekirdeği çevreleyen bölgelerde ise kollateral damarlarca sağlanan ve periferde doğru artış gösteren kan akımı bölgeleri mevcuttur. İlk basamakta okluzyonun proksimalinde kontrol değerinin %10'u kadar serebral kan akımının olduğu bölgede ATP'nin dramatik olarak tükenmesiyle hızla gelişen hücre nekrozu, çekirdek enfarktı oluştururken, anastomozlar vasıtasıyla retrograd perfüzyonun sağlandığı ve kontrol değerinin %40'ı kadar kan akımının olduğu bölgede hücre ölümü gecikmeli olarak meydana gelir(Şekil 1A). Kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı bu beyin bölgesine "penumbra" adı verilir(Şekil 1B). Retrograd kan akımıyla beslenen bu penumbra bölgesindeki hücre ölümleri nekrozun yanı sıra apoptozisile



olur. İskemik çekirdekte, enerji kesilmesi sonucu iyon pompa sistemleri bozulmuşken, penumbra elektrik aktivite bozukluğuna rağmen membran hemostazı korunmuştur. Bu alanın, eğer iskemik durum düzeltilmezse birkaç saat içerisinde nekroza gitme riski vardır. Bu nedenle penumbra hedef alınan “kurtarılacak doku”dur[14]. Bu ilerleyici bozukluğun, 24 saate kadar devam ettiği ve reperfüzyonla geri döndüğü gösterilmiştir [15]. Bu da penumbranın dinamik özelliğini ortaya koyan, bir tedavi yapılmazsa kısa bir süre içinde geri dönüşsüz doku hasarının yerleşeceğini göstermektedir[15].

**Şekil 1.** A) İskemide beyin kan akımı derecesine göre dokuların merkezden çevreye etkilenmesi B) Kan akımının azalmasıyla nekrozun geliştiği çekirdek bölgesi ve kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı penumbranın şematik gösterimi (<https://medicalimages.wordpress.com/2011/10/13/medical-images-2/>)



### 2.3: İnme Risk Faktörleri

Akut iskemik inme tedavisindeki gelişmelere rağmen inme nedenli ölümler birçok ülkede üçüncü sırada yer almakta ve inmeye bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır[16]. İnme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi bu nedenle daha fazla önem kazanmaktadır.

İnme için risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen faktörler olarak sınıflandırılır. Değiştirilemeyen risk faktörlerine sahip hastalar; en yüksek riske sahip olmakla birlikte, değiştirilebilir risk faktörlerinden korunma ve bu faktörlerin tedavisinden yarar görebilirler.

### **2.3.1 İnmede değiştirilemeyen risk faktorleri**

#### **2.3.1.1: Yaş**

Yaş ilerledikçe tüm kardiyovaskulerda olduğu gibi inme riski de artmaktadır. 55 yaşından sonra sonraki her on yılda bu risk 2 katına çıkmaktadır[17].

#### **2.3.1.2: Cinsiyet**

İnme genellikle erkeklerde, kadınlara göre daha fazla görölmektedir. Ancak 35-44 yaş arası ve  $\geq 85$  yaşındaki kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda riski arttırmaktadır[18]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise inme sıklığı kadın ve erkeklerde farklı bulunmamıştır[19].

#### **2.3.1.3: Irk**

Hastalık üzerine ırk ve etnik kökenlerin etkisini ayrı ayrı düşünmek zor olabilir. Afrika ve Hispanik kökenli Amerikalılarda, Avrupa kökenli Amerikalılara göre inme insidansı ve ölüm oranı daha yüksek oranda bulunmaktadır. Toplum tabanlı ateroskleroz risk çalışmasında zencilerde beyazlara göre inme insidansı daha yüksek oranda saptanmıştır. Zencilerde hipertansiyon, obezite ve diyabetin daha yaygın oranda bulunması da olası faktörler arasındadır. Bazı Asya gruplarında da inme insidansı hızı yüksek oranlara ulaşmaktadır. Sonuç olarak siyah ve sarı ırkta, beyaz ırka göre inme insidansı daha fazladır[17].

#### **2.3.1.4:Aile öyküsü ve genetik faktörler**

Hem paternal hem maternal inme öyküsü, kişide inme riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur[17, 20]. Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Bunlar; benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir[14]. İkiz alışmaları inme riski için ailesel kalıtıma ilişkin güçlü veriler taşımaktadır. Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksek olup monozigot ikizlerde risk 5 kat fazladır[21].Genetik alışmalar çeşitli spesifik genetik haplotipler ile inme arasında ilişki olabileceğini ortaya koymakla birlikte, henüz patojenik olabilecek bir mutasyon bulunmamıştır. Nadir genetik hastalıklarda da inme görölebilmektedir. Örneğin; Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati, Subkortikal enfarkt ve Lökoensefalopati (CADASIL), Marfan sendromu, Fabry hastalığı, Nörofibromatozis Tip 1 ve 2'de artmış inme riski bulunmaktadır[22].

Bu bulgular inmenin genetik temeli olmakla birlikte tek bir inme geninin sorumlu olmadığını ve çevresel faktörlerle ilişkinin önemli olduğunu göstermektedir (C51-62).

## **2.3.2 İnmede Değiştirilebilir Risk Faktörleri**

### **2.3.2.1:Hipertansiyon**

Hipertansiyon, hem serebral enfarkt hem de intrakraniyal kanama için major bir risk faktörüdür[23]. Kan basıncı ve inme riski arasında sürekli, kademeli ve tutarlı bir ilişki vardır. Kan basıncı arttıkça, hipertansif aralıkta olmasa bile, inme riski de artar[22]. İskemik ve hemorajik inmeyi önlemenin en etkili stratejisi hipertansiyon tedavisidir. Farmakolojik hipertansiyon tedavisinin; inme ile birlikte kan basıncı ile ilişkili diğer hastalıklar olan kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı ve böbrek yetmezliğini de önlediği çok sayıda klinik çalışma ile kanıtlanmıştır[24]. Farklı antihipertansif ilaçlar ile yapılan çalışmalar, herhangi bir sınıfın inmeden korumada bir diğerine daha üstün olmadığını göstermiştir. Kan basıncının azaltılması, hipertansiyon için kullanılan ilacın özelliğinden daha önemlidir. Hipertansiyon tedavisinin asıl amacı, hedeflenen kan basıncına ulaşmak ve bunu sürdürmektir[25]. Tedavinin ilk ayı içinde hedef kan basıncına ulaşılamazsa, başlangıç ilacının dozu artırılmalı ya da bir diğeri eklenmelidir[26].

#### **Hipertansiyona yaklaşımda öneriler şunlardır:**

- Düzenli olarak KB ölçümü, yüksek kan basıncının uygun tedavisi ve sağlıklı yaşam düzeni
- Yüksek kan basıncına aday kişiler (sistolik kan basıncı 120-139 mmHg ve diyastolik kan basıncı 80-89 mmHg olanlar) için yıllık kan basıncı takibi ve sağlıklı yaşam düzeni
- Kan basıncında daha iyi kontrol için kendi kendine KB ölçümü yapılmalıdır
- 60 yaş üstü kan basıncı hedefi 150/90 mmHg değerlerinin altında tutulmalıdır.
- 60 yaş altı kan basıncı hedefi 140/90 mmHg değerleri altında tutulmalıdır.
- Diyabet ve/veya kronik böbrek hastalığı varlığında kan basıncı hedefi 140/90 mmHg değerleri altında tutulmalıdır[27].

- Diyabetli hastalar dahil olmak üzere, başlangıç hipertansiyon tedavisinde tek başına ya da kombine olarak, bir tiazid diüretigi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) veya kalsiyum kanal blokleri (KKB) yer almalıdır.

-Kronik böbrek hastalarında, başlangıç antihipertansif tedavide böbrek fonksiyonlarını iyileştirmek için bir ACEİ veya ARB yer almalıdır. Bu öneri ırk veya diyabet durumundan bağımsız olarak tüm kronik böbrek hastaları için geçerlidir.

-Kilo fazlası olan ya da obez kişilerde kilo verilmesi, kan basıncının düşürülmesini de sağladığı için önerilir.

-İnme riskini azaltmak için ilaç seçiminden çok kan basıncının başarılı şekilde düşürülmesi daha önemlidir ve tedavi hastaya göre düzenlenmelidir

### **2.3.2.2: Diyabet**

Diyabetik hastalarda ateroskleroza duyarlılık vardır ve özellikle proaterojenik risk faktörlerinin (hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi) sıklığı yüksektir[25]. Diyabetin iskemik inme riskini 1,8 ila 6 kat oranında bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir[28]. Diyabetik iskemik inme hastalarının, diyabeti olmayan iskemik inmeli hastalara göre daha genç olduğu ve hipertansiyon, miyokard infarktüsü (Mİ) ve yüksek kolesterol düzeylerine daha yatkın oldukları gösterilmiştir[29]. Diyabetik hastalarda inme riski düşürülebilir. Amerikan Diyabet Birliği; tip 2 diyabetik hastalarda uzun dönem mikroanjiyopatik komplikasyonlara karşı hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyinin %7'nin altında tutulmasını önermektedir[13]. Diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda daha agresif KB tedavisi inme sıklığını azaltmaktadır. İnmenin primer korunmasında, ek risk faktörü olan diyabetik hastalarda, statin tedavisinin yararlı olduğu da gösterilmiştir[14].

#### **Diyabete yaklaşımda öneriler şunlardır:**

-Diyabetik hastalarda kan basıncının kontrolü gerekmektedir.

-Ek risk faktörü bulunan diyabetik erişkin hastalarda inme riskini düşürmek için statin tedavisi önerilir.

-Diyabetik hastalarda inme riskini düşürmek için statin tedavisine fibrat eklenmesi yararlı değildir[27, 30].

-Diyabetik hastalarda inme riskini düşürmek için Asetilsalisilik Asitin (ASA) yararı ortaya konamamıştır, ancak yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan hastalara ASA verilmesi göz önünde bulundurulabilir.

### **2.3.2.3: Dislipidemi**

Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda yüksek kolesterol düzeyleri ve artmış iskemik inme riski arasında bir ilişki saptanmıştır. Genel olarak, epidemiyolojik çalışmalar yüksek total kolesterol düzeylerinin artmış iskemik inme riski ile düşük düzeylerin ise yüksek beyin kanaması riski ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca kolesterol düzeyleri ile karotis arter ateroskleroza arasında da ilişki bulunmuştur. Çalışmaların çoğu yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri ve inme arasında ters bir ilişki göstermektedir. Trigliseridler ile iskemik inme ilişkisini araştıran epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkilidir[25]. Statin tedavisi ateroskleroza olan veya yüksek ateroskleroz riskine sahip hastalarda inme riskini azaltmaktadır. Statin tedavileri yüksek, orta ve düşük yoğunlukta olabilir. Yüksek yoğunlukta tedavi ile LDL kolesterol seviyelerinin %50 ve üzerinde, orta yoğunlukta tedavi ile %30-50 aralığında ve düşük yoğunlukta tedavi ile %30'un altında tutulması hedeflenmektedir. Statin dışı lipid modifiye edici ajanların iskemik inme riski üzerindeki etkisi belirsizdir. Niasin HDL kolesterolü artırır ve plazma lipoprotein(a) seviyesini düşürür. Fibrik asit deriveleri örneğin gemfibrozil, fenofibrat ve bezafibrat trigliserid seviyesini düşürür ve HDL kolesterolü artırır[31].

#### **Dislipidemiye yaklaşımda öneriler şunlardır:**

-Koroner kalp hastalığı veya diyabet gibi belirli yüksek riske sahip hastaların birincil iskemik inme korumasında, yaşam tarzı değişikliklerine ilaveten güncel kılavuzlardaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol hedeflerine uygun statin tedavisi gerekir

-LDL kolesterol düzeyleri 190 mg/dL ve üzerinde olanlar tolere edebildikleri yüksek yoğunlukta statin tedavisi almalıdır.

-Diyabeti olan 40-75 yaşlarındaki kişilerde LDL kolesterol düzeyleri 70-189 mg/dL olanlar tolere edebildikleri yüksek yoğunlukta statin tedavisi almalıdır.

-10 yıllık aterosklerotik damar hastalığı riski %7,5 ve üzerinde olup, diyabeti olmayan 40-75 yaşlarındaki kişilerde LDL kolesterol düzeyleri 70-189 mg/dL olanlar tolere edebildikleri orta ya da yüksek yoğunlukta statin tedavisi almalıdır.

-Hipertrigliseridemi olan hastalarda fibrat türevleri düşünülebilir ancak iskemik inmeyi önlemedeki etkinlikleri belirsizdir.

-HDL kolesterolü düşük veya lipoprotein(a) düzeyi yüksek hastalarda niasin düşünülebilir, ancak bu hastalarda iskemik inmeyi önlemedeki etkinliği belirsizdir.

-Statin dışı lipid düşürücü tedaviler, statinleri tolere edemeyen hastalarda kullanılabilirler, ancak iskemik inmeyi önlemedeki etkinlikleri belirsizdir.

#### **2.3.2.4: Sigara**

Sigara kullanımı, inme risk faktörlerine ilişkin çok değişkenli analizlerin tümünde, iskemik inme riskini yaklaşık 2 katına çıkaran güçlü bir risk faktörü olarak saptanmıştır[10]. Sigara kullanımı ayrıca subaraknoid kanama riskini de 2-4 kat artırmaktadır[17]. Buna karşılık, intrakraniyal kanamalar ile ilişkisi kesinlik kazanmamıştır. Sigara içimi ile birlikte oral kontraseptiflerin kullanımı hem iskemik hem de hemorajik inme riskini artırmaktadır. Sigara içilmesinin erken dönemde aterosklerotik damarlarda trombus oluşumu, geç dönemde de ateroskleroz üzerine olumsuz etkileri vardır. Sigaranın bırakılması, inme ve diğer kardiyovasküler olaylarda, hiç sigara içmemiş olanlarınkine yakın bir risk azalması sağlamaktadır.

#### **2.3.2.5:Alkol**

Aşırı alkol tüketiminin tüm inme tipleri için bir risk faktörü olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar vardır[32]. Çalışmaların çoğunda alkol tüketimi ile total ve iskemik inme arasında J harfi şeklinde bir ilişkinin olduğu ileri sürülmüştür. Hafif ve orta düzeyde içenlerde koruyucu etki, aşırı alkol tüketenlerde ise artmış risk ortaya çıkmıştır[30]. Buna karşılık alkol tüketimi ile hemorajik inme riski arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur[33].

#### **Alkole yönelik öneriler şunlardır:**

-Sağlıkla ilgili birçok sonucundan ötürü, aşırı alkol tüketen kişilerin danışman desteğiyle alkol miktarını azaltmalarının veya bırakmalarının sağlanması önerilir.

-Alkol kullanmayı tercih edecek kişilerden erkeklerin günde  $\leq 2$  kadeh, gebe olmayan kadınların ise günde  $\leq 1$  kadeh içmeleri makul görülebilir.

### **2.3.2.6: Fiziksel aktivite**

Fiziksel olarak aktif kişilerin daha az inme veya ölüm riskine sahip oldukları bilinmektedir. Kılavuzlar erişkinlerin haftada en az 150 dakika orta yoğunluklu veya 75 dakika yüksek yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite yapmalarını tavsiye etmektedir[24].

#### **Fiziksel aktivite için öneriler şunlardır:**

-İnme riskini azalttığı için, fiziksel aktivite tüm kişilerde gereklidir.

-Sağlıklı bireyler haftada 3-4 kez en az 40 dakika orta ile yüksek yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite yapmalıdır.

### **2.3.2.7: Beslenme alışkanlıkları**

Beslenme alışkanlıklarının, iskemik inme için majör değiştirilebilir risk faktörü olan yüksek kan basıncının patogenezinde rol oynadığını ileri süren fazla sayıda bulgu vardır. Özellikle aşırı tuz alımı, düşük potasyum tüketimi, aşırı kilo, yüksek alkol tüketimi ve ideal olmayan beslenmenin kan basıncında yükselmeye yol açtığı çıkarımı yapılmıştır[34]. Epidemiyolojik araştırmalar ve randomize klinik çalışmalardan elde edilen veriler, Hipertansiyonu Durdurmak için Beslenme Yaklaşımları (DASH) diyeti gibi sodyumdan fakir, sebze ve meyveden zengin bir beslenme alışkanlığının inme riskini düşürebileceğini göstermektedir[25]. Türkiye Aşırı Tuz Tüketiminin Azaltılması Programı'nda Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerileri doğrultusunda günlük tuz alımının 5 g'den az olması önerilmektedir[35].

### **2.3.2.8. Obezite**

Vücut kitle indeksi (VKİ), kg cinsinden vücut ağırlığının, cm cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilir. VKİ, 25-30 arasında olanlar aşırı kilolu şeklinde tanımlanırken, 30-40 arası obezite ve 40 üzeri hastalıklı obezite şeklinde ifade edilmektedir[36]. Abdominal obezite ve yüksek VKİ artmış inme riski ile ilişkilidir[37]. Kilo verilmesi ile serebrovasküler olay veya kardiyovasküler olay olaylarının azaldığı saptanmıştır[25]

### **Obezitede yönelik öneriler şunlardır:**

-Aşırı kilolu (VKİ 25-29 arası) ya da obez kişilerde (VKİ >30) kilo verilmesi, kan basıncını azaltmak için gerekir.

- Aşırı kilolu (VKİ 25-29 arası) ya da obez kişilerde (VKİ >30) kilo verilmesi, inme riskini azaltmak için önerilir.

