

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİS'E BAŞVURAN AKUT İSKEMİK İNMELİ
HASTALARDA, ESKİŞEHİR BÖLGESİNDE UYGULANAN
‘‘AKUT İNME PROTOKOLÜ’’NÜN ETKİNLİĞİNİ VE HASTA
BAKIM SÜRECİNİ DEĞERLENDİRMEK

Dr. Mükerrrem ALTUNTAŞ

Acil Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2013

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİS'E BAŞVURAN AKUT İSKEMİK İNMELİ
HASTALARDA, ESKİŞEHİR BÖLGESİNDE UYGULANAN
‘‘AKUT İNME PROTOKOLÜ’’NÜN ETKİNLİĞİNİ VE HASTA
BAKIM SÜRECİNİ DEĞERLENDİRMEK

Dr. Mükerrerem ALTUNTAŞ

Acil Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Arif Alper ÇEVİK

ESKİŞEHİR
2013

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Mükerrerem ALTUNTAŞ' a ait "Acil Servis'e başvuran akut iskemik inmeli hastalarda, Eskişehir bölgesinde uygulanan "Akut inme protokolü"nün etkinliğini ve hastalarda bakım sürecini değerlendirmek" adlı çalışma jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı' nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:20.05.2013

Jüri Başkanı Doç. Dr. Arif Alper ÇEVİK
Acil Tıp Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Nurdan ACAR
Acil Tıp Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Engin ÖZAKIN
Acil Tıp Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nunTarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında destek olan, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tezimin oluşması konusunda her zaman bilgi ve motivasyon kaynağı olan başta tez danışmanı hocam; Sayın Doç. Dr. Arif Alper ÇEVİK' e, Acil Tıp Anabilim Dalının çok değerli hocaları Sayın Yrd. Doç. Dr. Nurdan ACAR, Yrd. Doç. Dr. Engin ÖZAKIN ve Öğrt. Gör. Dr. Filiz BALOĞLU KAYA'ya, ayrıca merkezimizde inme protokolünün uygulanmasında büyük emekleri olan Sayın Doç. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR'e, istatistiksel değerlendirmelerimizi yaparken yardımlarını hiç esirgemeyen Arş. Gör. Ahmet MUSMUL, Arş. Gör. Özge BOLLUK'a teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Altuntaş, M. Acil Servis’e başvuran akut iskemik inmeli hastalarda, Eskişehir bölgesinde uygulanan “akut inme protokolü”nün etkinliğini ve hasta bakım sürecini değerlendirilmek, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. İnme ülkemizde ölüm nedenleri arasında 3. sırayı almaktadır ve fonksiyon kaybının başta gelen nedenlerindedir. Akut iskemik inme hızlı tedavi gerektiren acil bir durumdur. İlk 3 saatte uygulanan rtPA akut iskemik inmede en etkili tedavi yöntemidir. Çalışmamızın amacı, merkezimizde uygulanan inme protokolünün etkinliğini değerlendirip deneyimlerimizi paylaşmaktır. Çalışmamızda Ekim 2012-Ekim 2013 tarihleri arasında hastanemiz Acil Servis’ine başvuran inme semptomu gösteren tüm hastalar kayıt altına alındı. Bir yıllık süreyi kapsayan çalışmamızda inme belirtileriyle başvuran 419 hastanın 187 (%44,6) tanesi kadın, 232 (%55,4) tanesi erkek cinsiyete sahipti. Tüm hastalarda ortalama yaş 65.8 ± 13.1 , kadınlarda 68.9 ± 13.2 , erkeklerde 63.3 ± 13.2 olarak tespit edildi. Hastaların semptomlarının başlangıcından itibaren AS’e gelişleri arasındaki ortalama süre $203,18 \pm 199,2$ dakika idi. Bu süre 112 ile gelenlerde diğer gruplara göre daha kısaydı ($p < 0,001$). Hastaların semptom-kapı zamanı ortalama 148.05 ± 41.4 dakika ve kapı-iğne zamanı ortalama 66.35 ± 26.80 dakika idi. Kapı-BBT zamanı ise 24.1 ± 13.3 dakika idi. 50 hastaya rtPA verildi, 10 hastayada rtPA ve mekanik tromboliz ya da ikisinin kombinasyonu uygulandı. Cinsiyet ile rtPA verilme arasında erkekler açısından anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,05$). BBT ASPECT skoru ile rtPA verilme arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,001$). 3 ay sonraki mRS ortalaması 3.1 ± 2.1 idi. 18 hastanın (%36) mRS değeri 0-1 idi. 13 hastada ağır yetersizlik mevcuttu. Bulgularımız, akut iskemik inme tedavisinde ilk 3 saatte kullanılan rtPA’nın güvenli bir tedavi olduğunu ve ilk 3 ayda fonksiyon kaybını azalttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut İskemik İnme, Acil Servis, Fibrinolitik tedavi, doku plazminojen aktivatörü

ABSTRACT

Altuntaş, M. Evaluate the effectiveness of Acute ischemic stroke patients admitted to the emergency department with acute stroke protocol in Eskişehir, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Emergency Medicine, Eskişehir, 2013. Stroke is the third leading cause of death and is a major cause of disability in our country. It is a clinical emergency requiring urgent medical intervention. Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) is the best treatment of acute ischemic stroke when given within three hours of symptom onset. The main aim of this study was to review our thrombolytic treatment experience. In our study, Emergency Department (ED) were recorded in all patients who show symptoms of stroke between October 2012-October 2013. 419 stroke patients admitted to the signs of the time, 187 (44.6%) were female and 232 (55.4%) of them had male gender. In all patients, mean age 65.8 ± 13.1 , 68.9 ± 13.2 for women, men were found to be 63.3 ± 13.2 . The average time between the onset of symptoms from patients to ED arrival was 203.18 ± 199.2 minutes. Patients, the mean symptom-to-door and door-to-needle time of 148.05 ± 41.4 minutes, the average was 66.35 ± 26.80 minutes. Time was 24.1 ± 13.3 minutes door-to-CT. 50 patients were given rtPA, 10 patients performed after rtPA or intra-arterial balloon angioplasty with or without microcatheter and guidewire or a combination of both. Significant relationship was found between the male gender rtPA administration. rtPA applied to more patients from EMS, but the difference was not statistically significant. ASPECT score was significantly correlated with BBT rtPA administration. MRS at 3 months, 3.1 ± 2.1 , respectively. 18 patients (36%) mRS value is 0-1. There were 13 patients with severe insufficiency. Our analysis suggests that administration of IV rt-PA is safe and is associated with better functional outcome in the first 3-month- period.

Key Words: Acute Ischemic Stroke, Emergency Service, Fibrinolytic therapy, tissue plasminogen activator

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnmenin Tanımı ve Önemi	3
2.2. İnme Sınıflaması	3
2.3. Beynin Anatomisi	5
2.3.1. Genel Bilgiler	5
2.3.2. Sinir Sisteminin Bölümleri	5
2.4. Serebral Kan Akımı ve Patofizyolojisi	7
2.4.1. Serebral Mikrosirkülasyon	8
2.4.2. Hemorajik İnme	9
2.5. İskemide Hücre Ölümünün Mekanizması	10
2.6. İnme Risk Faktörleri	11
2.6.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	11
2.6.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	12
2.7. Tanısal Testler	16
2.7.1 Genel Prensipler	16
2.7.2. Akut İnmeli Hastalarda Görüntüleme	17
2.8. Akut İnmeli Hastaya Acil Yaklaşım	21
2.9. Serebral İskemide Tedavi	23
2.9.1. Akut İskemik İnmede Antiagregan Tedavi	24
2.9.2. Akut İskemik İnmede Antikoagulan Tedavi	26

	Sayfa
2.9.3. Akut İskemik İnmede Fibrinolitik Tedavi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AF	Atrial Fibrillation
aPTT	Parsiyel Fibrinoplastin Zamanı
AS	Acil Servis
ATP	Adenozin Trifosfat
BBT	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BTA	BT anjiyografi
DM	Diabetes Mellitus
DSA	Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
GİA	Geçici İskemik Atak
ICA	İnternal karotid arter
MCA	Orta Serebral Arter
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRS	Modifiye Rankin Skoru
NIHSS	The National Institute of Health Sciences Score
NINDS	National Institute of Nerological Disorders and Stroke
PFO	Patent Foramen Ovale
PO	Parsiyel Oksijen Basıncı
PT	Protrombin Zamanı
RİND	Reversibl İskemik Nörolojik Defisit
rtPA	İntravenous recombinant tissue plasminogen activator
SVO	Serebrovasküler Olay
TCD	Transkranyal Doppler Ultrason

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Beyin lobları yandan görünüşü	7
4.1. Hasta dağılımı	40
4.2. Cinsiyet dağılımı	41
4.3. BBT istem, BBT çekim ve nöroloji aktivasyon zamanları	45
4.4. rtPA ve girişim yapılamama nedenleri	47
4.5. rtPA verilen hastaların ek hastalık ve risk faktörleri	48
4.6. rtPA verilen hastaların 3 aylık mRS değerleri	49

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1.Kaynağına göre inmelerin sınıflandırılması	4
2.2. TOAST sınıflaması	4
2.3. Oxfordshire Community Stroke sınıflaması	4
2.4. Merkezi sinir sisteminin bölümleri	6
2.5. İnme için saptanmış risk faktörleri	12
2.6. Modifiye Rankin Skoru	23
2.7. NIHSS İnme Ölçeği	25
2.8. Fibrinolitik tedavi verilecek hastalarda dışlama ölçütleri	33
3.1. Fisher Sınıflandırması	38
4.1. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı	42
4.2. NIHSS ve yaş ilişkisi	42
4.3. Cinsiyet ve rtPA verilme arasındaki ilişki	43
4.4. rtPA verilen hastaların cinsiyet ile geliş şekilleri	43
4.5. Aspect skoru ile rtPA verilme arasındaki ilişki	44
4.6. Hastaların geliş şekli ile rtPA uygulanma arasındaki sıklık	46
4.7. Zaman dilimi mortalite arasındaki oranlar	47

1. GİRİŞ

İnme batı ülkelerinde kardiyak hastalıklar ve kanserlerden sonra ölüm nedenleri arasında üçüncü ve erişkin dönemdeki sakatlıkların en sık ikinci nedenidir. İnme, serebrovasküler hastalığa bağlı olarak gelişen, ani yerleşimli, fokal nörolojik bir sendromu ifade etmektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) inmeyi “hızla gelişen ve 24 saat veya daha uzun süren ya da ölümle sonuçlanabilen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı bulgular” olarak tanımlamaktadır (2,3). İnme olgularının %80-85’i iskemik, %15-20’si hemorajik kökenlidir (4).

Akut inme, kalp hastalıkları ve kanserin ardından en sık üçüncü ölüm nedeni olup Türkiye’de ve tüm dünyada, morbidite ve mortalitenin sık nedenleri arasındadır (5,6).

Kuzey Amerika’da her yıl 700.000 yeni inme olgusu gelişmekte ve bu hastalarında %20’si aynı yıl içerisinde ölmektedir (7,8). Uzun dönem izlemde, inme geçiren hastaların %15’i kişisel hijyeni için başkasına bağımlıyken, %30’u günlük yaşam aktivitelerinde birinin yardımına ihtiyaç duymakta ve %60 kadarı da sosyal aktivitelerde kısıtlılık yaşamaktadır (9).

Yapılan araştırmalar acil servise inmeyle gelen hastaların erken teşhis ve tedavisi ile bu hastalığın mortalite ve morbidite üzerine etkilerinin azaltılabileceğini göstermiştir (10). Türkiye’de ülke genelini kapsayan bir çalışma yoktur. Türk Çok Merkezli İnme Çalışması sonuçlarına göre, Türkiye’de nüfusa göre oranlandığında her yıl 125.000 yeni inme olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir. Mortalite oranı ise %24 olarak verilmektedir Ülkemizde yapılan hastane tabanlı çok merkezli bir çalışmada, iskemik inme %72, hemorajik inme %28 oranında bulunmuştur (11).

Hayvan deneylerinde beyin dokusunda geri dönüşümsüz hasarın oluşması için geçen süre 2–3 saat olarak bulunmuştur (12,13). İntravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (İntravenous recombinant tissue plasminogen activator=IV rtPA) akut iskemik inmede yararlı olduğu gösterilmiş ve medikal otoriteler tarafından onaylanmış bir tedavi yöntemidir (14). Bu nedenle intravenöz rtPA uygulamaları semptomlar başladıktan sonraki ilk üç saat içinde uygulanmalıdır. Bu kadar etkili bir tedavinin uygulanma oranlarına baktığımızda, bir çok ülkede tedavi hala %3-5 düzeylerinde kalmaktadır ve çok az merkezde en iyi olasılıkla %10'lara

ulaşmaktadır. Tedavinin yaygınlaşmamasında birden çok faktör etkilidir. İnme semptomlarının hasta ve yakınları, acil hekimleri tarafından yeterince tanınmaması, inmenin acil kavramı içine alınmaması inme hastalarına hızlı yaklaşmayı engellemektedir. Sonuçta hasta hastaneye geç başvurmakta veya acil serviste gecikmeler yaşanmaktadır. Bir diğer neden de, birçok merkezde inme konusunda uzman ekiplerin olmaması nedeniyle fibrinolitik tedavinin olası komplikasyonlarına karşı duyulan korkudur (15).

Akut inme öncelikle miyokard enfarktüsü ve travma gibi acil tedavi edilmesi gereken hastalıklar içinde kabul edilmelidir. İnmeli hastaların akut ve akut dönem sonrası tedavilerinin ve rehabilitasyonlarının, inmeli hasta bakımında özelleşmiş servislerde yapılmasının yararı birçok çalışmada gösterilmiştir (16,17).

Ülkemizde fibrinolitik tedavi çok az merkezde uygulanmaktadır ve inme ünitelerinin sayısı da çok azdır. Gelişmekte olan ülkelerde, ilacın pahalı olması ve alt yapı yetersizlikleri tedavinin yaygınlaşmasında en önemli bariyeri oluşturmaktadır. Ancak her şeye rağmen minimum gereksinimler sağlanarak tedaviyi uygulama koşulları yaratılabilir. Bunun için de, kurumlar, bölgesel sağlık otoriteleri ile işbirliği içinde eksiklikleri belirleyerek gidermeye çalışmalıdır. Çünkü bir süre sonra bu tedaviyi uygulamamak vicdani sorumlulukla birlikte hukuki sorunları da beraberinde getirebilecektir. İntravenöz fibrinolitik uygulaması için minimum gereksinimler, yataklı hizmet veren bir merkezde, iyi organize olmuş Acil Tıp uzmanlarınca yönetilen bir Acil Servis olması, 24 saat nöroloji uzmanına ulaşılabilmesi, Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ve laboratuvarın 24 saat çalışması ve yoğun bakımının bulunmasıdır. İnme ünitelerinin yapılanması ideali olmakla birlikte minimum gereksinimlerin sağlandığı yerlerde bu tedavi uygulanabilir (15).

İnmenin erken dönemde en etkili şekilde tedavisi, inmeye bağlı gelişebilecek komplikasyonların ve tekrarlayan inmelerin önlenmesi ile inmeye bağlı ölüm ve özürlülük riski azaltılabilir.

Biz bu çalışmayla, Acil servisimize başvuran akut iskemik inmeli hastalar için Eskişehir bölgesinde uygulanan ‘Akut İnme Protokolü’ nün etkinliğini, hastaların bakım sürecini değerlendirmeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnmenin Tanımı ve Önemi

İnme, serebral kan damarlarının patolojik süreçleri sonucunda beyin içinde iskemi veya hemorajinin meydana geldiği, fokal veya global nörolojik semptomların ani başlangıcı olarak tarif edilmiştir (18).

DSÖ inmeyi; ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen, damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır (2,3). İnme saniyeler içinde ani veya dakikalar içinde hızlı başlangıçlı vasküler kökenli ve 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu ve belirtilerin oluşturduğu bir klinik sendromdur (19). Geçici iskemik atak (GİA) ise fokal beyin veya retina iskemisine bağlı olarak ortaya çıkan ve tipik olarak enfarkt kanıtı olmaksızın 1 saatten kısa süren nörolojik defisit tablosu olarak tanımlanmaktadır. Ataklarda semptomlar sıklıkla hızlı bir şekilde (1-5 dakika arasında) zirveye ulaşır ve ortalama 15 dakika ile 1 saat arasında sürer (20).

2.2. İnme Sınıflaması

İnme etiyojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler “iskemi” veya “hemoraji” olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır (Tablo 2.1). Daha sonraki çalışmalarda ise ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler ve lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak sınıflandırmalar yapılmıştır (21).

Buna göre yapılan inme sınıflandırmalarında, çeşitli toplumlarda bazı alt gruplar daha sık gözlenmekle birlikte benzer değerler elde edilmiştir. İnme alt gruplarının sıklıklarında iskemik inmeler serebrovasküler hastalıkların %60 –80’ini oluşturur (22).

İskemik inmeler etiyojik olarak “Trial of Org. in Acute Stroke Treatment (TOAST)” tarafından sınıflandırılmıştır (Tablo 2.2) (22). Tablo 2.3’de ise Oxfordshire Community Stroke Project kriterleri mevcuttur. Serebrovasküler

hastalıklar seyrine göre ise iyiye gidiş, stabil inme ve kötüleşen inme şeklinde sınıflandırılabilirler (20).

Tablo 2.1.Kaynağına göre inmelerin sınıflandırılması (24)

<p>A.Arteriyel İnme</p> <p>İskemik inme (% 85-88)</p> <p>Geçici İskemik Ataklar (GİA) (%5)</p> <p>a.Transient İskemik Atak (TİA)</p> <p>b.Reversibl İskemik Nörolojik Defisit (RİND)</p> <p>İnfarkt</p> <p>Hemorajik İnme (% 11- 14)</p> <p>B.Venöz inme (% 0.5- 1)</p> <p>Yüzeyel kortikal ven fibrinozu</p> <p>Sinüs fibrinozu</p> <p>Derin ven fibrinozu</p>
--

Tablo 2.2. TOAST sınıflaması

<p>1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)</p> <p>2. Kardiyoembolizm</p> <p>3. Küçük damar oklüzyonu (lakün)</p> <p>4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme</p> <p>5. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme;</p> <p>a. Birden fazla açıklayıcı nedene bağlı iskemik inme,</p> <p>b. Yeterli inceleme yapılmış ancak saptanamamış iskemik inme,</p>

Tablo 2.3. Oxfordshire Community Stroke sınıflaması.

1.Total anterior sirkülasyon infarktları
2.Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları
2.1.Posterior sirkülasyon infarktları
2.2.Laküner infarktlar

2.3. Beynin Anatomisi

2.3.1. Genel Bilgiler

Canlılar yaşamları boyunca sürekli olarak hem dışarıdan hem de vücut içerisinden gelen uyarıların etkisi altında kalırlar. Bu dış ve iç uyarıların alınıp değerlendirilmesi ve bunlara karşı uygun cevapların oluşturulması sinir sisteminin çalışmasıyla olmaktadır.

Vücudumuzun dengeli bir şekilde canlılığını sürdürebilmesi için dış ve iç çevreye uyum göstermesi ve ona uygun cevaplar vermesi gerekmektedir. Çevresel değişiklikler stimulus adı verilen uyarılarla kendini gösterir. Bu uyarılar, sinirler aracılığıyla omuriliğe (medulla spinalis) ve beyine (encephalon) taşınır. Beyin korteksinde analizi yapıp yorumlanan uyarılara göre oluşturulan cevaplar hedef organlara (kaslar, eklemler, bezler ve iç organlar gibi) periferik sinirler aracılığıyla taşınır (25).

2.3.2 Sinir Sisteminin Bölümleri

İnsanda sinir sistemi anatomik olarak 2 ana bölüme ayrılır.

1. Merkezi sinir sistemi: Beyin (encephalon) ve omurilikten (medulla spinalis) oluşur (Tablo 2.4).

2. Periferik sinir sistemi: Kraniyal (12 çift) ve spinal (31 çift) sinirlerden meydana gelir.

Tablo 2.4. Merkezi sinir sisteminin bölümleri.

<p>1. Encephalon:</p> <p style="padding-left: 40px;">a. Cerebrum</p> <p style="padding-left: 80px;">i. Diencephalon</p> <p style="padding-left: 80px;">ii. Telencephalon</p> <p style="padding-left: 40px;">b. Cerebellum</p> <p style="padding-left: 40px;">c. Truncus encephalicus (Beyin sapı)</p> <p style="padding-left: 80px;">i. Bulbus (medulla oblongata)</p> <p style="padding-left: 80px;">ii. Pons</p> <p style="padding-left: 80px;">iii. Mesencephalon</p> <p>2. Medulla spinalis</p>

Merkezi Sinir Sistemi

Beyin lobları

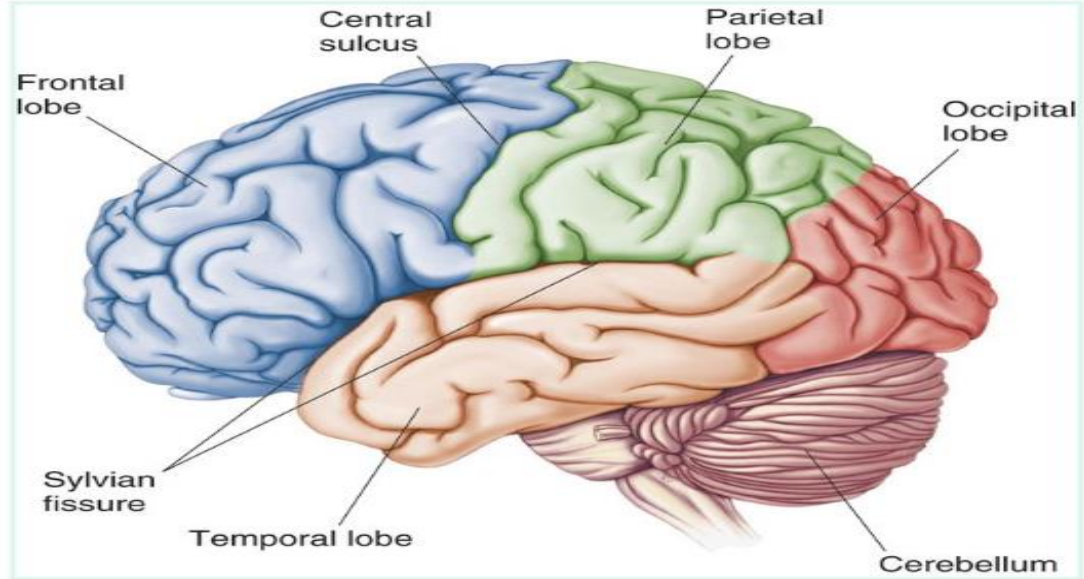
1) Frontal lob: Sulcus centralis'in önünde ve sulcus lateralis'in üstünde yer alır. Ön kısımları prefrontal alan adını alır ve kişilikle ilgili fonksiyonları üstlenir. Sulcus centralis'in hemen önünde yer alan kısım primer motor merkezdir. Ayrıca motor konuşma merkezi de (Broca alanı) bu lobda bulunmaktadır.

