



**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK
TEDAVİ**

**2007-2018 YILLARI ARASINDA TEDAVİ ALAN OLGULARIN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ramazan AKPINAR

TRABZON - 2019



**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK
TEDAVİ**

**2007-2018 YILLARI ARASINDA TEDAVİ ALAN OLGULARIN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ramazan AKPINAR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU

TRABZON - 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, tez çalışmamda değerli katkılarını gördüğüm değerli hocam Sayın Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU'na teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mehmet ÖZMENOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Sibel K. VELİOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Cavit BOZ'a, Sayın Doç. Dr. Vildan A.ÇAKMAK'a, Sayın Doç. Dr. Sibel GAZİOĞLU'na teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan zor zamanlarımı kolaylaştıran başta çok değerli eşim olmak üzere tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ramazan AKPINAR

ÖZET

AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ

2007-2018 YILLARI ARASINDA TEDAVİ ALAN OLGULARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Amaç; çalışmamızda akut iskemik inmeli hastalarda intravenöz tedavi sonrası trombolitik tedavinin etkinliğini, yan etkilerini ve klinik skalalar kullanılarak kısa dönem ve uzun dönem etkinlik sonuçlarını hastane kayıtlarına dayanarak retrospektif olarak incelemektir. Akut iskemik inme tedavisi için onaylanmış en etkili tedavi yöntemlerinden biri olan intravenöz trombolitik tedavinin tarafımızca elde edilen sonuçlarla dünyada bu konuda yapılan diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak tedavinin etkinliğinin, yan etkilerinin analiz edilmesi planlanmıştır.

Materyal ve metod; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde Nisan 2007 ve Aralık 2018 tarihleri arasında nöroloji hekimleri tarafından akut iskemik inme nedeniyle değerlendirilen ve sadece intravenöz trombolitik tedavi uygulanan 396 hasta hastane kayıtlarına dayanarak retrospektif olarak incelendi. Tedavi açısından uygun bulunan hastalara gerekli onam belgesi alındıktan sonra, 2012 yılına kadar semptomların başlangıcından sonra ilk 3 saat içerisinde ve 2012 yılında ilaç endikasyonu 4,5 saate çıkarıldıktan sonra ilk 4,5 saat içerisinde, 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) intravenöz alteplaz tedavisi uygulandığı görüldü. Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (NIHSS) ve modifiye Rankin Skalası (mRS) ölçekleri ile tedavinin etkinliği ve trombolitik tedavi sonrası gelişen intrakraniyal kanama ve yan etkiler ile tedavinin güvenilirliği değerlendirildi. Ayrıca hastaların demografik özellikleri, inme risk faktörleri, başvuru klinik durumu, erken infarkt varlığı ve tedavinin başlama süresi ile tedavinin etkinliği ve güvenilirliği arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular; Yaş ortalaması $70,6 \pm 13,0$, 219'u kadın ve 177'si erkek toplam 396 hastaya trombolitik tedavi uygulandığı görüldü. 80 yaş ve üzerinde kadınların sayısı (66 hasta, %30,1) erkeklerden (31 hasta, %17,5) daha fazlaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). Olguların 307'sinde (%77,5) hipertansiyon, 89'unda (%22,5) diyabetes mellitus, 108'inde (%27,3) hiperlipidemi, 127'sinde (%32,1) atrial fibrilasyon ve 76'sında (%19,2) bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) erken

infarkt bulguları saptandı. Tedavi öncesi ortalama NIHSS değerleri $8\pm 4,6$ ve ortalama mRS değerleri $3,3\pm 1,0$ idi. Hastaların ortalama semptom- kapı zamanı $116,2\pm 58,1$ dakika, kapı-iğne zamanı $61,4\pm 29,7$ dakika ve semptom-iğne zamanı $177,1\pm 53,3$ dakika saptandı. Tedavi öncesi mRS değeri ≤ 2 olan hastaların sayısı 100 (%25,3) olduğu görüldü. Tedavi sonrası 24. saatte NIHSS değerlerinde 4 puan ve daha fazla düşme saptanan 104 hasta (%26,3) ve 3. ayda mRS değeri ≤ 2 olan 225 hasta (%64,4) saptandı. 75 hastada (%18,9) ölüm görüldü. 3. ayda mRS değeri ≤ 2 olan hastaların oranı semptomların başlangıcından sonra ilk 90 dakikada tedaviye başlanan hastalarda %62,9, 90. dakikadan sonra tedavi başlanan hastalarda %64,5 olarak bulundu. Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildi. BBT’de erken infarkt bulguları olan hastalarda; 3. ayda mRS değeri ≤ 2 oranı (%42,1’e karşı %69,7, $p<0,001$) daha az, başlangıç NIHSS ve 90.gün NIHSS ortanca değerleri daha yüksek (p değerleri sırasıyla $<0,001$ ve $<0,001$) ve ölüm oranı daha yüksek (%38,2’e karşı %14,4, $p<0,001$) bulundu. 80 yaş ve üzerindeki hastalarda 3. ayda mRS değeri ≤ 2 oranı (%68,9’a karşı %50,5, $p=0,002$) daha az idi. 3.ayda mRS değeri ≤ 2 hastalar ile cinsiyet, tedavi başlama süresi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve atriyal fibrilasyon varlığı arasında bir ilişki olmadığı saptandı. 62 hastada (%15,7) tedavi sonrası intrakraniyal kanama olduğu ve 24 hastada ise (%6,1) NIHSS değerinde 4 puan ve artışla giden nörolojik kötüleşmeye sahip semptomatik kanama olduğu saptandı. İntrakraniyal kanaması olan hastaların 22’sinin (%35,4), semptomatik kanaması bulunan hastaların ise 16’sının (%66,7) öldüğü görüldü. İntrakraniyal kanaması veya semptomatik kanaması olanlarda ölüm oranı daha yüksek bulundu. İntrakraniyal kanama ile cinsiyet, yaş, başvuru NIHSS, başvuru mRS, erken infarkt bulgusu, klopidogrel, warfarin ve ASA kullanımı, semptom-iğne zamanı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve atriyal fibrilasyon varlığı arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Erken infarkt bulgusunun varlığı, klopidogrel kullanımı ve başvuru NIHSS skoru, başvuru mRS skoru, yaş artışı ile ölüm riskinin arttığı görüldü. ≥ 80 yaş olanların ortanca mRS ve NIHSS değerleri <80 yaş olanlardan daha yüksek elde edildi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). <80 yaş ile ≥ 80 yaş olanlar arasında kanama oranları farklılık göstermemektedir. ≥ 80 yaş hastalarda 90.gün mRS ≤ 2 oranı düşük, ölüm oranı ise yüksek bulunmuştur.

Sonuç; Bulgularımız, akut iskemik inmede trombolitik tedavinin kısa ve uzun dönemde etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. İleri yaşta 90.gün mRS \leq 2 oranı düşük ve ölüm oranı yüksek olmasına rağmen kanama oranlarında fark olmadığı görülmüştür. Akut iskemik inme semptomları olan hastalar hiç vakit kaybedilmeden değerlendirilmeli, uygun bulunan hastalarda intravenöz trombolitik tedavi uygulanmalı ve sonrasında yakından takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Akut iskemik inme, Trombolitik tedavi, Doku plazminojen aktivatörü



SUMMARY

INTRAVENOUS THROMBOLITIC TREATMENT IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE CASES THAT ARE TREATED BETWEEN 2007-2018

Objective: The aim of this study was to evaluate the effectiveness, side effects and short-term and long term efficacy results of thrombolytic therapy after intravenous treatment in patients with acute ischemic stroke based on hospital records retrospectively. The treatment of acute ischemic stroke with intravenous thrombolytic therapy is one of the most effective approved methods of treatment. Our results are compared with the results of other studies in the world, effectiveness and the side effects of the treatment are planned to be analyzed.

Materials and methods: 396 patients were evaluated retrospectively from the hospital records who were assessed for ischemic stroke by neurologist and thrombolytic therapy was given between April 2007 and December 2018 at KTU, Faculty of Medicine, Farabi Hospital. For patients who are found to be appropriate for treatment, after obtaining the required consent certificate, until the year 2012 during the first 3 hours after the onset of symptoms and in 2012, the drug indication was increased to 4.5 hours and in the first 4.5 hours, 0.9 mg/kg (maximum 90 mg) intravenous alteplase treatment was applied. The efficacy of the treatment, is evaluated with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS) scores and reliability of the treatment was considered intracranial hemorrhage and side effects after thrombolytic therapy. The relationship between demographic characteristics of the patients, stroke risk factors, initial clinical status, the presence of early infarct and the start of treatment period, the efficacy and safety of the treatment are also examined.

Findings: A total of 396 patients with a mean age of 70.6 ± 13.0 , 219 female and 177 male were treated with thrombolytic therapy. The number of female patients (66 patients, 30.1%) aged 80 years and over was higher than that of males (31

patients, 17.5%). This difference was statistically significant ($p = 0.004$). Of patients, hypertension in 307 (77.5%), diabetes mellitus in 89 (22.5%), hyperlipidemia in 108 (27.3%), atrial fibrillation in 127 (32.1%) and and computed brain tomography (CT) findings of early infarct in 76 (19.2%) were found. Pre-treatment values of mean NIHSS and mRS was 8 ± 4.6 and 3.3 ± 1.0 respectively. The mean symptom-time of the patients was 116.2 ± 58.1 minutes, the time of the needle-needle was 61.4 ± 29.7 minutes and the time of the symptom-needle was 177.1 ± 53.3 minutes. The number of the patients that have ≤ 2 mRS scores before treatment was 100 (25.3%). After treatment at 24. hour who more than 4 points decrease at NIHSS values were observed in 104 patients (26.3 %) and 225 patients (64.4 %) mRS values were ≤ 2 at 3. months. Mortality was observed in 75 patients (18.9%). The rate of patients with mRS value ≤ 2 at 3 months was 62.9% in the patients who started treatment in the first 90 minutes after the onset of symptoms and 64.5% in the patients who started treatment after 90 minutes. This difference was not statistically significant. In patients with early infarct findings in CT; at 3. months mRS value ≤ 2 rate was lower (42.1% vs. 69.7%, $p < 0.001$), admission NIHSS and 90th day NIHSS median values were higher (p values < 0.001 and < 0.001 , respectively) and the mortality rate was higher (38.2% versus 14.4%, $p < 0.001$). In the 80 years and older patients, at 3. months mRS value ≤ 2 rate was lower (68.5% vs. 50.5%, $p = 0.002$). There was no relationship between at 3. months mRS value ≤ 2 patients and gender, duration of treatment, presence of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and atrial fibrillation. In 62 patients (15.7%), intracranial hemorrhage was seen after treatment, and 24 patients (6.1%) had symptomatic bleeding who were found an increase of 4 points and above NIHSS values with neurological deterioration. 22 patients (35.4%) with intracranial hemorrhage and 16 patients (66.7%) with symptomatic hemorrhage died. The mortality rate was higher in patients with intracranial hemorrhage or symptomatic bleeding. There was no relationship between intracranial hemorrhage and gender, age, admission NIHSS, admission mRS, early infarct sign, use of clopidogrel, warfarin and ASA, symptom-needle time, presence of hypertension, hyperlipidemia and atrial fibrillation. The presence of early infarction, use of clopidogrel and admission NIHSS score, admission mRS score, and age increase correlated with increased the risk of death. Median mRS and NIHSS values of ≥ 80

years of age were higher than <80 years of age and the results were statistically significant ($p < 0.05$). Bleeding rates do not differ between <80 years and ≥ 80 years of age. In patients aged ≥ 80 years, 90th day mRS ≤ 2 ratio was found to be low and the mortality rate was high.