### **2.3.2.9:Atriyal fibrilyasyon**

Atriyal fibrilasyon (AF), kardiyak valvüler hastalık yokluğunda bile iskemik inme riskini 4-5 kat artırmaktadır. Bunun sol atriyal apendikste staz nedeniyle oluşan trombüs embolisinden kaynaklandığı ortaya konmuştur[38]. AF'de yaş ile birlikte inme insidansı da artış göstermektedir[39]. AF'ye bağlı inmenin mortalitesi ve morbiditesi daha yüksektir[40] ve paroksizmal AF ile kalıcı AF arasında inme riski açısından fark yoktur[41]. AF tanısı konduktan sonra hastanın inme riski, tedavi seçimi ve tedavinin kanama riski değerlendirilmelidir. Günlük uygulamadaki en sık inme risk faktörlerini kapsayan CHA2DS2-VASc [42] veya kolayca söylenmesi açısından Türkçe uyarlaması olan ŞİKAYET-ÇOK skorlaması, [43] tromboemboli riski skorlama sistemleridir (konjestif kalp yetersizliği/sol ventriküler disfonksiyon, hipertansiyon,  $\geq 75$  yaş (2 puan), diyabet, inme (2 puan), damar hastalığı, 65-74 yaş ve cinsiyet (kadın) ve birçok kohortta validasyonu yapılmıştır. Tedavi kararı verilirken antikoagülasyon tedavisinin komplikasyonu olan intrakraniyal kanamayı da içeren majör kanama riski, inme riskine karşı göz önünde bulundurulmalıdır. Güncel kılavuzların tümü kanama riskini değerlendirmek için basit HAS-BLED skorunu [44] veya kolayca söylenmesi açısından Türkçe uyarlaması olan DİKKATLE skorunu [43] (hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu, inme, kanama öyküsü veya eğilimi, INR değişkenliği, yaşlı olma (>65 yaş veya zayıflık, vb.) ve eş zamanlı ilaç/alkol kullanımı) önermektedir. HAS-BLED skoru 3 ve üzerinde olan hastalar düzenli olarak gözden geçirilmeli ve değiştirilebilecek kanama risk faktörleri düzeltilmelidir. HAS-BLED skoru AF'li hastalarda oral antikoagulan (OAK) tedavisini kesmek için değil, düzeltilebilir kanama risk faktörlerini değerlendirmek için kullanılmalıdır. AF'de ASA ile etkili inme korumasına dair kanıtlar zayıftır ve AF'ye bağlı inme profilaksisinde antiagregan ilaç kullanımı (ASA ve klopidogrel kombinasyonu veya daha az etkili ASA monoterapisi) yalnızca OAK kullanımını reddeden hastalarla sınırlı tutulmalıdır[25]. Uygun dozda varfarin tedavisi genel kabul gören



tedavidir. Hedef INR düzeyi 2-3 arasında tutulduğunda AF'a bağlı inmeyi %64 oranında azaltır[45]. Varfarin dışında 3 adet yeni oral antikoagulan (YOAK) kullanıma sunulmuştur. Vitamin K antagonisti (VKA) ile yapılan oral antikoagülasyona göre daha iyi etkinlik, güvenilirlik ve tedavi uyumu sağlamaktadırlar. Bu nedenle NVAF'li hastalarda, OAK önerilen durumlarda iyi kontrollü VKA (INR: 2-3) yerine YOAK'lardan biri (direkt trombin inhibitörü dabigatran veya oral faktör Xa inhibitörleri rivaroksaban ve apiksaban) tercih edilebilir[25, 46, 47].

#### **Atriyal fibrilasyonda öneriler şunlardır:**

- Altmış beş yaş üzeri hastalarda nabız değerlendirmesini takiben EKG ile AF taraması yararlı olabilir.
- CHA2DS2-VASc ya da ŞİKAYET-ÇOK skoru 0 olan non-valvuler AF'li hastalarda, antitrombotik tedavi önerilmemektedir.
- CHA2DS2-VASc ya da ŞİKAYET-ÇOK skoru 1 olan non-valvuler AF'li hastalarda, antitrombotik veya antikoagulan tedavi verilmeyebilir.
- CHA2DS2-VASc ya da ŞİKAYET-ÇOK skoru  $\geq 2$  olan non-valvuler AF'li hastalarda OAK tedavisinin; Varfarin (INR 2-3) ya da Dabigatran, Apiksaban veya Rivaroksaban gibi YAOK ile gerçekleştirilmesi önerilir. Seçilecek tedavi bireysel olmalıdır.
- CHA2DS2-VASc ya da ŞİKAYET-ÇOK skoru  $\geq 2$  olan valvuler AF'li hastalarda OAK tedavisi dozu ayarlanmış varfarin (INR 2-3) ile yapılmalıdır.
- Oral antikoagulan kullanımı uygun olmayan yüksek riskli AF'li hastalarda sol atriyum apendiksini kapatılması düşünülebilir. Bu durumda, uygulamayı yapacak olan merkezin işlem komplikasyonlarının düşük olması ve hastanın işlem sonrasında en az 45 gün süreyle antikoagülasyonu tolere edebilmesi gerekmektedir.

#### **2.3.2.10: Patent foramen ovale**

Patent foramen ovale (PFO) gibi konjenital kalp anomalilerinin özellikle genç hastalarda inme ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. İnme öyküsü olan hastalar ile yapılan olgu-kontrol çalışmalarından oluşan bir meta-analizde PFO'nun inme riskini 3 kat artırdığı ve PFO ile birlikte atriyal septal anevrizması olan hastalarda riskin 2 kat arttığı saptanmıştır[48].

Ancak toplum tabanlı çalışmalarda PFO ile ilişkili artmış bir ilk inme riski bulunmamıştır[49]. PFO hastalarında iskemik serebrovasküler olay riski nispeten düşük olduğu için, bu hasta grubunda birincil inme korumasına ilişkin değerlendirmeler yapılmamıştır.

#### **2.3.2.11 Asemptomatik karotis darlıkları**

Ekstrakraniyal internal karotis arter (ICA) veya bulbus karotiste aterosklerotik stenotik lezyon varlığı inme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Randomize çalışmalar karotis darlığı olan ve uygun şekilde seçilmiş hastalara uygulanan profilaktik karotis endarterektominin (CEA) tek başına ilaç tedavisi alan hastalardakine göre inme riskini hafifçe azalttığını ortaya koymuştur. Asemptomatik karotis darlığında endarterektomi ve en iyi ilaç tedavisi kombinasyonu ile en iyi ilaç tedavisini kıyaslayan klinik çalışmalar sonrasında ilaç tedavisi ön plana çıkmıştır. CEA ile karotis arter anjiyoplastisi ve stentlemesi (CAS) girişimlerinin uzun dönem sonuçlarını kıyaslayacak yeterli veri yoktur[25].

#### **2.3.2.12: Orak hücreli anemi**

Erken çocukluk çağında en yüksek inme riskinin görüldüğü otozomal resesif (OR) geçişli bir hastalıktır. İnme için koruma özellikle homozigot olanlarda önemlidir. Transkranyal Doppler Ultrasonografi (TCD USG) ile yüksek riskli bireyler saptanabilir.

#### **2.4: İskemik İnme Sınıflandırılması**

İnmelere ait ilk sınıflandırmalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler iskemik ve hemorajik olarak ikiye ayrılmıştır. Sonraki çalışmalarda ileri nöroradyolojik, biyokimyasal, kardiyolojik ve hematolojik testler kullanılarak lezyon patolojisiyle beraber lokalizasyon ve mekanizma üzerine sınıflandırmalar yapılmıştır.

İlk olarak Bamford ve arkadaşları 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yapmışlardır (Tablo 1)[50]. Bu sınıflandırmada etyolojiye yer verilmemiştir.

**TABLO 1 : Bamford klinik sınıflandırılması**

<p><b>1. LACI (LAKÜNER İNFARKTLAR):</b> Saf motor inme Safduysal inme ataksik hemiparezi Dizartri - beceriksiz el sendromu</p> <p><b>2. TACI (TOTAL ANTERİYOR SİRKÜLASYON İNFARKTI):</b> Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalküli, vizyospasyal bozukluk) + homonim hemianopsi + motor / duysal defisit</p> <p><b>3. PACI (PARSİYEL ANTERİYOR SİRKÜLASYON İNFARKTI):</b> TACI komponentinden ikisi pozitif ya da Tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu+ sınırlı kontrlateral motor/duysal defisit</p> <p><b>4. POCI (POSTERİYOR SİRKÜLASYON İNFARKTLARI):</b> Wallenberg sendromu Sınırlı/geniş beyin sapı tutulumu Baziler tepe sendromları İyi tanımlanamayan posteriyor sirkülasyon sendromları</p>
---

Günümüzde klinik bulguların yanı sıra iskemik inmelerin etyolojisine de yer veren 1996 yılında TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan sınıflandırma yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2)[51].

**TABLO 2: TOAST etiyolojik sınıflandırılması**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Büyük damar ateroskleroza</li><li>• Kardiyoembolizm</li><li>• Küçük damar oklüzyonu (lakün)</li><li>• Diğer bilinen nedenlere bağlı akut inme</li><li>• Nedeni belirlenemeyen inme<ul style="list-style-type: none"><li>a. Birden fazla neden</li><li>b. Normal incelemeler</li><li>c. Yetersiz inceleme</li></ul></li></ul>
--

## TOAST sınıflandırılmasında yer alan etiyolojik sınıflamalar şunlardır:

**1. Büyük arter ateroskerozu:** Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 50'sinden büyük arter ateroskerozu sorumludur. Bu tip iskemik inmeler hemen daima ateroskleroz risk faktörü olan hastalarda olur. Bu hastalarda klinik bulgularla beraber beyni besleyen ana arterlerin birinde ya da kortikal dallarının birinde ateroskleroz sonucu gelişen oklüzyon veya % 50'nin üzerine darlık vardır. Hastaların klinik tablosu tıkanan artere göre değişir. Tromboz genellikle proksimal karotid, distal vertebral arter ve alt, orta bazier arterde gelişmektedir[52].

Lezyon kortikal, subkortikal, beyin sapında ya da serebellumda olabilir. BBT ya da beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile bir arter sulama alanında 1,5 cm'den büyük çaplı iskemik enfarkt görüntüsü etyolojinin büyük arter ateroskerozu olduğunu destekler. Doppler görüntüleme veya anjiyografide semptomdan sorumlu damarda % 50'den fazla stenoz ya da oklüzyon tanı için gerekli ve yeterli kanıttır. Tanısal yöntemlerle kardiyembolik kaynaklar ekarte edilmelidir[51].

**2. Kardiyembolizm:** Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 15-20'sinden sorumludur. Arteriyel oklüzyonun nedeni kalpten kaynaklanan embolilerdir. Kardiyak emboli kaynakları yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır (Tablo 3) [52].

**Tablo 3.** TOAST sınıflandırmasına göre yüksek ve orta riskli kardiyak emboli kaynakları

Yüksek riskli kaynaklar	Orta riskli kaynaklar
Mekanik prostetik kalp kapakları	Mitral kapak prolapsusu
Atriyal fibrilasyon (AF)	Mitral anulus kalsifikasyonu
Mitral stenoz ile birlikte AF	AF olmaksızın mitral stenoz
Sol atrial trombus	Sol atrial türbülans (sigara)
Hasta sinüs sendromu	Atrial septal anevrizma
Yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü (<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventrikül trombus	Atrial flutter
Dilate kardiyomyopati	Lone AF
Akinetik sol ventrikül segmenti	Bioprostetik kalp kapağı
l miksoma	Nonbakteriyel trombotik endokardit
Enfektif endokardit	Konjestif kalp yetmezliği
	Hipokinetik sol ventrikül segmenti
	Myokard enfarktüsü (>4hafta, <6 ay

İnme nedeninin kardiyak emboli olduğunu söylemek için en az 1 tane kardiyak emboli kaynağı gösterilmelidir. BBT veya MRG ile büyük arter aterosklerozunda olduğu gibi bir arter sulama alanında geniş infarkt alanları görülebileceği gibi birden fazla arter sulama alanında lezyonun gösterilmesi tanıyı desteklemektedir. Orta riskli kaynağa sahip iskemik inmeli hastalarda inmeye neden olacak diğer nedenler dışlandıktan sonra muhtemelen kardiyembolik inme olarak sınıflandırılırlar.

**3. Küçük damar oklüzyonu (Lakün):** Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 25'ini oluşturan bu inme tipi genellikle ileri yaşta, HT veya DM tanısı olan hastalarda ortaya çıkar. Laküner infarkt tanısı için klinik semptomları açıklayan tarafta damarsal görüntüleme yöntemlerinde % 50 den fazla darlık bulunmamalı ve kardiyak emboli nedenleri dışlanmalıdır[53]. BBT ya da MRG normal saptanabilir ya da saptanan iskemik inme lezyonunun 1,5 cm'den küçük olması gerekir.

**4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme:** Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 5'inden azını oluştururlar. Bu grupta vaskülitler, koagülopatiler, hematolojik hastalıklar, CADASIL ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon gibi daha nadir nedenler yer alır. Hastalarda inme kliniği bulunmalıdır ve görüntüleme yöntemleriyle lezyon saptanmalıdır. Lezyon yerinin ve büyüklüğünün önemi yoktur. Büyük damar hastalığı ya da kardiyembolik nedenler ekarte edilmelidir[51].

**5. Sebebi belirlenememiş inme:** Bazı hastalarda yeterli ileri tetkiklere rağmen inmenin sebebi belirlenemeyebilir. Bazı durumlarda yeterli inceleme yapılamamış olabilir. Ayrıca yapılan ileri tetkiklerle birden fazla etyolojik neden saptanan ve inmenin hangisine bağlı geliştiği anlaşılmayan hastalar da bu grupta değerlendirilir[54].

## **2.5: Akut İskemik İnme Yaklaşım**

İnme acil bir tıbbi durumdur. Hastanın acile başvurduğunda yapılan tanısal değerlendirmeden elde edilecek bulgular hem hastanın prognozunu belirlemede hem de doğru tedavilerin başlatılmasında önemlidir. Acilde yapılan ilk değerlendirmenin amaçları tüm inme tipleri için aynıdır ve şöylece özetlenebilir:

- Hastanın nörolojik şikayetlerinin inme nedeniyle ortaya çıktığına karar vermek, inmeyi taklit edebilecek medikal ve diğer nörolojik hastalıkları dışlamak
- Beyin hasarının geliştiği bölgeyi lokalize etmek
- Hemorajik ve iskemik inme arasında ayırıcı tanıyı yapmak
- İnmeye yol açan nedene yönelik ilk bilgileri toplamak
- İnme seyrinde ortaya çıkabilecek akut nörolojik ve medikal komplikasyonları ortaya koymak[55]

### **Öykü**

Acil servise ani başlangıçlı inme kliniğiyle başvuran hastada öyküde öğrenilecek en önemli nokta semptomların süresidir. Sürenin saptanması tedavi endikasyonlarının belirlenmesinde çok önemlidir. Bu amaçla hastanın son olarak sağlam görüldüğü saatten itibaren geçen süre hesaplanır. Şikayetler hasta uykudan uyandığında fark edilmişse, süre son olarak sağlam görüldüğü saatten itibaren geçen süredir[55]. Ayrıca ateroskleroza ya da kardiyembolik risk faktörlerine yönelik sorgulama da öyküde çok önemli yer tutmaktadır.

### **Nörolojik muayene**

İnme şüphesiyle acil serviste değerlendirilen hastada beyin fonksiyon bozukluğunu gösteren fokal ve non-fokal semptomlara yönelik hızlı ve tam nörolojik muayene yapılmalıdır (Tablo 4).

### **Laboratuvar ve görüntüleme:**

İnme şüphesi ile acil serviste değerlendirilen tüm hastalardan hemogram, INR, aktive kısmi tromboplastin zamanı (APTT), kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, kan gazı incelemesi ve elektrokardiyogram (EKG) hem risk faktörlerinin belirlenmesine yardımcı olabilmek için hem de tedavi planlarken kontrendikasyonları dışlamak için acil olarak istenilmelidir.

İnme kliniğiyle acil serviste değerlendirilen bir hastada öncelikle enfarkt veya kanama ayırımı yapılmalıdır. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce mutlaka nöroradyolojik yöntemlerin yani BBT veya MRG'nın yapılması gerekir.

**Tablo 4:** İnmede Fokal Nörolojik ve Oküler Semptomlar

A-Motor semptomlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemiparezi, monoparezi, paraparezi, quadriparezi</li><li>• Yutma güçlüğü (disfaji)</li><li>• Dengesizlik (ataksi)</li></ul>
B-Konuşma/lisan bozuklukları
<ul style="list-style-type: none"><li>• Konuşulan dili anlamakta veya ifade etmekte güçlük (disfazi)</li><li>• Okumada (disleksi) veya yazmada (disgrafi) güçlük</li><li>• Hesap yapmada güçlük (diskalkuli)</li><li>• Peltek konuşma (dizartri)</li></ul>
C-Duysal semptomlar
D-Vizüel semptomlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bir gözde vizyon kaybı (geçici monooküler körlük veya “amaurozis fugax”)</li><li>• Görme alanının yarısı veya çeyreğinde vizyon kaybı ( hemianopsi, kuadrantanopsi)</li><li>• Bilateral körlük</li><li>• Çift görme (diplopi)</li></ul>
E-Vestibüler semptomlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vertigo</li></ul>
F-Davranışsal/kognitif semptomlar

**Tablo 5:** İnmede nonfokal nörolojik semptomlar

Jeneralize zaaf ve/veya duysal bozukluk
Baygınlık hissi, sersemlik hissi
Bilinç kaybı veya değişmesi ile birlikte göz kararması veya iki yanlı görme bozukluğu.
İdrar veya dışkı inkontinansı
Konfüzyon
İzole olduğunda aşağıdaki semptomlardan biri
Dönme hissi (vertigo)
Kulak çınlaması (tinnitus)
Yutma güçlüğü (disfaji)
Peltek konuşma (dizartri)
Çift görme (diplopi)
Denge kaybı (ataksi)

□ **BBT:** Acil servislerde yaygın bulunması nedeniyle inme şüphesiyle değerlendirilen hastada ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Akut inmeli hastada hemoraji tanısını koymak ya da hemoraji olmadığını göstermek ve inmeyi taklit eden kafa içi kitle ya da vasküler malformasyonlar gibi kafa içi yer kaplayan diğer durumların tesbiti için tercih edilir[56]. Geniş ön dolaşım infarktlarında ilk 6 saat içinde; sulkuslarda silinme, beyaz gri cevher ayrımının kaybolması ya da hiperdens arter bulgusu görülebilir[57]. Trombolitik tedavi uygulamadan önce BBT’de orta serebral arter (MCA) alanının >1/3’ünden geniş infarkt olmasının kanama riskini artırdığı gösterilmiştir[58].