2) Paryetal lob: Sulcus centralis'in hemen arkasında yer alıp, ağrı, ısı, dokunma gibi somastatik duyarların merkezidir. Aynı zamanda tat merkezi pariyetal lobda bulunmaktadır.

3) Oksipital lob: Görme merkezidir. Kalkarin sulkusun alt ve üstünde kalan kısım primer görme merkezidir. Bunun çevresinde bulunan sekonder görme merkezleri ise hareket eden cismin göz ile yakalanması ve sonrasında kaybetmeden takibini sağlayan merkezlerdir.

4) Temporal lob: Temporal lobun üst medial kısmında primer işitme alanı bulunur. Bu lobun üst arka kısımlarında duyuusal konuşma merkezi (Wernicke alanı)

bulunmaktadır. Bununla beraber, okuma-yazma merkezi, primer koku ve asosiasyon merkezleri ile uzak ve yakın hafıza merkezleri temporal lobda bulunmaktadır (Şekil 2.1) (26).



Şekil 2.1. Beyin lobları, yandan görünüşü.

2.4. Serebral Kan Akımı ve Patofizyolojisi

Vücudun diğer vasküler yataklarında olduğu gibi, serebral kan akımı doku metabolizması ile oldukça ilişkilidir. En az 3 metabolik faktör serebral kan akımının kontrolünde rol oynar: karbondioksit konsantrasyonu (27), hidrojen iyon konsantrasyonu (28) ve oksijen konsantrasyonu (29). Aşırı karbondioksit ve hidrojen iyonu konsantrasyonuna yanıt olarak serebral kan akımı artar. Beyin dokusu asiditesini artıran laktik asit, pürivik asit ve diğer ürünlerde hidrojen iyon konsantrasyonunu artırarak serebral kan akımını artırır. Aşırı beyin aktivitesi hariç tutulursa normalde 100 gr. beyin dokusu için dakikada 3,5 ($\pm 0,2$) mililitre oksijen ihtiyacı vardır. Eğer beyin kan akımı azalırsa ihtiyaç duyulan oksijen temin edilemediğinden, oksijen eksikliği mekanizması yoluyla vazodilatasyon sağlanarak beyin kan akımı ve oksijen transportu neredeyse normal seviyeye ulaşır. Bu bölgesel kan akım regülasyonu, koroner damarlarda, iskelet kasında ve vücudun diğer

sirkülatuar bölgelerinde olduğu gibi beyinde de mevcuttur. Serebral doku parsiyel oksijen basıncı (PO) 30 mmHg'nin altına düştüğünde (normali 35-40 mmHg) serebral kan akımı artar. PO 20 mmHg'nin altına düştüğünde ise beyin fonksiyonları bozulur, PO seviyeleri daha da düşerse koma görülür. Dolayısı ile zihinsel yetenekler ve serebral nöronal aktivitenin normalleşmesi için serebral kan akımı ve oksijen içeriği son derece önemlidir. İskemi başlangıcından 2 saat sonra başlayan ve sonra günlerce devam eden dönemde aktive edilmiş inflamatuvar hücre akımı önemli bir patofizyolojik bulgu olup, yeni tedavi arama çabalarının hedefidir. Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozisin gelişmesi ise iskemiden saatler sonra ortaya çıkmaktadır (27,28).

Arteriyel basınç limitleri 60-140 mmHg arasında olduğu zaman serebral kan akımı otonom regülasyonla düzenlenir ve herhangi bir olumsuz sonuca yol açmaz. Hipertansiyonlu hastalarda ise üst sınır 160-180 mm Hg'dir. Ancak arteriyel basınç 60 mm Hg'nin altına düşecek olursa serebral kan akımı azalır. Yoğun egzersiz veya aşırı sirkülatuar aktivitede olduğu gibi, ortalama arteriyel basınç akut olarak çok yükselirse, sempatik sinir sistemi kanalıyla büyük ve orta ölçüdeki damarlarda vazokonstriksiyon meydana gelerek küçük kan damarlarına yüksek basınç ulaşmasını ve hemoraji oluşmasını önler. Dolayısı ile serebral inme oluşumunun önlenmesinde sempatik sistemin de önemli bir payı vardır.

2.4.1. Serebral Mikrosirkülasyon

Vücutta diğer doku yatakları için geçerli bir kural olan, metabolik ihtiyaçların fazla olduğu yerlerdeki kan kapiller sayısının çokluğu beyin için de geçerlidir. Nöronal hücre cisimciklerinin bulunduğu yer olan beyin gri cevherinin metabolik oranı, beyaz cevhere göre en az 4 kat fazladır, bu ise gri cevherin kapiller sayısı ve kan akım hızı 4 kat daha fazla olduğu anlamına gelmektedir (27).

Yaşlı bireylerde bazı küçük serebral arterlerin tıkanıklığı oluşur ve bunların %10'unda yeterli miktarda kan akımı blokajı gelişerek beyin fonksiyonlarının ciddi şekilde bozulmasına bağlı inme görülür (29).

Normal serebral kan akımı ortalama 50 mL/100gr/dak'dır. Lokal serebral kan akımı 20 mL/100gr/dak'nın altına düşerse iskemi gelişir. Eğer 12 ml/100gr/dakika

olursa geri dönüşümsüz beyin hasarı gelişir ki, bu duruma enfarkt denilir. İnmelerin çoğu beyni besleyen bir veya daha fazla arterde oluşan aterosklerotik plak oluşumuna bağlıdır. Bu plaklar kanın pıhtılaşma kaskadını aktive ederek bölgesel akut beyin fonksiyonu kaybına yol açar. Pıhtı hareket ederse akım yönündeki serebral damarlarda emboli gelişebilir. Sonuç olarak hem arteriyel trombus oluşumu hem de emboli serebral kan akımını azalttığı gibi oklüzyonun distalinde de iskemiye yol açar (30).

2.4.2. Hemorajik İnme

Hemorajik inmenin patofizyolojisi, iskemik inme kadar araştırılmamıştır. Ancak beyin parankiminde kan bulunmasının etraf dokulara mekanik etki ile hasar verdiği ve nörotoksisiteye yol açtığı bilinmektedir (31).

İnmelerin 1/4'ünde yüksek kan basıncı bir damarın perforasyonuna yol açarak hemoraji oluşturur ve bölgesel beyin dokusuna baskı yaparak fonksiyon kaybına yol açar.

İntraserebral hemorajilerin yaklaşık olarak %30'luk kısmında kanama, çoğunluğu ilk 4 saat içinde olmakla beraber 24 saat içerisinde genişlemeye başlar (31).

Hemoraji volümü 60 ml'den fazla olduğunda 1 aylık mortalite oranı %71-93'dür (32).

Hemorajik inmeye bağlı erken ölümlerin (%50'den fazla) çoğu kafa içi basınç artışına bağlı olarak beyin fitikleşmesi sonucu gelişir. İntraserebral kanama sonrası oluşan erken ve geç dönem ödem de tedavi başarısızlıklarının önemli bir sebebini oluşturur (33).

Serebral büyük damarların tıkanması sonucu beyin dokusunda sadece bu damardan beslenen ve erken dönemde yapısal hasarın görüldüğü kısma "enfarkt" veya "kor" bunun çevresinde yer alan kollateral dolaşım ile kanlanan ancak dolaşımı azalmış olan can çekişen bir alana da "penumbra" denir. Fibrinolitik tedavinin hedefi penumbrayı kurtarmaktır. Penumbranın enfarkta dönüşmeden yaşamsal fonksiyonlarını minimuma indirerek devam ettiği, iskemiye tahammül sınırına da "tedavi penceresi" denir. Fibrinolitik uygulama bu süre içinde yapılmalıdır. Hayvan

deneylerinde beyin dokusunda geri dönüşümsüz hasarın oluşması için geçen süre 2–3 saat olarak bulunmuştur (12,13). Bu nedenle intravenöz rtPA uygulamaları semptomlar başladıktan sonraki ilk üç saat içinde uygulanmaktadır. Tedaviye başlamadan önce kurtarılabilir dokunun olup olmadığının saptanması önemlidir. Kurtarılabilir dokunun tespiti en güvenilir olarak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) diffüzyon sekansındaki parlak alan ile perfüzyon görüntüleri arasındaki fark olan uyumsuzluk alanının gösterilmesiyle konur. Penumbra alanı içinde yer alan kurtarılabilen dokunun perfüzyonu yeniden kan dolaşımının sağlanmasıyla mümkün olur. İskemik inmede reperfüzyon sağlanmadığı takdirde hasara uğrayan doku hacmi zamanla artış gösterir.

2.5. İskemide Hücre Ölümünün Mekanizması

Fokal iskeminin geliştiği alanda ani olarak bölgesel kan akımı azalır yada tamamen kesilir. Bölgesel serebral kan akımı, sıklıkla arteriyel oklüzyona bağlı azalır. Burada ilk basamakta oklüzyonun proksimalinde kontrol değerinin %10'u kadar serebral kan akımının olduğu bölgede adenozin trifosfat (ATP)' in dramatik olarak tükenmesiyle hızla gelişen hücre nekrozu, çekirdek enfarkt oluşurken, kontrol değerinin %40'ı kadar kan akımının olduğu anastomozlar vasıtasıyla retrograd perfüzyonun sağlandığı bölgede hücre ölümü gecikmeli olarak meydana gelir. Retrograd kan akımıyla beslenen bu bölgedeki (penumbra) hücre ölümünün nekroz yanı sıra apoptozisle olur ve nöroprotektif tedavi yöntemlerinin ve fibrinolitik tedavinin hedefi bu dokuyu kurtarmaktır (71). Çekirdekte nekroza uğrayan hücreler orjinal nekroz kavramında olduğu gibi hücresel şişme, hücre membranı, nükleer membran ve membranı olan organellerin rüptürü şeklinde bir hücre ölümü göstermezler. Klasik nekrotik süreçte çevreye, ekstrasellüler alana dökülen nekrotik artıklar enflamasyonu başlatacaktır. Oysa çekirdek enfarkt bölgesindeki nöronlarda apoptotik hücre ölümünün belirtileri olan sitoplazmik ve nükleer kondensasyon ve membranların korunması gözlenir. Klasik hücre ölüm Middle Cerebral Artery (MCA)'nın distal tıkanmalarında, kortekste gri cevherde bulunan ana astrosit olan 'protoplasmik' ya da tip I astrositlerde gerçekleştiği gözlenmiştir (72). Protoplasmik astrositler kortekste bulunan esas astrosit tipidir. Tip-II ya da fibröz astrositler

hipokampus ve striatumda bulunurlar. İskeminin direkt etkisinden çok nöronal ölüm tarafından tetiklenen glial reaktiviteye sekonder hücre ölüm gözlenir (72,73). Tip-I astrositler kortikal çekirdekte yer aldıklarında apoptotik biyolojik markerlardan hiçbirini eksprese etmeksizin hücre şişmesi ve membranların rüptürü ile MCA oklüzyonundan sonra dakikalar içinde nekroza uğrarlar. Ancak iskeminin erken dönemlerinde yada sonrasında nöronlar da hücre ölümüne gözlenmez. Sadece endoplazmik retikulumda şişme gözlenir. Endoplazmik retikulumdaki bu değişiklik dışında diğer bulgular nöronda apoptosiz geliştiğini düşündürmektedir. Aynı zamanda enfarktın çekirdeğinde aktive şekilde caspase zincirine ait üyeler bulunmuştur. Bütün bunlar serebral enfarktın başlangıcından beri apoptotik mekanizmaların aktive olduğunu düşündürmektedir. Fibrinolitik tedavinin geç komplikasyonları arasında yer alan, gecikmiş hücre ölümünün ve reperfüzyon hasarının önlenmesinde nöroprotektif ajanların fibrinolitik tedaviye ilave olarak kullanımı düşünülmektedir.

2.6. İnme Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin bir bireydeki varlığı inmenin mutlaka gelişeceği anlamına gelmezken, bilinen risk faktörlerinin yokluğunda da bir inme gelişebilir. Ancak risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya tedavi edilebileceklerin tedavi edilmesinin inmenin önlenmesinde önemli yeri olduğu bilinmektedir (34).

2.6.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

a) Yaş: Yaş ilerledikçe risk artar. 55 yaşından sonra inme riski her dekatta 2 kat artmaktadır (35,36).

b) Cinsiyet: Erkeklerde daha fazla görülür. Ama kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir (37).

c) Irk: Zencilerde, Japonlarda ve Çinlilerde inme insidansı daha yüksektir.

d) Aile Öyküsü: İskemik inmeler genetik faktörlerle ilgilidir. Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Bunlar; benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir (38).

Tablo 2.5. İnme için saptanmış risk faktörleri

I. Değişirilemeyen Risk Faktörleri	II. Değişirilebilen Risk Faktörleri
A. Yaş B. Cins C. Irk D. Aile öyküsü	A. Kesinleşmiş Risk Faktörleri i. Hipertansiyon ii. Diyabet, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı iii. Kalp hastalıkları iv. Hiperlipidemi v. Sigara vi. Asemptomatik karotis stenozu vii. Orak hücreli anemi B. Kesinleşmemiş Faktörler i. Alkol kullanımı ii. Obezite iii. Beslenme alışkanlıkları iv. Fiziksel inaktivite v. Hiperhomosisteinemi vi. İlaç kullanımı ve bağımlılığı vii. Hormon tedavisi <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oral kontraseptif kullanımı ▪ Hormon replasman tedavisi viii. Hiperkoagülabilité ix. Fibrinojen x. İnflamasyon xi. Migren

2.6.2. Değişirilebilen Risk Faktörleri

Kesinleşmiş Risk Faktörleri

a) Hipertansiyon: İskemik ve hemorajik inme için en önemli risk faktörüdür. Tedavi edilmemiş hipertansiyon, inme ile çok yakın ilişkidedir (39). Hipertansiyon varlığında iskemik inme sıklığı 4 kat artar. Arter basıncı azaldıkça, belirli bir alt sınır bulunmaksızın inme riski de azalmaktadır (40). Büyük damar ateroskleroza, küçük damar oklüzyonu ve intraserebral hematoma yol açabilir. İnme insidansı hem sistolik, hem de diastolik hipertansiyonla artar. Diastolik basınç artışının eşlik etmediği izole sistolik hipertansiyon yaşlılarda önemli inme risklerinden biridir (41).

b) Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus (DM) iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. İnme hastalarında olgu-kontrol çalışmaları ya da prospektif epidemiyolojik araştırmalarla rölatif riskin 1,8-6 kat arttığı görülmüştür. Büyük damar aterosklerozunu hızlandırdığı, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolleri üzerine olumsuz etkide bulunduğu ve hiperinsülinemi yoluyla aterosklerotik plağı büyüüttüğü bilinmektedir. DM'li hastalarda kardiyovasküler olay sıklığı 3-5 kat fazladır. Diyabetik kişilerde insülin direncinden dolayı plazma insülin düzeyi artmıştır ve insülin düzeyinin artması ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. İnsülin direnci; dislipidemi, obezite, diabet ve hipertansiyon ile de ilişkilidir (42).

c) Kalp Hastalıkları: İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Gençlerdeki en önemli embolijenik kalp hastalıkları, atrial fibrilasyon (AF) ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz, kapak replasmanı yapılması ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit, tek başına veya interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyon ve dilate kardiyomiyopatilerdir (22). AF, iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür (yıllık %3-5) ve fibrinoembolik inmelerin %50'sinden sorumludur. Bu risk artışı hem valvüler, hemde valvüler olmayan AF için geçerlidir. AF'li olgularda yaşla birlikte inme insidansı artar (50-59 yaş için %1,5; 80-89 yaş için %23,5) (42). Tedavi edildiğinde mortalite oranı doğrudan düşen tek risk faktörüdür (43).

d) Hiperlipidemi: Kolesterol seviyesindeki artış hem koroner hastalık riskini hem de fibrinoembolik olay riskini artırmaktadır. 240-270 mg/dl'nin üzerindeki kolesterol değerlerinde iskemik inme riski artmaktadır (44). Total kolesterolün her 1 mmol/L (38,7 mg/dl) artışında iskemik inme risk artışı %25 olarak saptanmıştır (45). Diğer yandan diyet, fibrat, statin kullanımı ile kolesterol seviyesi düşürüldüğünde koroner olay ve inme sıklığının azaldığı da bilinmektedir (46). Özellikle 30-35 mg/dL'nin altındaki High Density Lipoprotein (HDL) düzeylerinde ise iskemik inme oranı artmaktadır (47).

e) Sigara: Sigara içimi, iskemik inme açısından potansiyel bir risk faktörüdür. Hemorajik inmelerde ise risk 2-4 kat artmaktadır. Sigara, C-reaktif

protein (CRP) gibi inflamasyon belirleyicilerini, LDL oksidasyonunu artırmaktadır. Diğer yandan sigara kanda fibrinojen seviyesini ve fibrinosit aktivasyonunu, sonuç olarak da koagülasyon eğilimini artırır. Framingham çalışmasında, inme riski 1,8 kat artmış olarak bulunmuş olup bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir. Sigara dumanına maruz kalanlarda yapılan çalışmalarda da bu risk en az 1,2 kat artmış olarak bulunmuştur.

f) Asemptomatik Karotis Stenozu: Cardiovascular Health tarafından yapılan çalışmada 65 yaş üzerinde olan erkeklerde karotis stenozu %7 oranında, kadınlarda ise %5 oranında görülmüştür (48). Stenzun derecesinin artması ile birlikte inme riski de paralel olarak artmaktadır. Eğer eşlik eden hipertansiyon, diabet veya koroner kalp hastalığı varsa riskin daha fazla olduğu görülmektedir (49). Karotis arter stenozu iskemik beyin hastalıklarının %20-30'undan sorumludur (50). Endarterektomi yapılan hastalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık risk azalması % 5,9'dur (51).

g) Orak Hücreli Anemi: Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli aneminin prevalansı düşük olmakla birlikte relatif riski 200-400'dür. Bu hastalarda 20 yaşına kadar inme prevalansı ise %11'dir. Sık kan transfüzyonu uygulanan grupta ise inme riski yılda %10'dan %1'e düşmektedir (22).

Kesinleşmemiş Risk Faktörleri:

a) Alkol Kullanımı: Alkol tüketimi özellikle hemorajik inme başta olmak üzere tüm inme tiplerinde ve kardiyovasküler hastalıklarda mortalite de artışa neden olmaktadır. Ayrıca fazla miktarda alkol tüketimi hipertansiyona neden olur ve koagülasyonu artırmak suretiyle de serebral kan akımını azaltır (52).

b) Obezite: DSÖ tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır (53). Obezite genellikle, diabet ve hiperlipidemi ile birlikte olduğunda, inme için risk faktörüdür (37). İnmenin obezitenin derecesine paralel ve lineer bir ilişkisi vardır. Obezite tipinin de önemli bir risk faktörü olduğu ve abdominal obezitenin iskemik inmelerde risk artışına neden olduğu bilinmektedir (54). 65 yaş üzerinde risk 2 katına

çıkılmaktadır. Tedavi edilmiş obezite ile tansiyon düşmekte dolayısı ile inme riski de azalmaktadır (55).

c) Beslenme Alışkanlıkları: Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve meyve-sebze ağırlıklı beslenmenin inme ile ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır.

d) Fiziksel İnaktivite: Fiziksel aktivite doğrudan inme riskini azaltmaz. Vücut ağırlığının azalması, kan basıncı regülasyonu, serum kolesterol seviyesinin düşmesi, glikoz toleransı üzerine olumlu etkileriyle dolaylı olarak inme sıklığında da azalmaya neden olabilir. Düzenli (ortalama 30 dakika/gün) fiziksel aktivite ile kardiyovasküler olay gelişme sıklığı azalma göstermektedir (56,57).

e) Hiperhomosisteinemi: Normal plazma homosistein düzeyi 5-15 mikromol/L olarak kabul edilmekte ve 16 mikromol/L'nin üzerindeki rakamlar hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (22). Artmış kan homosistein yüksekliği, aterosklerotik ve fibrinoembolik olaylarda riski artırmaktadır (58).

f) İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı: Kokain, eroin ve amfetamin gibi bağımlılık yapan maddelerin kan basıncında yapacağı anlık değişimler; emboli ile sonuçlanabilen infektif endokardite neden olmak suretiyle inme riskini dolaylı yoldan artırmaktadır (59).

g) Oral Kontraseptif Kullanımı: Oral kontraseptiflerin inme riski, içerdikleri estradiol miktarı ile ilişkili olup, 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilk jenerasyon ilaçlarda bu risk fazladır. Son zamanlarda kullanılan düşük estradiollü ve kombine preparatlarda risk azalmasına rağmen hala devam etmektedir (22,60).

h) Hormon Replasman Tedavisi: Hormon replasman tedavisi alan postmenopozal dönem kadınlarda inme riski artış göstermektedir (61,62).

i) Hiperkoagülabilité: Edinsel ya da kalıtılmış hiperkoagülabilité durumların (protein C, protein S, faktör V Leiden mutasyonu, AT III eksikliği, protrombin 20210 mutasyonu) sıklıkla venöz fibrinoza yol açtığı bilinmektedir (63,64). İskemik inme için gerçek risk değerleri kuşkuyla olmakla birlikte bir çalışmada patent foramen ovale olan kişilerde hiperkoagülabilité durumunda iskemik inmenin daha sık olduğu gösterilmiştir (65,66).

i) Fibrinojen: 1997'de Smith ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, fibrinojen yüksekliği, inme risk faktörü olarak belirlenmiştir (67).

j) İnflamasyon: Serebral kan damarlarının endotel yüzeyindeki hasar intralüminal fibrinoz ve inme için bir risk faktörüdür (68). Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin seviyesi inme riski ile ilişkili bulunmuş ve yüksek CRP seviyelerinin inme riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir (37). İnflamasyon sonucu gelişen vasküler hasara bağlı olarak damar duvarı içinde adezyon moleküllerinin artması; inflamatuvar hücrelerin, monositlerin, T lenfositlerin göçü ve lipitlerin yapışması sonucu endotelyal yüzeyde oluşan plakların protrombik bir özellik kazanmasını sağlar.

k) Migren: Migren ile inme ilişkisi, özellikle auralı migrende gösterilmiştir (38, 39, 69). Migren hastaları ile normal populasyon karşılaştırıldığında, migrenlilerde 7 kat daha fazla oranda, beyinde özellikle arka dolaşımında lokalize sessiz infarktlar saptanmıştır. Bunun atak sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68). Auralı migren ile inme arasındaki ilişkide patofizyolojik mekanizma olarak, özellikle arka sistem dolaşımında kan akımının ve volümünün azalması ile fibrinosit aktivasyon ve agregasyonunun artışı gösterilmektedir (69,70).