Results; Our results show that thrombolytic therapy is an effective and safe method in the short and long term in acute ischemic stroke. Although in older patients 90. days mRS value ≤ 2 rate was low and the mortality rate was high, there was no difference in bleeding rates. Patients with acute ischemic stroke symptoms should be evaluated without delay, intravenous thrombolytic therapy should be applied in appropriate patients and should be closely monitored.

Key words: Acute ischemic stroke, Thrombolytic therapy, Tissue plasminogen activator

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER.....	xiii
TABLolar	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 İnme ile İlgili Genel Bilgiler	3
2.1.1 İnme Tanımı.....	3
2.1.2 İnme Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3 İnme Sınıflaması	7
2.1.4 İnme Risk Faktörleri	12
2.1.5 İskemik İnme Patofizyolojisi	13
2.2 Akut İnmeli Hastaya Yaklaşım	18
2.2.1 Öykü	23
2.2.2 Nörolojik Muayene:	24
2.2.3 Labaratuvar Testleri	24
2.2.4 Görüntüleme Tetkikleri	24
2.2.5 Tedavi	28
2.3 Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi.....	29

2.3.1 Trombolitik Ajanlarla İlgili Genel Bilgiler.....	29
2.3.2 Alteplaz Farmakolojik ve Diğer Bazı Özellikleri	31
2.3.3 Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi İle İlgili Çalışmalar	34
2.3.4 Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi İle İlgili Sorunlar	36
2.4.Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Dışında Diğer Tedaviler.....	38
2.4.1 Akut İskemik İnmede İntraarteriyel Tromboliz.....	38
2.4.2 Akut İskemik İnmede İntravenöz ve İntraarteriyel Kombine Trombolitik Tedavi	39
2.4.3 Akut İskemik İnmede Mekanik Revaskülarizasyon (Trombektomi) Yöntemleri	40
2.4.4 Akut İskemik İnmede Anjioplasti ve Stent Takılması.....	42
2.4.5 Revaskülarizasyonun Değerlendirilmesi	42
3.MATERYAL VE METOD	43
4.BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	85
KAYNAKLAR	90
EKLER.....	99

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
AF	: Atrial Fibrilasyon
AHA	: Amerikan Heart Association
ATLANTIS	: Alteplase ThromboLysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic
aPTT	: Aktive Parsiel Tromboplastin Zamanı
ASA	: Asetilsalisilik Asit
ASPECTS	: The Alberta Stroke Early CT Score
BBT	: Bilgisayaralı Beyin Tomografisi
BDH	: Beyin Damar Hastalıkları
DALY	: Disability Adjusted Life Years
DM	: Diyabetes Mellitus
ECASS	: The European Cooperative Acute Stroke Study
EKG	: Elektrokardiyogram
FDA	: Food and Drug Administration
GİA	: Geçici İskemik Atak
HT	: Hipertansiyon
IAT	: İntra-arterial Tromboliz
ICA	: Internal Carotid Arter
INR	: International Normalized Ratio
IMS	: The Interventional Management of Stroke Study Investigators
ISK	: İntraserebral Kanama
IST-3	: International Stroke Trial-3
IV	: İntra Venöz

IVT	: İntra-venöz Tromboliz
KB	: Kan Basıncı
KTÜ	: Karadeniz Teknik Üniversitesi
LACI	: Laküner Serebral İnfarktlar
MCA	: Middle Cerebral Artery
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
mRS	: Modifiye Rankin Skalası
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NIHSS	: National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OCSP	: Oxfordshire Community Stroke Project
OSA	: Orta Serebral Arter
PACI	: Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfartları
PROACT	: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
r-tPA	: Rekombinant Doku Plasminojen Aktivatörü
SAK	: Subaraknoid Kanama
SITS-MOST	: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study
SKA	: Serebral Kan Akımı
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
SVR	: Serebral Vasküler Rezistans
TACI	: Total Anterior Sirkülasyon İnfartları
TOAST	: The Trial of Org 10172 in Acute Ischemic Stroke Treatment
tPA	: Doku Plasminojen Aktivatörü
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu

ŞEKİLLER

Şekil 1. Serebrovasküler hastalıkların klinik sınıflaması	3
Şekil 2. Serebrovasküler olay tanımının belirlenmesi için önerilen akış şeması.	4
Şekil 3. İskemik inme ile indüklenen beyin hasarı	19
Şekil 4. Yıllara göre trombolitik tedavi uygulanan hastaların sayısı	52



TABLULAR

Tablo 1. Kardiyo-aortik emboli nedenleri	10
Tablo 2. İskemik inme neden olan diğer nedenler	11
Tablo 3. İskemik inmede değiştirilemez ve değiştirilebilir risk faktörleri	13
Tablo 4. Acil serviste değerlendirilen inme hastaları için bazı süre hedefleri	22
Tablo 5. İnme benzeyen klinik durumların özellikleri	23
Tablo 6. Akut iskemik inme için i.v tPA ile ilgili klinik çalışmalarının özeti	34
Tablo 7. Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği	47
Tablo 8. Modifiye Rankin Skalası	49
Tablo 9. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi endikasyonları.....	49
Tablo 10. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi kontrendikasyonları	50
Tablo 11. Hastaların demografik özellikleri	53
Tablo 12. Tedavi öncesi değerlendirme	54
Tablo 13. Tedavi uygulama süreleri.....	55
Tablo 14. Hastaların tedavi sonrası hastane yatışlarında takip edildikleri yerler	55
Tablo 15. Beyin damar görüntüleme tetkiklerinin dağılımı.....	56
Tablo 16. Görüntüleme tetkikleri sonucunda tespit edilen damar tıkanıklarının dağılımı	56
Tablo 17. Tedavi sonrası NIHSS ve mRS değerleri	57
Tablo 18. Hastaların prognozu.....	58
Tablo 19. Kanamalara ve ölüme ait veriler	58
Tablo 20. İntrakraniyal kanama ve semptomatik intrakraniyal kanamalar.....	59
Tablo 21. İntrakraniyal kanama ve ölüm arasındaki ilişki.....	59
Tablo 22. İntrakraniyal kanama ve ölüm arasındaki ilişki.....	59
Tablo 23. İntrakraniyal kanamaya etki eden bağımsız risk faktörleri.....	60
Tablo 24. Semptomatik intrakraniyal kanama ve ölüm arasındaki ilişki.....	60
Tablo 25. Ölüme neden olan kanamaya etki eden bağımsız risk faktörleri.....	61
Tablo 26. Ölüm gününe ait tanımlayıcı istatistikler.....	61
Tablo 27. Ölüm günü ortanca değerinin ölüme neden olan kanama ile karşılaştırılması	61
Tablo 28. Ölüm günü ortanca değeri ile risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 29. Ölüm üzerinde etki eden bağımsız risk faktörleri.....	62

Tablo 30. Beyin tomografisinde erken infarkt bulgusu olanların sayısı	63
Tablo 31. Erken infarkt bulgusu ile ölüm arasındaki ilişki	63
Tablo 32. Erken infarkt bulgusu olanlar ile olmayanların süre ve NIHSS, mRS skorlarının karşılaştırılması	64
Tablo 33. 90. gün mRS \leq 2 olan hastalarda risk faktörlerinin karşılaştırması	64
Tablo 34. Yaş gruplarına göre mRS ve NIHSS skorlarının karşılaştırması	66
Tablo 35. Yaş gruplarına göre kanama oranlarının karşılaştırılması	66



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar, altmış yaş üstü popülasyonda kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci sırada ölüm nedeni, sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci nedenidir (1). Toplumlarda beklenen yaşam süresinin artışı ve dolayısı ile yaşlı nüfusun artışı ile birlikte serebrovasküler hastalıklar küresel sağlık yükündeki önemini korumaktadır (1). İnme nedeniyle oluşan sakatlık, sadece hastanın yaşam kalitesini düşürmekle kalmayıp hasta yakınlarının yaşamını da etkileyerek önemli toplumsal ve sosyoekonomik sorunlara yol açmakta, güncel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (2).

İskemik inme, tüm dünyada en sık görülen inme tipidir. Dünya genelinde, tüm inmelerin %87'si beyine kan akışının engellendiği iskemik inmelerdir (3). 20 yıldan kısa bir süre önce inme, çoğunlukla yaşlı bireylerde meydana gelen ve çoğunlukla rehabilitasyona ve desteğe odaklanan, tedavi edilemeyen bir hastalık olarak kabul edilirdi. Ancak son yirmi yıl içinde, iskemik inme tedavisi, ilk olarak beyine kan akışını sağlamak için intravenöz trombolitik veya "pıhtı eritici" tedavinin ortaya çıkmasıyla devrimsel bir sürece girmiştir. Akut iskemik inme hastalarında etkinliği kanıtlanmış en önemli tedavi yöntemlerinden biri olan rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü (r-tPA) ile intravenöz (iv) trombolitik tedavide amaç tıkanan damar içinde oluşan fibrinin plazmin ile eritilmesidir. Akut iskemik inmede iv r-tPA tedavisine Amerika Birleşik Devletlerin (A.B.D)'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1996 yılında, Türkiye'de ise 2006 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından akut iskemik inme semptomlarının başlangıcından sonraki ilk 3 saatinde kullanılmak üzere ruhsat verilmiştir (4, 5). Tedavi süresinin ilk 3 saat ile sınırlanması tedavi alan hasta popülasyonunu sınırlandırması nedeniyle, tedavi pencere süresinin uzatılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Sonraki yıllarda bu çalışmalardan biri olan 'The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III' çalışmasının 2008 yılında başarı ile sonuçlanması ile tedavinin 3-4,5 saat arasında da etkin olduğu gösterilmiştir ayrıca daha erken uygulanan bir tedavinin daha etkili sonucu olabileceği de vurgulanmıştır (6).

KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde Nöroloji Anabilim Dalı tarafından Nisan 2007 yılından beri akut iskemik inmede iv trombolitik tedavi; Türk Nöroloji

Derneği Beyin Damar Hastalıkları alışma Grubu tarafından oluşturulan güncel kılavuz eşliğinde 2012 yılına kadar semptomların başlangıcından sonraki ilk 3 saat içerisinde, 2012 yılında tedavi penceresi 4,5 saate çıkarılmasından sonra ise semptomların başlangıcından sonraki ilk 4,5 saat içerisinde uygulanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; 07 Nisan 2007 ve 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde nöroloji hekimleri tarafından akut iskemik inme nedeniyle değerlendirilen ve intravenöz trombolitik tedavi uygulanan hastaların intravenöz tedavi sonrası trombolitik tedavinin etkinliğini, yan etkilerini ve klinik skalalar kullanılarak kısa dönem ve uzun dönem etkinlik sonuçlarını hastane kayıtlarına dayanarak retrospektif olarak incelemektir.