□ **MRG:** Beyin MRG serebral infarkt tanısında önemli yere sahip bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak dokulardaki çözünürlüğünün yüksek olması, beyin ve medulla spinalis dokularında BBT’ye göre daha değerli bilgiler vermesi, daha fazla kesit alınabilmesi, iyonizan radyasyon kullanılmaması BBT’ye göre üstün yönleri iken, tetkik süresinin daha uzun olması, maliyet açısından daha yüksek olması, kalp pili ya da metalik protez olanlarda kullanımının kısıtlı olması, hareketsizlik gerektirmesi ve kapalı alan korkusu olanlarda yapılmasında güçlük dezavantajlarıdır[59].

“Diffusion-weighted MRG” (DWI) sekansı iskemik inmede en önemli sekanstır. DWI da bulgular semptomların başlangıcından çok kısa sonra ortaya çıkar. Erken dönem serebral infarktın tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir[60]. DWI, suyun moleküler hareketine duyarlı bir yöntemdir. Suyun bölgesel olarak hareketinde azalmanın olduğu bölgeler DWI sekansında hiperintens “Apparent Diffusion Coefficient” (ADC) haritalarında ise hipointens olarak görülür[61]. Kısa sürede infarkt bulgularını göstermesi nedeniyle trombolitik tedavi için zamana karşı mücadele verilirken erken teşhis açısından DWI ve ADC görüntüleme yöntemleri çok değerlidir.

Perfüzyon MRG mikroskobik düzeydeki kan akımını görüntüler. Bu yöntemle beyin dokusunda herhangi bir nedenle azalan arteriyel kan akımı değerlendirilir[60]. DWI ve perfüzyon MRG birlikte değerlendirildiği zaman kurtarılabilir doku yani penumbra ve prognoz hakkında daha net bilgi verir. Kanlanmanın azaldığını gösteren perfüzyon defektinin olduğu alan ile kalıcı infarktın göstergesi olan DWI görüntüleme alan arasındaki fark infarkt riski olan ve kurtarılabilir bölgeyi göstermektedir[62].

Kanamaya duyarlı MRG sekansları (T2\*GRE-gradient recalled echo) intraserebral kanamaları yüksek bir duyarlılıkla gösterir. Böylece akut dönemde MRG ile iskemi/kanama



ayrımı yapılabildiği gibi, sessiz serebral mikrokanama odakları da belirlenebilir[55]. BBT ile görülmeyen mikrokanamaları gösterebilir[63]. Akut iskemik inmeli bir hastada ilk tercih edilen yöntem BBT olmasına karşın eğer hastalarda MRG çekilmesine engel bir durum yoksa ve zaman kaybı yaşanmayacaksa bahsedilen sekanslardaki MRG yöntemleri (kanamayı dışlayabilecek şekilde) BBT'nin yerini alabilir.

## **2.6: Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi**

Akut iskemik inme acil bir tıbbi durumdur. Her türlü acil durumdaki gibi temel ve ileri yaşam desteği tedavileri uygulandıktan hemen sonra vakit kaybetmeden iskemik inme tedavisi planlanmalıdır. Erken dönemde beyin dokusunun bir bölümü ölmüş bile olsa hala yaşamını sürdüren ve kurtarılabilir olan penumbra bölgesinin kurtarılması tedavinin erken başlanılmasına bağlıdır.

Akut iskemik inmede iv trombolitik tedaviye yönelik United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından kabul edilen ilk çalışma NINDS çalışmasıdır[63]. Bu çalışma sonrası trombolitik ajan olarak kullanılan, rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) 1996 yılında ABD'de ve 2006 yılında da ülkemizde akut iskemik inmenin ilk 3 saatinde kullanılmak üzere ruhsat almıştır. İntravenöz yoldan verilen rt-PA tedavisi FDA tarafından akut iskemik inme tedavisinde önerilen en önemli tedavi yöntemidir[64]. 2008 yılında tamamlanan European Cooperative acute Stroke Study 3 (ECASS 3) çalışmasında akut iskemik inmede iv trombolitik tedavinin 3-4,5 saatler arasında uygulandığında yararı azalmakla beraber etkili ve güvenilir olduğu bulunmuştur[2].

Tromboliz; pıhtılaşma sonucu oluşan fibrinin kimyasal parçalanması sonucu pıhtının erimesi olayıdır. Fibrinin eritilmesi, damar endotel hücrelerinde prekürsör halde sentez edilip salgılanan plazmin (fibrinolizin) tarafından yapılır. Bu özgül olmayan bir proteazdır; fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerini de yıkabilir. Plazmin, normal durumda plazmada, plazminojen (profibrinolizin) adı verilen 791 aminoasitten oluşan bir prekürsör glikoprotein halinde bulunur. Salgılandıktan sonra plazmadan çabuk uzaklaştırılır. Kalan kısmı plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve 2 adlı proteinle bağlanmıştır. Trombolitik ilaçlar, plazminojenin 560 sayılı arjinin üzerindeki peptid bağını koparır ve plazminojenin plazmine dönmesini aktive ederek plazmanın fibrinolitik etkinliğinin artmasına neden olurlar. Bu

durumda, trombolitik ilaç verilmeden önce oluşmuş olan pıhtılar eriyebilir ve yeni oluşan fibrinin hemen erimesi nedeniyle pıhtılaşma engellenmiş olur[65]. Damar içinde oluşmuş trombüsü eriten ve böylece tıkanmış damarın açılmasını sağlayan ilaçlara trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar denilir. Halen kullanılmakta olan beş tane trombolitik ilaç vardır. Bunlar streptokinaz, alteplaz (rekombinant doku plazminojen aktivatörü- rt-PA), reteplaz, tenekteplaz ve ürokinaz'dır. Bu ilaçlardan alteplaz, reteplaz ve tenekteplaz fibrine özgül ilaçlardır ve trombüste fibrine yapışmış plazminojeni aktive ederler. Mutad dozlarda kanda dolaşan plazminojeni aktive etmeden esas olarak trombüste lokal fibrinoliz yaparlar. Streptokinaz ve ürokinaz fibrine özgül değildir ve fibrine özgül ilaçlara göre daha sık hemoraji komplikasyonuna yol açarlar[65, 66].

İlk jenerasyon trombolitik ilaçlar olarak kabul edilen, C grubu beta-hemolitik streptokoklar tarafından salgılanan streptokinaz ve memelilerde doğal olarak böbrekte parankim hücrelerinde salgılanan ve idrar içinde atılan ürokinaz; akut inmede etkinliğinin gösterilmesine rağmen yüksek intrakranial kanama ve ölüm oranları nedeniyle günümüzde akut inme tedavisinde kullanılmamaktadır[67-69].

Akut iskemik inme tedavisinde ikinci kuşak trombolitik ilaç olarak kabul edilen alteplaz (rt-PA) kullanılmaktadır. Üçüncü kuşak trombolitik ajanlar olan ve alteplazın modifiye edilmiş halleri reteplaz ve tenekteplaz için akut miyokard infarktüsü tedavisi için etkinliğini gösteren çalışmalar varken akut inmede etkinliğini gösteren yeterli çalışma yoktur[70, 71].

### **2.6.1: Alteplazın farmakolojik özellikleri**

Bir rekombinant doku tipi plazminojen gen aktivatörü olan alteplaz, plazminojeni direkt olarak plazmine çeviren bir serin proteaz enzimidir. Genellikle tPA ya da rt-PA olarak gösterilir. Çin hamsteri over hücrelerinden üretilerek modifiye edilmiştir.

Endojen tPA insanlarda normalde intravasküler aralıkta, nörovasküler ünite (kan ve beyin arasındaki ara yüzey) ve beyin parankiminde (nöronlar, atrosit ve mikroglialar) bulunur[72]. Plazmada tPA'nın trombolitik enzim gibi davranarak plazminojen bağımlı yararlı etki gösterdiği düşünülmektedir[73]. Plazminojen ve tPA'nın plazminojenin plazmine verimli dönüşümünü sağlayan fibrin pıhtılarının yüzeylerini adsorbe ettiği düşünülmektedir[74]. Fibrin olmadığında, tPA plazminojenin sınırlı dönüşümünü sağlar ki bu

da alteplazın intravenöz uygulandığında dolaşım sisteminde neden göreceli inaktif kaldığını açıklar[75].

Alteplaz; akut miyokard infarktüsü, akciğer embolisi ve akut iskemik inmede kullanılır. Akut miyokard infarktüsü için 1987 yılında FDA onayı almıştır. Haziran 1996'da akut iskemik inme tedavisinde kullanımı önerilmiştir. Türkiye'de 07.12.2004 tarihinde ilaç ruhsatı almıştır. Alteplaz dünyada ve Türkiye'de Boehringer Ingelheim firması tarafından üretilmektedir. Alteplazın Türkiye'de onay almış şekli 10 mg ve 50 mg flakonlar şeklinde Actilyse®' dir.

İlaç olarak kullanılan alteplaz vücutta hızlı metabolize edilir. Kanda yarılanma ömrü 3-6 dakika kadardır. Çabuk yıkılması nedeniyle intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Plasenta ve süte geçiş gösterir. Eliminasyonu öncelikle karaciğerden gerçekleşir. İnfüzyon bittiğinde uygulanan dozun yaklaşık % 50'si plazmadan temizlenmiş durumdadır. İnfüzyon sonrası 10 dakika içinde ise uygulanan dozun % 80'i plazmadan temizlenmiştir. Uzun eliminasyon hepatik hastalığı düşündürmelidir. Metabolitlerinin % 80' idrarla atılır[76].

Alteplaz tedavisi sırasında en sık karşılaşılan komplikasyon, kanamadır. Heparin, vit K antagonistleri veya platelet fonksiyonlarını değiştiren ilaçlar ile eşzamanlı antikoagülasyon, kanamaya katkıda bulunabilir. Alteplaz tedavisi esnasında fibrin parçalandığı için, yeni yapılmış ponksiyon bölgelerinde kanamalar ortaya çıkabilir. Trombolitik tedavi boyunca kateter yerleştirilen, arteriyel ve venöz "cut-down" ve iğne ponksiyonu yapılan bölgelerin kanama komplikasyonu yönünden dikkatle izlenmesi gereklidir. Alteplaz tedavisi sırasında, rijid kateterlerin kullanılması, intramusküler enjeksiyonlar ve hastanın gereksiz yere hareket ettirilmesinden sakınılmalıdır. Tedaviden sonra, rtPA'a karşı kalıcı bir antikor oluşumu gözlenmemiştir. Alteplazın tekrar kullanılması konusunda sistematik bir deneyim bulunmamaktadır. Alteplaz uygulamasıyla ilişkili anaflaktoid reaksiyonlar enderdir (75).

Alteplaz ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşimi belirlemek üzere yapılmış çalışma yoktur. Glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri ile birlikte kullanımı kanama riskini ve ACE inhibitörleri ile birlikte kullanımı anaflaktik reaksiyon riskini artırmaktadır[77].

Alteplaz ile tedavi sırasında ağır kanamalar ortaya çıkarsa, özellikle de intraserebral hemoraji oluşursa taze donmuş plazma veya tam kan verilerek dolaşan kanda azalan faktörler yerine konular ve/veya antifibrinolitik ilaç (aprotinin, aminokaproik asit veya traneksamik asit gibi) verilir. Kan ürünleri verilmediyse, plazma genişletici solüsyonlar uygulanır. Taze donmuş plazma veya kan yerine, daha kolay bulunan kriyopresipitat kullanılabilir[65].

Akut inme tedavisi sadece, nörolojik tedavi ve bakım konusunda eğitim almış, deneyimli bir hekim tarafından gerçekleştirilmelidir. Diğer endikasyonlara kıyasla, alteplaz ile tedavi edilen akut iskemik inmeli hastalarda intrakraniyel kanama riski belirgin olarak yüksektir. Kanama çok büyük bir oranda enfarktüs bölgesinde ortaya çıkar. Serebral damarlarda küçük asemptomatik anevrizmaları olanlarda, tedavi başlangıç zamanı gecikenlerde ve önceden ASA tedavisi alanlarda, özellikle de alteplaz tedavisi gecikirse kanama riski artmaktadır. Serebral kanama riskinin yüksek olduğu dikkate alınarak, 0.9 mg alteplaz/kg vücut ağırlığı dozundan (maks. 90 mg) daha fazlası uygulanmamalıdır (75).

Tedavi uygulanırken ve tedavi sonrası 24 saate kadar KB'nın izlenmesi gereklidir. Eğer sistolik KB >180 mm Hg ya da diyastolik KB >105 mm Hg ise i.v. antihipertansif tedavi önerilir. Önceden inme geçirmiş hastalarda veya kontrol altına alınamayan diyabeti olanlarda terapötik yarar azalır. Bu hastalarda yarar/risk oranının, halen daha pozitif olmakla birlikte, daha az elverişli nitelikte olduğu kabul edilmektedir.

İnmesi çok hafif olan hastalarda risk yarar oranı alteplaz ile tedaviden bu hastalarda kaçınmanın nedenidir. Yine inmenin çok şiddetli olduğu hastalar da, daha yüksek bir intraserebral kanama ve ölüm riski taşıdığından alteplaz ile tedavi edilmemelidir.

Enfarktüslerin yoğun olduğu hastalarda, şiddetli kanama ve ölüm de dahil olmak üzere, kötü sonuç alınma riski daha büyüktür. Bu gibi hastalarda yarar/risk oranı ayrıntılı olarak ele alınmalıdır (75).

İnmeli hastalarda olumlu bir sonuç alınması olasılığı, ilerleyen yaş, inme şiddetinde artış ve başvuru zamanında kan glukoz düzeylerinin yüksek oluşuyla birlikte azalırken şiddetli maluliyet ve ölüm ya da ilişkili bir intrakraniyel kanama olasılığı tedaviden bağımsız olarak artar. 80 yaşın üzerindeki hastalar, inmenin şiddetli olduğu hastalar (klinik ve/veya uygun görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği şekilde) ve başlangıçta kan glukoz düzeyleri <50 mg/dL ya da >400 mg/dL olan hastalar alteplaz ile tedavi edilmemelidir. Kanama riskindeki artış nedeniyle, alteplaz ile trombolizi izleyen ilk 24 saat içerisinde trombosit agregasyon inhibitörleriyle tedaviye başlanmamalıdır. (75).

Bütün trombolitik ajanlarda olduğu gibi alteplaz kanama riski yüksek olan olgularda kullanılmamalıdır. Akut iskemik inmede önerilen doz, total dozun % 10'u başlangıçta intravenöz bolus şeklinde uygulanmak üzere, 60 dakika boyunca infüze edilen 0.9 mg/kg'dır (en fazla 90 mg).

Tedavi semptomların ortaya çıkmasından sonraki 4,5 saat içerisinde, mümkün olduğunca çabuk başlatılmalıdır. Tedavinin etkisi zamana bağlıdır; bu nedenle daha erken uygulanan bir tedavi olumlu sonuç alma olasılığını artırır. Trombolitik tedavi ile birlikte, semptomlar ortaya çıktıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde eşzamanlı heparin ve aspirin uygulamasının güvenlik ve etkinliği yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, alteplaz tedavisinden sonraki ilk 24 saat içerisinde ASA ya da iv heparin uygulamasından kaçınılmalıdır. Eğer başka endikasyonlar nedeniyle heparin gerekiyorsa (örn. derin ven trombozunun önlenmesi) subkutan yoldan uygulanan günlük doz 10.000 Uluslararası Ünite'yi aşmamalıdır.

### **2.6.2:İntravenöz trombolitik tedavi ile ilgili yapılan çalışmalar**

'National Institute of Neurological Disorders and Stroke' (NINDS) çalışması iv rt-PA kullanımının etkinliği ve güvenilirliği konusunda ilk yapılan çalışmadır ve sonuçları açıklandıktan sonra 1996 yılında FDA tarafından akut iskemik inmede alteplaz kullanımının ruhsatlandırılmasında büyük katkısı olmuştur. Bu çalışmada akut iskemik inme 624 hasta, semptomları başladıktan itibaren ilk 3 saat içinde (olguların % 48'i ilk 1 saate tedavi edilenlerden oluşmaktadır) plasebo ya da 0,9 mg/kg iv, maksimum 90 mg alteplaz ile tedavi edilmişlerdir[1]. Çalışma 2 kısım olarak yürütülmüştür. Birinci kısmında primer sonlanma noktası, 24 saat sonra değerlendirilen tam nörolojik düzelme ya da NIHSS skalasında 4 puanlık ya da daha fazla düzelme olarak belirlenmiştir. Asıl ilaç etkinliğinin belirlenebildiği ikinci kısımda ise primer sonlanma noktası, akut iskemik inme sonrasındaki 3. ayda tam ya da tama yakın düzelme olarak belirlenmiştir. Plasebo verilen grupta % 20-38'lik olumlu sonuca karşılık alteplaz grubunun % 31-50'sinde olumlu sonuçlara ulaşılmıştır. Sonuçta bu çalışmada ilk 3 saatte trombolitik tedavi uygulandığında, 90 gün sonunda bağımsız yaşayan hastaların oranı plasebo uygulanan hastalara göre % 30 daha fazla bulunmuştur. Alteplaz tedavisinin major komplikasyonu olan semptomatik serebral hemoraji alteplaz verilen grubun % 6,4'ünde, plasebo verilen grubun ise % 0,6'sında görülmüştür. Ancak her iki grupta ölüm oranlarına bakıldığında; 3. ayda alteplaz grubu için % 17, plasebo grubu için % 20, 1. yılda ise sırasıyla % 23 ve % 28 olarak bulunmuştur. Sonuçta kanama oranı alteplazla daha yüksek bulunsada gruplar arasında mortalite farkı bulunmamıştır[78].