2.7. Tanısal Testler

İnme ve GİA hastalarının değerlendirilmesinde beyin ve damar görüntülemesi esastır. Beyin görüntülemesi, iskemik inmeyi hemorajik inmeden ve inmeyi taklit eden durumlardan ayırarak, inme tipini ve sıklıkla da inmenin nedenini ortaya koyar; ayrıca geri dönüşsüz doku hasarı ile kurtarılabilir doku ayırımına yardım ederek, durumun aciliyeti ve uygulanacak tedavi yöntemi hakkında bilgi sağlar, prognoz belirlenmesine yardımcı olur. Vasküler görüntüleme arteriyel oklüzyonun yeri ve nedeninin, bunun yanı sıra, inme tekrarı için yüksek riskli hastaların belirlenmesini sağlayabilir.

2.7.1 Genel Prensipler

İnme hastaları için zaman çok önemli olduğundan, inme hastalarının beyin görüntülemesine diğer hastalara nazaran öncelik tanınmalıdır. GİA veya inme şüphesi olan hastaların hastaneye varışlarında, genel ve nörolojik muayene sonrası hızla tanısal beyin görüntülemesi yapılarak, tedavinin bir an önce başlaması

sağlanmalıdır. GİA' nın değerlendirilmesi aciliyet arz eder, çünkü bu hastaların %10'a varan kısmında 48 saat içinde inme gelişecektir.

Özellikle inmenin erken döneminde olmak üzere, tanısal görüntüleme, inme patolojisini saptamak için duyarlı ve özgül olmalıdır. Akut inme hastalarında inceleme teknik olarak uygulanabilir olmalı ve güvenilir görüntüler sağlamalıdır. Hızlı ve etkin nörolojik değerlendirme, hangi görüntüleme tekniğinin kullanılacağını belirlemekte yardımcı olur. Görüntüleme yöntemine karar verilirken hastanın medikal durumu da göz önüne alınmalıdır (74); örneğin ağır inmeli hastaların %45'e varan kısmı medikal durum ve kontraendikasyonlar nedeni ile MRG tolere edememektedir (75,76).

2.7.2. Akut İnmeli Hastalarda Görüntüleme

İnmenin ilk 3 saati içinde başvuran hastalar intravenöz fibrinoliz için aday olabilir (77); rutin fibrinoliz uygulamasında yol göstermek için genellikle BBT yeterlidir. Daha geç başvuran hastalar ise, fibrinoliz için uzamış zaman pencerelerini test eden klinik çalışmalara veya diğer deneysel reperfüzyon stratejilerine aday olabilir. Yaygın olarak kullanımı olan kontrastsız BBT, güvenilir olarak çoğu inme taklitçisini belirler ve ilk 5-7 günde akut iskemik inmeyi hemorajik inmeden ayırt eder (78,79). Acil BBT, akut inme hastalarının görüntülemesinde en uygun maliyetli yöntem olmakla birlikte, eski kanamalara duyarlı değildir. Sonuç olarak, BBT, MRG'den daha az duyarlı, fakat erken değişiklikleri saptamakta MRG'e eşit oranda özgüldür (80). İlımlı-ağır inmeli hastaların 2/3'ünde, inmenin ilk saatlerinde BBT'de iskemik değişiklikler görülür (80,81), ancak minör inmeli hastaların, özellikle ilk saatlerde, ancak %50'inde ilişkili iskemik lezyon BBT'de görülür (82). BBT erken iskemik değişiklikleri konusunda eğitim almak (81, 83, 84) ve skorlama sistemlerinin kullanılması (85) erken iskemik değişikliklerin saptanma başarısını arttırmaktadır. İskemik inme erken BBT değişiklikleri arasında, beyin dokusunun X ışını tutulumunda azalma, beyin-omurilik sıvı aralıklarının doku şişmesi nedeniyle silinmesi ve yüksek özgüllük ile arteriyel trombüs varlığına işaret eden arteriyel hiperdensite sayılır (86). BBT iskemik doku hasarının erken belirlenmesinde yüksek oranda özgüldür (87). MCA alanının üçte birinden fazlasında hipodansite gösteren

hastalar fibrinolizden daha az yararlanmakla birlikte, ilk 3 saatte BBT’de erken iskemi değişikliklerinin saptanması, fibrinoliz için kontrendikasyon değildir (87,88).

Bazı merkezler, akut inme değerlendirmesinde ilk basamakta rutin olarak MRG uygulamaktadır. Erken iskemik değişiklikleri saptamakta DWI (Diffusion-weighted İmaging) içeren MRG, BBT’ye oranla daha duyarlıdır (80). Bu yüksek duyarlılık özellikle posterior sirkülasyon inmeleri, laküner inmeler ve ufak kortikal infarktlar için geçerlidir. Ufak ve eski kanamalar MRG T2 (gradient eko) sekansı ile uzun bir dönem için saptanabilmektedir (89). Ancak DWI kesin inmeli hastalarda negatif olabilmektedir (90).

Diffüzyon kısıtlılığı ‘apparent diffusion coefficient’ (ADC) ile ölçülür, ancak iskemik beyin hasarına %100 spesifik değildir. Genellikle DWI anormalliği saptanan doku infarkta ilerlemekte iken, iyileşme de gösterebilir, yani DWI anormalliği kalıcı hasar anlamına gelmemektedir (91,92). Yalnızca orta düzeyde ADC azalması saptanan dokular kalıcı olarak hasara uğramış olabilir. Günümüzde ölü doku-canlı doku ayrımını sağlayabilen bir ADC eşiği söz konusu değildir (93,94). Diğer MRG sekansları (T2, FLAIR, T1) iskemik beyin hasarının erken saptanmasında daha az duyarlıdır. MRG, özellikle alışılmadık klinik prezantasyonu olan, yaygın olmayan etyolojilerde veya BBT ile ortaya konamayan inme taklitçisi şüphesi olan olgularda faydalıdır. Arteriyel disseksiyon şüphesinde, intramural hematomu saptamak için boyun bölgesinin yağ baskılamalı T1 sekansı ile MRG’si yapılmalıdır. MRG, ajite veya kusma ve aspirasyon riski olan hastalara daha az uygundur. Görüntüleme sırasında (özellikle ağır inmeli hastalarda) supin pozisyon nedeniyle hipoksi gelişebileceğinden, gereğinde acil yaşam desteği görüntüleme sırasında devam ettirilmelidir (76). İnmeli hastalarda hava yollarını korumakta zaafiyet geliştieğinden aspirasyon riski önemli oranda yüksektir. Belirli perfüzyon paternleri ile fibrinolizden daha iyi veya kötü yararlanma arasındaki ilişkiye dair kesin kanıt olmamasına rağmen (95,96), iskemik inmeli seçilmiş hastalarda (ör. belirsiz zaman penceresi olan veya geç başvuran) fibrinoliz uygulama kararının verilmesine yardımcı olmak için BBT veya MRG ile perfüzyon görüntülemesi veya anjiyografi kullanılabilir. İntrakraniyal arteriyel oklüzyon saptanan seçilmiş hastalar, intraarteriyel fibrinoliz adayı olabilir, ancak bunu destekleyen deliller sınırlıdır (97,98). İzole MCA oklüzyonu ile karşılaştırıldığında, kombine internal karotis arter

(İCA) ve MCA oklüzyonu olan hastalarda intravenöz fibrinoliz ile iyileşme şansı daha azdır (99). MCA ana damar oklüzyonu olan hastalarda, karotis sulama alanında ekstrakraniyal tıkaçıcı hastalık oranı yüksektir (100,101). Kritik hipoperfüzyon (reperfüzyon sonrasında iyileşebilen) ve enfarkt gelişmiş (reperfüzyon sonrasında iyileşmeyen) beyin doku hacimleri arasındaki fark, MRG diffüzyon/perfüzyon görüntülemesi ile orta derecede güvenilirlikle saptanabilir (102), ancak, 9 saate kadar fibrinolize yanıtı iyileştirebileceği henüz kanıtlanmış değildir (103). Geri dönüşsüz iskemik beyin hasarını ve kritik olarak azalmış kan akımını saptamak konusunda anlaşmazlıklar mevcuttur (95, 96, 104) . MRG perfüzyonunun kvantite edilmesi sorunlar içermektedir (105); perfüzyon parametreleri ile klinik ve radyolojik sonuçlar arasında büyük oranda değişen ilişki gösterilmiştir (95). BBT’de serebral kan akımının azalması, takip eden doku hasarı ile ilişkili olmakla birlikte, BBT perfüzyon görüntülemesinin terapötik değeri henüz açıklığa kavuşmamıştır. Uyumsuzluk gösteren hastaların büyük çoğunluğunda enfarkt genişlemesi izlenmekte, bunun yanı sıra uyumsuzluğu olmayan hastaların %50’sine varan kısmında da enfarkt genişleyebilmektedir, yani doku kurtarıcı tedavilerden yarar beklenebilir (96,106). Görüntüleme ile klinik arasındaki uyumsuzluk, yani, DWI veya BBT ile saptanan lezyonun büyüklüğü ile nörolojik defisitinin ağırlığına göre beklenen lezyon büyüklüğü arasındaki farka dair çelişkili yayınlar mevcuttur (107,108). Bu nedenle, ne BBT veya MRG ile perfüzyon görüntülemesi, ne de uyumsuzluk kavramı, rutin tedavi kararlarının alınması için önerilemez.

Hemorajik inmeli hastaların %60’a varan kısmında MRG T2 sekansında mikro kanamalara rastlanmaktadır; mikro kanamalar ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, lökoaryoz, laküner inme ve amiloid anjiyopati ile ilişkili bulunmuştur (109). Tedavi öncesi T2-ağırlıklı MRG’de mikro kanamalar saptanan iskemik inmeli hastalarda, fibrinoliz sonrası semptomatik intrakraniyal kanama insidansında artış olmadığı gösterilmiştir (110).

Vasküler görüntüleme, endarterektomi veya anjiyoplastiden yararlanabilecek, semptomatik, ileri derecede arteriyel darlıklı hastaları belirleyebilmek için hızla uygulanmalıdır. Renkli dupleks görüntüleme, BT anjiyografi (BTA) veya kontrastlı MR anjiyografi (CE-MRA), ekstrakraniyal ve intrakraniyal damarların noninvazif olarak görüntülenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler,

semptomatik karotis hastalığı olan hastalara uygulandığında %1-3 oranında inme riski bulunan intraarteriyel anjiyografiye göre, relatif olarak risksizdir (111,112). Diğer testler sonuçsuz kaldığında dijital subtraksiyon anjiyografiye (DSA) ihtiyaç doğabilir. Karotis ultrasonu, MRA ve BTA karotis darlığını göstermektedir. Sistemik inceleme ve bireysel hasta verilerinin meta analiz çalışmalarına göre, karotis arter stenozu için en duyarlı ve özgül noninvazif görüntüleme metodu CE-MRA olup, MRA'yi az farkla Doppler ultrason ve BTA izler; kontrastsız MRA ise en az güvenilir modalitedir (113,114). Bazı verilere göre vertebrobaziler GİA ve minör inme, yüksek inme rekürrensi ile ilişkilidir (115). Ekstrakraniyal vertebral ultrason tanıda yararlı olmakla birlikte, vertebrobaziler sistemin intrakraniyal ultrason incelemesi, düşük özgüllüğü nedeniyle yanlış yol gösterebilir. Sınırlı sayıda veriye göre CE-MRA ve BTA, intrakraniyal vertebral arter ve baziler arter görüntülemesinde daha iyi noninvazif seçeneklerdir (116). Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında ultrason, hızlı, noninvazif ve portatif bir yöntemdir. Bu nedenle MRA veya BTA'ye koopere olmayan hastalarda uygulanabilir (101). Yatak başında tekrarlanabilen ölçümler sağlmasına rağmen Doppler Ultrason çalışmaları, tek başına sıklıkla yetersiz veri sağlar; bunun yanı sıra ultrason uygulayana bağımlı, deneyimli uygulayıcı gerektiren bir inceleme yöntemidir. Kafatası tabanındaki büyük arter anomalilerini saptamada Transkranyal Doppler Ultrason (TCD) faydalı bir metottur. Ancak, akut inme hastalarının yaklaşık %7-20'inde, özellikle yaşlı kesim ve bazı etnik gruplarda yeterli akustik pencere bulunmaz (117,118). Bu sorun, aynı zamanda akut dönemde perfüzyon çalışmaları yürütülmesini (119,121) ve serebral hemodinamik yanıtların devamlı monitorizasyonunu sağlayan (122), ultrason kontrast maddelerinin kullanılması ile azaltılabilir. MRA ve ultrasonun kombine olarak kullanılması, DSA'ya eş başarıda sonuçlar vermektedir (123). Tıkaçıcı ekstrakraniyal arteriyel hastalığı olan hastalar (özellikle karotis stenozu ve oklüzyonunda) ve yetersiz kollateral kanlanması olan hastalarda, serebral reaktivite ve otheregülasyon azalmıştır; bu hastalarda aynı zamanda rekürren inme riski de yüksektir (124,125). TCD, özellikle büyük arteriyel damar hastalığı olanlarda sık görülen, dolaşımdaki emboliyi saptayabilen tek tekniktir (126). Bu emboliler, semptomatik karotis arter stenozunda erken inme tekrarı ve GİA gelişimini tahminde bağımsız bir belirteçtir (127) ve antiplatelet ilaç çalışmalarında takip yöntemi olarak

kullanılmıştır (128). TCD ile mikro baloncuk saptaması sıklıkla patent foramen ovalette (PFO) gelişen sağdan sola şanti saptamakta kullanılabilir (129).

2.8. Akut İnmeli Hastaya Acil Yaklaşım

İnme başlangıcından tedaviye başlanmasına kadar geçen sürenin %16'sı hastane içinde kaybedilmektedir. Hastane içi gecikmenin nedenleri:

- İnmeyi acil bir hastalık olarak ele almamak,
- Hastane içi transport yetersizlikleri,
- Geç medikal değerlendirme,
- Görüntülemeye gecikme,
- Fibrinolitik uygulama konusunda kararsızlık (130),

Bir meta analize göre rutin olarak uygulanması gereksiz gözükse bile (131), hastane içinde “inme kanalları” oluşturulması, inme bakım organizasyonunu kolaylaştırır. Bu yöntem ile hastane kapısından servise, görüntülemeye, fibrinoliz başlamasına kadar ve gerektiğinde uygulanacak olan arteriyografiye kadar geçen süre azaltılabilir.

Akut inme ekibinde Acil Servis (AS) çalışanları ve inme uzmanları yer almalıdır. AS ekibi, radyologlar, laborantlar ve nörologlar arasında iyi bir iletişim ve işbirliği olması tedavinin erken başlamasını sağlar (132). Organizasyona AS ekibinin katılımının fibrinoliz uygulanmasını arttırdığı gösterilmiştir (133). Hastaların direkt olarak bir inme ünitesine alınmadığı hastanelerde, AS'in akut inme ekibini en hızlı şekilde haberdar etmesini sağlayan bir sistem bulunmalıdır. AS veya inme doktorlarının transport sırasında rutin olarak aranması, hastane içi gecikmenin azalması, fibrinoliz uygulanmasının artması, hastanede kalış süresinin kısalması ve hastane mortalitesinin azalması ile ilişkili bulunmuştur (133).

Hızlı triaj için yüksek tanısal değeri olan bir inme testi uygulanmalıdır. Bu aşamada migren ve nöbet gibi inmeyi taklit eden durumlar sorun teşkil etmektedir. Yüz-Kol-Konuşma-Testi ve İnmenin Acil Serviste Tanınması “Recognition of Stroke in the Emergency Room” (ROSIER) AS ekibine inmeyi tanımakta yardımcı olabilir (134).

AS'te akut inme hastasının bakımına bir nörolog veya inme uzmanı katılmalıdır (135). Nörolog ve nörolog olmayan hekim bakımını karşılaştıran iki çalışmada, nörologların daha yoğun ve masraflı incelemeler yaptığı, buna karşılık hastaların daha kısa süre hastanede kaldığı, 90 günün sonunda mortalite ve bağımlılığın daha az olduğu gösterildi (136,137).

İnme servislerinin yeniden düzenlenmesi, gereksiz hastane içi taşımalarının önüne geçer. Beyin görüntüleme birimi, inme merkezi veya AS içi veya yakınında olacak şekilde yeniden yapılandırılmalı, inme hastalarına görüntülemeye öncelik verilmelidir (132). Nöroradyologlarla en kısa sürede iletişim sağlanmalıdır (132). Finlandiya'da yürütülen bir çalışmada, BBT aletinin AS yakınına taşınması ve önceden haberlendirme sisteminin başlatılmasının hastane içi gecikmeyi belirgin ölçüde azalttığı gösterildi (138). Fibrinoliz BBT odasında veya yakınında başlatılmalıdır. Son olarak, gereğinde endovasküler tedavi uygulanabilecek bir arteriografi odası bulunmalıdır.

Akut inme hastaları için hazır, yazılı bakım protokolleri olmalıdır; bu tür protokolleri uygulayan merkezlerin daha yüksek oranda fibrinoliz yaptığı bulunmuştur (133). Hastane içi gecikmeleri azaltan bir diğer faktör, sürekli bir kalite kontrol sisteminin yürütülmesidir (139). Bireysel merkezler için takip komisyonları oluşturulmalıdır, yakın zamanda bölgesel ağlar ve ülkeler için bu tür komisyonlar kurulmuştur. En azından, hastaneye varıştan görüntülemeye kadar ve tedavi başlangıcına kadar geçen süreler monitorize edilmelidir.

İnme hastalarının ancak ufak bir bölümünde hayatı tehdit eden durumlar olmakla birlikte, çoğunda belirgin fizyolojik anomaliler ve komorbiditeler mevcuttur. İleride gelişebilecek komplikasyonlar (yer kaplayan infarkt, kanama, tekrarlayan inme) veya eşlik eden hastalıkları (hipertansif kriz, eşlik eden miyokard infarktüsü, aspirasyon pnömonisi, kalp veya böbrek yetmezliği) haber verebilecek belirti ve semptomlar erkenden tanınmalıdır. İnmenin ağırlığı deneyimli kişiler tarafından modifiye Rankin Skoru (mRS) (Tablo 2.6) ve National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ile saptanmalıdır (140). (Tablo 2.7)

İlk muayenede:

- Solunum ve akciğer fonksiyonları,
- Disfajinin erken bulguları, tercihen geçerli bir form yardımı ile,

- Eşlik edebilecek kalp hastalığı,
- Kan basıncı (KB) ve kalp hızı,
- Arteriyal oksijen saturasyonu, varsa infrared pulse oksimetri ile değerlendirilmelidir.

Eşzamanlı olarak, klinik biyokimyasal, kan şekeri, koagülasyon, hematoloji testleri için kan örnekleri alınmalı ve bir venöz kanül yerleştirilmelidir. Muayeneye ek olarak, anamnezde inme risk faktörleri, kalp hastalığı, ilaçlar, kanamaya eğilim yaratabilecek durumlar, inmeyi taklit eden durumlara ipucu olabilecek özellikler (özellikle genç hastalarda uyuşturucu kullanımı, oral kontraseptif, infeksiyon, travma ve migren) sorgulanmalıdır.

2.9. Serebral İskemide Tedavi

İskemik inmenin tedavisinde amaç, hasarlı beyin dokusunu en az düzeye indirmek, oluşabilecek ikincil hasarları engellemektir. Ayrıca akut dönemde oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmekte tedavinin diğer amacıdır. Antiagregan, antikoagülan, fibrinolitik, antiödem ve nöroprotektif tedaviler bu yaklaşımların ana başlıklarını oluşturmaktadır (141).

Tablo 2.6. Modifiye Rankin Skoru

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

2.9.1. Akut İskemik İnmede Antiagregan Tedavi

Akut iskemik inmede üzerinde en çok araştırma yapılmış antiagregan ajan aspirindir. Tiklopidin, klopidogrel, dipiridamol ve glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri ile akut dönemde tedavi konusunda yeterli bilgi henüz mevcut değildir. Aspirinin akut iskemik inmelerdeki rolünü araştıran üç önemli çalışma yapılmıştır. Bunlar Multicentre Acute Stroke Trial (MAST-I), International Stroke Trial (IST) ve Chinese Acute Stroke Trial (CAST) çalışmalarıdır (141). IST çalışmasında, ilk 14 gün boyunca sadece 300 mg aspirin tedavisi verilmiş olan grup ile aspirin dışı tedavilerin uygulandığı gruplar karşılaştırıldığında, sadece aspirin tedavisi uygulanan grupta tekrarlayan iskemi oranı %2,8 olarak izlenirken, aspirin dışı tedavi alan grupta bu oran %3,9 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde aspirin grubunda ölüm oranında istatistiksel olarak düşük izlenmiştir. Tüm sonuçlar ortak olarak değerlendirildiğinde, aspirin ile tedavi edilen her 1.000 hastadan 11'inde iskemik inme engellenmiş, ancak bir hastada intrakraniyal kanama gözlenmiştir (142).