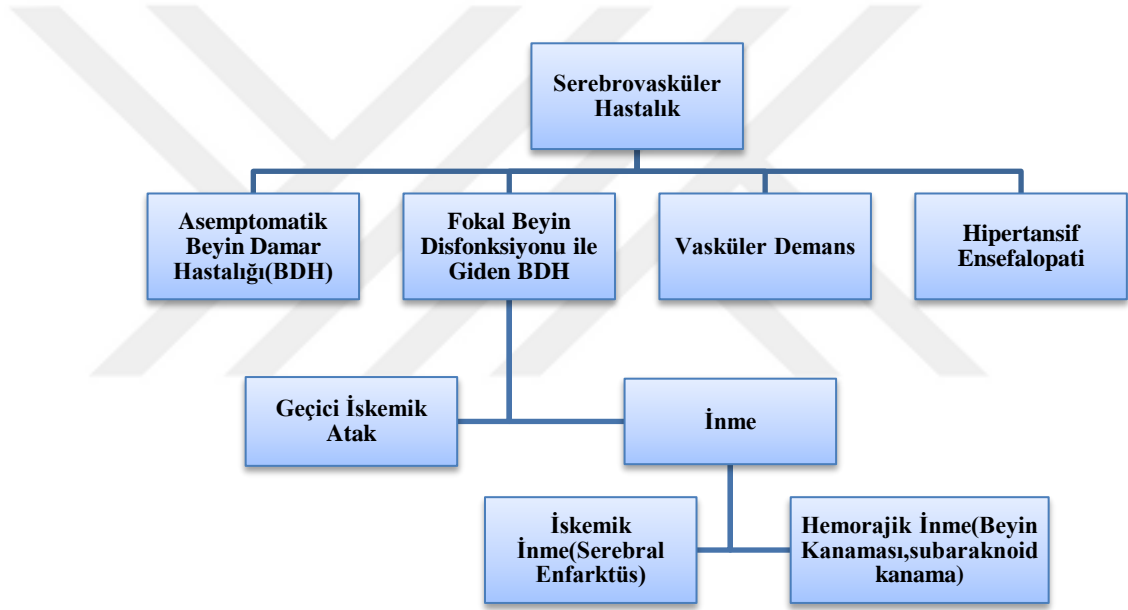
Akut iskemik inme tedavisi için onaylanmış en etkili tedavi yöntemlerinden biri olan intravenöz trombolitik tedavinin tarafımızca elde edilen sonuçlarla dünyada bu konuda yapılan diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak tedavinin kısa dönem ve uzun dönem etkinliğinin, yan etkilerinin analiz edilmesi planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 İnme ile İlgili Genel Bilgiler

2.1.1 İnme Tanımı

Serebrovasküler hastalık (Beyin Damar Hastalığı) terimi, beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemi veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar (7).



Şekil 1: Serebrovasküler hastalıkların klinik sınıflaması (8), (BDH: Beyin Damar Hastalığı)

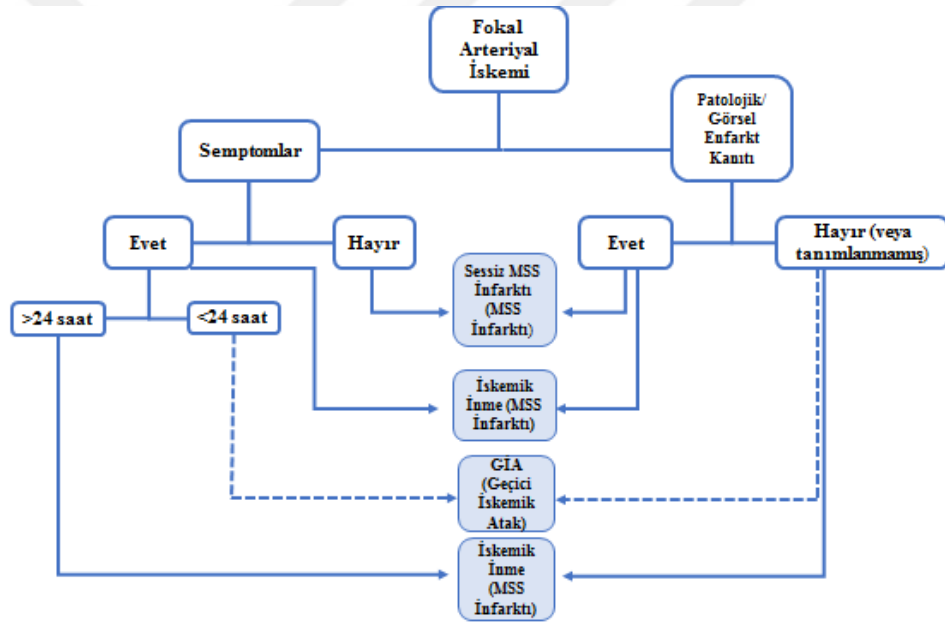
İnme, klasik olarak merkezi sinir sisteminin (MSS) akut fokal hasarına bağlı serebral enfarktüs, intraserebral kanama (İSK) ve subaraknoid kanama (SAK) dahil olmak üzere vasküler bir nedenden kaynaklanan nörolojik bir defisittir (9). Temel bilim, nöropatoloji ve nörogörüntülemeledeki ilerlemeler, MSS' de iskemi, enfarktüs ve hemorajinin anlaşılmasını geliştirmiştir. İnmenin güncel tanımı iskemi veya kanamadan kaynaklandığı düşünülen ≥ 24 saat veya ölüme kadar devam eden akut nörolojik disfonksiyon durumudur (9).

Santral sinir sistemi enfarktüsü; iskemik nedenli beyin, omurilik veya retinal hücre ölümüdür. Enfarktüs kanıtı olarak,

1. Tanımlanmış bir vasküler dağılımda serebral, omurilik veya retinal fokal iskemik hasarın patoloji bulguları, görüntüleme bulguları veya diğer objektif kanıtları; veya

2. Serebral, spinal kord veya retinal fokal iskemik hasarın klinik bulguları ≥ 24 saatten uzun süren veya ölüme kadar devam eden semptomlara dayanmalıdır ve diğer etiyolojik nedenler dışlanmış olmalıdır (9).

İskemik inme; fokal serebral, spinal veya retinal infarktüsün neden olduğu nörolojik disfonksiyon olayıdır (9).



MSS: Merkezi sinir sistemi; GİA: Geçici iskemik atak

Şekil 2: Serebrovasküler olay tanımının belirlenmesi için önerilen akış şeması. Serebrovasküler olaylar gölgeli kutularda tanımlanmış olup soldaki semptomların ve sağdaki enfarktüsün patolojik / görüntüleme kanıtının her ikisinin bileşimi ile tanımlanır. Örneğin, “sessiz MSS enfarktüsü” fokal arteriyel iskemik inme var, semptom yok ve enfarktüsün patolojik veya görüntüleme kanıtı var olarak tanımlanan serebrovasküler olaydır (9).

2.1.2 İnme Epidemiyolojisi

İNME Prevelansı: 2015 yılında serebrovasküler hastalık prevalansı dünya genelinde 42,4 milyon kişiydi. İskemik inme prevalansı 24,9 milyon, hemorajik inme prevalansı 18,7 milyon idi. 5,2 milyon ilk inmeydi ve %31'i 65 yaşın üstünde idi (3). Yaş arttıkça inme prevalansı artmaktadır. 65 yaş ve altı kişilerde iskemik inme prevalansı 176/100.000, 65 yaş ve üzeri kişilerde ise 300/100.000 bulunmuştur (10, 11).

Ülkemizde inme prevalansı 254/100.000 olup yaklaşık 191.000 kişi inme ve komplikasyonlarıyla yaşamaya devam etmektedir (12). Sağlık Bakanlığı Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması 2013 verilerine göre ülkemizde serebrovasküler hastalık prevalansı 15 yaş ve üzeri için erkeklerde %1,8; kadınlarda %2,2'dir. Tüm yaş gruplarında kadınlardaki serebrovasküler hastalık sıklığı erkeklere göre daha yüksektir. Serebrovasküler hastalık sıklığı açısından bölgeler arasında bazı farklılıklar vardır. Kadınlar açısından Doğu Marmara ve Ortadoğu Anadolu %3'ün üzerinde sıklıkların görüldüğü bölgelerdir. Erkeklerde ise Batı ve Doğu Karadeniz bölgeleri serebrovasküler hastalık prevalansının en yüksek olduğu bölgelerdir (13).

İNME İnsidansı: 2010 yılında dünyada yaklaşık olarak 11,6 milyon iskemik inme vakası ve 5,3 milyon hemorajik inme vakası gerçekleşmiş olup iskemik inme vakalarının %63'ünü ve hemorajik inme vakalarının ise % 80'nini düşük ve orta gelirli ülkelerdeki vakalar oluşturmuştur (3).

Dünyada tüm inmelerin %87'si iskemik inme, %10'u intraserebral kanama, %3'ü subaraknoid kanamadır (3). Türkiyede yapılan bir çalışmada ise iskemik inmenin %77, hemorajik inmenin %19 ve subaraknoid kanamanın ise %4 oranında olduğu bildirilmiştir (14).

İNME insidansı yaşla birlikte hızla artmakta, 55 yaşından sonra her on yılda ikiye katlanmaktadır (15). Yaş spesifik inme insidansı 35-44 yaş aralığında 30-120/100.000, 65-75 yaş arası 670-970/100.000 dir (15). 65 yaş ve üzeri kişilerde ise yaş standardizasyonu yapıldıktan sonraki total inme insidansı yıllık 76-119/100.000 dir (16).

Yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra iskemik inme insidansı erkeklerde 133/100.000, kadınlarda ise 99/100.000 dir. Hemorajik inme insidansı erkeklerde 65/100.000 ve kadınlarda 46/100.000 dir (17). İnme insidansı erkeklerde kadınlardan

daha yüksek orandadır fakat ileri yaşlarda bu farklılık giderek azalmaktadır ve ileri yaşta inme insidansı kadınlarda erkeklere eşit hatta daha yüksek olmaktadır (18).

Ülkemizde ise inme insidansı 177/100.000 olup her yıl yaklaşık 132.000 yeni inme olgusu görülmektedir (12).

İnme Mortalitesi: 2015 yılında dünya çapında 6,3 milyon serebrovasküler hastalık nedeni ölüm vardı ve küresel ölüm nedenleri arasında inme iskemik kalp hastalığının arkasından ikinci sırada ölüm sebebi oldu. Dünyada her 2 saniyede bir kişi inme geçirmekte, her 4 saniyede bir kişi inme nedeniyle ölmektedir. İnme nedeni ölümler dünya çapındaki toplam ölümlerin %11,8'ini oluşturmaktadır. Toplam 3,0 milyon kişi iskemik inme ve 3,3 milyon kişi ise hemorajik inme nedeniyle ölmüştür (3).

Gelişmiş ülkelerde inmeye bağlı ölüm sayısında %20 azalma gözlenmişken, gelişmekte olan ülkelerde %36,7 artış gözlenmiştir (19). İnmenin erken döneminde ölüm oranı gelişmekte olan ülkelerde %25 daha fazla görülmektedir (20).

Ülkemizde ise 2017 TÜİK raporlarına göre ölüm nedenlerinin dağılımında, ölüm vakalarının %39,7'sini oluşturan dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer almaktadır. Dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin 2017 yılında %39,7'si iskemik kalp hastalığından, %22,9'u ise serebrovasküler hastalıktan kaynaklanmaktadır. İnme ikinci sırada ölüm nedeni olarak yer almaktadır. 2017 yılında TÜİK verilerine göre 37.885 kişi serebrovasküler hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir (21).

Disability Adjusted Life Years (DALY); sağlıklı olarak geçirilen bir yılın kaybıdır. İnsidans/prevalans perspektifine dayalı kalarak çeşitli hastalıkların neden olduğu erken ölüm veya sakatlıklardan dolayı kaybedilen sağlıklı yılları gösterir.