'European Cooperative Acute Stroke Study I' (ECASS-I) çalışması akut iskemik inme sonrası ilk 6 saatte 1,1 mg/kg alteplaz verilen hastaların plasebo ile karşılaştırıldığı bir

alteptaz güvenilirliğini ölçmeyi hedefleyen bir çalışmadır[58]. Trombolitik tedavi uygulanmasından sonra erken dönemde kötüleşme ve 3 ay sonraki nörolojik fonksiyonel durumun iskemik inmeden sonraki 36 saat içinde gelişen hemorajik transformasyonla alakası araştırılmıştır. Çalışmaya 609 hasta alınmıştır. Çalışmada semptomatik parankimal hematoma oranları alteplaz grubunda plasebo grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla % 19 ve % 6) ve çalışmanın sonuçları olumsuz olarak değerlendirilmiştir.

ECASS-II çalışması akut iskemik inme sonrası ilk 6 saatte 0,9 mg/kg alteptaz uygulamasının güvenilirliğini araştıran bir çalışmadır[79]. 800 hasta Alteplaz ya da plasebo ile tedavi edilmek üzere rastgele ayrılmıştır. ECASS-I çalışmasından farklı olarak BBT'de enfarkt alanları daha düşük olan hastalar ve NIHSS skorları daha düşük hastalar alınmıştır. 90 gün sonunda alteplaz verilen grupta (409 hasta) plasebo grubuna göre (391 hasta) mRS'de daha fazla düzelmeye görülmüş ancak anlamlı kabul edilmemiştir. Mortalite açısından fark bulunmazken semptomatik serebral hemoraji oranları alteplaz grubunda % 8,8, plasebo grubunda ise % 3,4 bulunmuştur. Bu çalışmada orta serebral arter (MCA) alanının % 33'ünden daha büyük olan infarktlarda parankimal hematoma görülme ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

'Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke' (ATLANTIS) çalışması akut iskemik inme sonrası ilk 3-5 saat içinde alteplaz uygulamasının etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir çalışmadır[80]. Kuzey Amerikada 140 hastanenin katılımıyla yapılan çalışmada 613 akut iskemik inmeli hasta alınmıştır. İlk 5 saatte tedavi edilen hastalarda 3. aydaki iyi sonlanım; tedavi grubunda % 42,3 iken plasebo grubunda % 38,9 bulunmuştur. 3-5 saat arasında alteplaz tedavisi verilen hastalar NINDS çalışmasıyla karşılaştırıldıklarında tedaviden fayda görmedikleri saptanmıştır. Semptomatik hemoraji oranları ise alteplaz grubunda % 7, plasebo grubunda ise % 1 olarak bulunmuştur. 3. ayda mortalite tedavi grubunda % 11 iken plasebo alan grupta % 6,9 bulunmuştur. Alteplazın akut iskemik inmenin ilk 3-5 saatinde intravenöz kullanımının reanalizlerde istatistiksel olarak anlamlı saptanmadığı için çalışma erken sonlandırılmıştır.

Akut iskemik inme tedavisinde iv alteplaz uygulanması FDA tarafından onaylanmış tek medikal tedavidir[64, 81]. İskemik inmede semptom başlangıcından sonraki ilk 3 saatte iv alteplaz tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir[82]. Alteplaz 1996'da Amerika'da ve 1999'da Kanada'da akut iskemik inmenin

tedavisinde etkin olarak kabul edilmiştir. Akut iskemik inmenin tedavisinde alteplaz'ın onaylanmasından sonra, çeşitli gruplar tedavinin toplum uygulamasındaki sonuçlarına ait bildirimler yayınlamışlardır[83-87]. Bu bildirimlerde bazı gruplar NINDS çalışmasında bulunan etkinlik ve serebral hemoraji oranlarına benzer oranlar bulmuşken, bazılarının sonuçları daha farklı bulunmuştur. Tedavi sonrası semptomatik hemoraji riskinin NINDS protokolünün izlenmesiyle beraber NINDS çalışmasıyla benzer oranlarda olduğu açığa çıkmıştır[83, 85]. NINDS çalışması ve başka randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını inceleyen bir metaanalizde tedavinin ne kadar erken yapılırsa o kadar etkili ve zararının az olduğu gösterildi. Buna göre semptom başlangıcından itibaren 90 dakika içinde iv alteplaz uygulanan hastalar plasebo uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında, 3 ay sonraki olumlu sonuçlanma olasılık oranı (OR) 2,11 iken 90-180 dakikalarda tedavi uygulanan hastalarda bu oran 1,69 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak daha erken tedaviye başlamanın daha yararlı olduğu gösterilmiştir[88, 89].

Alteplaz ile ilgili olarak market sonrası çalışmaların en büyüğü 'Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study' (SITS-MOST) çalışmasıdır. 1996 yılında FDA tarafından iv alteplazın akut iskemik inmede kullanımı önerildikten ve Amerika'da ruhsatlandırıldıktan sonra 2002 yılında 'European Medicines Evaluation Agency' (EMA) akut inme semptomlarının başlangıcının ilk 3 saatinde iv alteplaz uygulanımı için ruhsat çıkarılmasını önermiştir. Tedavinin etkinliği daha önceki randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmesine rağmen güvenliği ile ilgili soru işaretleri uygulama oranını sınırlı kılıyordu[90]. 'Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Thrombolysis Register' (SITS-ISTR) internet sitesinde çok merkezli bir veri bankası oluşturularak internet üzerinden yürütülecek bir çalışma planlanmıştır. Bu çalışmada ilk 3 saatte tedavi uygulanan hastalar SITS-MOST'a kaydedilirken, 3-4,5 saat arasında tedavi uygulanan hastalar ise ECASS-III çalışmasına randomize edildiler. SITS-MOST çalışması 2002 ile 2006 yılları arasında, 14 ülkeden 285 merkezden 6843 hastanın katıldığı prospektif, monitorize bir faz 4 çalışmadır[91]. Sonuçları daha önceki randomize kontrollü çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Tedavi protokolünde iv alteplaz infüzyon dozu 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg olacak şekilde) ve verilen dozun % 10'u ilk 1 dakikada bolus olarak geri kalanı da 1 saat içinde infüzyon olarak verilmesi önerilmiştir. Daha önceki çalışmalarda genellikle semptom başlangıcında ilk 90 dakika içinde tedavi uygulanmış olmasına rağmen SITS-MOST çalışmasında sadece % 11'lik kısma ilk 90 dakika içinde tedavinin uygulandığı, büyük kısmına ortalama 140

dakikada tedavi uygulandığı görülmüştür. 24. saatte semptomatik kanama oranı % 1,7 olarak bulunmuştur. NINDS çalışmasında bu oran % 7,3 olarak bulunmuştu. Mortalite oranı % 11,3 bulunmuştur. Günlük yaşam aktivitelerinde 90. günde bağımsızlığı gösteren mRS değerleri 0,1 ve 2 olanların oranı % 54,8 olarak bulunmuştur. Randomize bir çalışma olmamasına ve plasebo grubu olmamasına rağmen randomize çalışmaları içeren ortak havuzda kayıtlı plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olma oranı SITS-MOST grubunda % 54,8 iken plasebo grubunda % 40 bulunmuştur. Mortalite oranı SITS-MOST çalışmasındaki % 11,3 oranıyla diğer randomize çalışmalardaki % 17,3 oranına göre düşük bulunmuştur. Daha önceki randomize kontrollü çalışmalarda tedavi genellikle ilk 90 dakikada yapılırken, SITS-MOST çalışmasında hastaların büyük çoğunluğunun tedaviyi 90. dakikadan sonra alması ve önceki çalışmalarla benzer sonuç alınması; tedavi penceresinin daha uzun olması halinde ve tromboliz konusunda deneyimi olmayan merkezlerde bile belirli bir protokole uygulanınca iskemik inmede trombolitik tedavinin güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermiştir. Bu konuda dünyada yapılan en büyük çalışma olan SITS-MOST çalışmasından sonra bu çalışma öncesinde rutin pratikte tedavi uygulamayan merkezlerde bile akut iskemik inmede trombolitik tedavi kullanılmaya başlamış ve 'European Stroke Organisation' (ESO) tarafından tedavi kılavuzlarında önerilmiştir[92]. SITS-ISTR verilerinde iskemik inmenin tedavisinde iv alteplazın ilk 3 saatte uygulanan 11.865 hasta ile 3-4,5 saatler arasında uygulanan 664 hastanın karşılaştırılmasında semptomatik serebral kanama ve 3. ay sonunda mortalite ve bağımsızlık oranları arasında farklılık görülmemiştir.

ECASS-III çalışması akut iskemik inmede iv alteplaz tedavi penceresinin 3 saatten 4,5 saate çıkması için yapılan çok merkezli, prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır[2]. 2008 yılında tamamlanmıştır. Bu çalışmaya akut iskemik inme tablosuyla 3-4,5 saatler arasında değerlendirilen ve iv alteplaz tedavisi verilen 418 hasta ile plasebo verilen 403 hasta olmak üzere toplam 821 hasta almıştır. Alteplaz için doz rejimi 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) olmak üzere % 10'luk kısmı 1 dakikada bolus şeklinde ve geri kalanı 1 saat içinde infüzyon şeklinde verilmiştir. Daha önceki çalışmalardaki gibi; 80 yaş üzerindeki hastalar, NIHSS skoru 25'in üzerinde olanlar, OAK alanlar ve daha önce iskemik inme+DM birlikteliği olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Primer hedef 90. gün sonundaki tam iyileşme (mRS değerinin 0 veya 1 olması), sekonder hedefler ise dört klinik skorun birlikte değerlendirilmesiydi (mRS değerinin 0-1 olması,  $\geq 95$  Barthel İndeks Skoru, NIHSS skorunun 1 ve altında olması ve Glaskow sonuç skalası). Güvenlik hedefleri ölüm, semptomatik



serebral kanama ve ciddi yan etkiler olarak belirlenmiştir. Alteplaz ile tedavi edilenlerde 3. ay sonunda mRS değeri 0 veya 1 değerine düşen hastalar % 52,4 oranında bulunurken, plasebo grubunda bu oran % 45,2'de kaldı ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p:0,04). Semptomatik kanama ise alteplaz ile tedavi edilen 10 hastada (% 2,4) ve plasebo ile tedavi edilen 1 hastada (% 0,2) olduğu görülmüş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur. (p: 0,008). Semptomatik kanama açısından alteplaz grubunda anlamlı derecede risk bulunmasına rağmen ölüm ve ciddi yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışma ile akut iskemik inmenin 3- 4,5 saatlerinde başvuran hastalarda güvenle iv alteplaz uygulanabileceği ve bu süreçte uygulanan tedavilerin, yine seçilmiş hasta gruplarında inme sonrası sonuçları düzeltebileceği konusunda kanıtlar sağlanmıştır. Ancak yazarlar trombolitik tedavinin 3-4,5 saatte hala yararlı olmasına rağmen bunun tedavi uygulama konusunu yavaşlatmamasını, trombolitik tedavide en önemli belirleyicinin zaman olduğunu ve ne kadar erken uygulanırsa o kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Tedavi penceresinin genişletilmesine yönelik ECASS-III ve SITS-ISTR çalışmaları sonrasında 2009-2010 yıllarında tedavi kılavuzları güncellenmiştir. Akut iskemik inmenin tedavisinde semptomların başlangıcından itibaren 4,5 saat içinde iv alteplaz uygulamasını en erken dönemde uygulamanın daha iyi sonuçlar getireceği belirtilerek önerilmiştir[90]

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi kullanımı ile ilgili en önemli sorun tedavi penceresi ile ilgilidir. Hastayı en son sağlıklı gören kişinin bildirdiği zaman inmenin başlangıç zamanı olarak alınmalıdır. Daha önce belirtilen çalışmalarda da görüldüğü üzere tedavi uygulama süresi ne kadar geç olursa tedavinin etkinliği o kadar azalmakta ve yan etkiler o kadar çok görülmektedir. Tedavi için sürenin kısıtlı olması ve kanama gibi ciddi komplikasyonlardan korkulması nedeniyle iskemik inme geçiren hastaların ancak % 3-4'üne trombolitik tedavi uygulanabilmektedir[93, 94].

Akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi uygulanan hastalarda her zaman rekanalizasyon sağlanamamaktadır. Alteplaz uygulaması yapılan hastaların TCD USG ile değerlendirildiği bir çalışmada % 30 tam rekanalizasyon sağlandığı görülürken , % 48'inde kısmi rekanalizasyon ve % 22'sinde değişiklik olmadığı bulunmuştur. Tam ya da kısmi rekanalizasyon sağlanan hastaların takiplerinde % 34'ünde tekrar oklüzyon geliştiği görülmüştür. Tedavi uygulanan hastalardaki rekanalizasyon oranları açısından henüz yeterli

çalışma olmasa da, yapılan çalışmalardaki rekanalizasyon oranları tatmin edici değildir[95, 96].

Akut iskemik inmede trombolitik tedavinin hemoraji komplikasyonu önemli bir sorundur. Tedavi sonrası parankimal hematoma veya tıkanan damarda rekanalizasyon sonrası hemorajik transformasyon gelişebilmektedir. Kanama komplikasyonu için; BBT’de geniş hipodansite, ileri yaş, başvuru kan basıncı değerinin yüksek olması, ciddi nörolojik defisit olması, hiperglisemi ve normalde de hipertansif olmak risk faktörleri olarak kabul edilir[97]. Semptomatik serebral hemoraji terimi ilk 36 saat içinde ortaya çıkan ve nörolojik bozulmayla sonuçlanan kanamalar için kullanılır. Nörolojik bozulma ise NIHSS değerinde 4 puan ve daha fazla artış ile değerlendirilir. Alteplaz ile tedavi edilenlerde bu komplikasyon NINDS çalışmasında % 6,4 olarak bulunmuştur. Bu kanamalar da genellikle ilk 24 saat içinde gelişmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısında ölüm gerçekleşmiştir. Daha sonra yapılan ECASS-II ve ATLANTIS çalışmalarında semptomatik kanama oranları daha yüksek bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda daha düşük kanama oranları bildirilmiştir[98-100]. Kanama komplikasyonu gelişimini önlemek için hastaların dikkatle seçilmesi, tedavi sonrası iyi takip edilmesi ve hipertansiyon açısından dikkat edilmesi ve erken tedavi protokollerinin uygulanması gerekmektedir.

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi öncesi mutlaka nöroradyolojik tetkiklerin yapılması zorunludur. Tedavi sadece nöroradyolojik tetkik uygulanabilen merkezlerde yapılabilir. BBT olmaksızın trombolitik tedavi uygulanamaz. BBT serebral infarktın, kanamadan ayırt edilmesinde çok önemlidir. Ayrıca iskemik inmede ilk birkaç saat içinde BBT ile erken dönem bulgular görülebilir. Bu bulgular infarkt alanında hipodans görünüm, kortikal ve subkortikal alanlarda gri-beyaz cevher ayrımının kaybolması ve sulkal silinme olarak sayılabilir[101]. Erken iskemik değişiklikler iskeminin genişliği, tıkanmanın olduğu arter ve tıkanıklığın derecesine göre ve kollaterallerin durumuna göre değişim gösterir[102]. Trombolitik tedavi öncesi BBT’deki erken iskemik değişikliklerin, tedavi sonrası kanama riskinin değerlendirildiği ‘Alberta Stroke Program Early CT Score’ (ASPECTS) çalışmasında MCA alanı 10 bölgeye ayrılarak her bir bölge numaralandırılmıştır. Her bölge için erken iskemik değişikliklerin varlığı 0 puan, olmaması 1 puan olarak değerlendirilmiştir. ASPECTS skoru 7’den büyükse küçük iskemik değişiklik, 7 ve daha küçükse yaygın iskemik değişiklik olarak belirtilmiştir. MCA alanının 1/3’ünden daha yaygın iskemik değişiklikler ya da

ASPECTS skorunun 7 ve altı olması trombolitik tedavide kanama riskinin artması ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir[103].

## **2.7:Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Dışındaki Diğer Tedaviler**

### **2.7.1:Akut iskemik inmede intraarteriyel tromboliz**

Akut iskemik inmede iv trombolitik tedavi penceresinin 3 saat (son yıllarda 4,5 saat) olması nedeniyle trombolitik tedavi uygulanması kısıtlıdır. Çoğu hasta bu zaman diliminden daha sonra başvurmaktadır ve iv trombolitik tedavi yapılan hasta sayısı % 3-4 civarında kalmaktadır[93]. İntraarteriyel trombolitik tedavi ile tedavi penceresi 6 saate uzamakta ve ilaç tıkalı bölgeye çok daha hızlı ve daha yüksek konsantrasyonlarda verilebilmektedir. İv trombolitik tedavi ile ilaç sistemik dolaşıma karışmaktadır ve trombüs proksimalinde yeterli konsantrasyona ulaşamayabilir[104, 105]. İntraarteriyel trombolitik tedavi ile öngörülen rekanalizasyon oranı % 70 civarında olup bu değer intravenöz trombolitik tedaviden daha yüksektir[96].