Tablo 2.7. NIHSS İnce Ölçeği

<p>1. Bilinç düzeyi 0=Uyanık, tepkiler canlı 1=Uykulu, küçük uyarılarla uyandırılabilir. 2=Tamamen tepkisiz, sadece refleks ve otonom fonksiyonlar vardır.</p>	<p>8. En iyi motor kol (Kol 90 derece tutulur) 0=Kol 90 derecede 10 saniye tutulur 1=10 saniyeden daha az tutulur 2=Kolu 90 dereceye getiremez 3=Kol düşüyor, yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>
<p>2. Bilinç düzeyi sorgusu (Ay? Hastanın yaşı?) 0=Her ikisinde doğru 1=Biri doğru 2=İkisinde yanlış yada yanıt veremiyor</p>	<p>9. En iyi motor bacak (Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur) 0=Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur 1=Bacak 5 saniyeden daha az tutulur 2=Bacak yer çekimini yenmekte zorlanır. 30 dereceye getirilemez 3=Yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>
<p>3. Bilinç düzeyi komutları (Gözlerini aç/kapa, elini kapa) 0=Her ikisinde doğru 1=Biri doğru 2=İkisinde yanlış yada yanıt veremiyor</p>	<p>10. Ekstremitate ataksisi (Parmak-burun, topuk-incik testi) 0=Yok 1=Bir ekstremitede var 2=İki ekstremitede var</p>
<p>4.En iyi dil (Resim-cisim adlandırır) 0=Normal 1=Hafif adlandırma hataları ve anlatımda bozukluk vardır 2=Sessiz veya global afazik</p>	<p>11. Fasiyal parazi 0=Normal 1=Minimal 2=Parsiyel 4=Tam</p>
<p>5. Görme alanı (Her iki alanda test edilir) 0=Normal 1=Asimetri 2=Tam hemianopsi 4=Kortikal körlük</p>	<p>12. Duyusal (Yüz, kol, bacak, gövde, iğne ucuyla iki taraflı test edilir) 0=Duyu kaybı yok 1=Orta derecede duyu kaybı 2=Ciddi veya tam duyu kaybı</p>
<p>6. Bakış (Sadece horizontal göz hareketleri) 0=Normal 1=Parsiyel bakış paralizisi 2=Zorlu deviyasyon, total bakış paralizisi</p>	<p>13. İhmal 0=Yok 1=Görsel, işitsel, dokusal söndürme fenomeni 2=Şiddetli veya total duyu kaybı, dokunulduğunun farkında değil,</p>
<p>7. Dizartri 0=Normal 1=kelimeleri hafif karıştırır, anlaşılabilir 2=Anlaşılmaz konuşma</p>	

CAST çalışmasında ise 20.653 hastaya 160 mg aspirin tedavisi, ilk 48 saat içerisinde başlanmış, 4 hafta bu tedaviye devam edilmiştir. Aspirin grubunda izlenen ölüm oranı %3,3 iken plasebo grubunda bu oran %3,9 olarak saptanmıştır. İki grup arasında aspirin lehine ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Tekrarlayan inme oranındada aspirin lehine azalma saptanmıştır (143).

Bu çalışmada ekstrakraniyal kanamalardaki artış aspirin grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken; intrakraniyal kanamadaki artış, istatistiksel olarak anlamlı değildir. IST ve CAST çalışması ortak ele alındığında aspirin tedavisi verilen her 1.000 hastadan 11'inde iskemik inme engellenirken, 2 hastada intrakraniyal kanama gözlenmiştir (142,143).

Aspirin ve streptokinazın akut iskemik inmedeki rolünü araştırmayı planlayan ve streptokinaz grubunda artan intrakraniyal kanama nedeniyle yarıda kesilen MAST-I çalışmasında, aspirin alan grup ve plasebo alan gruplar karşılaştırıldığında, aspirin alan grupta erken ölüm plasebo grubuna göre anlamlı azaldığı izlenmektedir. Ancak hasta sayısı az olan ve alt grup analizleri yetersiz olan bu çalışmaya dayanarak net bir yorum yapmak mümkün değildir (144).

Akut iskemik inme olgularında belirgin sakınca yoksa ve BT ile hemorajik inme dışlanmışsa, aspirinin bütün hastalara rutin başlanması gerektiği ileri sürülmüştür. Akut iskemik inme kılavuzlarında bu doğrultuda aspirin kullanılmasını önermektedir.

2.9.2. Akut İskemik İnmede Antikoagülan Tedavi

Akut iskemik inmelerde kullanılan tedavi seçeneği olan antikoagülasyon tedavinin etkinliğini kanıtlayan bir çalışma henüz yapılmamıştır. Heparin tedavisinin iskemik inmelerde ilerlemeyi engellediği, embolik kökenli inmelerde tekrarlayan embolileri azalttığı ve ileri derecede aterosklerotik büyük damarlarda tıkanıklığı önlemede etkin olduğu düşünülmekle birlikte, literatürde bunu kanıtlayan çalışmalar yoktur (141). Kardiyembolik inmede erken dönemde tekrarlayan emboli riski 1983 yılında "*Cerebral Embolism Study Group*" ve 1986 yılında yayınlanan "*Cerebral Embolism TASK Force*" çalışmalarında %2-22 oranında saptanmıştır (145). Erken dönemde heparinizasyonun tekrarlayan emboliyi engellediğine dair sonuçlar elde

edilmekle beraber, elde edilen fayda ile heparinizasyon sonrası ortaya çıkan sakatlık ele alındığında bu hasta grubunda da heparinizasyon için kesin bir karara varmak mümkün değildir. Heparine bağlı sakat kalma ortalama olarak her 100 hastanın 5'inde ortaya çıkmaktadır. Orta serebral arterin geniş infarktlarında, yüksek doz veya bolus heparin uygulaması ile antikoagülasyonda ve kontrol edilemeyen hipertansiyonlu vakalarda sakat kalımda artış olduğu gözlenmektedir (141).

1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda ise erken dönemde tekrarlayan iskemik inme oranları daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Kay ve arkadaşları bu oranı 10.günde %1,3 olarak rapor etmiştir (146). Benzer şekilde TOAST çalışmasında 7. günde %1,262, IST çalışmasında 14. günde %2,8-4,9 (5049) ve CAST çalışmasında 28. günde %1,6-2,1 oranında tekrarlayan iskemik inme atakları bildirilmiştir (143). Bu yeni bilgiler ışığında risk/yarar hesaplarının tekrar gözden geçirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmıştır (141).

Antikoagülasyonun etkinliği konusundaki çelişkilere ek olarak verilecek olan heparin tedavisinin şekli ve dozu hakkında bir görüş birliği mevcut değildir. Bolus enjeksiyon ve takiben devamlı infüzyon bir tedavi seçeneği olarak ortaya atılmıştır. Her ne kadar bolus enjeksiyonu ile tedavi etkinliğinin ortaya çıkmasında zaman kazanmak bir avantaj olsa da, bolus enjeksiyonunun intrakraniyal kanamayı artırdığı gözlenmiştir. Bu tedavi seçeneği venöz fibrinoemboli ve anstabil anjina pektoris olgularında güncelliğini korusa da, iskemik inmeli hastalarda tedavi etkisindeki gecikme komplikasyon riskine tercih edilmektedir ve bunun için bolus doz verilmeksizin devamlı heparin infüzyonu uygulanır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerde ise tedavi etkinliğini monitorize etme zorunluluğu mevcut değildir. Son dönemlerde ortaya çıkan heparinoidlerde ise henüz yeterli klinik tecrübe mevcut değildir (141).

Akut iskemik inmede antikoagülasyon ile ilgili olarak geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalar ve sonuçları şu şekilde özetlenebilir: Kay ve arkadaşları, 1995 yılında 308 akut iskemik inmeli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, ilk 48 saatte başlanmak üzere, düşük doz nadroparin (düşük molekül ağırlıklı heparin), yüksek doz nadroparin ve plasebo tedavisi olmak üzere üç grup oluşturmuşlar. Altıncı ayda ölüm ve sakat kalım yönünden değerlendirildiğinde, düşük nadroparin tedavisi alan grupta %45, yüksek nadroparin tedavisi alan grupta %52 ve plasebo alan grupta %65

olarak saptamışlardır (146). Erken ölüm, komplikasyonlar ve hemoraji açısından ise fark izlenmemiştir. Alt grup analizlerinden anlamlı sonuçlar çıkaracak genişlikte bir çalışma grubu olmadığından hasta seçimi konusunda belirgin fayda elde edilmemiştir (146). IST çalışmasında 19.345 akut iskemik inmeli hasta heparin tedavisi alan ve almayanlar olarak iki ana gruba ayrılmış ve heparin alan grubun yarısına 5000 ünite heparin subkutan günde iki doz, diğer yarısına da 2500 ünite heparin subkutan günde iki doz verilmiştir. Tedaviye ilk 48 saat içerisinde başlanılmıştır. 14. günde heparin ve plasebo alan gruplar arasında ölüm oranları arasında fark gözlenmemekle beraber, heparin alan grupta semptomatik hemorajiye bağlı ölüm oranları anlamlı derecede yüksek izlenmiştir. Tekrarlayan iskemik atak oranları heparin alan grupta azalmakla beraber hemorajik inme oranlarının arttığı saptanmıştır. Ölüm ve ölümcül olmadan tekrarlayan inme oranları arasında heparin alan ve almayan grupta fark saptanmamıştır. Heparin alan hastalarda daha fazla beyin dışı kanama ve daha az pulmoner emboli izlenmiştir. Geniş infarkt alanı olan hastalarda heparin tedavisi ile sakat kalımda yükselme saptanmıştır. AF'si olan hastalar, tüm grup ile karşılaştırıldığında heparin tedavisine oranla daha yüksek oranda risk azaldığı gözlenmektedir. Ancak bu alt grupta semptomatik hemorajiye dönüşüm riski de artmış olarak izlenmiştir (%2,1). 6. ay itibarıyla ölüm ve sakat kalım oranında heparin alan ve almayanlar arasında fark izlenmemiştir. Bu çalışmada elde edilen veriler heparin tedavisi hakkında olumlu bilgiler sağlamamakla beraber iki noktanın göz önünde tutulması gerekmektedir. Birincisi; hastalara kısmi fibrinoplastin zamanı (aPTT) monitorizasyonu mümkün olmayan cilt altı heparin tedavisi verilmiştir; aPTT monitorizasyonunu mümkün kılan devamlı intravenöz infüzyon ile bir grup hastada, hemorajik dönüşüme yol açmadan, fayda elde edebilme ihtimali mevcut olabilirdi. İkincisi; hastaların sadece %3'ü ilk 3 saat ve %12'si ilk 6 saat içerisinde tedavi almışlardı, nispeten geç dönemde tedavi başlanması nedeniyle, çalışmayı dikkate alarak iskemik inme tedavisinde elde edilen faydadan çok, erken tekrarlayan inmeyi önlemedeki fayda hakkında yorum yapmak doğru olmaktadır. Bu çalışma eski çalışmalarla uyumlu olarak heparin tedavisinin venöz fibrinoemboliyi engellediği sonucuna varmıştır (147). Birçok araştırma antikoagülan tedavinin, erken tekrarlayan inmeyi önleme, kötüleşmeyi durdurma, prognozu düzeltme ve ölümü azaltma yönünde bir yararı olmadığını göstermiştir. Fibrinoembolizm fizyopatolojisini bilen

deneyimli bir klinisyen, heparinin kırmızı trombüsün büyümesini ve emboli kaynağı haline gelmesini engellemek için (çok seçici davranarak), bazı durumlarda bu ajanı kullanabilir. İleri derecede dar aterosklerozlu büyük damar, kardiyoembolik inme, dural sinüs ve venöz fibrinoz açısından yüksek risklidir (148).

Seçilmiş hastalara acil antikoagülasyon endikasyonu koyan hekimlerin, farklı uygulama stratejileri vardır. İntravenöz heparin kullanımında aPTT değerinin, bazalin 1,5-2 katı kadar yükseltilmesi sağlanır. Hipertansif ve inme öyküsü bulunan hastalarda kanama riskinin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır (148). Başka bir uygulama intravenöz heparin vermeksizin oral warfarinle başlamaktır. INR 2,5-3 civarında tutulacak şekilde doz ayarlaması yapılır. Yüksek warfarin dozlarından kaçınmak gerekir. Günde 5 mg tek doz warfarinle optimum INR düzeyine birkaç günde ulaşılır (148). Kardiyoembolik inme olgularında; AF, mural trombus, yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü gibi erken tekrarlayan inme riskini artıran koşullar varsa, intravenöz heparin ve warfarini birlikte başlamayı tercih edenler vardır. Bu durumda aPTT ve INR değerleri dikkatlice monitorize edilir. INR yükselmesi sağlandıktan sonra heparin kesilerek, warfarinle uzun dönem sekonder korumaya devam edilir (148).

2.9.3. Akut İskemik İnmede Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik tedavinin amacı, beyin kan akımını tekrar sağlamaktır ve iskemik hasarı azaltmaktır. Fibrinolitik tedavide plazminojen aktivatörleri kullanılır. Bunlar plazminojeni plazmine çevirir, plazmin de fibrini parçalar (149). Akut iskemik inmede fibrinolitik tedavi uygulaması yeni değildir. Susman ve Finch 1958'de ilk kez, intravenöz (IV) yolla plazminojen kullanmışlar ve intraserebral kanama komplikasyonunun fazlalığına dikkat çekmişlerdir. Bu tip bir tedavinin, ancak erken dönemde uygulanabildiğinde yararlı olabileceğini belirtilmiştir. BT öncesi bu dönemde, 1970'li yılların başına kadar daha çok IV Streptokinaz daha sonra ise IV Ürokinaz denendiği görülmektedir (141). 1963 yılında Mayer ve arkadaşları IV Streptokinaz ile ilk randomize kontrollü çalışmayı yayınlamıştır. İlk 72 saatte, 73 hastayı 37'si IV Streptokinaz ve tam doz heparin, 36'sını ise sadece heparin alacak şekilde sınıflandırmışlar, sonuçta; iyi prognoz açısından fark belirmediğini ancak

ölüm ve semptomatik serebral kanama oranının streptokinaz grubunda 3,5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma akut inme tedavisinde fibrinolizisin etkinliğini incelemeye yönelik çalışmaları tam anlamıyla başlatmıştır (141). 1980'lerin başına dek yaklaşık 20 yıllık bir süre içinde birkaç çalışma dışında fibrinolitik tedavi denemesi olmamıştır. BT öncesi bu dönemde tümör yada kanama gibi diğer lezyonların ayırımındaki problemlerin ve uygulamanın da genel olarak ilk 36 saatte yapılmasının sonuçlara olumsuz etkisi olduğu düşünüldüğünden, bu tedavi yöntemi özellikle 1980'li yılların ortalarında itibaren tekrar gündeme gelmiştir. Özellikle 1995 yılında bu konudaki büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmaların bitirilmesi ve arkasından yayınlanması ile serebrovasküler hastalıklar (SVH) gündeminin ilk sırasına oturmuştur. Klinik nörolojinin en çok konuşulan konularında birisi olmuştur. Bugüne dek literatürde bu tarz tedavinin uygulandığı hasta sayısı 5.000'ni geçmiştir (141).

Kısaca pıhtı ile tıkanmış bulunan serebral damarın pıhtı eritici ilaçlar ile açılması demek olan fibrinolitik tedavinin kullanıldığı randomize veya açık olgu serisi çalışmaları, semptom tabanlı ve anjiyografi tabanlı olmak üzere 2 gruptur. Bunlarda tedavi uygulaması semptom tabanlı çalışmalarda daha çok IV (sistemik) iken, doğası gereği anjiyografi tabanlı çalışmalarda daha çok (lokal) intraarteriyeldir. Semptom tabanlı çalışmalarda; tüm dışlama kriterlerini içerecek şekilde değerlendirme yapabilme süresi kısaltmakta ve tedavi daha erken uygulanabilmektedir. Bu süre yaklaşık olarak 90 dakikadır ve anjiyografi tabanlı çalışmaların yarısı kadardır. Ancak anjiyografi yapılmadığından tanı sorunu hiçbir zaman tam anlamıyla aşılamamaktadır (141). Hem bu konudaki anjiyografi çalışmalarından, hem de anjiyografi tabanlı fibrinoliz çalışmalarının kontrol gruplarından elde edilen bilgilere göre, tedavi penceresi olarak ilk 6 saat içinde, akut iskemik inmeli hastalarının yaklaşık %20'sinde anjiyografik olarak, yani nispeten büyük damarlara lokalize bir tıkanma yoktur. Spontan rekanalizasyon oranı zaman içerisinde giderek artmaktadır. İlk 6 saatte yaklaşık % 75-80 hastada saptanan trombüsler ise genellikle büyük olup; %10 oranında da birden fazla yerdedir. Bu oran aslında kliniğin ağır ve infarktında büyük olacağı hastalardaki orandır. Tüm inme hastaları düşünülürse kuşkusuz daha az olacaktır. Ama fibrinolitik tedavinin esas hedef kitlesi zaten ağır hastalardır. Aynı zamanda anjiyografi ile küçük arteriyollerin

net olarak görüntülenemediği de unutulmamalıdır. Yani bazen semptom oluşturan bir enfarkt anjiyografide görülmeyen bir tıkanıklıktan kaynaklanıyor olabilir. Bu durum sadece tıkanıklık olan hastaların konu edildiği “anjiyografi tabanlı” çalışmalarda göz ardı edilmiştir. Anjiyografi negatif hastalarda fibrinolizisin etkinliği konusundaki bilgilerimiz ise kısıtlıdır. Ancak National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study (NINDS-rtPA) çalışmasından bildiğimize göre, küçük damar hastalığı olanlar da, bu tedaviden yararlanırlar. Bu çalışmada tipik olarak, anjiyografik damar içi trombüsün belirlenebildiği aterofibrinotik/embolik veya kardiyembolik inmeli hastalar ile bu grup arasında tedavinin yararlılığı bakımından fark olmadığı net olarak ortaya konulmuştur (141). Spontan rekanalizasyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Endojen fibrinolizin aktive olması neden olabilir. Zaman geçtikçe rekanalize olan hasta oranı artsa bile, rekanalizasyon şansı pıhtı retraksiyonu nedeniyle giderek azalmaktadır. Bu sıklığın giderek büyüyen artışını açıklayıcıdır. Aslında fibrinolitik tedavinin etkin uygulanımı için pıhtının kompozisyonunu bilmemiz gerekir (141). Serebrovasküler pıhtılar ve emboliler, fibrin, eritrosit, fibrinosit, kolesterol kristalleri ve kalsifiye partiküller gibi çok çeşitli partiküller içerir. Pıhtıdaki fibrin ne kadar fazla ise diğer maddeler ne kadar az ise fibrinolitik ajan ile o kadar kolay eritilir. İnsan ve hayvanlarda fibrinolitik tedavi amacıyla kullanılan ajanlar çeşitli olup en sık denenmiş olanlar rtPA, streptokinaz, ürokinazdır. rtPA'nın fibrine bağlı durumdaki plazminojene karşı aktivitesi serbest plazminojenden 400 kat daha fazladır ve fibrin spesifik plazminojen aktivatörü olarak isimlendirilir. Fibrin spesifik olmayan plazminojen aktivatörleri fibrine yüksek afinite gösterdiği halde sensitivitesi düşük olduğundan bir taraftan fibrini yıkarken aynı zamanda albümin, faktör 5, 8, 9, 10 ve a2-antiplazmin gibi maddeleri de yıkar. Bu nedenle sistemik koagülolitik bir durum oluşturur ve kanamaya meyil artar. Fibrine özgün olmayan ajanlar sistemik viskozitede azalmaya neden olarak mikrosirkülasyon üzerine olumlu etkiler yaratır (141).

Fibrinolitik ajanlardan intravenöz rtPA, akut iskemik inme tedavisinde kullanım izni alan ilk ajan olmuştur. NINDS-rtPA çalışmasında tedavi edilen her 100 kişiden 13 kişinin iyileştiğinin gösterilmesi akut iskemik inme tedavisinde bir devrim sayıldı ve rtPA ilk spesifik terapötik ilaç kabul edildi. rtPA ile birlikte; ilacın hastalara verilme süresi, en az riskle en çok yarar görececek bireylerin seçimi ve tedavi

etkinliğinin ölçüm kriterleriyle ilgili tartışmalar yoğunlaşmıştır (149). NINDS çalışması; Amerika’da 8 merkezin katılımıyla yapılmış olan randomize kontrollü bir çalışma olup, 624 hastada iki basamaklı olarak rtPA’nın etkinliğini araştırılmıştır. Birinci kısım da ilk 24 saat içinde rtPA’nın tam düzelme veya NIHSS de 4 puandan fazla azalma olarak belirlenen “erken klinik düzelme” ye, ön çalışma tarzında olan ikinci kısımda ise 3.ay sonunda “ölüm ve sakatlık derecesi üzerine olan etkisi” incelenmiştir (141). Bu çalışmada hasta alma ölçütleri geniş tutulmuştur. Belirlenebilen ani başlangıçlı, kesin iskemik inme kliniği olan erişkin hastalarda, ilk 3 saatte tedavi uygulanmıştır. Büyük klinik çalışmaların ölçütleri doğrultusunda fibrinolitik tedavi planlanan hastalarda aranacak koşullar vardır (149).

Çalışmaya alınmama ölçütleri ise (Tablo 2.8) özetlendiği gibi iskemik inmeyi taklit eden ama olmayan durumlar ile kanama riskini yükselten durumlardır.