2010 yılında iskemik inme nedeniyle 39,4 milyon DALY (%64'ünü düşük ve orta gelirli ülkeler oluşturuyor) ve hemorajik inme nedeniyle 62,8 milyon DALY (%86'sını düşük ve orta gelirli ülkeler oluşturuyor) kaybedildi (3).

2013 yılında yapılan çalışmaya göre dünyada inmeye bağlı ölüm sayısının 6,5 milyon ve inmeye bağlı kaybedilmiş DALY'lerin 113 milyon olduğu bildirilmiştir. Bu ölümlerin %75,2'si ve DALY kayıplarının %81'i başlıca gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde inmeye bağlı ölüm sayısı 1,6 milyon ve 21,5 milyon DALY kaybına karşılık gelişmekte olan ülkelerde

ölüm sayısı 4,8 milyon ve DALY kaybı 91,4 yani 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (19).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması 2013 verilerine göre, 2013 yılı ilk 20 DALY nedenleri arasında serebrovasküler hastalıklar 6.sırada yer almış olup 2000 yılına göre DALY %10,5 azalmıştır. Erkeklerde 2013 yılı ilk 20 DALY nedenleri arasında serebrovasküler hastalıklar 8.sırada yer almış olup 2000 yılına göre DALY %22,6 azalmıştır. Kadınlarda 2013 yılı ilk 20 DALY nedenleri arasında serebrovasküler hastalıklar 5.sırada yer almış olup 2000 yılına göre DALY %3,8 artmıştır (22).

1990-2015 yılları arasında iskemik ve hemorajik inme için yaşa göre ölüm oranları küresel düzeyde azalmasına rağmen, her yıl inme geçiren kişilerin sayısı, buna bağılı ölümler ve DALY ile kayıplar arttı. Küresel inme yükünün çoğunluğunu düşük gelirli ve orta gelirli ülkeler oluşturmaktadır (3).

Gelişmekte olan ülkelerdeki yaşlı nüfusun giderek artması ve inmenin önlenmesi ve tedavisinde gelişmiş ülkelere göre daha geriden gelmesine bağılı olarak inmenin giderek artacağı ön görülmektedir (19). İnsidans, ölüm ve DALY kayıplarındaki artış devam ettiği sürece 2030 yılında 70 milyon inme hastası, inmeye bağılı 12 milyon ölüm ve 200 milyondan fazla DALY kaybı olabileceğı tahmin edilmektedir (23).

2.1.3 İnme Sınıflaması

İNme için yapılan ilk sınıflandırma lezyonun patolojisi göz önünde bulundurularak yapılmış olup, tüm inmeler iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Subaraknoid kanamalar da çoğunlukla hemorajik inme adı altında değerlendirilmekle birlikte ayrı olarak değerlendirildiğinde, tüm inmelerin yaklaşık %87'sini iskemik inme, %10'unu intraserebral kanama, %3'ünü subaraknoid kanamalar oluşturmaktadır (3).

1991 yılında Bamford ve arkadaşları tarafından yapılan "Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)" sınıflamasında klinik bulgular ön planda tutulmuş olup etyolojiye yer verilmemiştir. Bu çalışmada önerilen Bamford Klinik Klasifikasyonuna göre inmeli olgular; total anterior dolaşım infarktı (TACI), parsiyel

anterior dolaşım infarktı (PACI), laküner infarktlar (LACI), posterior dolaşım infarktı (POCI) olmak üzere 4 ana grupta sınıflandırılmıştır (24).

Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları: Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalküli, vizyospasyal bozukluk), homonim hemianopsi ve motor/duysal defisit bulgularının birarada olmasıdır.

Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları: Üç TACI komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontralateral motor/duysal defisit varlığını içerir.

Laküner İnfarktlar: Pür motor inme, pür duysal inme, ataksik hemiparezi, disartri-becekriksiz el sendromu yer alır.

Posterior Sirkülasyon İnfarktları: Wallenberg sendromu, serebellar infarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, geniş beyin sapı tutulumu, baziler tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posterior sirkülasyon sendromları bu grup içinde değerlendirilir.

İskemik inme sınıflandırması için birçok sınıflandırma önerilmişse de uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan sınıflandırma 1993 yılında TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan etyolojik sınıflamadır.

Etyolojik sınıflama inme tedavisi, prognoz, rekürrens ve inme profilaksinin belirlenmesinde önemlidir. Bu çalışmada iskemik inmeli olgular klinik bulguları, görüntüleme özellikleri, ekokardiyografi (EKO), doppler ultrason, anjiyografi ve diğer laboratuvar verilerini göz önüne alarak sınıflandırmışlardır. Bu sınıflamaya göre iskemik inme 5 gruba ayrılmış olup büyük arter ateroskleroza, kardiyoembolizm, küçük damar okluzyonu, diğer nedenler, nedeni bilinmeyen inmeler olarak subgruplara ayrılmıştır. Bu sınıflama ile ilk defa iskemik inmenin ana grupları ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkikler kullanılarak tarif edilmiş ve lezyonun patolojisi, lokalizasyonu ve patofizyoloji ile uyumlu bir sınıflama ortaya çıkarılmıştır (25).

İskemik İnmede TOAST Sınıflaması:

1. Büyük arter ateroskerozu (emboli/trombüs)
2. Kardiyoembolik inme
3. Küçük damar okluzyonu (lakün)
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme
5. Nedeni belirlenememiş iskemik inme

- a. Belirlenmiş iki ya da daha fazla neden
- b. İnceleme yapılmamış olma durumu
- c. Yetersiz inceleme

Büyük Arter Ateroskleroza: Tüm iskemik inmelerin %20'sinin büyük arter aterosklerozuna bağlı olduğu bilinmektedir (26). Bu grupta iskemi özellikle ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içinde gelişen ateroskleroz plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlarla ilgili olarak gelişir. Aterotrombotik lezyonlar damarın stenozu veya oklüzyonuna yol açtığı gibi, ayrıca hemodinamik mekanizmalarla daha distal sınır bölgelerde (watershed area) infartlara da yol açabilir (27).

Hastanın kliniğinden sorumlu iskemi bölgesini sulayan intrakraniyal veya ekstrakraniyal damarlarda aterosklerozla bağlı %50'den fazla stenoz varlığında veya stenoz derecesinden bağımsız olarak plakta ülserasyon veya plak üzerinde trombüs varlığında etiolojide ön planda büyük arter ateroskleroza düşünülmelidir. Erken rekürrens riski en yüksek olan iskemik inme tipi olduğundan, hızlı bir şekilde bilgisayarlı tomografi anjiyografi, manyetik rezonans anjiyografi veya doppler ultrasonografi ile stenozun yeri ve derecesi saptanmalı ve gerekli tedavi planı çizilmelidir (28).

Kardiyo-aortik Embolik İnme: Tüm iskemik inmelerin %20-35'inden sorumlu olup arteriyel oklüzyonun sebebi kalp veya aortadan kaynaklanan embolilerdir. Ancak transtorasik/transöfajial ekokardiyografinin ve uzun dönem ritim monitörlerinin daha sık kullanılması ile kardiyembolik nedenler daha sık saptanmaya başlanmıştır. Embolizme neden olan kardiyak patolojiler, primer ve sekonder inme riskleri göz önüne alınarak yüksek riskli ve düşük riskli nedenler olarak iki grupta değerlendirilmektedir (Tablo 1) (27, 28).

Küçük Damar Oklüzyonu: Laküner enfarkt olarak da adlandırılan bu grup, iskemik inmelerin %15-30'nu oluşturmaktadır olup genellikle hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. Lipohyalinozis, mikroaterom plakları veya embolik nedenlere bağlı olarak özellikle bazal ganglia, beyin sapı ve internal kapsülün beslenmesinden sorumlu <800 µm çaplı delici (penetran) arterlerde

tkanıklık olması sonucu gelişirler. Genellikle saf motor sendrom, saf duyuşal sendrom, sensori-motor sendrom, ataksik hemiparezi ve dizartri-beceriksiz el gibi klasik klinik tablolarla kliniğe başvururlar. Rekürrens riski en düşük ve nörolojik iyileşme bakımından en iyi prognoza sahip olan inme alt tipidir (27, 28).

Tablo 1:Kardiyo-aortik emboli nedenleri (28).

Yüksek Riskli Nedenler	Düşük Riskli Nedenler
<ul style="list-style-type: none"> - Sol atriyal trombüs - Sol ventriküler trombüs - Atriyal fibrilasyon (Kronik, paroksizmal) - Atriyal flutter - Hasta sinüs sendromu - Son 1 ayda geçirilmiş miyokard enfaktüsü - Romatizmal kapak hastalığı - Biyoprostetik veya mekanik kalp kapakları - Ejeksiyon fraksiyon <%28 olduğu kronik myokard enfarktüsleri - Dilate kardiyomiyopati - Endokardit (enfektif veya non-bakteriyel trombotik) - Papiller fibroelastom - Sol atriyal miksoma - Sistemik embolizm ve patent foramen ovale birlikteliği 	<ul style="list-style-type: none"> - Mitral anüler kalsifikasyon - Patent foramen ovale - Atriyal septal anevrizma - Trombüs içermeyen sol ventriküler anevrizma - Ejeksiyon fraksiyon <%30 olduğu kalp yetmezliği - Çıkan aortada veya arkus aortada kompleks aterom plakları - Diğer nedenler

Diğer Nedenler: Bu grupta çok sayıda hastalık inme nedeni olabilir (Tablo 2). Tüm iskemik inmelerin yaklaşık %5'lik bir bölümünü oluşturmaktadırlar. Özellikle aterosklerotik ve kardiyak risk faktörü olmayan genç bireylerdeki inmelerden sorumludurlar (28).

Tablo 2: İskemik inmeye neden olan diğer nedenler (28).

- Antifosfolipid antikor sendromu	- Migren ilişkili inme
- Arteriyel diseksiyon	- Mitokondriyal hastalıklar
- CADASIL	- Moyamoya hastalığı
- Damar duvarı hastalıkları (Dolikoektazi, anevrizma)	- Orak hücreli anemi
- Dissemine intravasküler koagülasyon	- Primer veya sekonder santral sinir sistemi vaskülitleri
- Fabry hastalığı	- Sinüs ven trombozu
- Fibromüsküler displazi	- Sneddon sendromu
- Heparin ilişkili trombositopeni	- Trombotik trombositopenik purpura- hemolitik üremik sendrom
- Hiperviskosite sendromları	- Tromboz ve hemostaz ile ilgili bozukluklar
- Hipoperfüzyon sendromları	- Vazokonstriksiyon vazo-spazmı
- İlaç kullanımı ilişkili inmeler	- Diğer nedenler
- İyatrojenik nedenler	
- Menenjit, damar duvarı enfeksiyonları	

Nedeni Aydınlatılmayanlar: İskemik inme hastalarının yaklaşık %15-40'ında bir inme nedeni ortaya konulamaz. Bunun bir nedeni yapılan tüm araştırmalara karşı inmeden sorumlu bir etiyolojinin saptanamamasıdır. Bu grup kriptojenik inme hastalarını oluşturur. Kriptojenik grubun bir kısmında beynin farklı arter sulama alanlarında emboli, sistemik embolizm veya intrakraniyel damarlarda embolik oklüzyon gibi embolik bir sürecin olduğunu düşündüren bulgular mevcut olabilir. Kriptojenik embolizm olarak sınıflandırılan bu hastaların uzun dönem takiplerinde kardiyak bir patoloji saptanma ihtimali yüksektir. İnme nedeninin aydınlatılmamasında bir diğer etken etiyolojik araştırmaların tam olarak yapılamamasıdır. Genel durum bozukluğu, hasta tercihi veya teknik nedenler ile tam bir kardiyak ve vasküler değerlendirme yapılamayan ve bir inme nedeni bulunamayan hastalar bu grupta sınıflandırılır. İnme nedeninin aydınlatılmamasının

son nedeni ise birden fazla etiyolojik faktör varlığıdır (örneğin atriyal fibrilasyon ve internal karotid arter stenozu) (28).