İntraarteriyel trombolitik tedavi uygulanması için çeşitli kriterler bulunmaktadır[96]. Bu kriterler; iskemik inme tanısının konulmuş olması, hastanın semptomlarının 3-6 saat aralığında olması, NIHSS değerinin 10 ve üzerinde olması, semptomlardan önce nöbet olmaması, 6 hafta içinde geçirilmiş inme öyküsü olmaması, son 3 ay içinde geçirilmiş kafa travması öyküsünün olmaması, büyük damarlarda tıkanıklığın anjiyografik olarak gösterilebilmesi, kontrast alerjisinin olmaması, pıhtılaşma faktörlerinde bozukluk olmaması, kurtarılabılır parenkim dokusunun bulunması ve perfüzyon MRG ile tesbit edilen patolojik alanın difüzyon MRG'daki patolojik alandan büyük olması olarak sayılabilir.

İntraarteriyel tromboliz işlemi için öncelikle diagnostik anjiyografi yapılarak damardaki tıkanan bölge saptanır ve mikrokateret yardımıyla pıhtının başlangıç ve ileri noktasından 60-120 dakika içinde ilaç verilir. Kontrol anjiyografi yapılarak rekanalizasyon kontrol edilir. Kılavuz tel ve balon yardımıyla pıhtı mekanik olarak parçalanabilir[97, 98].

İskemik inmede intraarteriyel tedavi uygulanan hastalar hakkında yeterince randomize kontrollü çalışma bulunmamakla beraber 'Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism' (PROACT I ve II) çalışmaları vardır[104, 106]. PROACT I çalışmasında MCA M<sub>1</sub> ve M<sub>2</sub> tıkanıklığı olan hastalara ilk 6 saat içinde intraarteriyel plasebo ve pro-ürokinaz uygulanmıştır. Her iki gruba da sistemik heparin tedavisi başlanmıştır. Trombolitik tedavi uygulanan grupta yüksek kanama riskine karşılık, plasebo grubundaki % 14 tedavi grubunda

ise % 58'lik oranda anlamlı derecede rekanalizasyon görülmüştür. PROACT II çalışmasında ise tedavi grubuna intraarteriyel pro-ürokinaz ve intravenöz heparin, kontrol grubuna da yalnızca intravenöz heparin tedavisi verilmiş ve 3 ay sonra nörolojik iyileşme ve rekanalizasyon açısından tedavi grubunda anlamlı iyileşme bulunmuştur (rekanalizasyon tedavi grubunda % 66 ve kontrol grubunda % 18). Bu çalışmalar intraarteriyel pro-ürokinaz kullanımının ilk 6 saatte kullanılabileceğini desteklemekle beraber rutin tedavi olarak yer almamakta, ancak akut MCA tıkanıklığının intraarteriyel tedavisi 6 saatlik zaman aralığı içinde bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir [107, 108].

### **2.7.2: Akut iskemik inmede intravenöz ve intraarteriyel kombine trombolitik tedavi**

Akut iskemik inmenin semptomlarının başlangıcında anjiyografi çekimi için geçen süre kritik zamanın harcanması demektir. Bu nedenle intravenöz tedavinin hızı ile intraarteriyel tedavinin sağladığı rekanalizasyon oranındaki yüksek oran birleştirilebilir. Bu amaçla kombine yaklaşımda ilk 3 saatte intravenöz trombolitik tedavi uygulanıp sonrasında 6 saate kadar intraarteriyel trombolitik tedavi uygulanabilir. Sonuçları 2004 yılında açıklanan 'The Interventional Management of Stroke Study Investigators' (IMS I ve II) çalışmalarında semptomların başlangıcından ilk 3 saat içinde düşük doz iv alteplaz (0,6 mg/kg) ve sonrasında 2 saat boyunca intraarteriyel alteplaz uygulanmıştır [107, 108]. İntraserebral kanama oranı NINDS çalışması ile karşılaştırıldığında; IMS-I'de % 6,6, IMS-II'de % 9,9 ve NINDS çalışmasında % 6,4 olduğu görülmüştür. Mortalite oranı NINDS çalışmasında % 23 ve IMS çalışmasında % 16 bulunmuştur. IMS çalışmasında kombine tedavi uygulanan hastalarda 3 aylık izlemede daha iyi fonksiyonel iyileşme gösterdikleri bildirilmiştir.

### **2.7.3: Akut iskemik inmede mekanik revaskülarizasyon (mekanik) yöntemleri**

Rekanalizasyon için trombolitik kullanılması ilacın ulaştığı bölgede konsantrasyonunun çok yüksek düzeylere çıkması nedeniyle kontrol edilemeyen kanamalar ile sonuçlanabilmektedir. İkincil olarak büyük damarlardaki tıkanmaların yalnızca rt-PA ile açılması kolay değildir. Bu nedenle tıkalı damarın açılmasında mekanik yöntemler diğer bir tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Mekanik cihazların avantajı hızlı damar rekanalizasyonu ve daha az trombolitik kullanımınıdır. İv veya intraarteriyel trombolitik kullanılmadığında da mekanik trombektomi uygulanabilir. Günümüzde mekanik trombektomide kullanılan cihazlar

MERCI cihazı, Penumbra cihazı, ultrasonik disseksiyon yapan mikrokater, endovasküler fotoakustik rekanalizasyon, snare teknikleridir.

Mekanik tromboliz yapılabilmesi için iv rt-PA verilememesi, anterior sirkülasyonda 8 saat ve posterior sirkülasyonda 24 saat terapötik zaman penceresi içinde olması, BBT'de kanama olmaması veya MCA'nın suladığı alanın 1/3'ünden fazla kısmında hipodans alan bulunmaması, inme şiddetinin NIHSS'e göre en az 8 olması, embolik tıkanma olması, hastada ciddi kronik hastalık, öncesinde şiddetli inme sekeli ve/veya demans bulunmaması, hasta veya yakınlarının imzalı onayının alınması koşullarının sağlanması gereklidir[109].

İnme sonrası rekanalizasyonun değerlendirilmesinde hastanın nörolojik sonucunu belirleyen bulgu damar açıklığının objektif olarak saptanabilmesidir. Günümüzde damarın açıklığının derecelendirilmesinde 'Myokard İnfarktında Tromboliz Dereceleme Sistemi' (TIMI) kullanılmaktadır[109]. TIMI derecelemesi basit ve radyolojik görüntüyü dikkate alan bir sınıflamadır (Tablo 6). TIMI sınıflamasına göre damar dolaşımının açılmasının klinik sonuçlarla uyumlu olmaması farklı sınıflama arayışını getirmiştir. Qureshi tarafından yapılan sınıflamada serebral perfüzyon ve kollateral dolaşım dikkate alınmaktadır[110]. Higashida'nın yaptığı sınıflama TIMI sınıflamasına benzerlikler göstermektedir (Tablo 6, TIMI ve TICI sınıflaması)[111]. İskemik tıkanma sonrası damarın açılması ile elde edilen veriler değerlendirildiğinde hastalarda iyi sonuç elde edilebilmesi için diğer etkenlerin de mutlaka dikkate alınması gereklidir.

**Tablo 6:** TIMI sınıflaması

**A. TIMI rekanalizasyon sınıflaması sistemi**

TIMI 0 = Rekanalizasyon yok

TIMI 1 = Minimal rekanalizasyon

TIMI 2 = Kısmi rekanalizasyon

TIMI 3 = Tam rekanalizasyon

TIMI grade 0-1 = yetersiz rekanalizasyon

TIMI grade 2-3 = kabul edilebilir rekanalizasyon olarak tanımlanmaktadır.

**B. TICI: Perfüzyon görüntülerinin derecelendirilmesi**

Grade 0: Oklüzyonun ilerisinde perfüzyon yok

Grade 1: Penetrasyon var perfüzyon yok. Oklüzyonun ilerisine contrast penetrasyonu var fakat arter sulama alanında minimal dolun görülmemekte

Grade 2a: Tahmini arter sulama alanında distal dallarda < %50 dolun, kısmi perfüzyon

Grade 2b: Tahmini arter sulama alanında distal dallarda ≥ %50-%99 dolun, kısmi perfüzyon

Grade 2c: Görülen trombus yok. Nerdeyse tam perfüzyon ancak geçmiş kontrast geçiş zamanı

Grade 3: Tahmini arter sulama alanında distal dallarda normal dolunla birlikte tam perfüzyon ve normal hemodinamik özellikler

MERCI cihazı (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) beş heliks sarmalının distale doğru sivrileşmesi şeklinde olup Nitinolden imal edilmiş ve FDA onayı olan bir cihazdır[112]. Cihaz, heliks sarmalının pıhtının içine saplanıp pıhtının geri çekilmesi prensibi ile çalışır. 151 hastada yapılan uygulamalar sonucunda tek başına cihaza bağlı olarak %48'lik bir rekanalizasyon oranı ve %44'lük ölüm oranı bildirilmiştir[112]. Semptomatik intrakranyal kanama oranı %7,8 bulunmuştur. PROACT II çalışmasında bulunan %18'lik spontan rekanalizasyon oranı ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda rekanalizasyon sağladığı görülmektedir[106]. 1088 hastanın tarandığı multi MERCI Stroke çalışmasında %68'lik rekanalizasyon oranı, 90 günde %34 ölüm oranı bulunmuştur[113]. Bu cihazın özellikle geniş damar tıkanmalarında etkili olduğu bildirilmiştir[113]. IMS III çalışmasında MERCI cihazının randomize olarak diğer tedavi seçenekleriyle karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Penumbra cihazı pıhtıyı aspirasyon, mekanik parçalama ve dışarı çıkarma prensiplerine dayanarak trombusu ortadan kaldırır[114]. Set içinde 3 farklı çapta mikrokater ve içlerinde separatörleri bulunur. Önce geniş çaplı mikrokater kullanılır. Distale doğru gidildikçe daha küçük çaplı mikrokaterlere geçilir. Cihazın seperatör denilen parçası mikrokaterin içinde pıhtının distaline ilerletilir, aspirasyon yapılır ve pıhtı dışarı alınır. Damar tortuozaitesi cihazın kullanımını engelleyen önemli bir etkendir. Damar rekanalizasyonunun radyolojik olarak TIMI 2 veya 3 derecesinde elde edildiği bildirilmiştir[114]. Klinik hedefin ise %45 oranında gerçekleştiği görülmüştür. İntrakranyal hemoraji gelişen 8 hastanın 7'sinde rt-PA kullanıldığı görülmüştür[114].

Anjojet cihazı periferik arteriyel tıkaçıcı hastalıkta ve diyaliz fistülünde graftın sürekliliği için geliştirilmiş bir cihazdır. Anjojet cihazı interna lkarotid arterin petröz kısmından önceki proksimal kısmındaki tıkanmaların açılmasında kullanılmıştır[115]. Tıkalı damarın içine yüksek basınçlı sıvı verilmesi ve aspirasyonu prensibine dayanmaktadır. Bu nedenle ICA'in distal kısımlarında kullanılması hem cihazın sertliğinden dolayı mümkün değildir hem de damar disseksiyonu riski taşımaktadır.

Endovasküler foto-akustik rekanalizasyon cihazı mikrokaterin ucundan lazer ışını yardımıyla pıhtının eritilmesi prensibine dayanır[116]. Pıhtı, doğrudan lazer ışını ile parçalanmaz. Işık enerjisi mikrokaterin fiberoptik ucunda ses enerjisine dönüştürülür. Mikrokaterin ucunda beş adet küçük delik vardır. Bu delikler hem pıhtıyı parçalayan enerjiyi yayar hem de oluşan küçük pıhtıların aspire etmeye yararlar. 34 hastalık bir seride % 41

rekanalizasyon oranı bildirilmiştir[116]. Yeni bir cihaz olup geniş seri çalışması gerektirmektedir.

EKOS mikroinfüzyon kateteri ultrasonik dalga ile trombusu parçalamaktadır[108, 117]. EKOS sistemi iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısmı tekrar kullanılabilen kontrol ünitesinden oluşur. İkinci kısım ise tek kullanımlık 3F boyutundaki sonografi mikrokateteridir. Mikrokateterin distal ucu silindirik sonografi transducerını taşıdığından 3,3-F boyutundadır[117]. Bu cihaz ile tam rekanalizasyonun 1 saat sonunda %41 oranında, 2 saat sonunda %69 oranında sağlanabildiği görülmüştür[117]. IMS III çalışmasında tedavi grupları içine alınan bu cihazın etkisi diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha açık olarak görülecektir. Mikrosnare akut iskemik tıkanmada trombusun çıkarılmasında kullanılan diğer bir cihazdır (Kerber, Gonzales).

Akut serebral iskemide mikrosnare kullanımına dair fazla yayın yoktur[118-120]. Mikrosnare esas olarak damar içindeki koil benzeri yabancı cisimlerin dışarı alınmasında kullanılan cihazlardır. Mikrosnare ile rekanalizasyon süresinin ortalama 50 dk olduğu bildirilmiştir Mikrosnare'in %78 oranında TIMI grade 2-3 rekanalizasyonu sağladığı gözlenmiştir.

Daha önceki yıllarda mekanik trombektomi ile yapılan çalışmalar olumsuz sonuçlanmıştı. IMS 3,MR RESQUE ve SYNTHESIS çalışma sonuçları kötü hasta seçimi,geç rekanalizasyon ve yetersiz teknoloji ve görüntüleme yöntemleri sebebiyle olumsuz sonuçlar verdi[121-123].

Endovasküler tedavide yeni sayfa açan 2014 yılında sonlandırılan MR. CLEAN çalışması olmuştur[124]. Bu çalışma ile endovasküler tedavinin üstün olduğu gösterilmiştir. Bunun sonrasında yapılan çalışmalarda da proksimal arter okluzyonu olan akut iskemik inmeli hastalarda endovasküler trombektomi ile rekanalizasyon önerilmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.10.2013-01.10.2015 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında akut iskemik inme tanısıyla iv rtPA tedavisi alan hastalar değerlendirildi. Hastane veri tabanı retrospektif olarak taranarak akut iskemik inme tanısı ile iv rtPA tedavisi alan hastalar seçildi. Bu hastalar arasında tedavi öncesi BT/MR anjiyografi ile vasküler görüntüleme incelemeleri yapılanlar çalışmaya dahil edildi. Veri tabanındaki inmeden sonraki 3 aylık süreçte takibi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, inme risk faktörleri, inme kliniğinin başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süre ile tedaviye başlamaya kadar geçen süre kaydedildi. Hastaların başvuruda yapılan BBT incelemeleri retrospektif olarak değerlendirilerek bu görüntülemelere göre ASPECTS skorları hesaplandı. Yine veri tabanında kayıtlı olan geliş NIHSS skorları ile iv rtPA tedavisinin 1. saatinde ve 24. saatinde hesaplanmış olan NIHSS skorları kaydedildi.

Hastaların iv rtPA öncesi yapılan vasküler görüntülemelerine göre oklüzyon lokalizasyonları kaydedildi. Buna göre hastalar oklüzyonu olmayanlar, ICA T oklüzyonu olanlar, MCA M<sub>1</sub> proksimal, M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> oklüzyonu ve baziler arter oklüzyonu olanlar şeklinde kaydedildi. Oklüzyon yerine göre hastalar oklüzyonu olmayanlar, MCA M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> oklüzyonu olanlar ile ICA T oklüzyonu ve MCA M<sub>1</sub> proksimal oklüzyonu olanlar olarak iki gruba ayrıldı.

İntravenöz rtPA tedavisi sonrası gelişen komplikasyonlar ECASS III kriterlerine göre sınıflandırıldı ve NIHSS puanında 4 puan artışa sebep olanlar semptomatik olarak değerlendirildi.

Ayrıca ilk 3 aylık takip sürecinde inme rekürrensi ve MI varlığı ile ölen hastalar ve ölüm sebepleri belirlendi. Hastaların 3. Ay modifiye Rankin Skorları (mRS) klinik takiplerine göre kaydedildi.

Bu veriler ışığında; 1. Saat NIHSS skorlarında 8 puan düzelme olan veya NIHSS skorunun 4'ün altına düştüğü hastalarda erken klinik düzelmelerin varlığı kabul edildi. 24. Saat NIHSS skorlarına göre aynı kriterler karşılandığında ise 24. Saat klinik düzelmeden



bahsedildi. Fonksiyonel sonlanımın değerlendirilmesinde 3. ay mRS 0-2 arasında olan hastalar iyi fonksiyonel sonlanım, 2'nin üzerinde skoru olanlar ise kötü fonksiyonel sonlanım olarak gruplandırıldı.

Erken düzelme gösteren hastalar ve 24. Saat düzelme gösteren hastalar, düzelme göstermeyen hastalar ile demografik özellikler, risk faktörleri, hastaneye varış süresi, rtPA verilmiş süresi, okluzyonun yerleşimi açısından karşılaştırıldı. Son olarak okluzyon yerleşimine göre gruplandırılan hastalar fonksiyonel sonlanım grupları ile karşılaştırıldı

İstatistiksel değerlendirmede 'SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 16' programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel veriler olarak ortalama, minimum, maksimum ve yüzde değerleri hesaplandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Simonov yöntemi ile değerlendirildikten sonra, normal dağılım gösteren verilerde bağımsız ölçekli t-testi, normal dağılıma uymayan verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca erken düzelme ve 3. ay sonlanımlara etki eden faktörler binary lojistik regresyon yöntemiyle araştırıldı. Tüm değerlendirmelerde  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 42 erkek, 37 kadın hasta olmak üzere toplam 79 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 40 ile 89 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $65.6 \pm 11.4$ 'di. Tüm hastaların %74,6'sında hipertansiyon, %34,1'inde diyabet, %18,9'unda koroner arter hastalığı, %12,6'sında hiperlipidemi, %13,9'unda inme öyküsü ve %20,3'ünde sigara kullanım öyküsü vardı. 29 hastada (%36,7) AF saptandı (Tablo 7).