Hipoglisemi, hiperglisemi, inme başlangıcında epileptik nöbet, intrakraniyal kitle ve intraserebral kanama ilk kategorideki dışlama ölçütleridir. Protrombin zamanı (PTZ) 15’in üzerinde olanlar veya son 48 saatte heparin alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Son 3 ay içinde inme geçirenler aspirin kullananlar çalışmadan çıkartılmıştır. Diğer bir önemli dışlama kriteri ise hipertansiyondur. Diastolik kan basıncı >110 mmHg ve/veya sistolik kan basıncı >185 mmHg olan hastalar dışlanmıştır. Bu çalışmada tedavi öncesi BBT çekilmesi zorunluluktur, ama ECASS çalışmasında olduğu gibi erken enfarkt bulgularının olmaması şeklinde bir dışlama ölçütü konulmamıştır. Eğer BBT’de serebral kitle veya kanama yoksa hastaya tedavi verilmiştir. Sonuçta erken infarkt bulgularının %2-6 hastada olduğu gözlemlenmiş ve bu hastalar ayrıca değerlendirilmiştir ve hızlı düzelen hastalar da dahil edilmemiştir. Bu çalışmada ilk 24 saatte yani erken dönemde düzelme oranlarına bakıldığında, rtPA grubu plasebodan farksızdır. Ancak ilk 24 saat sonunda rtPA grubunda ortalama olarak daha düşüktür. 3.ay sonunda rtPA tedavisinin fonksiyonel gidişata olan etkisi olumludur (141).

Fonksiyonel aktiviteyi kısıtlamayacak düzeyde nörolojik hasarı olan veya hiç olmayan hasta sayısını artıran bu tedavi, 3. ayda mortalite oranını arttırmamaktadır. Sağ kalım oranı rtPA grubunda plasebodan daima daha yüksek kalmaktadır.

Tablo 2.8. Fibrinolitik tedavi verilecek hastalarda dışlama ölçütleri

NINDS-rtPA Çalışması Dışlama Kriterleri
-Herhangi bir zamanda intrakraniyal kanama
-Son 3 ay içinde inme veya kafa travması
-Son 21 gün içinde GİS ve GÜS kanaması
-Son 14 gün içinde büyük cerrahi girişim
-Son 7 gün içinde komprese edilemeyecek bölgeden arteriyel girişim
-Oral antikoagülan kullanımı (PTZ >15 sn)
-Son 48 saat için heparin kullanımı (aPTT normalden uzun)
-Trombosit sayısı < 100000
-Kan şekeri < 50 mg/dl veya > 400 mg/dl
-Hızlı düzelen ve minör semptomlarla karakterize inme
-Subaraknoid kanamaya uyar klinik belirtiler
-İnme başlangıcında epileptik nöbet olması
-Büyük, erken geri-dönüşsüz infarktın BT bulguları
-Sistolik KB > 185mmHg , Diyastolik KB >110 mmHg
-Kan basıncı regülasyonu için agresif tedavi gerekliliği
-Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü
-Derin koma
-Gebelik
ECASS Dışlama Kriterleri
-Çok ağır nörolojik defisit
-Hafif nörolojik defisit
-Düzelen nörolojik defisit
-BBT' de büyük erken geri-dönüşsüz infarkt bulguları
-Önceden sakatlatıcı hastalığı olanlar
-Sistemik hastalıklar ve kanamaya meyilli durumlar
-3 ay içinde travma, ameliyat, ponksiyon

Tedavinin etkinliği yaş, inmenin yarattığı nörolojik hasarın ağırlığı, daha önceden aspirin kullanıp kullanmama durumu ve başlangıçta yapılan inme sınıflamasına göre yani inmenin etiyopatogenetik tipine göre değişmemiştir. Laküner infarktılı olgular diğer tipler kadar bu tedaviden yararlanmıştı (141).

İlk 36 saatte meydana gelen semptomatik kanama rtPA grubunda %6,4 olup, bu plasebonun %0,6'lık oranından daha yüksektir. Ayrıca tedavi grubunda daha fazla hasta serebral kanamadan ölmüştür. Ancak 3. ay sonunda ölüm oranı rtPA grubunda daha azdır. Kanama hemen tamamen ilk 24 saatte olmaktadır ve 36. saatten sonra

olan kanamalar tedavi ile ilgili değildir. Kanamaların yaklaşık %20'sinin infarkt alanı dışında olması önemlidir. Kanayan hastaların prognozu oldukça kötüdür. Bu hastaların %61'i 3 ay içerisinde ölmüştür. Buna göre başlangıçta nörolojik hasarın ağır olması ve BBT'de erken enfart bulgusu olması kanamayı artırıcı faktörler olarak belirlenmiştir. BBT'de ödem bulgusu olması da kanama riskini artırır. BBT'de ödem belirtisi olanlarda hemorajik dönüşüm %30, olmayanlarda ise %4 oranında görülmüştür. Sigara tiryakiliği de fibrinoliz nedenli kanamaları azaltır veya diğer bir deyişle sigara içenlerde fibrinolitikler daha az oranda kanamaya yol açmaktadır (141).

ECASS inme tedavisinde fibrinolitik tedavinin diğer önemli bir ön açıcı çalışmasıdır. Bu çalışmada ilk 6 saatte, iskemik inmeli hastalarda 1,1 mg/kg dozunda rtPA IV olarak uygulanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri NINDS'den önemli bir fark olarak belirtmek gerekir ki BBT'de MCA sulama alanının 1/3'ünü aşan alanda erken infarkt bulgusu olan hastalar bu çalışmaya alınmamıştır. İlk 24 saatte IV heparin veya antikoagülan kullananlar ve bilinç kaybı, göz kayması, hemiplejiler ve hafif defisitliler ile hızlı düzelenler bu çalışmada dışlanmıştır (141). ECASS çalışmasında, eğitime rağmen bu çalışmada bu kriterlere bakılmadan bazen uygunsuz hastalara da rtPA uygulanmıştır. Bu gerçekte eleştirilecek bir çalışma değildir. Aslında gündelik yaşam pratiğini yansıtan iyi bir değerlendirmedir. ECASS'da tüm popülasyonda tedavinin olumlu etkisi görülmemiştir. Ama hedef popülasyonda 3.ayda mRS Ölçeği daha iyi düzeydedir. 30. gün ölüm oranı hedef grupta istatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla beraber tedavi grubunda daha yüksektir. Tedavi grubunda 90. günde yardıma ihtiyaç duymadan yaşama oranı artmaktadır. Özellikle hedef grupta rtPA'nın bu olumlu etkisi barizleşmektedir. ECASS'ın daha sonra yapılan bir sonuç analizinde ölmeyen hastalarda kliniği ağır olanların bu tedaviden özellikle yararlanma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. rtPA ile düzelmeye hızlı, hastanede kalış süresi kısadır. ECASS'da 30. gün mortalitesi rtPA grubunda anlamlı olmamakla beraber yükseliyordu, bunda plasebo grubundaki %15 gibi şaşırtıcı düşük oranda etkili olmuştur. Bu oran NINDS'de %21 idi. 90. günde tüm popülasyonda tedavi grubunda %22,4, plasebo grubunda ise %15,8 ölüm olmuştur ve bu artış anlamlıdır. Vaka ölüm hızı hem tüm hastalarda ve hedef hasta grubunda

analizinde rtPA ile artma görülmektedir ve 90.günde tüm hasta grubun analizinde bu artış istatistiksel olarak da anlam kazanmaktadır.

Yine tüm popülasyonda intraserebral kanamadan ölme oranı rtPA ile artma eğilimindedir. Ancak bu iki artış da hedef hasta popülasyonda belirmemiştir. Bu sonuç rtPA'nın sadece iyi bir hasta seçiminde güvenli olabildiğini ancak yine de riskli olduğunu işaret etmektedir. ECASS' ta parankimal intraserebral kanama oranı tedavi grubunda %19,8 olup plasebonun %6,5'lük oranından anlamlı olarak fazladır.

Özellikle BBT'de erken infarkt bulguları orta serebral arter sulama alanının 1/3'ünden fazla ise, bu hastalarda kanama fazla ve tedaviden yararlanma azdır. Kısacası tedavi bu durumda zararlıdır (141).

İnme başlangıcı ve tedaviye başlama zamanı arasındaki süre arttıkça tedaviden elde edilen fayda düşmekle beraber, intraserebral kanama oranlarında süre ile ilişkili bir artış saptanmamaktadır.

Sonuç olarak; çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde ortaya üç önemli bulgu çıkmaktadır. Birincisi; erken tedavi fibrinolizden elde edilen fayda oranını arttıran en önemli etkidir. İkincisi; her ne kadar intravenöz fibrinoliz ilk üç saatteki zaman penceresindeki hasta grubu için onay alınmışsa da, bu zaman penceresinden sonra tedaviye başlanan bir grup hastada da fibrinoliz olumlu sonuçlar doğurabilmektedir; bu durumda hekime düşen bu hasta grubunu yakalayabilmektir. Son olarak da; tedaviye kadar geçen zaman ile birlikte kanama riskinde belirgin bir artış olmamaktadır. Başka bir ifade ile geciken tedavide fayda görülmemesinin nedeni kanama riskinde artış değildir; neden; muhtemelen zaman ilerledikçe iskemiden kurtarılabilecek dokunun (penumbra) hızlı bir şekilde geri dönüşümsüz olarak kaybedilmesidir (141).

Fibrinolitik ajanlar serebral anjiyografi sırasında doğrudan tıkanmış veya daralmış bir serebral arterin içine uygulanabilmektedir. Tipik olarak iskemik inmenin başlangıcından sonraki 6 saat içinde (tercihen ilk 3 saatte) uygulanmalıdırlar. Fakat intraarteriyel fibrinolitik ajanların uygulama süresi saatler olabilir. Doğrudan intraarteriyel ürokinaz ve rtPA ile tıkanmış serebral ya da vertebro baziller arterin açıklığının yeniden sağlandığını tanımlayan bildirimler vardır; bazı durumlarda klinik düzelme oluşmaktadır fakat kanama riski yüksektir (150).

İntraarteriyel fibrinolitik tedavinin en önemli sakıncalarından biri rekanalizasyon sağlama işleminin nispeten uzun sürmesidir. Plasebo grubu olmayan bir çalışmanın sonuçlarında; retrospektif olarak IV rtPA çalışmaları ile karşılaştırılmış ve rekanalizasyon oranları IV tedavi verilenlere göre yüksek saptansa da nörolojik düzelme açısından anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur. Bu bulgular kombine IV ve intraarteriyel uygulama için randomize kontrollü çalışmaların gerekliliğini ortaya koymakta ve bu çalışmalar yapılana kadar klinik uygulama için yeterli bir kanıtın olmadığını göstermektedir. Üç saat içinde bile, verilen rtPA'da parankimal kanama kontrol grubuna göre yüksektir. IV uygulamada, özel bir teknik ve alet gerekmeden anında uygulanabilir bir metottur. Buna karşın intraarteriyel yaklaşımda anjiyografi, kontrast madde enjeksiyonu, fibrinolitik ajanı vermek için geçen gecikme zamanı özellikle mikrokater kullanım becerisi, bunun içinde özel tecrübeli elemanların olduğu bir merkez gerekmektedir. Fakat intraarteriyel yaklaşımda tıkanan arterin kollaterallerini, derecesini ve yerini görme ona göre fibrinolitik ajan verme, ayrıca mekanik olarak rekanalizasyon yapma olanağı vardır. Bu intraarteriyel tedavi için büyük bir avantaj olarak görülmektedir (141). Fibrinolitik tedavi erken öldürücü ve semptomatik kanama yüksek olduğu halde, tedavi alan grupta ölüm ve sakatlığın azalması, bu olumsuz etkiyi gidermiştir. Seçilmiş hastalarda akut dönemdeki yüksek kanama riski, uzun dönemde yatalaklığın azalması için göze alınabilir (149).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran, akut iskemik inme olgularının bakım sürecini değerlendirmek, klinik etkinliğini ortaya koymak ve sonuçlarının literatür ile karşılaştırılması birincil amaçtır.

Ülkemizde 2006 yılı başında Sağlık Bakanlığı'nın ilk 3 saat içinde tedaviye başlanması koşuluyla intravenöz fibrinolitik tedaviye onay vermesi ile Eskişehir Valiliği ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Rektörlüğü arasında 09-11-2009 tarihinde “Beyin ve Kalp Krizi Geçiren Hastalara Acil Müdahalede Bulunmak Üzere Hastaların En Kısa Sürede Anjiyoplasti Uygulanan Merkezlere Ulaştırılması” konulu bir protokol imzalanmıştır. Bu protokol ile Bilecik, Kütahya, Eskişehir ve civarında beyin ve kalp krizine maruz kalan hastaların başvurdukları ilk sağlık kurum ve kuruluşundan başlamak üzere organize bir şekilde damar açıcı tedavinin uygulandığı merkezlere yönlendirilmesi, transportu, en kısa sürede damar açıcı tedavinin uygulanmasının sağlanması için ilgili tüm birimler arasındaki eşgüdümü sağlamak, tedavi uygulanan merkez ve tedavi uygulayan personel sayısını arttırmaya yönelik eğitimleri düzenlemek, merkezler arasındaki koordinasyonu sağlamak ve halkı bilinçlendirmeye yönelik eğitim ve tanıtım faaliyetlerinde bulunmak üzere Eskişehir Osmangazi Üniversitesi ile Eskişehir Valiliği arasında yapılacak olan iş birliği ile ilgili usul ve esasları belirlenmiştir. Daha sonra hastanemizde fibrinolitik tedavi uygulaması Doç. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR öncülüğünde başlamış ve tedavi verilen hastalar prospektif olarak dosyaları inme veri tabanı oluşturulmuştur. Ocak 2009 ile Ekim 2012 tarihleri arasında 250 kadar hastaya fibrinolitik tedavi uygulanmıştır.

Bu çalışmamız, 22.11.2011, No: 259 Etil Kurul Onayı, 24.11.2011, No:43 Fakülte Kurul Onayı alındıktan sonra, Ekim 2011 ile Ekim 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine başvuran, inme semptomu olan 419 hastanın prospektif olarak bilgileri toplanmasıyla gerçekleştirildi. Buna göre yaş, cinsiyet, olay tarihi, yakınmaların başlangıç zamanı ve hastaneye başvuru saati, kısa yakınma ve öykü belirlenmiş, hastaların acil servise ortalama geliş süreleri, şekilleri (112, kendi aracı, dış merkezden sevk), inmeyi daha önce duyup duymadıkları, GKS, NIHSS, BBT aspect skorları, hasta yakınlarınca hastaya ilk olarak ne yaptıkları ayrıca ölçülebilir bir nörolojik defisiti olan ve çekilen

BBT’de hemorajisi dışlanan hastalar fibrinolitik tedavi için değerlendirildi, fibrinolitik verilmemişse sebepleri, hastaların yatış süreleri ve daha sonra fibrinolitik verilen hastaların 3 aylık prognozları değerlendirildi.

rtPA verdiğimiz hastalardan "evet" ve "hayır" olarak hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, sigara içimi, inme öyküsü (özellikle son 3 ay içindeki inmeler ayrıca sorgulanmıştır), AF ve alkol öyküsü not edilmiştir. İlaçlar özellikle sorgulanmış bu bağlamda aspirin, klopidogrel, diğer antiagreganlar, heparin (tedavi ve profilaksi dozu için ayrı) kumadin, anti-hipertansif, anti-diyabetik ve hipolipidemik ilaçlar not edilmiştir.

Her hastada Sağlık Bakanlığı ve NINDS-rtPA çalışması dahil etme ve etmeme kriterleri sorgulanmış (Tablo 2.8) ve protokol ihlali olup olmadığı belirlenmiştir.

Tedavi öncesi hastaların NIHSS ve mRS değerleri belirlenmiştir. Ateş, nabız, kalp ritmi ve diastolik ve sistolik kan basıncı değerleri yazılmıştır. Her hastanın aPTT, INR, fibrinosit sayısı, beyaz küre sayısı, hemoglobin ve hematokrit, kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile elektrolit düzeyleri not edilmiştir.

Fibrinolitik tedavi uygulama zamanı, tedavi sonrası NIHSS, hastaların nöroloji servisi veya yoğun bakım ünitesine geliş zamanı, tedavi sonrası ikinci gün elde olunan nöroradyolojik inceleme tipi ve burada bulunan patolojiler not edilmiştir. Hemorajik komplikasyonlar ECASS sistemine göre sınıflandırılmıştır. BBT de SAK Fisher derecelendirme sistemine göre dört gruba ayrıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Fisher Sınıflandırması

Grup 1	Saptanabilen subaraknoid kan yok.
Grup 2	1 mm kalınlıktan daha ince yaygın ya da düşey tabakalar.
Grup 3	Lokalize pıhtı ve/ya da > 1mm düşey tabaka
Grup 4	Yaygın SAK ile ya da SAK olmaksızın intraserebral veya intraventriküler pıhtı.

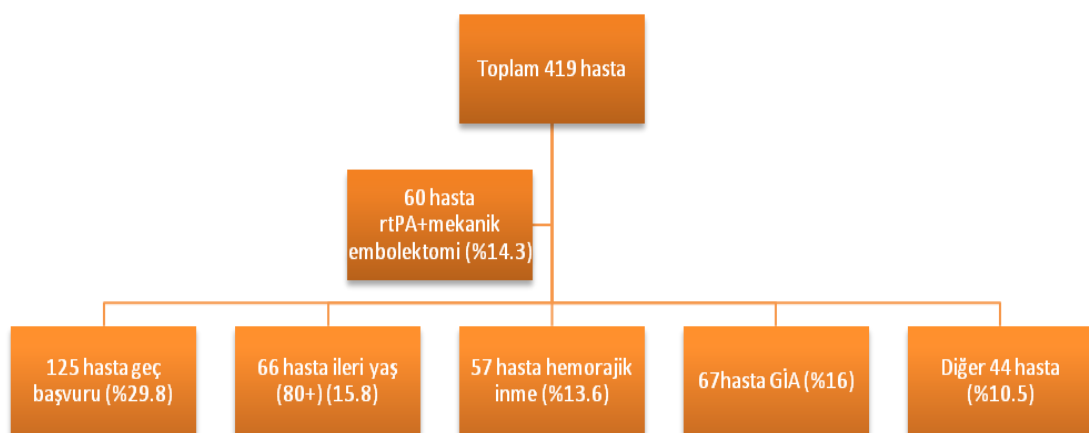
Hastalarda fibrinolitik tedavi prosedürü ayrıca not edilmiştir. Tedavi sonrası uygulanan diğer ilaçlar kayda alınmıştır.

Hastaların taburculuk zamanları ve taburcu olurken NIHSS ile mRS değerleri dosyalardaki notlardan yararlanarak hesaplanmıştır. Hasta yatış esnasında veya sonrasında hayatını kaybetmiş ise ölüm nedeni kayıt edilmiştir.

4. BULGULAR

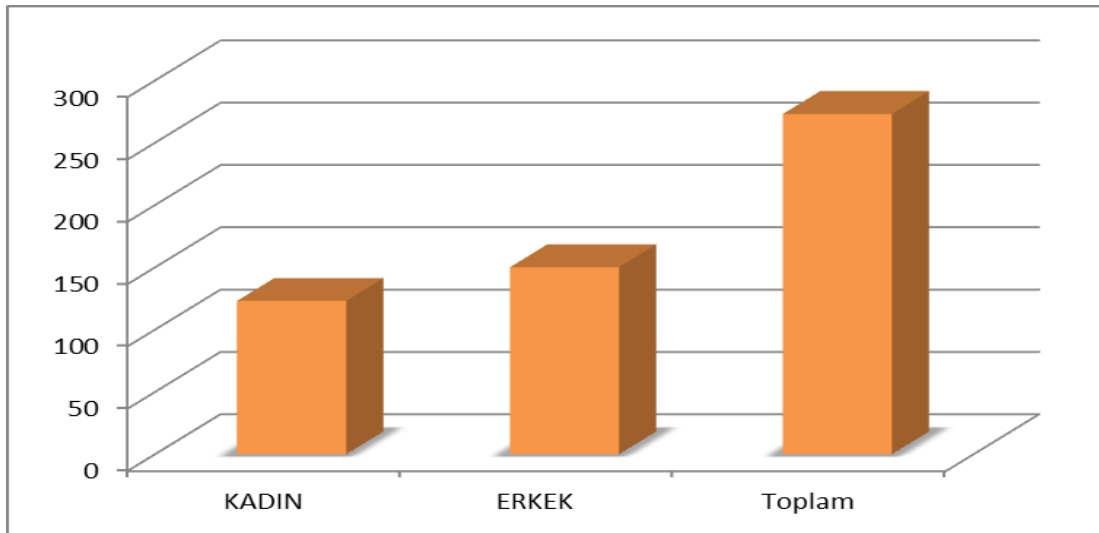
Tüm veri analizleri SPSS 13.0 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelerik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli verilere ve One Way Anova (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Student Newman Keuls Method yararlanılmıştır) ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre ise Kruskal-Wallis (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Dunn's Method yararlanılmıştır) ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-square testleri uygulanmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

Yaklaşık 1 yıllık süreyi kapsayan çalışmamızda inme belirtileriyle toplam 419 hastanın 50 tanesine rtPA, 6 tanesine mekanik embolektomi ve 4 hastaya her ikisinin kombinasyonu uygulandı (%14.3). 125 hasta geç başvuru (%29.8), 66 hasta ileri yaş (80+) (15.8), 57 hasta hemorajik inme (%13.6), 67 hasta GİA (%16), 44 hasta (%10.5) ise diğer sebeplerden dolayı rtPA veya mekanik embolektomi yapılamadı. Hemorajik inmesi olan 57 hastaya rtPA verilemeyeceğinden dolayı geri kalan 362 hastaya oranlandığında %16.57 oranında hastaya girişim yapıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hasta dağılımı

419 hastanın 57 tanesi hemorajik inme (%13.6) nedeniyle, 67 hasta GİA (%16), 22 hasta epilepsi ve beyin tümörü (%5.2) nedeniyle çalışmamızın dışında bırakıldı ve çalışmaya 273 hasta ile devam edildi. Hastaların 123 (%45.1) tanesi kadın, 150 (%54,9) tanesi erkek cinsiyete sahipti (Tablo 4.1). Bu hastalarda ortalama yaş 68.4 ± 13.07 olarak bulundu.Yaş gruplarına göre bakıldığında ortalama yaş kadınlarda $72.2 \pm 12,55$ (31-97), erkeklerde $65.37 \pm 12,70$ idi (18-89) medyan değeri (25-75). Çalışmamıza dahil olan hastalarda yaş artışıyla birlikte, belirgin olarak 70-79 yaş grubundaki kadın hastalarda ve erkeklerde 60-69 yaş grubundaki hastalarda inme sıklığının artışı gözlemlendi ($p < 0,001$, Tablo 4.2).