2.1.4 İnme Risk Faktörleri

Akut iskemik inmede uygulanan tromboliz ve diğer tedavilerdeki ilerlemelere rağmen, inmede en etkili yaklaşım vasküler risk faktörlerinin kontrolü ve ortadan kaldırılmasına dayalı olan birincil korumadır.

İnme %90 oranında önlenabilir bir hastalıktır. Uluslararası çok merkezli yapılan ve inmede risk faktörlerini araştıran INTERSTROKE 1 ve 2 çalışmalarında, tüm inmelerin çok büyük bir kısmının yaklaşık %90'ının potansiyel olarak değiştirilebilir 10 risk faktörüyle ilişkisi olduğu saptanmıştır. Tüm dünyada etnik grup, cinsiyet ayırt etmeksizin ve tüm yaş gruplarında; hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, alkol tüketimi, diyet, fiziksel inaktivite, kardiyak nedenler, abdominal obezite (bel/kalça oranı), apolipoprotein B/A1 oranı ve psikososyal faktörlerin inme için potansiyel değiştirilebilir risk faktörleri oldukları saptanmıştır (29, 30).

Küresel Hastalık Yüğü 2013 çalışmasındaki verilerle yapılan bir meta analiz çalışmasında ise bir kısmı tamamen yeni toplam 17 risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörler; fizyolojik (yüksek sistolik kan basıncı, yüksek açlık kan şekeri, yüksek vücut kitle indeksi, yüksek total kolesterol düzeyi, düşük glomerüler filtrasyon hızı, sigara (aktif ve pasif içicilik), fiziksel inaktivite, diyet içeriğine ait riskler (yüksek sodyum, şekerli içecekler, az sebze, az meyve, az tam tahıl, alkol tüketmek), hava kirliliği ve çevresel riskler (çapı 2.5 mikrondan küçük partiküller, evlerde kullanılan katı yakıt, kurşun maruziyeti) olarak tanımlanmıştır (10).

İnme risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak sınıflanmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: İskemik inmede değiştirilemez ve değiştirilebilir risk faktörleri (31).

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">- Yaş- Cinsiyet- Irk- Aile öyküsü ve genetik faktörler	<ul style="list-style-type: none">- Hipertansiyon- Diyabetes mellitus, prediyabet, metabolik sendrom- Sigara kullanımı- Alkol tüketimi- Diyet ve beslenme- Fiziksel inaktivite- Bel/kalça oranı ve obezite- Psikososyal nedenler- Atriyal fibrilasyon- Diğer kardiyak nedenler- Hiperlipidemi ve diğer lipid metabolizma bozuklukları- Hava kirliliği- Kronik inflamasyon- Enfeksiyon ve sepsis- Böbrek hastalıkları- Uykuda solunum bozuklukları- Asemptomatik karotis stenozu- İlaç kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı

2.1.5 İskemik İnme Patofizyolojisi:

İnsan beyni vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturduğu halde istirahat halinde yaklaşık olarak vücuttaki oksijenin %20'sini, glukozun da yaklaşık %25'ini tüketmektedir. Bu yüksek metabolik gereksinim ve kan akımı, elektriksel uyarıların iletimi ve hücre zarları arasındaki iyon farklılıklarının korunmasında kullanılan enerjinin üretimi için yeterli substratların sağlanması açısından gereklidir. Normal istirahat halindeki bir insanda global serebral kan akımı yaklaşık olarak 50-55 ml/100gr beyin dokusu/dakika'dır (korteks ve beyaz cevher). Tüm beyin için bu miktar 750-900 ml/dak veya istirahattaki kalp debisinin yaklaşık %15-20'sidir (32).

Beynin beslenmesini serebral kan akımı (SKA) sağlar. SKA'nı belirleyen faktörler serebral vasküler yatağın kan akımına direnci yani serebral vasküler rezistans (SVR) ve serebral vasküler yataktaki net basınç gradienti yani serebral dolaşıma ulaşan arteriyel kan basıncı ile venöz dönüş arasındaki basınç farkı olarak tanımlanan serebral perfüzyon basıncı (SPB)'dir ($SKA=SPB/SVR$). SPB'nın normal ve sabit olduğu durumlarda meydana gelen SKA değişiklikleri SVR'daki değişikliklerden kaynaklanır. SVR'ı nöroefektör sinirler, endotel hücrelerinin parakrin sekresyonu, dolaşan hormonlar ve lokal hormonal etki tarafından kontrol edilen küçük arter veya arteriyol çapı değişimleri belirler (32).

Normal koşullarda SPB sabittir; sistemik arteriyel kan basıncını düşüren, serebral venöz dönüşü azaltan durumlar veya kafa içi basıncı artışı durumlarında SPB azalır. Bu koşullarda belli bir limite kadar SVR değişiklikleri ile SKA'ı sabit tutmaya çalışılır. Otoregülasyon, serebral kan akımında önemli bir değişiklik olmadan sistemik arteriyel kan basıncının (dolayısı ile serebral perfüzyon basıncının) belirli değerler arasında dalgalanmasına imkan tanıyan düzenleyici bir mekanizmadır. Normalde, serebral damarlar perfüzyon basıncının azaldığı durumlarda vazodilatasyon mekanizması ile kan akımını sabit tutmaya çalışırlar. Bu sayede serebral kan akımı serebral perfüzyon basıncı değişikliklerinden çok az etkilenir. Bu regülasyon primer olarak prekapiller rezistanstaki değişikliklerle sağlanır. Çeşitli çalışmalar bu fizyolojik sistemin ortalama arteriyel kan basıncının veya intrakraniyal basıncın normal olduğu durumlarda SPB'nın 50-170 mmHg aralığında seyrettiği durumlarda SKA'nı olabildiğince sabit tutabildiğini göstermiştir. Otoregülasyonun bozulduğu durumlarda SKA pasif olarak arteriyel kan basıncını izler. İntrakraniyal basınç artışı serebral perfüzyon basıncını düşürür. İntrakraniyal basıncın arteriyel kan basıncı seviyesine ulaştığı durumda serebral kan akımı durur ve beyin ölümü meydana gelir (32).

Serebral perfüzyon basıncındaki düşüş SKA'da kademeli bir düşüşe neden olur. SKA'daki azalmanın beyin hücrelerindeki oluşturduğu etkiler zamana bağlı olarak ortaya çıkar (33). SKA'nın 30 ml/100 gr/dak düzeylerine kadar düşmesi serebral otoregülasyon sistemi sonucu herhangi bir bulguya yol açmaz. 20 ml/100 gr/dak düzeyine düşmesi bilinç kaybı ve elektroensefalografide (EEG) dalga frekansında düşmeye yol açsa da, hücre ölümüne neden olmadan bir süre tolere

edilebilmektedir. SKA 20 ml/100 gr/dak 'nın altına düştüğünde beyin elektriksel aktivitesinin yetersiz kalması sonucu nörolojik semptomlar oluşmaya başlar. Ancak nöronlar anaerobik metabolizma koşullarında yaşamaya çalışırlar (34). SKA 10 ml/100 gr/dak olduğunda hücre membran bütünlüğü tamamen bozulmakta, bu durumu kalsiyumun hücre içine hızlı geçişi izlemekte ve geri dönüşsüz hücre hasarı oluşmaktadır (32).

İskemi geçiren serebrovasküler dokunun iki katmanı vardır. Birincisi kan akımındaki azalmanın dolayısıyla iskeminin en belirgin olduğu iç bölge “çekirdek” olarak adlandırılır. Burada kan akımı bazal değerinin yaklaşık %16'sının altına düşmüştür. Bu bölgedeki nöronal ve glial hücreler, iyon homeostazını ve yapısal bütünlüklerini kaybederek dakikalar içinde geri dönüşsüz olarak hasarlanırlar. Çekirdek bölgesinin çevresinde ise kan akımı azalmasının daha az düzeyde olduğu “iskemik penumbra” bölgesi mevcuttur. İskemik penumbra bölgesindeki hücreler, kollateral dolaşımdan sağlanan düşük düzeydeki perfüzyon sayesinde bazal ATP seviyelerini ve oksijen metabolizmalarını idame ettirebilmekte ve bu şekilde hücre bütünlüklerini koruyabilmektedir. Buna karşın, elektriksel aktivitenin ve protein sentezinin baskılanması nedeniyle belirgin bir fonksiyon bozukluğu mevcuttur. İskemik penumbra bölgesi, enfarkta ilerleme riski yüksek, ancak rekanalizasyon/reperfüzyon ile potansiyel olarak geri döndürülebilir bir doku olup tıkalı damarın rekanalizasyonu için erken farmakolojik müdahaleyi destekleyen mevcut protokollerin temelini oluşturur. Kan akımı tekrar sağlanmadığı takdirde çekirdek bölgesi kısa sürede penumbra bölgesinin içine doğru genişleyecektir. Bu nedenlerle hastalarda iskemik penumbranın varlığının gösterilmesi, rekanalizasyon tedavilerden faydalanabilecek hastaların seçimi için büyük bir önem taşımaktadır (35).

İskemi sırasında birçok patolojik olay aktive olsa da, en temel faktör kan akımı azalması sonrası beyin dokusuna yeterli miktarda oksijen ve glukoz sağlanamamasıdır. Beyin dokusu oksijen ve glukoz kullanımı en yüksek dokulardan biridir. Enerji üretimi neredeyse tamamen oksidatif fosforilasyona bağımlıdır. Fokal hipoperfüzyon sonrası oksijen ve glukoz düzeylerinde azalma, hücrelerin enerji kaynağı olarak gerekli olan ATP yapımında bozulmaya neden olur. ATP yapımının azalması anaerobik glikolizin tetiklenmesi ile laktik asidoza yol açar. Laktat

seviyesinde artma enfarktın büyümesine ve klinik kötüleşmeye katkıda bulunur. Ayrıca hücre zarının iki tarafı arasındaki iyon gradientleri sağlayan enerji bağımlı iyon pompalarının fonksiyonları da bozulur ve bu da hücrelerin depolarizasyonuna, şişmesine ve sonuçta nekrotik yolların tetiklenmesine yol açar (32).