**Tablo 7:** Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Hasta sayısı, hasta yüzdesi
Cinsiyet	Kadın	37, %46,8
	Erkek	42, %53,1
Hipertansiyon	Var	59, %74,6
	Yok	20, %20,3
Diyabet	Var	27, %34,1
	Yok	52, %65,8
Koroner arter hastalığı	Var	15, %18,9
	Yok	64, %81,0
Sigara kullanımı	Var	16, %20,3
	Yok	63, %79,7
Hiperlipidemi	Var	10, %12,6
	Yok	69, %87,3
Atriyal fibrilasyon	Var	29, %36,7
	Yok	50, %63,2
İnme Öyküsü	Var	11, %13,9
	Yok	68, %86,0

Hastaların tedaviye başlamadan önceki NIHSS skorları 2-22 arasında, ortalaması ise  $9,7 \pm 5,2$  idi. ASPECT skorlarının ortalaması ise  $9,5 \pm 0,9$  idi (Tablo 8) . En düşük ASPECT skoru 4, en yüksek skor ise 10 idi. Cinsiyet, birlikte olan hastalıklar, sigara kullanımı ve atriyal fibrilasyon varlığı ile geliş NIHSS ve ASPECT skorları arasında istatistiksel ilişki yoktu.

**Tablo 8.** Tüm hastaların yaş ve ilk başvuru skorları

Yaş, Ortalama±SS	65.6±11.4
NIHSS, Ortalama±SS	9,7±5,2
ASPECTS, Ortalama±SS	9,5±0,9

Hastaların r-tPA tedavisinden 1 saat sonra hesaplanan NIHSS skor ortalaması 6,1±6,1 (0-22), 24. saatte hesaplanan NIHSS skor ortalaması ise 5,7±6,9 (0-23) idi. 24. saat NIHSS ile geliş NIHSS skorlarının farkı -4±5,3 (-16-9) olarak hesaplandı.

Acile başvurusunda vasküler yapıların görüntülenmiş olduğu 74 hastanın 37'sinde (%46,8) semptomatik darlık yok, 9'unda (%11,4) ICA T okluzyonu, 17'sinde MCA M<sub>1</sub> okluzyonu (%21,6), 10'unda MCA M<sub>2</sub> veya M<sub>3</sub> okluzyonu (%12,6) vardı. Baziler arter subtotal okluzyonu olan ise 1 hasta (%1,3) bulunmaktaydı. MCA M<sub>1</sub> okluzyonu olan 17 hastanın 13'ünde (%16,5) bu okluzyon M<sub>1</sub> distal yerleşimli iken, 4 hastada (%5,1) M<sub>1</sub> proksimal yerleşimliydi.

Hastalarda; geliş NIHSS skorları ve iv trombolitik tedavi aldıktan 1 saat sonra hesaplanan NIHSS skorlarına göre NIHSS skorlarında 8 puan düzelme ve/veya NIHSS skorunun 4'ün altında olması durumunda erken düzelmenin olduğu kabul edildi. Bu verilere göre hastaların %48,1'inde 1. saat düzelme var iken, %51,9'unda yoktu. Hastaların 1. saat düzelme oranları erken yaş, düşük NIHSS, erkek cinsiyet, HT'u olmayanlar ve sigara kullananlarda ve inme öyküsü olanlarda istatistiksel olarak yüksek bulundu. Yüksek ASPECTS skoru olanlar ile inme öyküsü olanlarda da erken düzelme daha fazla görüldü ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 9.** 1. saat düzelme ve klinik özellikler arasındaki ilişki

	<b>1.saat düzelme var</b>	<b>1.saat düzelme yok</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>			
Ortalama±SS	63,1±12,1	68±10	0.05
<b>NIHSS</b>			
Ortalama±SS	8±4,3	11,3±5,6	0.05
<b>ASPECTS</b>			
Ortalama±SS	9,7±0,4	9,3±1,2	0.09
<b>Cinsiyet, n,%</b>			
Kadın	12, % 32,4	25, % 67,6	0.009
Erkek	26, % 61,9	16,3, % 8,1	
<b>Hipertansiyon, n,%</b>			
Var	23, % 39	36, % 61	0.005
Yok	15, % 75	5, % 25	
<b>Sigara, n,%</b>			
Var	12, % 75	4, % 25	0.01
Yok	26, % 41,3	37, % 58,7	
<b>İnme Öyküsü, n,%</b>			
Var	8, % 72,7	3, % 27,3	0.07
Yok	30, % 44,1	38, % 55,9	

Hastaların ayrıca 24. saat NIHSS skorları da saptanarak NIHSS skorlarında 8 puan düzelme ve/veya NIHSS skorunun 4'ün altında olması durumunda 24. saat düzelmenin olduğu kabul edildi. Hastaların %58,2'sinde 24. saat düzelme var, %41,8'inde yoktu. 24. saat düzelme yine düşük NIHSS skoru olanlarda, erkeklerde ve inme öyküsü olanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu, HT olmayanlarda da 24. saat düzelme daha fazla görüldü ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 10).

NIHSS skor değişimlerindeki bu kriterlere göre 24. saatte düzelme gösteren 46 hastanın yalnızca 7'si erken düzelme göstermeden 24. saatte düzelme göstermişti.

**Tablo 10.** 24. Saat düzelme ve klinik özellikler arasındaki ilişki

	<b>24. saat düzelme var</b>	<b>24. saat düzelme yok</b>	<b>p</b>
<b>NIHSS</b>			
Ortalama±SS	7,9±4,1	12,2±5,7	0.000
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	16, 43,2	21, 56,8	0.01
Erkek	30, 71,4	12, 28,6	
<b>İnme öyküsü</b>			
Var	10, 90,9	1, 9,1	0.01
Yok	36, 52,9	32, 47,1	
<b>Hipertansiyon</b>			
Var	31, 52,5	28, 47,5	0.07
Yok	5, 25	15, 75	

Hastaneye başvurusu süresi ve tedavi verilme süreleri ile erken ve 24. saat düzelme arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Damar okluzyonuna göre sınıflandırıldığında okluzyonu olmayan 37, ICA T okluzyonu olan 9, M1 proksimal okluzyonu olan 4, M1 distal okluzyonu olan 13, M2 okluzyonu olan 8, M3 okluzyonu olan 2 ve baziler arterde (subtotal) okluzyonu olan 1 hasta vardı. Damar okluzyon yerine göre erken ve 24. saat düzelme oranları Tablo 11’de verilmiştir.

**Tablo 11.** Okluzyon lokalizasyonuna göre 1. ve 24. Saat düzelme oranları

	1. saat düzelme			24. saat düzelme		
	Var	Yok	Toplam	Var	Yok	Toplam
<b>Okluzyon yok</b>	21 56,8%	16 43,2%	37	27 73,0%	10 27,0%	37
<b>ICA T Okluzyonu</b>	1 11,1%	8 88,9%	9	2 22,2%	7 77,8%	9
<b>MCA M<sub>1</sub> Proksimal</b>	0 0,0%	4 100,0%	4	0 0,0%	4 100,0%	4
<b>MCA M<sub>1</sub> distal</b>	11 84,6%	2 15,4%	13	12 92,3%	1 7,7%	13
<b>MCA M<sub>2</sub></b>	3 37,5%	5 62,5%	8	3 37,5%	5 62,5%	8
<b>MCA M<sub>3</sub></b>	1 50,0%	1 50,0%	2	1 50,0%	1 50,0%	2
<b>Baziler</b>	1 100,0%	0 0,0%	1	1 100,0%	0 0,0%	1
<b>Toplam</b>	36 48,6%	38 51,4%	74	46 62,2%	28 37,8%	74

Hastalar, ICA T ve MCA M<sub>1</sub> proksimal lokalizasyonunda okluzyonu olanlar Grup 1, okluzyonu bulunmayan, MCA M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> okluzyonu olanlar ise Grup 2 olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında darlığı olmayan ve M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> okluzyonu olanlarda 1. saat düzelme oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 11, p<0.001 ). 24. saat düzelme oranlarına bakıldığında da grup 1’de düzelme oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 12, p<0.000)

**Tablo 12.** Gruplar arasında 1. ve 24. saat düzelme oranları (n: hasta sayısı, %: hasta yüzdesi)

	<b>Grup 1 (n,%)</b>	<b>Grup 2 (n,%)</b>	<b>p</b>
<b>1.saat düzelme var</b>	37, % 60,7	1, % 7,7	0.001
<b>1.saat düzelme yok</b>	24, % 39,3	12, % 92,3	
<b>24.saat sonra düzelme var</b>	44, % 72,1	2, % 15,4	0.000
<b>24.saat sonra düzelme yok</b>	17, % 27,9	11, % 84,6	

Erken düzelmeye etki eden faktörlerin belirlenmesinde yaş, cinsiyet, geliş NIHSS ASPECTS, HT, sigara, inme öyküsü ve okluzyon yeri lojistik regresyon yöntemiyle araştırıldığında 1. ve 24. Saat düzelmeye etki eden faktörler 1. saat için HT ve okluzyon yeri, 24. saat için inme öyküsü ve okluzyon yeri idi( Tablo 13,14).

**Tablo 13.** 1. Saat düzelmeyi etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi

<b>Faktörler</b>	<b>Olasılık oranı</b>	<b>%95 Güvenilirlik için Olasılık Oranı</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	,018	1,018	0,553
<b>Cinsiyet</b>	,331	1,392	,269
<b>HT</b>	-,834	,434	,048
<b>Sigara</b>	,405	1,499	,329
<b>İnme öyküsü</b>	,767	2,152	,106
<b>Okluzyon yeri</b>	-1,379	,252	,037
<b>NIHSS</b>	-,055	,947	,340
<b>ASPECTS</b>	,347	1,415	,527

**Tablo 14. 24.** Saat düzelmeyi etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi

Faktörler	Olasılık oranı	%95 Güvenilirlik için Olasılık Oranı	p
Yaş	,033	1,034	,296
Cinsiyet	,460	1,392	,144
HT	-,604	,434	,165
Sigara	,073	1,499	,863
İnme öyküsü	1,439	2,152	,045
Okluzyon yeri	-1,137	,252	,030
NIHSS	-,109	,947	,067
ASPECTS	,136	1,415	,774

Hastaların 9'unda (% 11,4) yatış sürecinde klinik progresyon nedeniyle çekilen BBT'de semptomatik kanama görüldü. Bu kanamalar ECASS 3 skorlamasına göre sınıflandırıldığında 7'sinde hemorajik enfarkt, 2'sinde parankimal hematoma vardı. Semptomatik kanaması olanların gelişmiş NIHSS skor ortalaması  $14,4 \pm 7,1$  iken, kanaması olmayanların NIHSS skor ortalaması  $9,1 \pm 4,7$  idi. Semptomatik kanaması olanların NIHSS skor ortalaması, olmayanlara göre istatistiksel olarak da yüksekti ( $p:0.004$ ).

Hastaların 7'sinin (%8,9) yatışı exitus ile sonuçlanmıştı. Ölümlerin 3'ü infarkt genişliği ve orta hat şifti sebebiyle, 4'ünde ise kanama sebebiyle gelişmişti.

İskemik inmenin 3. ayında mRS hesaplanmış 73 hasta bulunmaktaydı. Rankin skoruna göre hastalar özürsüzlük olmayanlar ve hafif özürsüzlüğü olanlar ile orta ve ağır özürsüzlüğü olanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Gelişmiş NIHSS skoru yüksek, ASPECTS skoru düşük olanlarda, kadınlarda, HT'ü olanlarda, DM'i olanlarda, sigara kullanmayanlarda ve kanaması olanlarda orta ve ağır özürsüzlük durumu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (Tablo 15).



**Tablo 15.** Demografik ve klinik özelliklere göre fonksiyonel sonlanımın karşılaştırılması

	3. ay mRS		p
	Özürlülük yok/ hafif özürlülük	Orta/ ağır özürlülük	
<b>Geliş NIHSS</b>			
Ortalama±SS	8,3±4,4	15,2±4,7	0.000
<b>ASPECTS</b>			
Ortalama±SS	9,8±0,4	8,8±1,7	0.001
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	22, %66,7	11, %33,3	0.03
Erkek	35, % 87,5	5, %12,5	
<b>Hipertansiyon</b>			
Var	39, %72,2	15, %27,8	0.04
Yok	18, %94,7	1, %5,3	
<b>Diyabet</b>			
Var	15, %62,5	9, %37,5	0.02
Yok	42, %85,7	7, %14,3	
<b>Sigara</b>			
Var	14, %100,0	0, % 0,0	0.02
Yok	43, %72,9	16, %27,1	
<b>Kanama</b>			
Var	3, %42,9	4, %57,1	0.01
Yok	54, % 81,8	12, %18,2	

Damar okluzyonunun lokalizasyonuna göre mRS karşılaştırıldığında da proksimal okluzyonu olanlarda orta/ağır özürlülük, okluzyonu olmayan veya distal okluzyonu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı (Tablo 16, p:0.000).

**Tablo 16.** Okluzyon lokalizasyonuna göre fonksiyonel sonlanımın karşılaştırılması Grup 1: proksimal okluzyon Grup 2: darlık yok veya distal okluzyon

mRS	Okluzyon yeri		p
	Grup 1	Grup 2	
Özürlülük yok/ hafif özürlülük	5, % 9,1	50, %90,9	0.000
Orta/ ağır özürlülük	8, %61,5	5, %38,5	
<b>Toplam</b>	13, %19,1	55, %80,9	

3. ay fonksiyonel sonlanıma etki eden bağımsız değişkenler yaş, cinsiyet, geliş NIHSS skoru ve okluzyon yeri alındığında da geliş NIHSS skoru ve okluzyon yeri istatistiksel olarak fonksiyonel sonlanımı etkileyen faktörler olarak bulundu ( Tablo 17).

**Tablo 17.** 3. ay fonksiyonel sonlanımı etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi

Faktörler	Olasılık oranı	%95 Güvenilirlik için Olasılık Oranı	p
Yaş	, 066	1,069	,112
Cinsiyet	-,577	,562	,220
NIHSS	,225	1,253	,013
Okluzyon yeri	1,131	3,100	,017

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akut iskemik inme tanısıyla iv rt-PA tedavisi almış hastalarda trombus okluzyonunun yerine göre erken klinik düzelme sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Akut iskemik inmede ileri yaş, yüksek kan basıncı, koroner arter hastalığı, başvuru sırasında kan şekerinin yüksek olması, başlangıçtaki inme şiddeti gibi birçok faktörün klinik sonlanımı etkilediği bilinmektedir[125]. Akut iskemik inme nedeniyle iv rt-PA ile tedavisi alan hastalarda ise sistolik hipertansiyon, BBT'de erken iskemik değişikliklerin varlığı, arteryel okluzyonun devamlılığı ve trombolitik tedaviye kadar geçen sürenin kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir[86, 126-129]. Ancak trombus lokalizasyonunun iv rt-PA alan hastaların tedaviden yararına etkisini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır.

Çalışmamızda akut iskemik inme ile hastanemize başvuran ve BT/MR anjiyografi görüntülemesi yapıldıktan sonra iv rt-PA tedavisi alan 74 hastada okluzyon yerine göre okluzyonu olmayanlar ve distal okluzyonu olanlar ( MCA M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>) ile proksimal okluzyonu olanlar (ICA T ve MCA M<sub>1</sub> proksimal) erken klinik düzelme ve 3. ay fonksiyonel sonlanım açısından karşılaştırılmıştır. Erken klinik düzelmenin tespitinde NIHSS skorlarında 8 puan düzelme ve/veya NIHSS skorunun 4'ün altında olması kriter olarak alınmıştır. İyi fonksiyonel sonlanımın varlığı ise 3. ay mRS skorunun 0-2 arasında olması durumunda kabul edilmiştir.

Bu kriterlere göre hastaların %48,1'inde tedavinin 1. saatinde, %58,1'inde 24. saat düzelmenin olduğu görüldü. 1. saatte düzelme göstermeden 24. saatte düzelme gösteren yalnızca 7 hastanın olması iv rt-PA tedavisinin NIHSS üzerine en yüksek etki oranının erken saatlerde gösterdiğini düşündürmüştür. NINDS çalışmamızda hastaların %48'inde 24. Saatte NIHSS skorunda 4 ya da daha fazla düzelme görülmüşken, bizim sonuçlarımızda kriter olarak 8 puan veya daha fazla düzelme alındığında bile düzelme oranları daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda 1. saat düzelme inme şiddeti hafif olanlarda, ASPECTS skoru yüksek olanlarda, genç yaşta, erkeklerde, HT'u olmayanlarda, sigara kullananlarda ve inme öyküsü olanlarda, 24. saat düzelme ise yine inme şiddeti hafif, ASPECTS skoru yüksek olanlarda, erkeklerde inme öyküsü olanlar ve HT'u olmayanlarda daha fazla görüldü. Iv rt-PA'nın erken

yaşlarda ve HT'u olmayanlarda daha etkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda erkeklerde erken düzelme daha fazla iken literatürde iv rt-PA'dan kadınların daha fazla yararlandığı bildirilmektedir. Çalışmamıza benzer olarak 24. Saat NIHSS skoruna baz alan bir çalışmada bizim sonuçlarımızın aksine kadınlarda iv rt-PA'nın daha etkin olduğu söylenmektedir[130]. İv rt-PA tedavisi sonrası rekanalizasyon oranlarına bakılan bir çalışmada da kadınlarda rekanalizasyon oranları daha yüksek bulunmuştur[131]. Çalışmamızda 3. ay iyi fonksiyonel sonlanım da literatürün aksine kadınlarda daha düşük oranlarda bulunmuştur. Bu durum çalışmamızdaki kadınların yaş ortalamasının daha yüksek olması (yaş ortalaması kadınlarda 67, erkeklerde 64) ve kadın hastalarda HT'un erkeklere göre daha fazla görülmesiyle (kadınlarda %86,5, erkeklerde %65,3) ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda ayrıca sigara kullananlarda hem erken düzelme hem de iyi fonksiyonel sonlanım daha yüksek bulunmuştur. Literatürde de benzer şekilde sigara kullananalarda iv-rtPA tedavisinin daha iyi fonksiyonel sonlanımla ilişkisi bildirilmiştir[132]. Yine başka bir çalışmada da sigara içenlerde trombolitik tedavi sonrası reperfüzyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir[133]. Bu paradoks durum, sigara içenlerde daha fazla olan fibrinden zengin trombusun fibrinolitik tedaviye daha fazla yanıt verdiği ile açıklanmaya çalışılmıştır[134].