Şekil 4.2. Cinsiyet dağılımı

Tablo 4. 1. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

Yaş Grupları	Cinsiyet		Toplam	p
	Kadın	Erkek		
0-49 Yaş	9(%36) (%7.4)	16 (%64) (%10.6)	25(%100)	p<0.001
50-59 Yaş	8(%22.2) (%6.5)	28(%78.8) (%18.7)	36(%100)	
60-69 Yaş	24(%33.3) (%19.5)	48(%66.7) (%32)	70(%100)	
70-79 Yaş	49(%57) (%39.8)	37(%43) (%24.7)	86(%100)	
80 üzeri	33(%61.1) (%26.8)	21(%38.9) (%14.0)	54(%100)	
Toplam	123(%45.1) (%100)	150(%54.9) (%100)	273(%100)	

Çalışmamızda hastaların yaş ve geliş şekilleri incelendiğinde iskemik inme grubunda yaş artışı ile birlikte daha çok 112 aracılığıyla başvurmuş ($p<0.001$), fibrinolitik verilen grupta ise yaş ile başvuru şekli arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

İskemik inme grubunda yaş ile semptom başvuru süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). İskemik inme grubunda yaş artışı ile NIHSS skorunun arttığı görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. NIHSS ve yaş ilişkisi

Yaş grupları	Hasta Sayısı	NIHSS ortalaması	Std. sapma
0-49	25	9.9	5.8
50-59	36	12.8	6.6
60-69	72	13.4	6.1
70-79	86	15.3	6.5
80+	54	16.2	7.2
Toplam	273	14.1	6.7

Yaş aralıkları dikkate alındığında, özellikle 50-59 ve 60-69 yaş aralığında daha fazla fibrinolitik tedavi verildiği görüldü. Fakat fibrinolitik tedavi alan hastalarda yaşın mortalite üzerine anlamlı bir etkisi görülmedi ($p<0.05$).

Erkek hastalarda fibrinolitik tedavi verilme oranı daha yüksekti ($p<0.001$)(Tablo 4.3).

Sadece fibrinolitik tedavi alan hastaların AS'e geliş ve cinsiyetler arasında kadınların 112 ile daha fazla geldikleri saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4. 3. Cinsiyet ve rtPA verilme arasındaki ilişki

Cinsiyet	Fibrinolitik verildi mi?		Total	p
	Hayır	Evet		
Kadın	109(%88.6) (%50)	14(%11.4) (%25.5)	123(%100)	p<0.05
Erkek	109(%72.7) (%50)	41(%27.3) (%74.5)	150 (%100)	
Total	218 (%100)	55 (%100)	273	

Tablo 4. 4. rtPA verilen hastaların cinsiyet ile geliş şekilleri

Cinsiyet	Geliş Şekilleri			Toplam	p
	112 ile	Kendi Aracı	Dış Merkez		
Kadın	14(%82.3) (%33.3)	1(%5.9) (%100)	2(%11.8) (%11.7)	17(%100)	p<0.05
Erkek	28(%65.1) (%66.6)	0(%0) (%0)	15(%34.9) (%88.3)	43(%100)	
Toplam	42 (%100)	1 (%100)	17 (%100)	50	

Hasta yakınlarına daha önce beyin krizi, inme veya felcini duyup duymadıkları sorulduğunda 382 (%91,2) tanesinin ‘hayır’, 37 (%8,8) tanesinin ‘evet’ cevabı verdiği saptandı. Cinsiyet ve GKS ile NIHSS açısından hastalar değerlendirildiğinde erkeklerin daha yüksek GKS ve NIHSS ile geldikleri saptandı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

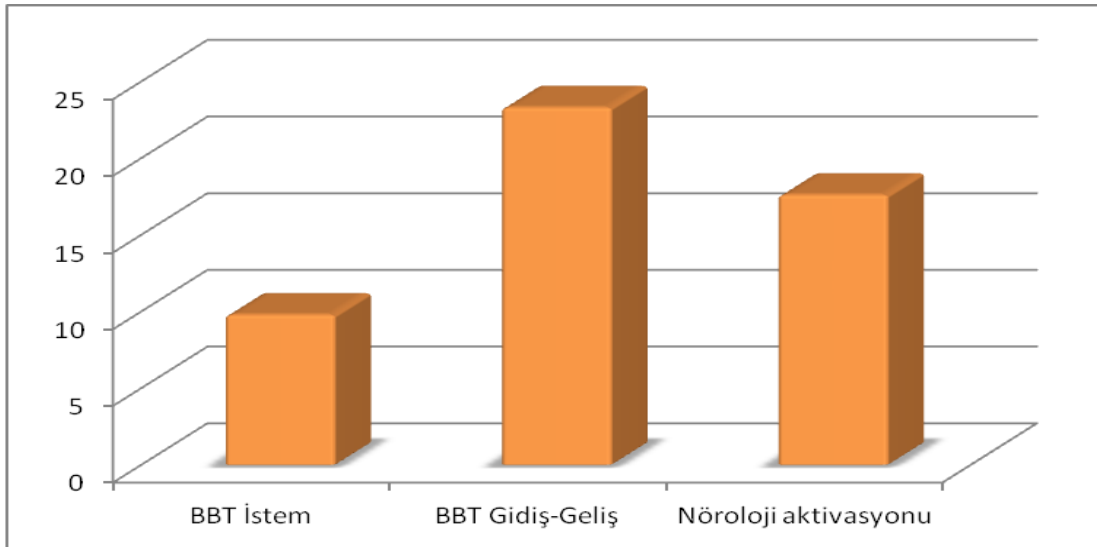
Hastaların ASPECT skorları ortalama $8.1 \pm 1,75$ (3-10) olarak tespit edildi. BBT ASPECT skoru ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, ASPECT skoru artıkça mortalite oranında artma mevcuttu. ASPECT skoru 6, 8 ve 9 olan toplam 3 hasta ve skoru 10 olan 3 hasta exitus oldu. Aynı zamanda ASPECT skoru ile rtPA verilme arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.5). GKS ise 20 hastada <9 , 88 tanesinde 9-13 arası ve 311 tanesi 14-15 arasıydı (Şekil 5.7). GKS ile rtPA verilme ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4. 5. Aspect skoru ile rtPA verilme arasındaki ilişki

BBT SKORU	ASPECT	FİBRİNOLİTİK VERİLDİ Mİ?		Toplam	p
		HAYIR	EVET		
3		2 (%100.0)	0 (%0)	2	p<0.001
4		11 (%91.7)	1 (%8.3)	12	
6		45 (%91.8)	4 (%8.2)	49	
7		5 (%55.6)	4 (%44.4)	9	
8		71 (%86.6)	11 (%13.4)	82	
9		14 (%51.9)	13 (%48.1)	27	
10		70 (%76.1)	22 (%23.9)	92	
Toplam		218 (%79.9)	55 (%20.1)	273	

Hastaların semptomlarının başlangıcından itibaren AS’e gelişleri arasındaki ortalama süre $194,41 \pm 135,35$ dakika idi (10-584 dakika). Bu süre 112 ile gelenlerde diğer gruplara göre daha kısaydı ($p<0,001$).

Hastaların AS'e başvurularından ortalama $9,46 \pm 3,69$ (3-25) dakika sonrasında BBT istemleri radyoloji ile temasa geçilmek suretiyle organize edilmiştir. Hastanemizde BT cihazı AS içinde olmadığı için, hastaların AS'ten radyoloji ünitesine gidip gelmeleri ortalama $23,7 \pm 6,63$ (10-60) dakika sürmüştür. BBT çekimi ile rtPA verilmesi ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Uygun sürede gelen hastalar için nöroloji ekibinin aktive edilmesi ve sonrasında hastanın değerlendirilmesi arasındaki süre ortalama $18,1 \pm 11,1$ (4-70) dakika olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.3). Nörolojinin hastayı değerlendirmesi için geçen süre ile rtPA verilmesi arasında anlamlı ilişki varken ($p<0,05$), mortalite açısından anlamlı fark tespit edilmedi.



Şekil 2.3. BBT istem, BBT çekim ve nöroloji aktivasyon zamanları

Hastaların semptom-kapı zamanı 60-240 dakika arasında ortalama 148.05 ± 41.4 dakika ve kapı-iğne zamanı 20-180 dakika arasında ortalama 66.35 ± 26.80 dakika idi. Kapı-BBT zamanı ise 7-60 dakika arasında ortalama 24.1 ± 13.3 dakika idi. Semptom-kapı zamanı, kapı-iğne zamanı ve kapı-BBT çekilme süresiyle mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). 42 (%70) hasta 112 tarafından, 9 (%15) hasta Eskişehir Devlet Hastanesinden, 2 (%3,3) hasta Bilecik Devlet Hastanesi, 2 (%3,3) hasta Bozüyük Devlet Hastanesi, 2 (%3,3) hasta Yunus Emre Devlet Hastanesi, 2 (%3,3) hasta özel hastanelerden ve 1 (%1,7) hasta

kendi imkanları ile AS'e başvurmuşlardı. Hastaların %36,7'si (n-22) 24-06 saatleri arasında, %63,3'ü (n-38) 06-24 saatleri arasında başvurdu. 112 ile gelen hastalara daha fazla rtPA uygulandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların geliş şekli ile rtPA uygulanma arasındaki sıklık

Geliş Şekli	rtPA verildi mi?		p
	Hayır	Evet	
112	205 %56,3	34 %61,8	p>0,05
Kendi Aracı ile	69 %19,0	4 %7,3	
Dış Merkezden Sevk	90 %24,7	17 %30,9	

rtPA verilen hastaların 3 ay sonraki mRS değerleri karşılaştırıldığında kadınlarda % 41.6 (0-1), %58.4'ün ise 3 ve üzeri saptandı. Erkeklerde ise mRS değerleri 0-1 (%34.2), 3 ve üzeri % 65.8 saptandı ve aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

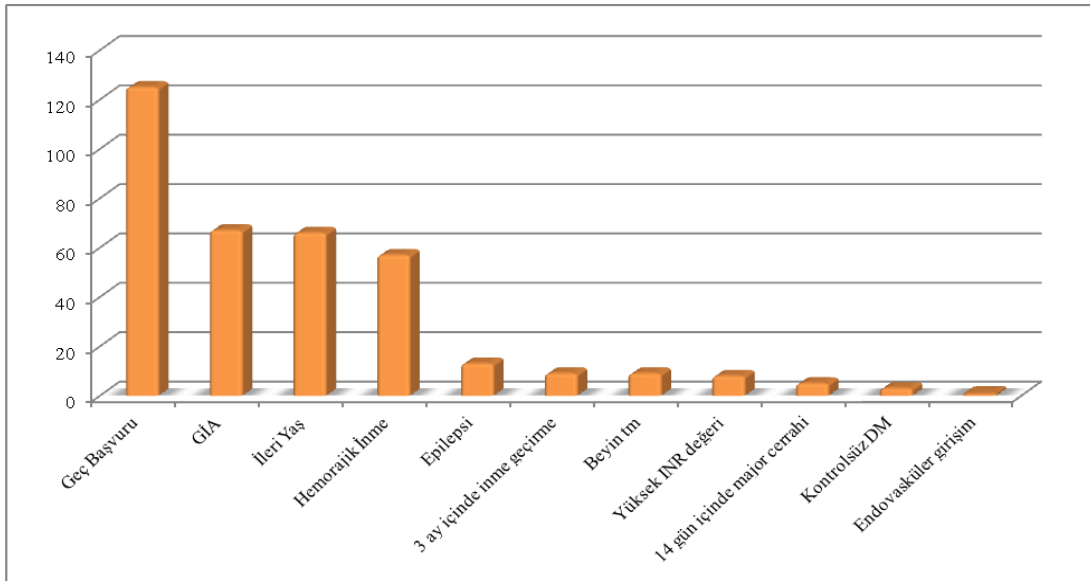
rtPA verilen hastaların mortalite açısından cinsiyetler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Başvuru zaman dilimiyle (0-3 saat, 3-4.5 saat) mortalite arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Zaman dilimi mortalite arasındaki oranlar.

rtPA_zaman_dilimi	mortalite		Total	p
	Hayır	Evet		
0-3 saat	46 (76.7%)	4 (6.7%)	50 (83.3%)	p>0,05
3-4.5 saat	8 (13.3%)	2 (3.3%)	10 (16.7%)	
Toplam	54 (90.0%)	6 (10.0%)	60 (100%)	

Başvuran hastaların 18 tanesi beyin cerrahisi tarafından, 401 tanesi ise nöroloji tarafından hospitalize edildi. Hastaların AS'e başvurularından yatışlarına kadar geçen süre ortalama olarak $138,4 \pm 62,8$ dakika (25-510 dakika) olarak tespit edildi. Girişim yapılmayan hastaların nedenleri NINDS dışlama kriterlerine uygun şekilde sınıflandırıldı (Şekil 4.4).



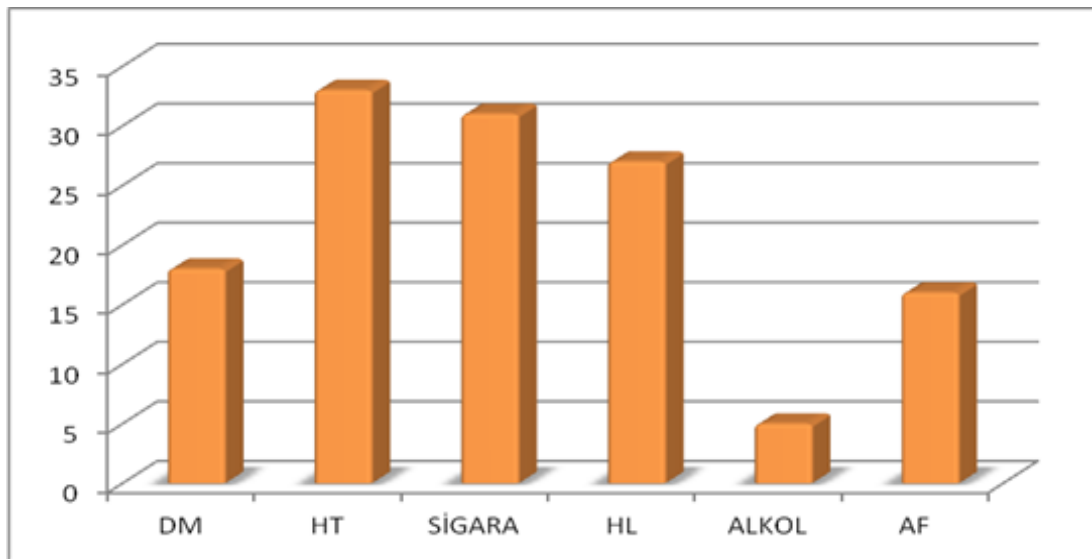
Şekil 4.4. rtPA ve girişim yapılamama nedenleri

rtPA ve girişim yapılan hastaların %83,3'si (n-50) semptom başlangıcından itibaren 0-3 saatte, % 16,7'si (n-10) ise 3-4,5 saat içinde başvurdukları tespit edildi. Hastaların ortalama NIHSS skorları $15,9 \pm 4,8$ ' idi. 24 saat sonraki NIHSS skorları ortalaması $10,37 \pm 7,46$ ' idi. 60 hastanın 28' inde (%46,6) ise %25'in üzerinde klinik iyileşme görüldü ($p < 0,05$).

rtPA uygulanan hastaların 36 saat sonraki değerlendirilmelerinde Fisher sınıflamasına göre 43 (%68,3) hastada kanama olmadığı, 3 (%4,8) hastada tip 1 peteşiyal hemoraji, 2 (%3,2) hastada tip 2 peteşiyal hemoraji ve 2 (%3,2) hastada tip 2 hematoma olduğu tespit edildi . Hastaların hiçbirinde gastrointestinal kanama ve anjiyoödem gelişmedi.

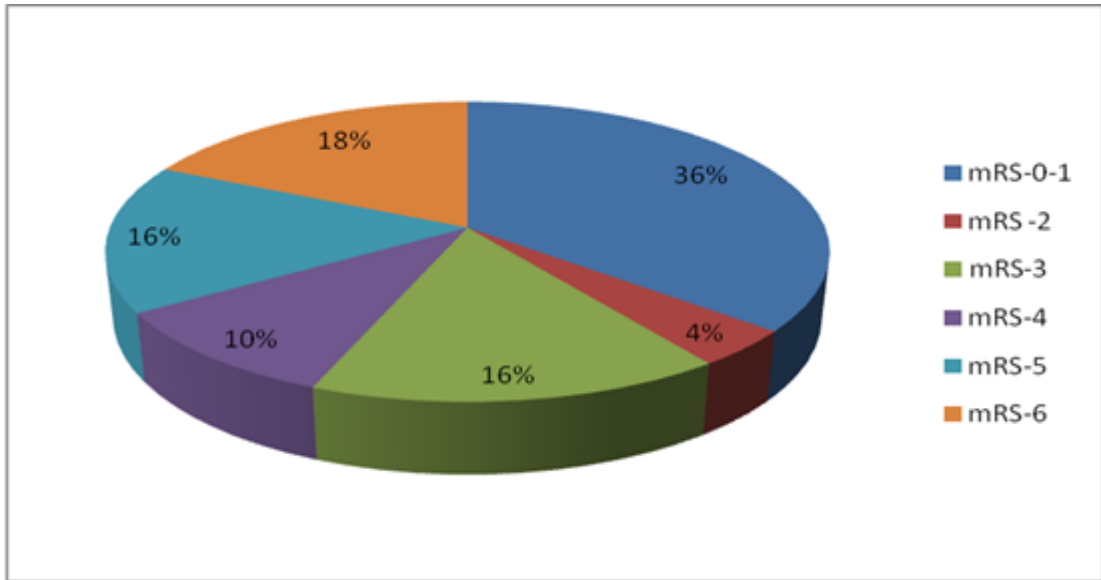
rtPA ve girişim uygulanan hastaların risk faktörleri değerlendirildiğinde, 18 hastada DM, 33 hastada HT, 27 hastada HL, 16 hastada AF saptandı. Yine bu hastaların 31 tanesi sigara, 5 tanesinin alkol kullandığı saptandı (Şekil 4.5). Atrial fibrilasyonu olan hastaların sadece 3 tanesi düzenli kumadin kullanıyordu, fakat INR değerleri terapötik düzeyin altında idi. 11 hastada daha önce inme öyküsü mevcuttu.

Hastaların ortalama diastolik kan basınçları $79,2 \pm 8,2$, sistolik kan basınçları $134,2 \pm 19,4$ idi. 4 hastaya antihipertansif tedavi başlandı. Ortalama kan glikoz düzeyleri $150,08 \pm 60,4$ olarak tespit edildi ve 20 hastaya tedavi verildi.



Şekil 4.5. rtPA verilen hastaların ek hastalık ve risk faktörleri

rtPA verilen 50 hastanın takiplerinde 3 ay sonraki mRS ortalaması 3.1 ± 2.1 idi. Yaş arttıkça 3 ay sonraki mRS değerlerinde rtPA verilen hastalarda artma olduğu halde bu istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). 18 hastanın (%36) mRS değeri 0-1 idi, 5 hastada tam iyileşme, 13 hastada ise yetersizliklerinde azalma saptandı. 2 hastada hafif yetersizlik, 8 hastada da orta derecede yetersizlik saptandı. 13 hastada ağır yetersizlik mevcuttu ve 9 hasta ise 3.ay takiplerine gelmemişti. Telefonla yakınlarına ulaşılan hastaların hayatlarını kaybettiği saptandı (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. rtPA verilen hastaların 3 aylık mRS değerleri

Yine rt-PA verilen hastaların 3 ay sonraki NIHSS değerleri ise 5.8 ± 4.7 olarak saptandı istatikselsel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). 50 hastanın 5 tanesinde NIHSS 10'nun üzerinde idi. Mortalite açısından hastalar değerlendirildiğinde, rtPA uygulandıktan sonra hayatını kaybeden 12 hastanın, yalnızca 3 tanesinin yatışı sırasında ek patolojilerden dolayı hayatını kaybettiği, geriye kalan 9 hastanın 6 tanesi yakınlarından ve telefonla alınan bilgilere göre hayatlarını kaybettiği tespit edildi. Üç hastanın ise bilgilerine ulaşılamadı. Hastane içi mortaliteleri göz önüne alındığında, 3 (%5) hasta kaybedilmişti. İskemik inme fakat tedavi almayan grupta ise 20 (% 7.3) hasta hastane içinde kaybedildi. Mortalite oranları ile hastaların geliş şekilleri açısından istatikselsel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). Yine yaş ile mortalite oranı karşılaştırıldığında, özellikle 70 yaş üstünde mortalite artmıştı, fakat aralarında istatikselsel olarak anlam yoktu ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Akut inmenin %80-85'ini oluşturan iskemik inmelerin en sık üç nedeni, aterotromboz, embolizm ve hipoperfüzyondur. İskemik inmenin diğer nedenlerinden bazıları vaskülit, arteryel diseksiyon ve venöz trombozdur. Kardiyembolik inmelerin yaklaşık yarısında neden atriyal fibrilasyondur (151). Yıllık inme insidansı 55-64 yaşlarında 1.3-3.6 / 1.000, 65-74 yaşlarında 4.9-8.9 / 1.000, 75 yaş üzerinde 13.5-17.9/1.000'dir. Yaş inme için önemli bir risk faktörüdür. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'inin 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (152). İskemik inmelerde ortalama yaş 60 ± 12 ' dir. Yoneda ve ark. (153) çalışmalarında yaş ortalamasını 70 ± 11 olarak, Reganon ve ark. (154) 65.3 ± 8.2 , Williams ve ark. (155) 64 ± 3 , Hakbilir ve ark. 63.5 ± 13.6 (156) ve Gürger ve ark. (157) 68.6 ± 14.6 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer sonuçlar elde edildi. Kadınlarda 72.2 ± 12.55 (31-97), erkeklerde 65.37 ± 12.70 (18-89) olarak bulundu.