İskemi sırasında gelişen mekanizmalarda eksitotoksite ve kalsiyum toksisiteside yer almaktadır. Eksitotoksistide ana süreç enerji ve iyon pompa yetmezliği ve geri alım mekanizmalarındaki bozuklukların sonucu olarak ekstraselüler ortamda glutamat birikimidir. Glutamat gibi eksitator aminoasitlerin yüksek konsantrasyonlarda nöronlara toksik olduğu ve hücre ölümüne yol açtığı bilinmektedir. Ekstraselüler ortamda glutamat konsantrasyonlarının artışı non-NMDA ve NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılmasına yol açar. Non-NMDA reseptörlerinin uyarılması hücre içerisine yüksek miktarda sodyum ve su girişine neden olarak özellikle dendritlerde şişmeye katkıda bulunur. NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması ise bu reseptörlerin yoğun olduğu bölgelerde kalsiyumun artışına ve buralarda lokalize kalsiyuma bağımlı hücre ölümünde rol oynayan mediyatörleri salan bazı enzimlerin aktivasyonuna neden olur. İskemi sonrası NMDA reseptörleri ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aracılığıyla ekstraselüler kaynaklardan, mitokondri ve endoplazmik retikulum başta olmak üzere intraselüler kaynaklardan sitoplazma içerisine yoğun bir kalsiyum akışı olur. Gerek NMDA reseptörleri, gerekse voltaj bağımlı kalsiyum kanalları iskemi ile tetiklenen depolarizasyon sonucu aktive olmakla beraber kısa sürede enerji yokluğu nedeniyle inaktive olurlar. Bu mekanizmalara ilave olarak hücre zarındaki Na^+ / Ca^{++} değiştiricileri, asit-bağımlı iyon kanalları, volüm-aracılıklı anyon kanalları ve TRP (Transient Reseptor Potential) kanallarında ekstraselüler ortamdaki intraselüler ortama kalsiyum geçişine katkıda bulunurlar. Ancak hücre içi kalsiyum artışını sağlayan esas faktör, kalsiyumun hücre içi depolardan salınmasıdır. Hücre içi ATP düzeylerinin düşmesi fizyolojik koşullarda hücre içi artmış kalsiyumun mitokondri ve endoplazmik retikulumda tutulmasını sağlayan mekanizmaları devre dışı bırakır. Ayrıca endoplazmik retikulum üzerinde bulunan ryanodin ve IP3 reseptörlerinin aktivasyonu, endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya kalsiyum salınmasına neden olur. Kalsiyum düzeyindeki bu artışlar lipaz, proteaz ve endonükleazlar gibi yıkıcı enzimleri aktif hale getirir ve serbest radikal oluşumunu da arttırarak hücre ölümünü

tetikler. Serbest radikal oluşumu kalsiyumun ortamdan uzaklaştırılmasını engelleyerek bir kısır döngü oluşturur. Aynı zamanda kalsiyum yükünün artması hasarlanmış mitokondriyel membranı daha fazla bozarak enerji eksikliğini derinleştirir ve serbest radikal oluşumunu daha da artırır (32).

İskemik inmede iki çeşit ödem rol oynamaktadır. İskemi başladığından itibaren ortaya çıkan sitotoksik ödem ve iskemiden 4-6 saat sonra başlayan ve 24-72 saatte maksimuma erişen vazojenik ödemdir. Sitotoksik ödem hücre içerisinde ATP sentezinin azalması ve buna ikincil Na-K ATPaz pompasının fonksiyon kaybı nedeni ile hücrelerin şişmesidir. Bu ödem tipinde, beyin hacminde bir değişiklik meydana gelmez, ancak şişen hücreler nedeniyle intraselüler su miktarı artarken ekstraselüler mesafe daralır. Sitotoksik ödem, ağır fonksiyon kaybına neden olur, ancak kitle etkisi oluşturmaz. Sitotoksik ödem erken dönemde difüzyon ağırlıklı magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanabilir (32,35).

İskeminin ilerleyen saatlerinde matriks metalloproteazların (MMP) aktivasyonu ve endotel hücreleri arasındaki sıkı kavşakların disfonksiyonu ile kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artma başlar. Bu hasarlanmayı takiben serum proteinleri (albümin gibi) kandan beyin dokusuna geçer ve beraberinde dokuya su taşır. Beyinde net su artışı ve dolayısıyla doku hacminde artış ile karakterize olan bu ödem vazojenik ödemdir. Sitotoksik ödemin aksine vazojenik ödem ekstraselüler kompartmanda su birikimine neden olur. Vazojenik ödem kitle etkisine yol açabilir, bu nedenle eğer iskemi hacmi büyük ise, vazojenik ödem ile beraber herniasyon riski mevcuttur. Vazojenik ödem MRG'de T2 sinyali artışı, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)'nde doku dansitesinde azalma ile karakterizedir (32, 35).

Serebral iskemi saatler içerisinde inflamatuvar bir yanıtın oluşmasını da tetikler. Bu yanıtta mikroglia ve astrositlerin aktivasyonu yanında, salınan sitokinler aracılığıyla hasar bölgesine dolaşımdan göç eden lökositler de rol oynar. İnflamasyon; hasarlı dokunun temizlenmesi, yeniden damarlanma ve yapılanma için gerekli olsa da, erken dönemde beyin hasarını arttırmakta, mikrovasküler yatakta staza ve kan beyin bariyerinde zedelenmeye neden olmaktadır. İskemi sonrası ilk olarak aktive olan hücreler mikroglia ve astrositlerdir. Mikroglialar, iskemi ile aktive olduklarında şekilleri değişir, fagositik özellik kazanırlar ve sitokinler salırlar (32).

İskemiden 4-6 saat sonra dolaşımdaki lökositler özellikle nötrofiller, adezyon molekülleri vasıtasıyla damar duvarına yapışarak beyin dokusuna göç ederler. Bu süreçte önemli rol oynayan adezyon molekülleri selektinler (E ve P selektin), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve integrinlerdir. Ortama salınan interlokin-1 ve tümör nekroz faktor- α gibi proinflamatuvar sitokinler, beyin endotelinde ve gliyalarda adezyon moleküllerinin ifadesini arttırarak nötrofillerin beyine migrasyonuna katkıda bulunurken, kan beyin bariyeri hasarının artışına da yol açarlar (32).

Fokal kan akımı düşüklüğünün derecesi ve süresi ortaya çıkacak iskemik hasarın şiddeti ile paralellik gösterir. İskemi ile tetiklenen bu hasara, kan akımının tekrar sağlanması ile oluşan reperfüzyon hasarının da eklenmesi ve kan beyin bariyeri bozukluğu birçok mekanizmanın tetiklenmesine yol açar. Bunlar protein sentezinde bozulma, sitotoksik ödem, mitokondriyal hasar, DNA ve endoplazmik retikulum hasarı, eksitotoksisite, oksidatif/nitratif stress, nekroz ve apoptoz yollarının aktivasyonunu, mikrovasküler zedelenme, vazojenik ödem, inflamatuvar reaksiyon gibi mekanizmalardır. Tüm bu yolların ortak sonucu olarak da beyin dokusundaki nöronal, glial ve vasküler elemanlar geri dönüşümsüz bir şekilde hasara uğrarlar. Şekil 3’de iskemik inme ile indüklenen beyin hasarı özetlenmiştir.

2.2 Akut İnmeli Hastaya Yaklaşım

Yaşamı tehdit eden acil bir durum olarak inme başlıca iskemik ve hemorajik alt gruplarına ayrılır. Dünyada inmelerin %87’sini iskemik inmeler, %10’nu hemorajik inmeler, %3’ünü ise subaraknoid kanamalar oluşturmaktadır (3). Akut inmeye yaklaşım ayrıntılı öykü ve nörolojik muayene ile görüntüleme temelinde inme alt tiplerinin belirlenmesi, inmeyi taklit eden durumların dışlanması, akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi ve mekanik trombektomiye uygun hastanın seçimi ve bütün inme tiplerinde klinik stabilizasyonun sağlanması, komplikasyonların önlenmesi ve tedavisini içermektedir.

“Zaman beyindir” kavramı inme tedavisinin acil bir durum olarak ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Yani, akut inmenin hastane öncesi döneminde temel amaç, tedavide gecikmenin önüne geçilmesidir. Hastane öncesi dönem kapsamına ise inme belirti ve bulgularının hasta, hasta yakınları veya olaya şahit olanlar tarafından tanınması, ilk medikal servisin niteliği ve hastaneye transport şekli girmektedir. İnme hastalarında, hastane dışında çok vakit kaybedilmektedir. Bu kaybın en büyük kısmını, belirtilerin ortaya çıkışı ile tıbbi yardım çağrısında bulunma arasında geçen süre oluşturmaktadır ve bunun da en büyük sebepleri inme belirtileri ve ciddiyeti hakkında bilgi eksikliğiyle birlikte, hastalığın inkarı ve belirtilerin geçebileceği düşüncesidir. Bu nedenle, inme belirtilerini tanıma konusunda halkın bilgilendirilmesi, bilinçlendirilmesi ve inmeye olan yaklaşımın değiştirilmesi, bu kaybedilen süreyi kısaltabilir (37).

Akut inme hastalarının acil bakımı dört basamakta gerçekleşir:

- 1- İnme ve geçici iskemik atak (GİA) belirtilerinin erken tanınması ve buna erken reaksiyon
- 2- Acil 112 bağlantısı ve ambulansın öncelikli olarak gönderilmesi
- 3- Hastanenin önceden haberdar edilmesi ile öncelikli hastane transferi
- 4-Hastanede acil olarak acil servise transfer; acil klinik, laboratuvar ve görüntüleme değerlendirmeleri ile kesin tanı ve uygun tedavinin uygulanmasıdır (37).

112 Acil görevlisi ile irtibat, inme sağkalm zincirinin ilk basamağıdır. İnmenin tanınması ve acil hizmetler tarafından hastane öncesi bakımın doğru sağlanması için, telekomünikasyon programlarının, inme eğitim modülleri ve bakım protokollerinin standardizasyonu önerilir. Yönlendiricilerin sürekli eğitimi, inmenin belirti ve bulgularını tanıma yeteneklerini geliştirir. Yönlendirici ve acil tıp teknisyenleri arasında tanısız uyum, olay yeri ve müdahale sürelerini kısaltır (37).

112 Acil müdahalesinin amacı hızlı değerlendirme, erken stabilizasyon, nörolojik değerlendirme ve inme müdahalesine hazır bir hastaneye hızlı ulaşım ve triyajdır. 112 Acil görevlileri, Yüz-Kol-Konuşma (Face-Arm-Speech) Testi (FAST) gibi kolay yöntemlerle inme tanısı koyabilmelidir. Görevliler aynı zamanda bilinç kaybı, nöbet, kusma ve hemodinamik instabilite gibi inmenin erken komplikasyonları

veya komorbiditeleri nedeniyle yardım ihtiyacı olan hastalara uygun yardımı sağlayabilmelidir (37, 38).

Bütün kritik hastalıklarda olduğu gibi, akut inmede de, hastanın hava yolu, solunum ve dolaşım stabilizasyonunu sağlamak ilk önceliktir (39). İlk değerlendirme ve stabilizasyon tamamlandıktan sonra görevliler, hasta veya çevrede bulunan kişilerden detaylı hikaye alabilirler. Potansiyel fibrinolitik tedavi için gereken en önemli bilgi, belirtilerin başladığı zamandır ve bu, hastanın en son sağlıklı bulunduğu an olarak kabul edilir. Bu aşamadan sonra görevliler daha detaylı bir organ sistem incelemesi yapmalıdırlar ancak ulaşım geciktirilmemelidir (38).

İnme şüphesi olan hastalar vakit geçirmeden inme ünitesine sahip ve çok erken müdahalede bulunabilecek en yakın sağlık merkezine ulaştırılmalıdır. İnme semptomları 4,5 saatten daha kısa süreli olan hastalara, değerlendirme ve ulaşım açısından öncelik verilmelidir. Ambulans yönlendiricileri, inme ünitesini bilgilendirmeli ve hastanın klinik durumu hakkında bilgi vermelidir. Acil servise direkt ambulansla ulaşım, yönlendirmenin en hızlı yoludur. Helikopter ile ulaşım, yönlendirme ve hastaneye ulaşım arasında süreyi kısaltabilir ve kırsal kesimlerde trombolitik tedaviye ulaşımı kolaylaştırır. Kara yoluyla inmeye müdahale edebilecek en yakın merkeze ulaşımın 1 saatten uzun süreceği durumlarda, hava taşıması mantıklı bir seçenektir (37, 38).