İntravenöz rt-PA tedavisinin ne kadar erken yapılırsa sonlanımın o kadar iyi olacağı birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda iv rt-PA verilme süresi ile ne erken düzelme ne de iyi fonksiyonel sonlanım arasında ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda tedaviye başlama süresi ne yazık ki  $170\pm 73$  dk olarak bulunmuş ve yalnızca 4 hastada ilk 90 dakika içinde tedaviye başlanabildiği görülmüştür. Bu da her ne kadar geçerli tedavi penceresinde olsa da hastalarımızın geç dönemde tedavi edildiği ve dolayısıyla en çok faydalanım görebilecekleri ilk 90 dakikalık süreci yakalayamadıklarını göstermektedir. Hastaların acile başvuru süreleri ( $85,8\pm 51,8$  dk) ve tedaviye kadar geçen süre ( $84,7\pm 48$  dk) incelendiğinde hem hastaneye başvuru süresindeki hem de tedaviye başlama sürecindeki gecikme bu durumun nedenleri olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda 3. ay mRS skorununa göre (mRS 0-2 arasında olması) iyi fonksiyonel sonlanım oranı %78'di. NINDS çalışmasında bu oran %54 olarak bildirilmiştir. İyi fonksiyonel sonlanım çalışmamızda geliş NIHSS skoru düşük, ASPECTS skoru yüksek olanlarda, erkeklerde, HT'u ve DM'i olmayanlarda, sigara kullananlarda, kanaması olmayanlarda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki semptomatik kanama oranı %11,7

olup bu oran NINDS çalışmasındaki %6,4 ve SITS-MOST çalışmasındaki %1,7 oranlarına göre yüksek olduğu görülmüştür. Semptomatik kanama için ileri yaş ve HT'un risk faktörü olduğu bilinmektedir. Semptomatik kanama görülen 9 hastamızın 8'inin kadın olması çalışmamızdaki kadın hastaların yaş ortalamasının daha yüksek ve büyük çoğunluğunun hipertansif olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda yatış sürecindeki ölümlerin oranı %7,8 iken tüm ölümlerin de %57,1'i kanama nedeniyle olmuştur.

Çalışmamızda okluzyonu olmayanlar ve distal okluzyonu olanlarda (darlığı olmayan ve M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub>) hem 1. ve 24.saat düzelme oranları hem de iyi fonksiyonel sonlanım oranları proksimal okluzyonu olanlara (MCA M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub>) göre daha fazla bulundu. Erken düzelme ve 3. ay fonksiyonel sonlanıma etkisi olan diğer faktörler düzeltildiğinde de proksimal okluzyonu olanların diğer gruba göre düzelme şansının daha az, fonksiyonel sonlanımın orta/ağır olma durumunun daha fazla olduğu görüldü. İv rt-PA alan hastalarda DSA yapılarak rekanalizasyonun araştırıldığı bir çalışmada proksimal okluzyonların rekanalizasyon şansının distale göre daha az olduğu gösterilmiştir[135]. Rekanalizasyonun TCD ile değerlendirildiği bir başka çalışmada da proksimal okluzyonunların rekanalizasyon oranları ve iyi fonksiyonel sonlanımları daha düşük bulunmuştur[6]. Rekanalizasyonun iyi fonksiyonel sonlanımla doğru ilişkili olduğu bir meta-analiz çalışmasıyla gösterilmiştir[136]. Çalışmamızda rekanalizasyon değerlendirilmemiş olmasına rağmen literatürle uyumlu olarak okluzyonu olmayanlar ve distal okluzyonu olan hastalarda iv rt-PA tedavisinin hem erken düzelme hem de iyi fonksiyonel sonlanım sağladığı gösterilmiştir. Rekanalizasyon olmadığında bile iskemik değişikliklere karşı koruyucu etkiye sahip kollateral damarlanma proksimal arterlerde daha azdır. Ayrıca büyük arterlerin rekanalizasyonunun distal embolinin ve mikrodolaşımsal okluzyonların sebat etmesi nedeniyle efektif reperfüzyonu sağlamadığı da (no-reflow fenomeni) bildirilmektedir[137].

## 6. SONUÇ

Toplumdaki ölümlerin ve kalıcı sakatlıkların önemli nedenlerinden biri olan iskemik inme; gerek hastaların günlük yaşam aktivitelerinin ve yakınlarının sosyal açıdan kısıtlanması, gerekse işgücü kaybı ve hasta bakımı nedeniyle ülke ekonomisinde oluşturduğu zarar ile önemli bir sağlık sorunudur

Akut iskemik inme tedavisi acil bir durumdur. İntravenöz trombolitik tedavi uygulaması akut iskemik inmede kabul görmüş en önemli tedavi yöntemlerinden biridir. Etkinliği ve güvenilirliği daha önce randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanan bu tedavi yöntemi kliniğimiz tarafından da uygulanmaktadır. Lakin erken başvuru saatlerine rağmen bazı hastalar trombolitik tedaviden fayda görmemektedir.

Biz de bu çalışmamızda arterial okluzyon lokalizasyonunun iv trombolitik tedaviden faydalanım üzerine etkisini inceledik. Faydalanımda kriteri olarak ilk 24 saatte NIHSS skorlarında 8 puan düşme ve/veya NIHSS skorunun 4'ün altında olmasını ve 3. ay mRS skorunun 2 veya altında olmasını kabul ettik.

Çalışmamızda okluzyonu olmayanlar ve distal okluzyonu olanlarda (darlığı olmayan ve M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub>) hem 1. ve 24.saat düzelme oranları hem de iyi fonksiyonel sonlanım oranları proksimal okluzyonu olanlara (MCA M<sub>1</sub> distal, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub>) göre daha fazla bulundu. Erken düzelme ve 3. ay fonksiyonel sonlanıma etkisi olan diğer faktörler düzeltildiğinde de proksimal okluzyonu olanların diğer gruba göre düzelme şansının daha az, fonksiyonel sonlanımın orta/ağır olma durumunun daha fazla olduğu görüldü.

Akut iskemik inmede mekanik rekanalizasyon ile iv rt-PA'nın karşılaştırıldığı ilk çalışmalar mekanik trombektominin üstünlüğünü göstermemiştir. Ancak 2013 yılında yapılan IMS3 çalışmasında hastaların tedavi öncesi vasküler görüntülemeleri yapılmış ve okluzyonun gösterildiği hastalarda mekanik trombektominin daha üstün olduğu bildirilmiştir.

Biz de bu çalışmamızda iv rt-PA tedavisinin proksimal okluzyonu olanlarda, okluzyonu olmayan veya distal okluzyonu olanlara göre hem erken dönem klinik düzelme hem de 3. ay fonksiyonel sonlanım açısından daha kötü seyirli olduğunu göstermiş olduk.

Sonuç olarak, çalışmamızda akut iskemik inme hastalarında hastanemizde uygulanan iv rt-PA tedavisinin etkin ve güvenilir olduğu, komplikasyon ve mortalite oranlarının düşük

olduğu grlmektedir. Bunun yanında, akut iskemik inmede tedavi öncesi vasküler görüntülemelerin yapılması ve proksimal okluzyonu olanlarda mekanik rekanalizasyon yöntemlerinin erken tedaviye eklenmesi iyi klinik ve fonksiyonel sonlanım için gerekli görünmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.* N Engl J Med, 1995. **333**(24): p. 1581-7.
2. Hacke, W., et al., *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke.* N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1317-29.
3. Henon, H., et al., *Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event.* Stroke, 1995. **26**(3): p. 392-8.
4. Adams, H.P., Jr., et al., *Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST).* Neurology, 1999. **53**(1): p. 126-31.
5. Bruno, A., et al., *Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators.* Neurology, 1999. **52**(2): p. 280-4.
6. Saqqur, M., et al., *Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke.* Stroke, 2007. **38**(3): p. 948-54.
7. Hatano, S., *Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report.* Bull World Health Organ, 1976. **54**(5): p. 541-53.
8. Koyuncu F, C.B., Girişgin S, Dur A, Koçak S, *İskemik inme etyolojisinde kardiyak ve karotis patolojilerinin yeri ve önemi.* JAEM, 2011.
9. Kayım, Ö. and E. Kumral, *İnme Epidemiyolojisi*, in *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıklar*, E. Kumral, Editor. 2011, Güneş Tıp Kitabevi: Ankara. p. 3-15.
10. Kumral, E., *Serebrovasküler hastalıkların epidemiyolojisi*, in *Serebrovasküler Hastalıklar*, S. Balkan, Editor. 2009, Güneş Tıp Kitabevi: Ankara. p. 37-50.
11. Demirkaya, Ş., O. Vural, and *Serebral kan akımı ve serebral metabolizma*, in *Serebrovasküler Hastalıkla*, S. Balkan, Editor. 2009, Güneş Tıp Kitabevi: Ankara p. 9-16.
12. Kaya, D. and G.Y. Özdemir, *Serebral kan akımı ve metabolizması*, in *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıklar*, E. Kumral, Editor. 2011, Güneş Tıp Kitabevi: Ankara. p. 191-201.
13. Lo, E.H., M.A. Moskowitz, and T.P. Jacobs, *Exciting, radical, suicidal - How brain cells die after stroke.* Stroke, 2005. **36**(2): p. 189-192.
14. Utku, U. and Y. Çelik, *İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri*, in *Serebrovasküler Hastalıklar*, S. Balkan, Editor. 2009, Güneş Tıp Kitabevi: Ankara. p. 51-62.
15. Touzani, O., et al., *Progressive impairment of brain oxidative metabolism reversed by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in anaesthetized baboons.* Brain Res, 1997. **767**(1): p. 17-25.
16. Manolio, T.A., et al., *Short-term predictors of incident stroke in older adults - The Cardiovascular Health Study.* Stroke, 1996. **27**(9): p. 1479-1486.
17. Goldstein, L.B., et al., *Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline.* Stroke, 2006. **37**(6): p. 1583-633.
18. Midi, İ. and N. Afşar, *İnme risk faktörleri.* Klinik Gelişim Dergisi, 2010. **1**: p. 1-14.
19. Özdemir, G., et al., *Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. Türk Çok Merkezli Strok Çalışması.* Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 2000(2): p. 31-35.



20. Kiely, D.K., et al., *Familial aggregation of stroke. The Framingham Study*. Stroke, 1993. **24**(9): p. 1366-71.
21. Brass, L.M., et al., *A study of twins and stroke*. Stroke, 1992. **23**(2): p. 221-3.
22. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
23. Chobanian, A.V., et al., *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. JAMA, 2003. **289**(19): p. 2560-72.
24. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertens, 2013. **31**(7): p. 1281-357.
25. Meschia, J.F., et al., *Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2014. **45**(12): p. 3754-832.
26. James, P.A., et al., *2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*. JAMA, 2014. **311**(5): p. 507-20.
27. Uzuner, N., *İnme Tanı ve Tedavi Klavuzu*, . 2011: Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği.
28. Banerjee, C., et al., *Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study*. Stroke, 2012. **43**(5): p. 1212-7.
29. Kissela, B.M., et al., *Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study*. Diabetes Care, 2005. **28**(2): p. 355-9.
30. Elkind, M.S., et al., *Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study*. Stroke, 2006. **37**(1): p. 13-9.
31. Stone, N.J., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S1-45.
32. Mazzaglia, G., et al., *Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review*. Addiction, 2001. **96**(12): p. 1743-56.
33. Klatsky, A.L., et al., *Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke*. Neuroepidemiology, 2002. **21**(3): p. 115-22.
34. Appel, L.J., et al., *Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association*. Hypertension, 2006. **47**(2): p. 296-308.
35. *Aşırı Tuz Tüketiminin Azaltılması Programı*. 2011, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Ankara.
36. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report*. National Institutes of Health. Obes Res, 1998. **6 Suppl 2**: p. 51S-209S.
37. Suk, S.H., et al., *Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study*. Stroke, 2003. **34**(7): p. 1586-92.
38. Kannel, W.B. and E.J. Benjamin, *Status of the epidemiology of atrial fibrillation*. Med Clin North Am, 2008. **92**(1): p. 17-40, ix.
39. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working, G., *Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation*. Stroke, 2008. **39**(6): p. 1901-10.
40. Benjamin, E.J., et al., *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study*. Circulation, 1998. **98**(10): p. 946-52.

41. Marini, C., et al., *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study*. Stroke, 2005. **36**(6): p. 1115-9.
42. Lip, G.Y., et al., *Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation*. Chest, 2010. **137**(2): p. 263-72.
43. Uzuner, N., *Atriyal fibrilasyon ve inme ile ilişkili ölçeklerin Türkçe uyarlamaları*. Turk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2015. **21**(1): p. 1-3.
44. Pisters, R., et al., *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey*. Chest, 2010. **138**(5): p. 1093-100.
45. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*. Ann Intern Med, 2007. **146**(12): p. 857-67.
46. Culebras, A., et al., *Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2014. **82**(8): p. 716-24.
47. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society*. Circulation, 2014. **130**(23): p. e199-267.
48. Overell, J.R., I. Bone, and K.R. Lees, *Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies*. Neurology, 2000. **55**(8): p. 1172-9.
49. Meissner, I., et al., *Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(2): p. 440-5.
50. Bamford, J., et al., *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction*. Lancet, 1991. **337**(8756): p. 1521-6.
51. Adams, H.P., Jr., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
52. Goldstein, L.B., C. Bertels, and J.N. Davis, *Interrater reliability of the NIH stroke scale*. Arch Neurol, 1989. **46**(6): p. 660-2.
53. Bamford, J., et al., *The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project*. Stroke, 1987. **18**(3): p. 545-51.
54. Balkan, S., *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2005, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
55. Temel Nöroloji Kitabı, *Nöroloji*. 1 ed, ed.Emre Murat. 2011, İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi.
56. Beauchamp, N.J., Jr., et al., *Imaging of acute cerebral ischemia*. Radiology, 1999. **212**(2): p. 307-24.
57. von Kummer, R., et al., *Detectability of cerebral hemisphere ischaemic infarcts by CT within 6 h of stroke*. Neuroradiology, 1996. **38**(1): p. 31-3.
58. Hacke, W., et al., *Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)*. JAMA, 1995. **274**(13): p. 1017-25.
59. Bryan, R.N., et al., *Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 1991. **12**(4): p. 611-20.
60. Ueda, T., et al., *Outcome of acute ischemic lesions evaluated by diffusion and perfusion MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(6): p. 983-9.
61. Yoshiura, T., O. Wu, and A.G. Sorensen, *Advanced MR techniques: diffusion MR imaging, perfusion MR imaging, and spectroscopy*. Neuroimaging Clin N Am, 1999. **9**(3): p. 439-53.


62. Kidwell, C.S., J.R. Alger, and J.L. Saver, *Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging*. *Stroke*, 2003. **34**(11): p. 2729-35.
63. Kidwell, C.S., et al., *Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application*. *Stroke*, 2002. **33**(1): p. 95-8.
64. Adams, H.P., Jr., et al., *Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists*. *Stroke*, 2007. **38**(5): p. 1655-711.
65. Kayaalp, O., *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 13. Baskı ed. 2012: Pelikan Yayıncılık.
66. Nogueira, R.G., L.H. Schwamm, and J.A. Hirsch, *Endovascular approaches to acute stroke, part 1: Drugs, devices, and data*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009. **30**(4): p. 649-61.
67. Donnan, G.A., et al., *Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group*. *JAMA*, 1996. **276**(12): p. 961-6.
68. *Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(3): p. 145-50.
69. *Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial--Italy (MAST-I) Group*. *Lancet*, 1995. **346**(8989): p. 1509-14.
70. Bode, C., et al., *Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators*. *Circulation*, 1996. **94**(5): p. 891-8.
71. Cannon, C.P., et al., *TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators*. *Circulation*, 1998. **98**(25): p. 2805-14.
72. Yepes, M., et al., *Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic*. *Trends Neurosci*, 2009. **32**(1): p. 48-55.
73. Benchenane, K., et al., *Equivocal roles of tissue-type plasminogen activator in stroke-induced injury*. *Trends Neurosci*, 2004. **27**(3): p. 155-60.
74. Hoylaerts, M., et al., *Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin*. *J Biol Chem*, 1982. **257**(6): p. 2912-9.
75. Collen, D., *Molecular mechanisms of fibrinolysis and their application to fibrin-specific thrombolytic therapy*. *J Cell Biochem*, 1987. **33**(2): p. 77-86.
76. Nilsson, T., P. Wallen, and G. Mellbring, *In vivo metabolism of human tissue-type plasminogen activator*. *Scand J Haematol*, 1984. **33**(1): p. 49-53.
77. Dhillon, S., *Alteplase: a review of its use in the management of acute ischaemic stroke*. *CNS Drugs*, 2012. **26**(10): p. 899-926.
78. Kwiatkowski, T.G., et al., *Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(23): p. 1781-7.
79. Hacke, W., et al., *Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators*. *Lancet*, 1998. **352**(9136): p. 1245-51.
80. Clark, W.M., et al., *Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial*.

- Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*. JAMA, 1999. **282**(21): p. 2019-26.
81. Adams, H.P., Jr., et al., *Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association*. Stroke, 2003. **34**(4): p. 1056-83.
  82. Sacco, R.L., et al., *Experimental treatments for acute ischaemic stroke*. Lancet, 2007. **369**(9558): p. 331-41.
  83. Katzan, I.L., et al., *Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update*. Stroke, 2003. **34**(3): p. 799-800.
  84. Grond, M., et al., *Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach*. Stroke, 1998. **29**(8): p. 1544-9.
  85. Graham, G.D., *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data*. Stroke, 2003. **34**(12): p. 2847-50.
  86. Albers, G.W., et al., *Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study*. JAMA, 2000. **283**(9): p. 1145-50.
  87. Derex, L., et al., *Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(1): p. 70-5.
  88. Marler, J.R., et al., *Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study*. Neurology, 2000. **55**(11): p. 1649-55.
  89. Wardlaw, J.M., et al., *Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life*. Stroke, 2004. **35**(11): p. 2477-83.
  90. Del Zoppo, G.J., et al., *Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2009. **40**(8): p. 2945-8.
  91. Wahlgren, N., et al., *Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study*. Lancet, 2007. **369**(9558): p. 275-82.
  92. European Stroke Organisation Executive, C. and E.S.O.W. Committee, *Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008*. Cerebrovasc Dis, 2008. **25**(5): p. 457-507.
  93. Barber, P.A., et al., *Why are stroke patients excluded from tPA therapy? An analysis of patient eligibility*. Neurology, 2001. **56**(8): p. 1015-20.
  94. Alexandrov, A.V., et al., *Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement*. Circulation, 2001. **103**(24): p. 2897-902.
  95. Alexandrov, A.V., et al., *High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring*. Stroke, 2000. **31**(3): p. 610-4.
  96. Alexandrov, A.V. and J.C. Grotta, *Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator*. Neurology, 2002. **59**(6): p. 862-7.
  97. Lansberg, M.G., et al., *Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke*. Stroke, 2007. **38**(8): p. 2275-8.
  98. Dick, A.P. and J. Straka, *IV tPA for acute ischemic stroke: results of the first 101 patients in a community practice*. Neurologist, 2005. **11**(5): p. 305-8.
  99. Merino, J.G., et al., *Extending tissue plasminogen activator use to community and rural stroke patients*. Stroke, 2002. **33**(1): p. 141-6.
  100. Grotta, J.C., et al., *Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000*. Arch Neurol, 2001. **58**(12): p. 2009-13.

101. Butcher, K.S., et al., *Differential prognosis of isolated cortical swelling and hypoattenuation on CT in acute stroke*. *Stroke*, 2007. **38**(3): p. 941-7.
102. Nakano, S., et al., *Correlation of early CT signs in the deep middle cerebral artery territories with angiographically confirmed site of arterial occlusion*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001. **22**(4): p. 654-9.
103. Barber, P.A., et al., *Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy*. *ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet*, 2000. **355**(9216): p. 1670-4.
104. del Zoppo, G.J., et al., *PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke*. *PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke*, 1998. **29**(1): p. 4-11.
105. Ringer, A.J., et al., *Angioplasty of intracranial occlusion resistant to thrombolysis in acute ischemic stroke*. *Neurosurgery*, 2001. **48**(6): p. 1282-8; discussion 1288-90.
106. Furlan, A., et al., *Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial*. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*, 1999. **282**(21): p. 2003-11.
107. Investigators, I.M.S.S., *Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study*. *Stroke*, 2004. **35**(4): p. 904-11.
108. Investigators, I.I.T., *The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study*. *Stroke*, 2007. **38**(7): p. 2127-35.
109. Veznedaroglu, E. and E.I. Levy, *Endovascular management of acute symptomatic intracranial arterial occlusion*. *Neurosurgery*, 2006. **59**(5 Suppl 3): p. S242-50; discussion S3-13.
110. Qureshi, A.I., *New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusions and recanalization response to intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke*. *Neurosurgery*, 2002. **50**(6): p. 1405-14; discussion 1414-5.
111. Higashida, R.T., et al., *Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke*. *Stroke*, 2003. **34**(8): p. e109-37.
112. Smith, W.S., et al., *Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial*. *Stroke*, 2005. **36**(7): p. 1432-8.
113. Gandhi, C.D., L.D. Christiano, and C.J. Prestigiacomo, *Endovascular management of acute ischemic stroke*. *Neurosurg Focus*, 2009. **26**(3): p. E2.
114. Bose, A., et al., *The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. **29**(7): p. 1409-13.
115. Bellon, R.J., et al., *Rheolytic thrombectomy of the occluded internal carotid artery in the setting of acute ischemic stroke*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001. **22**(3): p. 526-30.
116. Berlis, A., et al., *Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization*. *Stroke*, 2004. **35**(5): p. 1112-6.
117. Tomsick, T., et al., *Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. **29**(3): p. 582-7.
118. Chopko, B.W., et al., *Transcatheter snare removal of acute middle cerebral artery thromboembolism: technical case report*. *Neurosurgery*, 2000. **46**(6): p. 1529-31.
119. Kerber, C.W., et al., *Snare retrieval of intracranial thrombus in patients with acute stroke*. *J Vasc Interv Radiol*, 2002. **13**(12): p. 1269-74.
120. Wikholm, G., *Transarterial embolectomy in acute stroke*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003. **24**(5): p. 892-4.
121. Khatri, P., et al., *Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial*. *Lancet Neurol*, 2014. **13**(6): p. 567-74.

122. Kidwell, C.S., et al., *Design and rationale of the Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE) Trial*. International Journal of Stroke, 2014. **9**(1): p. 110-116.
123. Nogueira, R.G., R. Gupta, and A. Davalos, *IMS-III and SYNTHESIS Expansion trials of endovascular therapy in acute ischemic stroke: how can we improve?* Stroke, 2013. **44**(11): p. 3272-4.
124. Franssen, P.S., et al., *MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2014. **15**: p. 343.
125. Appelros, P., I. Nydevik, and M. Viitanen, *Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year*. Stroke, 2003. **34**(1): p. 122-6.
126. Demchuk, A.M., et al., *Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke*. Neurology, 2001. **57**(3): p. 474-80.
127. Davalos, A., et al., *Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I*. Stroke, 1999. **30**(12): p. 2631-6.
128. Labiche, L.A., et al., *Is the benefit of early recanalization sustained at 3 months? A prospective cohort study*. Stroke, 2003. **34**(3): p. 695-8.
129. Hacke, W., et al., *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials*. Lancet, 2004. **363**(9411): p. 768-74.
130. Saposnik, G., et al., *Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke*. Neurology, 2005. **65**(8): p. 1169-74.
131. Savitz, S.I., et al., *Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration for acute stroke*. Stroke, 2005. **36**(7): p. 1447-51.
132. Ovbiagele, B. and J.L. Saver, *The smoking-thrombolysis paradox and acute ischemic stroke*. Neurology, 2005. **65**(2): p. 293-5.
133. Kufner, A., et al., *Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke*. Stroke, 2013. **44**(2): p. 407-13.
134. Grines, C.L., et al., *Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction*. Circulation, 1995. **91**(2): p. 298-303.
135. del Zoppo, G.J., et al., *Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke*. Ann Neurol, 1992. **32**(1): p. 78-86.
136. Rha, J.H. and J.L. Saver, *The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis*. Stroke, 2007. **38**(3): p. 967-73.
137. Dalkara, T. and E.M. Arsava, *Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis?* J Cereb Blood Flow Metab, 2012. **32**(12): p. 2091-9.

## EK 1. Trombolitik tedavi onam formu

	<b>BEYİN DAMAR TIKANIKLIĞINDA TROMBOLİTİK (PIHTI ERİTİCİ) TEDAVİ</b> <b>HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU</b>
---	--

Hastanım beyin damarlarımdan/beyin damarlarımdan birinde gelişmiş olan tıkanıklığa bağlı olarak felç geçirdiğimi/geçirdiğimi öğrendim. Bu durum sonucu hastanımın hayatı tehlikesi/tehlikem olduğumu veya ağır bir sakatlık ile yaşama riski olduğumu/olduğumu öğrendim.

Dr..... tarafından hastalık hakkında tüm tanı ve tedavi seçenekleri ayrıntılı olarak anlatıldı. Tarafıma yapılan tüm açıklamaları ayrıntılı ile dinledim ve hastanımın olası ölüm veya ağır sakatlık riskini azaltmak ve ona düzelmeye şansı vermek amacı ile beyin damarlarımdaki tıkanıklığı açabilecek bir ilacın olduğumu öğrendim.

Bu uygulama esnasında diğer tedavi biçimlerinden farklı olarak, pıhtının eritilmesi yoluyla tıkanan damarların açılmasına çalışıldığını, hedefin tıkanıklığa bağlı olarak kansız kalan beyin bölgesindeki hasarı en aza indirmek ve hastalığın mümkün olan en az kayıpla geçirilmesini sağlamak olduğumu öğrendim. Ancak bu ilaca bağlı beyinde veya vücudun başka bir yerinde ciddi bir kanama olabileceğini anladım.

Maddi manevi hiç bir baskı altında kalmaksızın, tamamen serbest irademe dayanarak, tıbbi risklere neden olmaksızın, istediğim takdirde yapılacak işlemleri durdurma ve reddetme hakkım saklı kalmak koşuluyla yapılması uygun görülen işlem hakkında açık olarak bilgilendirildim.

Hastalığımın tedavisi için yapılacak olan ve %30 civarında düzelmeye sağlayabilecek damar açıcı ilaç iv tPA –Actylyse’ in tıp ilkeleri ve kuralları çerçevesinde uygulanmasını kabul ediyorum. Bu tedavi altında %6 civarında durumu ağırlaştırarak bir kanama riski olduğumu anlıyorum ve kabul ediyorum.

Uygulanacak işlemin ortalama süresi, işlem sırasında uyacağım/uyulacak tıbbi kurallar, yapılacak rutin işlemler, tıbbi tedaviler, amaçları, riskleri ve risklerin azaltılmasına yönelik yapabilecek işlemler hakkında bilgi verildi. Bu işlemin sonunda şifa garantisi olmadığı, işlemin başka merkezlerde de yapılabileceği, istesem bu merkezlerden görüş alınabileceği, hastalıkla ilgili tıbbi ve özel bilgilerin saklı tutulacağı ayrıntılı olarak tarafıma anlatıldı. İşlemin yapılmasını takiben tedavinin seyri ve muhtemel ek tedavi seçenekleri hakkında tarafıma bilgi verildi.

Yapılacak tıbbi işlem ile ilgili ister kalıcı ister geçici olsun tüm yarar(aynı kalma, salah veya şifa)ile sistemik veya cerrahi riskler (anestezi, kanama, enfeksiyon, nöbet geçirme, vücudunun herhangi bir uzvunda felç, koma, ölüm ve tıbbi literatür çerçevesinde belli başlı riskler) tarafıma ayrıntılı olarak anlatıldı. Oluşabilecek medikal ve cerrahi risklerin bazılarının tamamen kabul edilebilir olduğu, bu konuda hekimin gerekli müdahaleleri yapacağı hakkında tarafıma bilgi verildi. İşlem yapılmadığı takdirde oluşabilecek tüm riskli tıbbi durumlar hakkında tarafıma bilgi verildi.

Yapılacak işlemler ile ilgili olarak tedavi merkezinden ayrılırken hastalık,yapılan tedavi ve sonucu içeren bir belge verileceği tedavi süresince bir sorun ile karşılaştığımda nöbetçi doktoru..... numaralı telefonu hastane santrali aracılığıyla arayabileceğim ve bilgilendirileceğime dair hakkım olduğu tarafıma anlatıldı.

İşlem yapılmasını kabul etmediğim takdirde doğacak sonuçlarla ilgili tüm sorumluluklar tarafıma aittir. Eğer tedaviyi reddedersen, bu durumun tıbbi sonucuma ve hekim ile olan birebir ilişkiye zarar getirmeyeceğimi biliyorum. Tarafıma yapılan tüm açıklamaları anladığımı bulduğumdayım. Yapılacak tedavi ile ilgili kararı belli bir düşünme süresi sonunda aldım. İmzalı bilgilendirilmiş onam formunun bir kopyası tarafıma verilecektir.

İşlemin Tahmini Süresi : 1 saat

Tarih:...../...../..... Saat:.....

Hastanın bilinci açık ise;	Hastanın bilinci kapalı ve yanında yasal temsilcisi var ise;
Hastanın Hasta Adı Soyadı:..... Adresi ..... Telefon Numarası..... İmza:	Yasal Temsilci*(Vasi) ve ya Veli Hasta Adı Soyadı :..... Adresi ..... Telefon Numarası..... İmza:
Doktor Adı Soyadı: İmza:	
Şahit**: Adı Soyadı: İmza:	

Hastanın onamı ancak yasal temsilcisi de yok ise onam formu iki onam kabul tarafında imzalanır.

**EK-2 NIHSS skorlaması**

ÖZELLİK	BULGULAR	PUAN
<b>Bilinç durumu</b>	Uyanık Hafif uyarana hemen cevap var Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap var Cevapsız veya sadece refleks cevap var	0 1 2 3
<b>Sorular (Kaç yaşındasınız? Hangi aydayız?)</b>	İki soruya doğru cevap Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri) İki soruya yanlış cevap (veya afazi, veya koma)	0 1 2
<b>Emirler (Gözlerini aç kapa, Sağlam eli aç kapa)</b>	İkisini de yapıyor Birisini yapıyor Hiçbirini yapamıyor	0 1 2
<b>Göz hareketleri</b>	Normal Parsiyel bakış parezisi ( Bir veya iki gözde) Gözlerde forse deviasyon, total parezi	0 1 2
<b>Görme alanı</b>	Kayıp yok Parsiyel hemianopsi Komplet hemianopsi Bilateral hemianopsi veya körlük	0 1 2 3
<b>Fasiyal Paralizi</b>	Yok Hafif (Nazolabial sulkus silik, asimetri gülümseme) Alt yüzde parsiyel paralizi Tam (Alt ve üst yüzde/ iki taraflı/koma)	0 1 2 3
<b>Motor Kol Sol (Otururken 90 derece, Yatarken 45 derece 10 saniye havada tutma)</b>	Normal Tutuyor ama yatağa çarpmadı Yerçekimine direnemedi (Yatağa çarptı) Minimal hareket var (Tam kaldıramadı) Hiç hareket yok Amputasyon /değerlendirilemedi	0 1 2 3 4 X
<b>Motor Kol Sağ (Otururken 90 derece, Yatarken 45 derece 10 saniye havada tutma)</b>	Normal Tutuyor ama yatağa çarpmadı Yerçekimine direnemedi (Yatağa çarptı) Minimal hareket var (Tam kaldıramadı) Hiç hareket yok Amputasyon /değerlendirilemedi	0 1 2 3 4
<b>Motor Bacak Sol (Yatarken 30 derece 5 saniye havada tutma)</b>	Normal Tutuyor ama yatağa çarpmadı Yerçekimine direnemedi (Yatağa çarptı) Minimal hareket var (Tam kaldıramadı) Hiç hareket yok Amputasyon /değerlendirilemedi	0 1 2 3 4
<b>Ataksi</b>	Yok (Afazik veya hemiplejik) Tek ekstremitede var Üst ve alt ekstremitede var Amputasyon /değerlendirilemedi	0 1 2 3
<b>Duyu</b>	Normal Hafif/orta kayıp (Tek taraflı/hisseder)/Afazik Ciddi/tam kayıp	0 1 2
<b>Konuşma</b>	Normal Hafif-orta afazi (Kısmen iletişim var) Ağır afazi (Hiç iletişim yok) Sözel ifade ve anlama yok/komada	0 1 2 3
<b>Dizartri</b>	Yok Hafif-orta şiddette (anlaşılabilir) Anlaşılmaz artikülasyon/anartri/mutizm Entübasyon/meکانik engel	0 1 2 3
<b>İhmal</b>	Normal/değerlendirilemedi (Görme kaybı) Eş zamanlı iki uyarıyı bir modalitede sürdürme Birden fazla modalitede ihmal	0 1 2 3



### EK 3. mRS (Modifiye Rankin Skalası) Skalası

PUAN	TANIMLAMA
<b>0</b>	<b>Semptom yok</b>
<b>1</b>	<b>Belirgin defisit yok</b> Hasta semptomlarına rağmen bütün gündelik yaşam aktivitelerini normal düzeyde yapabiliyor. Eski işine dönebilir/mesleğini yapabilir
<b>2</b>	<b>Hafif defisit</b> Geçmişte yaptığı bütün olağan aktiviteleri ve görevleri yapamıyor ama herhangi bir yardıma gereksinim duymaksızın gündelik yaşam aktivitelerini yerine getirebiliyor. Gündelik yaşamda bağımsız.
<b>3</b>	<b>Orta derecede defisit</b> Gündelik yaşam aktiviteleri için yardıma ihtiyaç duyuyor ama yardımsız olarak yürüyebiliyor
<b>4</b>	<b>Ağır defisit</b> Yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor
<b>5</b>	<b>Çok ağır defisit</b> Yatağa bağımlı, inkontinans ve sürekli hemşire bakımına ve dikkatine muhtaç

### EK 4. ECASS 3 Hemorajik inme sınıflandırılması

Hemorajik enfarkt Tip-1 (HI-1): Enfark sınırı boyunca küçük peteşial kanamalar vardır
Hemorajik enfarkt Tip-1 (HI-2): Enfark sınırı boyunca küçük peteşial kanamalar vardır
Parenkimal Hematom veya İntra-enfarkt hematom tip-1 (PH-1): Enfarkt alanın $\leq 30\%$ kaplayan ve minimal kitle etkisi oluşturan hematom
Parenkimal Hematom veya İntra-enfarkt hematom tip-1 (PH-2): Yoğun (dens) hematom $\geq 30\%$ enfarkt alanını kaplayan, Kitle etkisi oluşturan enfarkt sulama alanı içinde yada dışında yer alan hematom