Ülkemizde (156,158) yapılan birçok çalışmada ve bizim çalışmamızda da tüm yaş gruplarında akut inmenin erkeklerde daha sık görüldüğü bulunmuştur. Fakat Ege (159) ve Lausanne İnme (160) çalışmalarında özellikle 40 yaş altı ve 75 yaş üstü inmenin kadın hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da özellikle 70 yaş üstü kadınlarda bu oran fazla bulunmuştur. Erken yaşlarda bayanlarda inme sıklığının yüksek bulunması; Lausanne çalışmasında erken yaşta oral kontraseptif kullanımına bağlansa da, Ege inme çalışmasında oral kontraseptif kullanımının bu oranda yüksek olmaması nedeniyle altta yatan etyolojik faktör için başka nedenlerin araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (159). Demir ve arkadaşlarının genç inmeler üzerine yaptığı çalışmada da kadınlarda inme oranlarında bir fazlalık dikkati çekmektedir. Bu durumu hastaların gebelik ve doğum sonrası hematolojik bozuklukların artmasına bağlamışlardır (161). Bizim çalışmamızda ise, 40 yaş altı kadınlarda inme sıklığında artış görülmedi. Fakat 75 yaş üstü kadınlarda inme sıklığında belirgin olarak artış mevcuttu.

Çalışmamızda iskemik inme geçiren hastalardan erkeklerin kadınlara göre daha fazla sayıda olduğu görülmektedir. Bu oran Lloyd-jones ve ark. (162), Rey ve ark. (163), Cesaroni ve ark. (164), Bousser ve ark. benzer şekilde saptamışlardır. Bunun yanında Giralt ve ark.(165) yaptığı 673.935 kişilik meta-analizde kadınların

daha fazla iskemik inme geçirdiği saptandı. Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar alınması nedeniyle cinsiyetin iskemik inme için risk faktörü oluşturmadığı görülmektedir. Erkeklerde görülmesi daha çok sigara, hiperlipidemi, beslenme alışkanlıkları, DM ve ateroskleroza erkeklerin daha yatkın olması olarak düşünüldü. Bunun yanında kadınlar erkeklere göre daha geç yaşta inme geçirmektedir.

Son yıllarda inme ünitelerinin açılmasıyla erken tanı ve tedavi önem kazanmakta iken inme hastalarının acil servise ulaşımında hastane öncesi sağlık sistemini fazla kullanmadığı görülmektedir. Laurent ve ark.(166) ilk semptomların çıkmasıyla birlikte hastaların %35'inin hastane öncesi sağlık sistemine ulaştığını belirledi. Semptomların çıkmasıyla hastane öncesi sağlık sistemine ulaşma oranı birçok ülkede ve çalışmada farklılık göstermektedir (167). Bizim çalışmamızda ise 112 ile AS'e gelen hasta oranı %57.04 olarak bulundu. Literatürdeki benzer çalışmalara göre bu oranın yüksek olması Eskişehir bölgesinde verilen hastane öncesi sağlık hizmetlerinin hızlı ve güvenilir olması yanında, merkezimizde uygulanan inme tedavisinin etkinliğinin artırılması için 112 ve diğer sağlık kuruluşları ile yapılan eğitimlerin rolünün olduğunu düşünmekteyiz.

İskemik inme hastalarının hastaneye başvurmalarına en sık motor belirtiler neden olmaktadır. Hong ES ve ark. (168) da motor belirtileri ve konuşma bozukluklarını ana başvuru sebebi olarak saptamışlardır. Hastaların motor fonksiyonlarının bozulmasının hastaneye erken başvuruda önem taşıdığı görülmektedir. Hastanemiz acil servisine başvuran ve iskemik inme tanısı alan hastaların ana semptomları kol ve bacakta güç kaybı olması, konuşma bozukluğu, bilinç değişikliği, anlamsız konuşma, nöbet ve senkop olarak tespit edildi. Yavaş gelişen ve hayatını sürdürmeyi zorlaştırmayan semptomlar çıktığında şikayetlerin geçmesi için beklenildiği ya da hastaneye gelişin ertelendiği düşünülmektedir. Nitekim çalışmamız sırasında hasta yakınlarına sorduğumuz 'hastanıza ilk ne yaptınız?' sorusuna aldığımız 'yüzünü soğuk su ile yıkadım, üzerine ıslak havlu attım, geçer diye bekledim, sarstım, kolonya ile yüzünü yıkadım, soğan koklattım, yakınımız işte idi gelmesini bekledik' şeklindeki cevaplarda düşüncelerimizi desteklemektedir. rtPA veya girişim yapılan 51 hasta yakını daha önce 'beyin felcini duydunuzmu?' sorumuza hayır cevabını vermişti ve rtPA verilme ile inme veya felcini duyup duymama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Bu hastaların çok az bir kısmı 112' yi aradığını veya en yakın sağlık kuruluşuna başvurduğunu belirtir.

rtPA (0,9 mg/kg vücut ağırlığı, maksimum doz 90 mg) ile fibrinolitik tedavi, inme başlangıcından sonraki ilk 3 saat içinde uygulandığında, akut iskemik inmeli hastalarda klinik sonuçlarda belirgin düzelme sağlar (169). Toplam 2,889 hastayı içeren, tüm rtPA çalışmalarına göre, bağımlılık ya da ölüm olgularının sayısında anlamlı azalma olmuştur (OR 0.83;%95 CI 0.73-0.94) (170). Bu bulgular hastaların semptomlarının başlangıcından itibaren ilk üç saat içerisinde acil serviste olmalarının önemini göstermektedir. Fakat ne yazık ki birçok hasta bu süre içerisinde acil serviste olamamaktadır. Literatürdeki çalışmalarda inme hastalarının ilk 3 saat içerisinde hastaneye başvurma oranı %21 ile %48 arasında değişmektedir (155, 171-174). İnme ve hastaneye başvuru arasında geçen süre açısından literatür incelendiğinde; Williams ve ark. (155) ABD'de yaptıkları çalışmada 67 inme hastasında hastaların %24' ünün (n=16) ilk 3 saatte, Lacy ve ark. (171) çalışmasında 553 inme hastasının %32'sinin ilk 1.5 saatte, %48'inin ilk 3 saat içinde, Jorgensen ve ark. (172)' nin Avustralya'da yaptıkları 1008 hastayı içeren çalışmalarında hastaların %21' inin (n=216) ilk 1 saat içinde, %52' sinin (n=529) ilk 4 saatte, Fogelholm ve ark. (173)' nin Danimarka' da yaptıkları bir diğer çalışmada 1197 inme hastasının %25'inin ilk 3.5 saatte, Azzimondi ve ark. (174)' nin İtalya'da yaptıkları 189 hastalık çalışmada hastaların %31'inin ilk 2 saat içinde başvurdukları görülmektedir. Korkmaz ve ark. (175) İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi AS'inde yapılan çalışmaya göre %44 hasta ilk üç saatte başvurumaktadırlar. %66 oranında hasta ise şikayetlerinin geçmesini beklemek, kimseye ulaşamama, şikayetleri anlamama, öncesinde başka bir hastaneye gitme teşebbüsü nedeniyle fibrinolitik şansı olan ilk saatlik dilimin dışında hastaneye başvurmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise semptom başlangıcından itibaren AS'e başvuran 419 hastanın %20.7'si (n=87) semptom başlangıcından itibaren 1 saat içinde, % 67.5'nin (n=283) 3 saat içinde, %77.08'i (n=323) 4.5 saatte ulaştıkları tespit edildi. rtPA ve girişim yapılan hastaların %33,3'ü (n=20) semptomlarının başlangıcından itibaren 0-1 saatte, % 58,3'ü (n=35) 1-3 saat, %8.4 (n=5) hasta ise 3-4.5 saat içinde başvurmuştu. Bu sonuçlarda literatürle benzer bulundu.

“Zaman beyindir” sloganıyla toplumun erken saatte hastaneye başvurması için yapılan bilgilendirmelere rağmen bu oran yetersiz kalmaktadır. Hastaneye erken başvuru fibrinolitik uygulama kararında belirleyici bir etken olsa da hastalara fibrinolitik verilememesinde diğer önemli etkenler, hafif semptomlar, hızlı kötüleşme, eşlik eden hastalıklar, yaş, acil servisteki yönetimde aksamalar ve belki büyük şehirlerde trafik sorunu olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda yalnız yaşamak, inme olayının evde yaşanmış olması, gece saatlerinde inme görülmesi ve özellikle referans hastanelerinin acil servislerine doğrudan başvurmak yerine sağlık merkezlerine yada aile hekimlerine başvurulması en önemli geç başvuru nedenleri olarak gösterilmiştir. Hastaların hastaneye semptomların başlamasından sonraki en kısa sürede başvurması konusu üzerinde toplumun daha fazla bilinçlendirilmesine ihtiyaç vardır. Bu nedenle, halkın inme semptomlarını tanımak için eğitilmesi ve insanların akut inme karşısındaki tavrının değiştirilmesi ile hastaların inme başlangıcından acil medikal hizmete ulaşmasındaki gecikmenin azaltılması sağlanabilir. Medikal hizmet nadir olarak hasta tarafından talep edilmekte, çoğunlukla başvuru aile üyelerinden gelmektedir. Bundan ötürü bilgilendirme ve eğitimsel girişimler, hem inme riski yüksek olan kişilere hem de onların yakınlarına verilmelidir.

Çalışmaların çoğundan ortaya çıkan, hastaların yalnızca %33-50’inin kendi semptomlarını inme olarak tanıdığıdır. İnmenin teorik olarak bilinmesi ile akut inme durumunda gösterilen reaksiyon arasında belirgin çelişki mevcuttur. Bazı çalışmalara göre inme konusunda daha bilgili olsalar dahi hastalar, hastaneye kural olarak daha erken ulaşmamaktadır. İnme konusundaki bilgilenme büyük oranda medya araçlarından (176-178), inme hakkında bilgi sahibi olan arkadaş ve aile üyelerinden olmakta, ancak nadiren pratisyen hekimler veya kitaplardan gelmektedir (179-183). Ulaşılan kaynaklar yaşa göre değişmektedir: yaşlılar bilgiyi daha sık olarak sağlık kampanyaları veya doktorlarından, gençler ise televizyondan edinmektedir (177-179). Bizim çalışmamızda hastaların büyük oranının inmeyi daha önceden duymadığı veya belirtilerini tanımadıklarını göstermiştir.

İnme olgularının tanınması ve hastaneye transferin hızlanması için eğitimin paramedikal sağlık görevlileri ve AS ekiplerini de kapsamaması gerekmektedir (184).

Paramedikal sağlık hizmetlilerinin eğitilmesi, inme bilincini, klinik ve iletişim becerilerini arttırarak hastane öncesi gecikmeyi azaltır (185).

İnme başlangıcından BBT'ye kadar geçen sürenin %16'sı hastane içinde kaybedilmektedir (186). Hastane içi gecikmenin nedenleri:

- İnmeyi acil bir hastalık olarak ele almamak,
- Hastane içi transport yetersizlikleri,
- Geç medikal değerlendirme,
- Görüntüleme gecikme,
- Fibrinoliz uygulama konusunda kararsızlık,

Bir meta analize göre rutin olarak uygulanması gereksiz gözükse bile (187), hastane içinde "inme kanalları" oluşturulması, inme bakım organizasyonunu kolaylaştıracaktır. Bu yöntem ile hastane kapısından servise, görüntülemeye, fibrinoliz başlamasına kadar ve gereğinde uygulanacak olan arteriyografiye kadar geçen süre azaltılabilir.

Acil sağlık hizmetleri dahilinde, bir inme birimindeki inme uzmanının haberdar edilmesi ve hastanın öncelikli olarak bu inme birimine transferini sağlayan bir inme kodunun hayata geçirilmesi, fibrinoliz ile tedavi edilen hasta sayısını artıran ve hastane öncesi gecikmeyi azaltan etkili bir yoldur (188,189). Bizim merkezimizde de sadece inme protokolü çerçevesinde 24 saat açık olan bir cep telefonu ile inme hastaları hakkında, 112 komuta kontrol merkezi ve çevredeki sağlık birimlerine destek sağlanmakta ve bu hastaların transferi hızlı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Stroke dergisinin mart 2013'te yayınlanan yeni iskemik inme kılavuzunda, hastanın acil servise başvurusunu takip eden 60 dakika içinde değerlendirmenin bitirilmesi ve fibrinolitik tedavinin başlanması, BBT'nin ise başvuru sonrası ilk 25 dakika içinde çekilmesi önerilmektedir. Bizim çalışmamızda da hastanın AS'e başvurusundan sonra BBT çekilmesine kadar geçen süre $23,3 \pm 6,4$ (10-60) dakika olarak tespit edildi. Uygun sürede gelen hastalar için nöroloji ekibinin aktive edilmesi ve sonrasında hastanın değerlendirilmesi arasındaki süre ortalama $17,6 \pm 10,1$ (4-70) dakika olarak tespit edildi. Hastaların semptom-kapı zamanı 60-240 dakika arasında ortalama 148.05 ± 41.4 dakika ve kapı-iğne zamanı 20-180 dakika arasında ortalama 66.35 ± 26.80 dakika idi. Merkezimizde kullanılan BT cihazının tek olması ve AS'e uzak olması bu süreyi uzatmaktadır. Buna rağmen kılavuzun önerdiği saat dilimleri

içerisinde görüntüleme yapılmaktadır. İnme servislerinin yeniden düzenlenmesi, gereksiz hastane içi taşımalarının önüne geçebilir. Beyin görüntüleme birimi, inme merkezi veya AS içi veya yakınında olacak şekilde yeniden yapılandırılmalı, inme hastalarına görüntülemeye öncelik verilmelidir. Nöroradyologlarla en kısa sürede iletişim sağlanmalıdır (132). Finlandiya’da yürütülen bir çalışmada, BT aletinin AS yakınına taşınması ve önceden haberlendirme sisteminin başlatılmasının hastane içi gecikmeyi belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir (138). Fibrinoliz BT odasında veya yakınında başlatılmalıdır. Ayrıca endovasküler tedavi uygulanabilecek bir arteriografi odası bulunmalıdır.

İnme için bilinen en sık risk faktörleri hipertansiyon, diyabet ve kolesterol yüksekliğidir (159,190). Çalışmamızda da inme hastalarında en sık risk faktörlerinin hipertansiyon (%55.0) ve diyabet (%30.0) olduğu görüldü. Bu risk faktörleri ülkemizdeki diğer birçok çalışmada da (157, 159,192) saptanmıştır. Bu bulgular aynı zamanda Asya ve Orta Doğu ülkeleriyle benzerdir (193,194). Kan basıncında artış, yüksek kolesterol düzeyi, karotis darlığı ve atriyal fibrilasyonun randomize klinik çalışmalarda iskemik inme ile nedensel ilişkisinin olduğu ve bunların tedavi edilmesi ile inme insidansında azalma olduğu kesin olarak gösterilmiştir (190,195). Sigara, DM, iskemik kalp hastalığı ve valvüler kalp hastalığı iskemik inme için muhtemel risk faktörleridir. Çünkü; epidemiyolojik vaka kontrol ve kohort çalışmalarında bu faktörlerin varlığı ile iskemik inme görülme sıklığı arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (190).

Fogelholm ve ark.(173) yaptıkları çalışmalarında inme nedeni ile referans hastanesine başvuran 363 hastanın, 272’sinin (%75) iskemik inme, 91’inin (%25) ise intraserebral kanama ya da SAK olduğunu saptamışlardır. Menon ve ark. (196) çalışmalarına dahil ettikleri 241 hastada 180’inin (%74.7) iskemik inme, 61’inin (%25.3) intrakraniyal kanama olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızdaki hastaların 273’ünde (%65.2) iskemik inme, 57’sinde (%13.6) intrakraniyal kanama, 67’sinde GİA (%15.9) ve geri kalan 22 hastada da (%5.3) tümör, epilepsi ve bunama gibi diğer nedenlerin var olduğu saptandı. Akut iskemik inmeli protokole uyan 50 hastaya (%18.3) rtPA, 10 hastaya ise (% 3.7) rtPA ve endovasküler girişim kombinasyonu uygulanmıştır.

Bugün için, akut iskemik inmede yararı kanıtlanmış tek tedavi rtPA ile ilk 3 saatte yapılan intravenöz fibrinolitik tedavidir. Sonuçları 1995 yılında açıklanan The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rtPA çalışması gösterdi ki, ilk 3 saatte fibrinolitik tedavi uygulandığında, 90 gün sonunda bağımsız yaşayan hastaların oranı tedavi uygulanmayanlara göre %30 daha fazla idi (77). Tedavi grubunda mutlak risk azalması %12 idi. Bir başka ifade ile ilk 3 saatte fibrinolitik tedavi uygulanan her 6-8 hastadan bir tanesi 3 ay sonunda yaşamını bağımsız olarak sürdürebiliyordu. Semptomatik intraserebral kanama oranı tedavi grubunda %6 idi. Erken dönemde mortalite oranı tedavi grubunda daha yüksek olmakla birlikte 3 ay sonunda gruplar arasında mortalite oranı farklı bulunmadı. Bu çalışma temel alınarak, ilaç 1996'da ilk kez Amerika'da, akut inmede kullanımı için FDA onayı alarak ruhsatlandırıldı. Avrupa ülkelerinde tedavi ile ilgili güvenlik kaygıları nedeniyle ilacın ruhsatlandırılması 2001 yılına uzarken ülkemizde ancak 2006'da akut inmede kullanımı onaylandı. ECASS 3 çalışmasına kadar tedavi sadece ilk 3 saatte uygulandığında etkili ve güvenli kabul ediliyordu. ECASS 3 çalışması, intravenöz fibrinolitik 3-4.5 saatler arasında uygulandığında da, yararı azalmakla beraber hala etkili ve güvenli olduğunu gösterdi (197). Bu çalışmada primer hedef 3 ay sonundaki tama yakın düzelme oranıydı. Bu tanım mRS skoru 0-1 olan hastalar için kullanıldı. Güvenlik hedefleri ise ölüm, semptomatik intrakraniyal kanama ve diğer ciddi yan etkilerdi. Çalışmaya 821 hasta alındı. Üç ay sonunda düzelme, tedavi edilenlerde plaseboya göre anlamlı oranda yüksekti (göreceli %52.4 ve %45.2, odds ratio 1.34; %95 CI, 1.02-1.76;p=0.04). Semptomatik intrakraniyal kanama tedavi grubunda daha fazla idi (göreceli %2.4 ve %0.2; p=0.008). Ölüm ve ciddi yan etkilerin oranı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. Ancak, yazarlar tedavinin 3-4.5 saat arasında da hala yararlı olmasının, uygulayıcıları zaman konusunda yavaşlatmaması gerektiğini, çünkü, tedavinin ne kadar erken uygulanırsa o kadar etkili olduğunu özellikle vurguladılar. Tedavi ilk 90 dakikada uygulandığında her 3 hastadan bir tanesi, ilk 3 saatte uygulandığında her 6 hastadan biri, 3-4.5 saatte uygulandığında ise 14 hastadan biri tedaviden yararlanmaktadır. Bu yüzden çok önemlidir. Safe Implementation of Thrombolysis (SITS) çalışmasında da, Safe Implementation of Thrombolysis- International Stroke Thrombolysis Registry (SITS-ISTR) kayıtlı ve ilk 3 saatte fibrinolitik uygulanan 11,865 hasta ile 3-

4.5 saatler arasında tedavi uygulanan 664 hasta karşılaştırıldığında, semptomatik intrakraniyal kanama ve 3 ay sonunda mortalite ve bağımsızlık oranlarının, iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı (198). Henüz kılavuzlara girmemekle birlikte, bu iki çalışmanın sonuçlarına dayanarak artık 3-4.5 saat arasında intravenöz fibrinolizin uygulanması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda rtPA verilen hastaların 3 ay sonraki değerlendirilmelerinde; rtPA verilen 50 hastanın 18 (%36) tanesinde mRS 0-1, 2 tanesinde 2, 8 tanesinde 3, 5 tanesinde 4, 8 tanesinde de 5 idi. Semptomlarının başlamasından 120 dakika sonra rtPA verilen hastalardan 10 tanesinin 4'ünde (%40), 3 ay sonraki mRS değeri 0-1 olarak bulundu. 180 dakika sonrasında ise 17 hastanın 4 tanesinde (%23.5) mRS değeri 1 olarak tespit edildi. Bu da bize intravenöz fibrinoliz uygulamasının ne kadar çabuk uygulanırsa sonucun daha iyi olacağını göstermiştir.

Hastane içi mortaliteleri göz önüne alındığında, 3 (%5) hasta kaybedilmişti. İskemik inmeli fakat tedavi almayan grupta ise 20 (% 7.3) hasta hastane içinde kaybedildi. Yine yaş ile mortalite oranı karşılaştırıldığında, özellikle 70 yaş üstünde mortalite artmıştı ve çalışmamızda elde ettiğimiz bu veriler literatüre benzerdi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastalar inme başlangıcı ile acil servise geliş zamanları arasında geçen süre açısından değerlendirildiklerinde, sonuçlarımız literatürdeki diğer çalışmaların büyük bir çoğunluğu ile paralellik göstermektedir. Gecikme nedenlerini araştırdığımızda, inme konusunda hasta yakınlarının olduğu kadar sağlık çalışanlarında yeterli düzeyde bilgilerinin olmadığını görmekteyiz. Başka bir hastaneye başvurmak ve yalnız yaşamak gibi nedenler literatür sonuçlarına benzer şekilde iken ulaşım sorunu ülkemize özgü bir neden olarak görülmektedir. Özellikle Eskişehir bölgemizde temel sağlık hizmetlerinin iyi olmasına rağmen halkımızın yeterli düzeyde bu hizmetlerden yararlanamadığını düşünmekteyiz.