İnme başlangıcından BBT'e kadar geçen sürenin %16'sı hastane içinde kaybedilmektedir. Hastane içi gecikmenin nedenleri olarak inmeyi acil bir hastalık olarak ele almamak, hastane içi transport yetersizlikleri, geç tıbbi değerlendirme, görüntüleme gecikme, tromboliz uygulama konusunda kararsızlıklar gelmektedir (37).

Hastane ve acil servisler hastaları karşılama, tanımlama, değerlendirme, tedavi etme ve/veya sevk etmenin yanında gerektiği durumlarda tanı veya tedavi amacıyla inme konusunda uzman kişilere erişim sağlayabilecek yöntem ve süreçler geliştirmelidir. Akut inme bakımı için 112 Acil, acil servis görevlileri ve inme bakım uzmanları bir araya gelmelidir. 112 Acil, acil servis görevlileri, radyologlar, laboratuvarlar ve nörologlar, hızlı tedavinin sağlanabilmesi açısından önemlidir (37).

Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Enstitüsü ‘National Institutes of Neurological Disorders and Stroke’ (NINDS) tarafından, acil serviste değerlendirilen inme hastaları için bazı süre hedefleri belirlenmiştir (38).

Tablo 4: Acil serviste değerlendirilen inme hastaları için bazı süre hedefleri yer almaktadır (38).

Aşama	Süre
Kapı-Hekim	≤ 10 dk
Kapı-İnme Ekibi	≤ 15 dk
Kapı-BBT çekilmesi	≤ 25 dk
Kapı-BBT yorumlanması	≤ 45 dk
Kapı-İlaç (≥%80 uyum)	≤ 60 dk
Kapı-İnme ünitesine yatış	≤ 3 saat

İnme şüphesi olan acil servis hastaları, nörolojik kayıplarının ciddiyetine bakılmaksızın akut MI veya ciddi travma hastaları ile aynı önem sırasında değerlendirilmelidir. Hızlı triyaj için, yüksek tanısal değeri olan bir inme tanı yöntemi gereklidir; migren ve nöbet gibi inme benzeri durumlar sorun yaratabilir. FAST gibi inme tanı yöntemleri, inme tanısının doğru konması için yardımcı olabilir (37).

İnme hastasının ilk değerlendirmesi, aşağıdaki kısımları içermelidir:

- Solunum ve pulmoner fonksiyonların izlemi
- Disfajinin erken belirtileri, mümkünse doğrulanmış bir değerlendirme formu ile
- Eşlik eden kalp hastalığının değerlendirilmesi
- Kan basıncı ve kalp hızının değerlendirilmesi
- Kızılötesi pulse oksimetre ile arteriyel oksijen saturasyonunun belirlenmesidir (37).

2.2.1 Öykü

Öyküde ani başlangıç ve fokal nörolojik defisit varlığı inme tanısında önemli ipuçlarıdır. Öyküde alınacak en önemli bilgi, semptomların ortaya çıkış zamanıdır. Bu, hastanın sağlıklı veya semptom görülmeyen son durumu olarak tanımlanır. Bu bilgiyi veremeyen veya inme belirtileriyle uyanan hastalar için başlangıç zamanı, hastanın en son uyanık ve semptomsuz olduğu veya normal olarak görüldüğü zamandır. En son normal görüldüğü an üzerinden 4,5 saatten uzun süre geçmiş hastalarda i.v r-tPA tedavisi kullanılmamaktadır (38, 39).

Öyküde hastanın kullandığı ilaçlar, özellikle antiagregan ve antikoagülanlar, diyabet öyküsü ve insülin kullanımı, epilepsi ve migren öyküsü, intoksikasyon, yakın tarihli travma ve operasyonlar ayırıcı tanıya yol göstermesi açısından sorgulanmalıdır. İnme başlangıcında baş ağrısı öyküsü de hemorajik tipteki inmelerde özellikle SAK'ta, iskemik inmeye göre daha sık rastlanan bir bulgudur (40).

İnme belirtilerine benzeyen klinik durumların özelliklerinin bilinmesi de ayırıcı tanıda önemlidir (38).

Tablo 5: İnmeye benzeyen klinik durumların özellikleri (38).

Psikojenik	Objektif kraniyal sinir bulgularının yokluğu, vasküler olmayan dağılımda nörolojik bulgular, tutarsız muayene
Nöbetler	Nöbet geçmişi, tanıklı nöbet aktivitesi, postiktal dönem
Hipoglisemi	Diyabet geçmişi, tanıklı nöbet aktivitesi, postiktal dönem
Auralı migren (Komplike migren)	Benzer olay geçmişi, öncesinde aura, baş ağrısı,
Hipertansif ensefalopati	Baş ağrısı, deliryum, belirgin hipertansiyon, kortikal körlük, serebral ödem, nöbet
Wernicke ensefalopatisi	Alkol kötüye kullanım geçmişi, ataksi, oftalmopleji, konfüzyon
MSS absesi	İlaç kötüye kullanım geçmişi, endokardit, tıbbi cihaz implantıyla birlikte yüksek ateş
MSS tümörü	Giderek ilerleyen semptomlar, diğer primer malignite, başlangıçta nöbet
İlaç toksisitesi	Lityum, fenitoin, karbamazepin

2.2.2 Nörolojik Muayene:

Fokal nörolojik bulgular, beklendiği üzere etkilenen beyin alanına göre değişecektir. Akut inme ile gelen hastalarda standardize bir nörolojik muayene ölçeğinin Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru 'National Institutes of Health Stroke Scale' (NIHSS) gibi, kullanılması önerilmektedir (39). Standart bir nörolojik muayene kullanılması, nörolojik muayenenin ana komponentlerinin hızlı ve düzgün bir şekilde yapılmasını sağlar. NIHSS, 11 maddeden oluşan bilinç düzeyi, horizontal göz hareketleri, görme alanı, yüz kaslarındaki pareziyi, üst ekstremitelerin motor gücü, alt ekstremitelerin motor gücü, duyu muayenesi, ekstremitate ataksisi, afazi, dizartri ve ihmal dereceli olarak skorlayan bir ölçektir (41). Gelişmiş NIHSS skoru, hastanın klinik sonlanımı ile anlamlı korelasyon göstermektedir (42). NIHSS skorlarına göre birinci ay sonu mortalite oranları 0-7 puan arası %4,2, 8-13 arası %13,9, 14-21 için %31,6 ve 22-42 arası %53,5 olarak bulunmuştur (43).

2.2.3 Laboratuvar Testleri

Akut inme kliniği ile gelen tüm hastalardan kan glukozu, böbrek fonksiyon testleriyle birlikte elektrolitler, tam kan sayımı ve trombosit sayımı, kardiyak belirteçler, protrombin zamanı (PT), INR, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), elektrokardiyogram (EKG) istenmelidir. Bunun temel amacı, önemli olabilecek alternatif tanıları dışlamak, eşlik eden ciddi durumları tespit etmek, tedavi seçimini desteklemek ve inmenin akut tıbbi ve nörolojik komplikasyonlarını belirlemektir (38).

Antikoagulan tedavi almayan, kanama ya da trombositopeni şüphesi olmayan iskemik inme tanısı almış bir hastada intravenöz trombolitik tedavi başlanması için hemogram dahil diğer laboratuvar sonuçlarının beklenmesi gerekmemektedir (39).

2.2.4 Görüntüleme Tetkikleri

Akut inme kliniğiyle gelen ve değerlendirilen bir hastada öncelikle enfarkt ve kanama ayırımı yapılmalıdır. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce mutlaka nöroradyolojik yöntemlerden BBT ve MRG yapılması gerekmektedir.

Akut inme tanısı sırasında yapılan nöroradyolojik görüntüleme ve diğer laboratuvar testleri ile aşağıdaki sorulara cevap aranmalıdır (9):

1. Merkezi sinir sistemi lezyonları iskemi veya kanamaya mı bağlı, yoksa vasküler olmayan bir sebepten dolayı gelişen inme benzeri bir duruma mı bağlıdır?

2. Lezyonlar nerede? Şekli, boyutu, dağılımı nasıl?

3. Vasküler lezyonların özellikleri ve şiddeti nedir ve beyin perfüzyonu sorunları ile lezyonlar arasındaki ilişki nedir?

4. Hematolojik bir sorun iskemi veya kanamaya yol açıyor veya katkıda bulunuyor mu?

Erken görüntüleme ve yorumlama, iskemik inme hastalarında hızlı değerlendirme ve tanı açısından kritiktir (38). Zamanın önemli olması nedeniyle, inme hastalarının görüntüleme tetkiki için diğer hastalara göre önceliği olmalıdır (37). İnfarktın boyutu, yeri ve vasküler dağılımı, kanama varlığı, iskemik inmenin şiddeti ve/veya büyük damar oklüzyonu varlığı gibi kraniyal görüntüleme bulguları, anlık ve uzun dönem tedavi seçeneklerini etkiler. Modern görüntüleme teknikleri ile iskemik hasarın olası geri dönebilirliği, intrakraniyal vasküler durum (oklüzyonun boyutu ve yeri dahil) ve serebral hemodinami hakkında bilgi edinilebilir (38).

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

Akut inmeli hastanın beyin görüntülemesi için en sık kullanılan yöntem “kontrastsız BBT”dir. BBT kolay ulaşılabilir oluşu, hızlı ve kısa sürede çekim yapılabilmesi, hemorajiyi dışlamak için yeterli sensitivite ve sahip oluşu ve MRG çekilmesinin uygun olmadığı vakalarda da uygulanabilmesi nedeniyle avantajlıdır. Hastanın acil servise getirilmesinden sonraki 25 dakika içerisinde kontrastsız BBT çekilmelidir (38). Hızlı çekilen BBT, inme hastalarında yapılacak en maliyet etkin görüntüleme stratejisidir (37).

Bilgisayarlı beyin tomografisi ilk 24 saat içinde iskemik infarktları göstermek için sensitivitesi MRG'ye göre düşüktür. Çalışmalarda BBT'de iskemik infarktı işaret eden bazı erken görüntüleme bulguları ortaya konmuştur. Bunlar "hiperdens arter bulgusu", "lentiform kenar silinmesi", "insüler kenar işareti", "kortikal şişme/hacim artışı", "silik hipodansite", "bazal gangliada gri-beyaz cevher ayrımını belirsizleşmesi" olarak sayılabilir. Gri-beyaz cevher ayrımının azalması, bazal ganglia çekirdeklerinde belirginliğin azalması veya insulanın altında ve konveksitelerin üzerinde yer alan beyaz cevher ile korteksteki yoğunluklarının

birbirine karışması olarak kendini gösterir (38). Serebral iskeminin bir diğer bulgusu, sulkal silinmedir. Bu bulgular ne kadar hızlı belirginleşirse, iskeminin derecesi de o kadar şiddetlidir. Ancak, klinisyenlerin bu erken bulguları tespit etme yeteneği değişkendir ve infarktın boyutu, iskeminin şiddeti ve belirtilerin ortaya çıkışıyla görüntüleme arasında geçen süreye bağlıdır (38). BBT’de görülebilecek bir başka bulgu da oklüzyon olan arterdeki dansite artışıdır; büyük damar tıkanıklığına işaret eden hiperdens orta serebral arter (OSA) işareti gibi. Bir başka kontrastsız BBT bulgusu ise hiperdens OSA ‘nokta’ işaretidir. OSA nokta işareti, OSA’nın bir dalındaki bir pıhtıyı gösterir ve genellikle OSA’daki trombüs hacminden küçüktür, bu nedenle de i.v r-tPA için daha iyi bir hedeftir. Hiperdens baziler arter işareti de hiperdens OSA işaretine benzer özellikler taşır (38). Bu erken görüntüleme bulguları zamanında gelen bir hastada intravenöz fibrinolitik tedavi için dışlama kriteri değildir (44).