Sağlık çalışanları, akut iskemik inme hastasına intravenöz fibrinolitik tedavi yapmak için elinden gelen çabayı göstermek zorundadır; çünkü şu anda bu hastaların başka seçeneği yoktur. Donanımlı merkezlerde çalışan deneyimli uzmanlar tarafından intraarteriyel fibrinolitik, intravenöz ve intraarteriyel fibrinolitik kombinasyonu, mekanik trombektomi gibi girişimler yapılabilir. İntravenöz fibrinolitik tedavi; 24 saat nöroloji uzmanı bulunan, beyin tomografisi ve laboratuvarı çalışan, yataklı servisi olan ve yoğun bakım koşullarının sağlanabildiği merkezlerde yapılabilir. Bunlar minimum koşullardır. Hastane içi planlamaların yapılması, inme ünitelerinin açılması, acil servis hekimleriyle işbirliği, inme ekiplerinin kurulması, ideal organizasyonlardır; ancak, minimum koşulların sağlandığı merkezlerde de, yakın gözlemin sağlandığı bir ya da birkaç servis yatağının bu tedavi için ayrılması başlangıçta yeterlidir. Merkezimizde de bu süreç böyle başlamış ve 2013 yılında inme ünitesi açılmıştır. 2006 yılından günümüze kadar 250'nin üzerinde hastaya fibrinolitik tedavi verilmiştir. Tedavinin zor ve teknik bir eğitimi yoktur. Baştan sona birkaç kez fibrinolitik sürecini izlemek, öğrenmek için yeterlidir.

Bu tedaviyi uygulamak için belki de en önemli koşul, sorumluluk bilincidir. Nöroloji bölümümüzce başlatılan bu süreçte, Eskişehir ve çevresindeki sağlık birimlerine bu konuda düzenli olarak eğitim verilmiştir. Bu eğitimlerin karşılığı olarak yaklaşık 1 yıllık sürede merkezimizce 50 hastamıza rtPA ve 10 hastamızda intraarteriyel fibrinolitik, intravenöz ve intraarteriyel fibrinolitik kombinasyonu, mekanik trombektomi yapılmıştır. Böylece hastalarımıza karşı olan

sorumluluğumuzu en iyi şekilde yerine getirebildiğimizi düşünüyoruz. En iyi merkezlerde bile %5-10 arasında uygulanan bu tedavilerin merkezimizde %18-20'lere varan oranlarda uygulamış olmamızın bunun bir göstergesi olduğunu kabul ediyoruz. Teknolojinin hızla ilerlediği dünyamızda, minimum olanaklara sahip olduğu halde rtPA tedavisi yapmayan hekimlerin, sayıları giderek artan “üç saat içinde gelmek gerekiyormuş” diyen hasta yakınlarına neden ilacı vermediklerini çok iyi anlatmaları ve hatta hasta ya da yakınından tedavi edilmemeyi kabul ettiğine ve durumu anladığına dair onam formu almaları gerekecektir. İntravenöz fibrinolitik tedavi yapmamanın getireceği zorluklar, yakın gelecekte tedavinin kendi zorluklardan daha fazla olacaktır.

Bu çalışmamızın, Türk Nöroloji Derneğinin Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubunun ülkemizde intravenöz rtPA kullanımının yaygınlığını, etkinlik ve güvenlik kriterlerine uygunluğunu test etmek amacı ile başlattığı çalışmaya katkısının olmasını diliyorum.

KAYNAKLAR

1. Ropper AH, Brown RH. Serebrovasküler hastalıklar. Çoban O, Bebek N [Çeviri editörleri]. 8. baskı, Ankara: Güneş Kitapevi; 2006.
2. Kumral E, Balkır K. İnme epidemiyolojisi. Balkan S, editör. Serebrovasküler hastalıklar. 1. baskı, Ankara: Güneş Kitapevi; 2002. s. 38-40.
3. Sacco PL. Vascular diseases. Merrit, Rowland LP, editors. Merrit's neurology. 10th ed. Hagerstown: Williams&Wilkins; 2000. p. 177-85.
4. Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. Ann Emerg Med 2001;37:202-16.
5. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006;367:1747
6. Onat A., Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On Yıllık TEKHARF Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı. Türk Kardiyol Dern Arş 2001 ;29:8-19
7. Know the Facts, Get the Stats: Our Guide to Heart Disease, Stroke and Risks. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002. Publication No. 55-0576 2002-04.
8. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update. Dallas, Tex: American Heart Association.
9. John Perl II, MD and Stephen D. Samples, MD. Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. Techniques in Vascular and Interventional Radiology, Vol 4, No 2 (June), 2001.
10. Phillip AS, Caroline AT. İnme transient ischemic attack, and other central focal conditions. Judith ET, Gabor DK, Stapczynski JS (editors). Emergency Medicine : a comprehensive study guide. 6th ed, North Caroline: McGraw-Hill, 2006:1382-1390.
11. Oğul E. Beyin damar hastalıkları. Oğul E (editör). Klinik Nöroloji. 1. baskı, İstanbul: Nobel&Güneş Tıp Kitabevleri, 2002: 1-2.
12. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg 54:773-782, 1981.

13. Zivin JA, Grotta JC: Animal stroke models. They are relevant to human disease. *Stroke* 21:981-983, 1990.
14. 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 Dec 14;333(24):1581-7.
15. Dr.Göksel Bakaç. Akut İskemik İnmede İntravenöz Fibrinolitik Tedavi ve İnme.
16. Morgenstern LB, Bartholomew LK, Grotta JC, et al. Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2198–2202.
17. Birbeck GL, Zingmond DS, Cui X, Vickrey BG. Multispecialty stroke services in California hospitals are associated with reduced mortality. *Neurology.* 2006; 66: 1527–1532.
18. Demirci I, Tuncay Delibaşı, İsmail Kaan Kayahan, Eser Başak Sevgi Demirci. Akut iskemik serebrovasküler olayda reperfüzyon hasarı engellenebilir mi? Moleküler mekanizmalara yönelik yeni gelişmeler. *Kayahan,Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004;2 (3) 53-56.
19. Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). *Principles of Neurology. Cerebrovascular Disease* 6th. Edition pp:777-873, McGraw Hill Co, USA, 1997 .
20. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, et al. Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke.* 1990;21:637–676.
21. Ertan, C. (2009). Geçici İskemik Atak. S. Satar ve Ö. Güneysel (Ed.). *Acilde Nöroloji* (s. 185). Adana: Nobel Kitabevi.
22. Xia F, Yin H, Borlongan CV, Chao J, Chao L. Adrenomedullin gene delivery protects against cerebral ischemic injury by promoting astrocyte migration and survival. *Hum Gene Ther.* 2004 Dec;15(12):1243-54.Mary Ann Licbert Links.
23. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328.

24. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın No: 72, İzmir,1993; 1-179.
25. Bernstein EF, Cooper ES et al. Classification of cerebrovascular diseases III. Special report from the national institute of neurological disorders and stroke. Stroke 1990; 21; 637.
26. Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. 3rd ed., Baltimore: Williams&Wilkins, 1992: 149-152, 853-854.
27. Hansen JT, Lambert DR. Netter's Clinical Anatomy, 1st ed. MediMedia, USA, 2005.
28. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology. 11. Edition. Cerebral Blood Flow, Cerebrospinal Fluid, and Brain Metabolism Sy 761-763.
29. Feuerstein GZ, Wang X. New opportunities for stroke prevention and therapeutics: A hope from anti-inflammatory drugs? In: Feuerstein GZ, ed. Inflammation and Stroke. Basel: Birkhauser-Verlag, 2001:3–10.
30. Paulson OB: Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. Eur Neuropsychopharmacol 12:495, 2002.
31. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischemic stroke: An integrated view. Trends Neurosci 1999;22:391–397.
32. Juvela S, Kase CS. Advances in intracerebral hemorrhage management. Stroke 2006;37:301–304.
33. Broderick J, Connolly S, Feldman E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 Update. Stroke 2007;38:2001–2023.
34. Badjatia N, Rosand J. Intracerebral hemorrhage. Neurologist 2005;11(6):311–324.
35. Kumral E, Balkır K. İnme Epidemiyolojisi. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2002; 4: 38-46.
36. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. Stroke. 1996;27:373–380.

37. Smith WS, Hauser SL, Easton JD. Cerebrovascular diseases In: Braunwald E, Hauser S, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL (eds). Harrison's principles of internal medicine (15th ed). New York, McGraw-Hill, 2001.
38. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and lowdensity lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002; 347:1557–1565.
39. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, et al. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ.* 1993; 307: 289–292.
40. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet.* 1996; 347: 1503–1506.
41. Gilroy J. Cerebrovascular disease. *Basic Neurology.* pp:225-277, 3rd Edition, Mc Graw Hill Co, USA, 2000.
42. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2001;14:116–125.
43. Biller J, Love BB. *Vascular Disease of the Nervous System.* Ed: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, *Neurology in Clinical Practice.* 3rd Edition. Pp1125-1166, Butterwordt- Heinemann, USA, 2000.
44. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-234.
45. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324: 473-476.
46. Barr CS, Rhodes P, Struthers AD. C-Type natriuretic peptide. *Peptides.* 1996;17: 1243-1251.
47. Tokgözoğlu L. *Aterosklerozun Genetiği.* Ed: Kumral E, İnce B. *Ateroskleroz ve Serebrovaskuler Hastalıklar.* pp:14-26, ARGOS A.S, İstanbul, Türkiye, 2003.
48. Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA et al. Bioactivity and metabolism of C-Type natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol metab* 1994; 78: 428435.
49. Kumral K, Kumral E: *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları.* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, 4-446.

50. Kumral E, Kumral K: İnme Risk Faktorleri. Nöropsikiyatri Arşivi 1985; 28:55-58.
51. Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Lempert TE, Dowd CF, et al. Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique, and current status. *Radiology*. 2000;217:26–41.
52. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett, HJ. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Engl J Med*. 2000;342:1693–1700.
53. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke*. 1999;30:2307–2312.
54. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1–253.
55. Çoban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Ed: Oge AE, Nöroloji İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, pp:193-197, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2004.
56. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003;34:1586–1592.
57. Demirtaş E. Beyin damarlarında ateroskleroz sürecinin patolojisi. Ed: Kumral E, İnce B, Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. pp:30-39, ARGOS A.S., İstanbul, Türkiye, 2003.
58. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1996;143:860–869.
59. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke*. 2003;34:632–636.
60. Yılmaz N, Yılmaz M, Pence S, Özaslan J, Koçoğlu H, Yılmaz G. Determination of serum B12 vitamin and folic acid levels in patient with stroke. *Acta Medica*. 2001;44:37–39.

61. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *Eur J Neurol*. 2000;7:595–606.
62. Gillum LA, Mamidupidi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives, a metaanalysis. *JAMA*. 2000;284:72–78.
63. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. *Stroke*. 1998;29:23–28.
64. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168:861–866.
65. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, 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: 1583-1633.
66. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, et al. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke*. 2001; 32:1793–1799.
67. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent. 2007: 33.
68. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth WT Jr, et al. Use of lowdose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 pt 1): 596–603.
69. Cerebral Embolism Study Group .Immediate anticoagulation of embolic stroke: a randomized trial. *Stroke* 14: 668-669 , 1990.
70. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115–126.
71. J.P.Mohr, Dennis W.Choi, James C.Grotta, Bryce Weir, Philip A.Wolf. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 4th. Edition. Chapter 36.

72. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59:862–867.
73. Albanese MA, Clarke WR, Adams HP Jr, Woolson RF. Ensuring reliability of outcome measures in multicenter clinical trials of treatments for acute ischemic stroke: the program developed for the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Stroke*. 1994;25:1746–1751.
74. Fryback DG, Thornbury JR: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991:88-94.
75. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach J, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
76. Hand P, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS: MR brain imaging in patients with acute stroke - feasibility and patient-related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
77. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *New Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
78. Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP* 2003;74:77-81.
79. Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
80. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby ML, Butmann JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour LL, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.
81. Wardlaw J, Mielke O: Early signs of brain infarction at CT: Observer reliability and Outcome after thrombolytic treatment – systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.

82. Wardlaw JM, West TM, Sandercock PAG, Lewis SC, Mielke O, International Stroke Trials Collaborative Group: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:452-458.
83. Von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998;51 (Suppl 3):S50-S52.
84. Wardlaw JM, Farrall AJ, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing detection of early CT signs of cerebral ischaemia: an internet-based, international, multiobserver study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.
85. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM: 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;355:1670-1674.
86. Von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR AmJNeuroradiol* 1994;15:9-15.
87. Dzialowski I, Weber J, Klotz E, Görlicke S, Dörfler A, Forsting M, von Kummer R: CT monitoring of ischemic brain tissue water content during middle cerebral artery occlusion and reperfusion. *Radiology* 2007;243:720-726.
88. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KMA: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
89. Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:104-108.
90. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Schaefer PW, Furie KL, Chang YC, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: "Footprints" of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.

91. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Röther J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-519.
92. Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, Meder JF: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-1787.
93. Wardlaw JM, Keir SK, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.
94. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, Dennis MS: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.
95. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-3164.
96. Kane I, Sandercock PAG, Wardlaw JM: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:485-490.
97. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prolyse for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 1999;282:2003-2011.
98. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW: Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke* 2008;39:379-383.

99. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Degado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion. An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
100. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.
101. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern GM: Prognostic relevance of ultraearly doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-840.
102. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, Mitchell JR, Frayne M, Buchan AM, Demchuk AM: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.
103. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
104. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
105. Carpenter TK, Armitage PA, Bastin ME, Wardlaw JM: DSC Perfusion MRI-Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;56:1342-1349.
106. Rivers C, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter T, Cvorov V, Hand PJ, Dennis MS: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke* 2006;37:98-104.
107. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar JM, Silva Y, Serena J, Castillo J: The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.

108. Kent DM, Hill MD, Ruthazer R, Coutts SB, Demchuk AM, Dzialowski Wunderlich O, von Kummer R: "Clinical-CT mismatch" and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.
109. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.
110. Fiehler J, Albers GW, J.M. B, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell PM, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J, MR STROKE Group: Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging before thromboLysis (BRASIL). Pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
111. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
112. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
113. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJK, Wartolowska K, Berry E, NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group: Non-invasive imaging compared with intraarterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
114. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
115. Flossmann E, Rothwell PM: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
116. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
117. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-

- enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:857-862.
118. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897-2902.
 119. Droste DW, Jurgens R, Nabavi DG, Schuierer G, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
 120. Droste DW, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein EB: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-923.
 121. Droste DW, Nabavi DG, Kemeny V, Schulte-Altendorneburg G, Ritter MA, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast enhanced transcranial colourcoded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:198-199.
 122. Ringelstein EB, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
 123. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
 124. Markus HS, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
 125. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.
 126. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M: Consensus on microembolus detection by

- TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725-729.
127. Markus HS, MacKinnon A: Asymptomatic embolisation, detected by Doppler ultrasound, predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
 128. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection; the CARESS Trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
 129. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P: Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
 130. Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.
 131. Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.
 132. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.
 133. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:422-427.
 134. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34:71-76.
 135. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The Brain Attack Study. *Stroke* 2006;37:769-775.

136. Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, Matchar DB: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
137. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD: VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
138. Lindsberg PJ, Häppölä O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.
139. Schwamm LH, Rosenthal ES, Hirshberg A, Schaefer PW, Little EA, Kvedar JC, Petkovska I, Koroshetz WJ, Levine SR: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.
140. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.
141. Sarıbaş O, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Akut İskemik İnmelelerde Tedavi Yaklaşımları. In: Balkan S (edt). *Serebrovasküler Hastalıklar Güneş Kitapevi*, Antalya, 2005: 289-311.
142. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19.435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*, 1997;349:1569.
143. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: Randomized placebo control trial of early aspirin use in 200.000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*, 1997;349:668.
144. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-1) Group. Randomized control trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of ischemic stroke. *Lancet*, 1995;346:1509.
145. Cerebral Embolism TASK Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol*, 1986;43:7.
146. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Eng J Med*, 1995;333:1588.

147. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19.435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*, 1997;349:1569.
148. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Akut Dönemde Antikoagülan Tedavi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004:165-171.
149. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Trombolitik Tedavi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004:173-190.
150. Weinberger J. Stroke. 2nd, Pennsylvania; Handbooks in Health Care Co., 2002.
151. Alberts MJ. Diagnosis and treatment of ischemic stroke. *Am J Med* 1999;106:211–21.3
152. Oğuzhan Ç. Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. İn: Ö g e AE, editör. Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s. 193-4.
153. Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, Toyota A, Gotoh J, Watanabe M, et al. Hospital cost of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Japanese stroke centers. *Health Policy* 2005;73:202-11.
154. Reganon E, Vila V, Martínez-Sales V, Vaya A, Lago A, Alonso P, et al. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke. *Thromb Res* 2003;112:217-21.
155. Williams LS, Bruno A, Rouch D, Marriott DJ. Stroke patients' knowledge of stroke. Influence on time to presentation. *Stroke* 1997;28:912-5.
156. Hakbilir O, Çete Y, Göksu E, Akyol C, Kılıçaslan İ. İnme Popülasyonun Demografik Özellikleri ve Geç Acil Servis Başvurularının Yeni Tedavi Yaklaşımları Üzerine Etkisi. *Turk J Emerg Med* 2006;6(3):132-138.
157. Gürger M, Bozdemir MN, Yıldız M, Gürger M, Özden M, Bozgey Z, Dağlı MN. Acil Servise İskemik İnme Nedeniyle Başvuran Hastalarda Hastane İçi Mortalitenin Belirlenmesinde Kardiyak Belirteçlerin Rolü. *Turk J Emerg Med* 2008;8(2):59-66.
158. Keskin Ö, Kalemoglu M, Deniz T. Akut İnmeli Olgularda Acil Müdahaleyi Etkileyen Faktörlerin İrdelenmesi. *Turk J Emerg Med* 2004; 4(4):160-64. *Turk J Emerg Med* 2004; 4(4):160-64.

159. Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: A Hospital Based Study in The Aegean Region, İzmir, Turkey. *Cerebrovasc Dis* 1998;8: 278-88.
160. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, for the Laussane Stroke Registry: Analysis of 1000 Consecutive Patients With First Stroke. *Stroke* 1988;19: 1083-92.
161. Demir CF, Berilgen MS, Bulut S, Aydın Ülger M, Özel S. Yukarı Fırat Bölümünde Genç İskemik İnme Olguları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27:791-796.
162. Centers for Disease Control. Annual smoking-attributable mortality years of potential life lost, and productivity losses – United States, 1997–2001.
163. Rey V, Faouzi M, Huchmand-Zadeh M, Michel P. Stroke initial severity and outcome relative to insurance status in a universal health care system in Switzerland. *Eur J Neurol*. 2011;18:1094-7.
164. Cesaroni G, Agabiti N, Forastiere F, Perucci CA. Socioeconomic differences in stroke incidence and prognosis under a universal healthcare system. *Stroke*. 2009;40:2812-9.
165. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, Ortega L, Maisterra O, Perea-Gainza M, Delgado P, Rosell A, Montaner J. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2011.
166. Laurent D, Patrice A, Norbert N, J, Paul T, Factors Influencing Early Admission in a French Stroke Unit. *Stroke*. 2002; 33: 153-159.
167. Adams HPJr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, et all. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007;38:1645.
168. Hong ES, Kim SH, Kim WY, Ahn R, Hong JS.. Factors associated with prehospital delay in acute stroke in Ulsan, Korea. *Emerg Med J*. 2011 ;41:59-63.
169. Kidwell C, Chalela J, Saver JL, et all. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1923-1830.
170. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD000213.

171. Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology (S.T.R.O.K.E.). *Stroke* 2001;32:63-9.
172. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Factors delaying hospital admission in acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1996;47:383-7.
173. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Ilmavirta M. Factors delaying hospital admission after acute stroke. *Stroke* 1996;27:398-400.
174. Azzimondi G, Bassein L, Fiorani L, Nonino F, Montaguti U, Celin D, et al. Variables Associated With Hospital Arrival Time After Stroke: Effect Of Delay On The Clinical Efficiency Of Early Treatment. *Stroke* 1997;28:537-42.
175. Korkmaz T, Ersoy G, Kutluk K, Erbil B, KarbekAkarca F, Sönmez N, Demir ÖF. An Evaluation of Pre-Admission Factors Affecting the Admission Time of Patients with Stroke Symptoms. *Turk J Emerg Med* 2010;10:106-111.
176. Schneider AT, Pancioli AM, Khoury JC, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick JP: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-346.
177. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle HP: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-184.
178. Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Rossnagel K, Jungehülsing GJ, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich SN: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-950.
179. Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors-a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-140.
180. Evci ED, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
181. Sug Yoon S, Heller R, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald P: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.

182. Pandian JD, Jaison A, Deepak SS, Kalra G, Shamsheer S, Lincoln DJ, Abraham G: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest India. *Stroke* 2005;36:644-648.
183. DuBard CA, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S Hispanics. *Am J Prev Med* 2006;30:189-196.
184. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
185. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
186. Ferro JM, Melo TP, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto AN: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
187. Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.
188. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo MD, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta JL: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
189. de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Davalos A: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008;[Epub ahead of print].
190. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G, et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507.
191. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy RE. A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005; 14:408–12.
192. Yalçın E, Yalçın M, Çelik Y, Ekuklu G. Risk Factors For Recurrent Ischemic Stroke in Turkey. *Trakya Univ. Tip Fak Derg* 2008;25(2):117-123.

193. Wang CC: Epidemiology of Cerebrovascular Disease Urban Community of Beijing, Peoples Republic of China. *Neuroepidemiology* 1983;2: 121-134.
194. Suzuki K, Kutsuzava T, Takita K et al. Clinicoepidemiologic Study of Stroke in Akita, Japan. *Stroke* 1987;18:402-06.
195. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke what is their potential? *Stroke* 2006;37:2181–8.
196. Menon SC, Pandey DK, Morgenstern LB. Critical factors determining access to acute stroke care. *Neurology* 1998;51:427-32.
197. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359:1317–1329.
198. Wahlgren N, Ahmed N, Da'valos A, et al.; SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITSISTR): an observational study. *Lancet.* 2008; 372: 1303–1309.