Bilgisayarlı beyin tomografisinde görülen iskemik değişikliklerin tedavi ve sonlanım üzerindeki etkisinin incelenmesi için iki görüntüleme kıstası önerilmiştir. Bunlardan uygulanması daha basit olan ECASS kriteri olup olası orta serebral arter alanının üçte birinden fazlasında hipodansite olması halinde pozitif olarak değerlendirilmektedir (45). ECASS kriteri pozitif olanlarda i.v tPA’dan yararlanma oranının biraz daha düşük olduğunu işaret eden bir çalışma mevcuttur (46). Ancak, daha fazla sayıdaki çalışmada bu kriterin öngörüsü kanıtlanamamış, dolayısıyla pratikte yaygın kullanılması önerilmemiştir. Diğer görüntüleme ölçütü ise, “The Alberta Stroke Early CT Score (ASPECTS)” tir (47). ASPECT skoru, ön dolaşıma ait akut iskemik inmeli hastalarda erken iskemik değişiklikleri standardize etmek için geliştirilmiş bir derecelendirme sistemidir. İki aksiyel BBT kesiti üzerinden tanımlanmış olup, bunlardan biri talamus ve bazal ganglionlar düzeyi, ikincisi ise gangliyonik yapıların en üst seviyesinin komşuluğu (ilk görülmez oldukları) kesit düzeyidir. Bu iki kesit dâhilinde orta serebral arter sulama alanı 10 parçaya ayrılıp, her birine birer puan verilmiştir. Kortikal alanlar altı bölgeye ayrılmış olup (M1-M6) M1; ön OSA korteksini, M2; insular şerit lateralindeki OSA korteksini, M3; arka OSA korteksini, M4, M5, M6 ise sırasıyla M1, M2 ve M3’ün 2 cm üstündeki ön, lateral ve arka OSA korteksini temsil eder. Bunun dışında kaudat başı, lentiform çekirdek, internal kapsül ve insular şerite de birer puan verilerek toplam 10 puan elde

edilir. Her bir bölgedeki fokal şişme, parankimal hipodansidite gibi erken iskemik değişiklikler için ayrı ayrı birer puan çıkarılır. Normal bir BBT incelemesi ASPECT skorlamasından 10 puan alırken, 0 puan tüm OSA sulama alanının yaygın tutulumunu göstermektedir. Puanın azalması erken iskemik değişikliklere uğramış olan alanın artışı ifade eder. Geniş NINDS çalışmasında ASPECTS'in i.v tPA'dan yararlanmayı klinik olarak tahmin edici bir faktör olduğu kanıtlanamamıştır (48).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Magnetik rezonans görüntüleme, farklı belirtileri, inme tipi ve etyolojisi olan veya inme benzeri bir durumdan şüphelenilen akut inme hastalarında, BBT'den sonuç alınamazsa özellikle önemlidir (37). T1, T2, FLAIR gibi standart MRG sekansları, akut iskemide görülen değişikliklere karşı göreceli olarak daha az hassastır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), akut infarkt için en sensitif ve spesifik görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır; kontrastsız BBT veya diğer MRG sekanslarından çok daha iyidir. DAG suyun moleküler hareketine duyarlı bir yöntemdir. Suyun bölgesel olarak hareketinde azalmanın olduğu bölgeler DWI sekansında hiperintens "Apparent Diffusion Coefficient" (ADC) haritalarında ise hipointens olarak görülür. Kısa sürede infarkt bulgularını göstermesi nedeniyle trombolitik tedavi için zamana karşı mücadele verilirken erken teşhis açısından DWI ve ADC görüntüleme yöntemleri çok değerlidir. DAG çok erken zamanlarda bile infarkt bölgelerini tespit etmede yüksek sensitivite (%88-100) ve spesifiteye (%95-100) sahiptir (38). DAG, lezyon boyutunun, yerinin ve yaşının tespit edilmesini sağlar. Standart MRG sekansları ve kontrastsız BBT ile kolayca tespit edilemeyen küçük kortikal lezyonların küçük derin veya subkortikal lezyonların, beyin sapı ve serebellumdaki küçük lezyonların tanınmasını sağlar. Ayrıca inme mekanizması hakkında bilgi veren subklinik satellit iskemik lezyonların da tanınmasını sağlar (38).

Kanamaya duyarlı magnetik rezonans görüntüleme sekansları (T2*GRE - gradient recalled echo) intraserebral kanamaları yüksek bir duyarlılıkla gösterir. Böylece akut dönemde MRG ile iskemi/kanama ayrımı yapılabildiği gibi, sessiz serebral mikrokanaama odakları da belirlenebilir (38).

Bilgisayarlı beyin tomografisine kıyasla MRG' nin üstünlükleri; akut, küçük kortikal, küçük derin ve posterior fossa infarktlerinin tanınması, akut-kronik iskemi

ayrımının yapılması, iskemi mekanizmasına dair bilgi veren subklinik satellit iskemik lezyonların tespit edilmesi, iyonizan radyasyona maruz kalınmaması ve daha üstün alansal çözünürlük sunmasıdır. Olumsuz yanları ise fiyatı, sınırlı yaygınlığı, testin uzun süresi, hareket artefaktlarına yatkınlık ve klostrofobi, konfüzyon, kalp pili ve metal implant varlığı gibi kontrendikasyonlardır (38).

Perfüzyon MRG mikroskobik düzeydeki kan akımını görüntüler. Bu yöntemle beyin dokusunda herhangi bir nedenle azalan arteriyel kan akımı değerlendirilir. DWI ve perfüzyon MRG birlikte değerlendirildiği zaman kurtarılabılır doku yani penumbra ve prognoz hakkında daha net bilgi verir. Kanlanmanın azaldığını gösteren perfüzyon defektinin olduğu alan ile kalıcı infarktın göstergesi olan DWI görüntüleme alan arasındaki fark infarkt riski olan ve kurtarılabılır bölgeyi göstermektedir (38).

Tedavi penceresinde gelen iskemik inme düşündüğümüz bir hastada zaman kaybının, değerli beyin dokusu kaybı ile eş anlamlı olduğu unutulmamalıdır. Güncel klavuzlar en kısa sürede i.v tPA tedavisinin başlanabilmesi için merkezlerin en az %50 hastada, hastanın gelişyle görüntüleme arasında 20 dakikadan az süre harcamayı sağlamayı önermekte olup, akut inme yönetiminde beyin BT'nin yeterli olduğunu vurgulamaktadır (39).

Akut iskemik inmede, hastanın endovasküler terapiye yönlendirilebilmesi için BT anjiyografi ya da MR anjiyografi gibi non-invaziv vasküler bir görüntüleme yapılması önerilmektedir (39). Ancak i.v tPA uygulama kriterlerini karşılayan olgularda vasküler görüntülemenin ilacın başlanmasını geciktirmemesine özen gösterilmelidir.

2.2.5 Tedavi

Akut iskemik inme acil bir durum olarak kabul edilmelidir. Her türlü acil durumdaki gibi temel ve ileri yaşam desteği tedavileri uygulandıktan hemen sonra vakit kaybetmeden iskemik inme tedavisi planlanmalıdır. Erken dönemde beyin dokusunun bir bölümü ölmüş bile olsa hala yaşamını sürdüren ve kurtarılabılır doku olan penumbra bölgesinin kurtarılması tedavinin erken başlanılmasına bağlıdır. Son birkaç on yılda iskemik inmenin patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılmasındaki

ilerlemeye rağmen, sadece tPA ile trombolitik tedavi ve endovasküler rekanalizasyon akut inme için FDA onaylı tedavilerdir.

2.3 Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi

Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedaviye yönelik FDA tarafından kabul edilen ilk çalışma NINDS çalışmasıdır (4). Bu çalışma sonrası trombolitik ajan olarak kullanılan, r-tPA 1996 yılında ABD’de, 1999 yılında Kanada’da, 2002’de Avrupa’da ve 2006 yılında da ülkemizde akut iskemik inmenin ilk 3 saatinde kullanılmak üzere ruhsat almıştır. İntravenöz yoldan verilen r-tPA tedavisi FDA tarafından akut iskemik inme tedavisinde önerilen en önemli tedavi yöntemidir (49). 2008 yılında tamamlanan European Cooperative Acute Stroke Study 3 (ECASS 3) çalışmasında akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavinin 3-4,5 saatler arasında uygulandığında yararı azalmakla beraber etkili ve güvenilir olduğu bulunmuştur (6). Bu çalışmanın ardından Amerikan Heart Association (AHA) 2010 kılavuzunda intravenöz trombolitik tedavinin verilme süresi ilk 4,5 saat olarak önerilmiş ve bu öneri AHA 2013, 2015 ve 2018 klavuzlarında da yer almıştır (38, 44, 50).

2.3.1. Trombolitik Ajanlarla İlgili Genel Bilgiler

Hemostaz (kanamanın durması) ve tromboz (damar içinde pıhtı veya trombüs oluşumu) oluş şekli bakımından birbirine benzer olaylardır. Ancak ilki fizyolojik bir olaydır, ikincisi ise patolojik bir olaydır, başka bir deyişle tromboz yanlış yerde veya zamanda olan koagülasyondur. Tromboliz; pıhtılaşma sonucu oluşan fibrinin kimyasal parçalanması sonucu pıhtının erimesi olayıdır. Fibrinin eritilmesi, damar endotel hücrelerinde prekürsör halde sentez edilip salgılanan plazmin tarafından yapılır. Bu özgül olmayan bir proteazdır; fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerini de yıkabilir. Plazmin, normal durumda plazmada, plazminojen (profibrinolizin) adı verilen 791 aminoasitten oluşan bir prekürsör glikoprotein halinde bulunur. Salgılandıktan sonra plazmadan hızlıca uzaklaştırılır. Kalan kısmı plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve 2 adlı proteinle bağlanmıştır. Trombolitik ilaçlar, plazminojenin 560 sayılı arjinin üzerindeki peptid bağını koparır ve plazminojenin plazmine dönmesini aktive ederek plazmanın fibrinolitik etkinliğinin artmasına neden olurlar. Bu durumda, trombolitik ilaç verilmeden önce oluşmuş olan pıhtılar

eriyebilir ve yeni oluşan fibrinin hemen erimesi nedeniyle pıhtılaşma engellenmiş olur (51).

Damar içinde oluşmuş trombusu eriten ve böylece tıkanmış damarın açılmasını sağlayan ilaçlara trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar denilir. Fibrinolitik ilaçlar dört grupta toplanmaktadır (52, 53):

-Birinci kuşak ilaçlar; streptokinaz, ürokinaz.

-İkinci kuşak ilaçlar; doku tipi plazminojen aktivatörü, anistreplaz (izole edilmemiş plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleks APSAC), pro-ürokinaz.

-Üçüncü kuşak ilaçlar; t-PA mutantları (tenekteplaz (TNK), reteplaz (r-PA), lanoteplaz (n-PA)), monteplaz, pamiteplaz, rekombinant stafilokinaz, desmoteplaz (Bat-PA), kimerik trombolitikler.

-Dördüncü kuşak ilaçlar: Plazminojen Aktivatör İnhibitörleri (PAI)

Birinci kuşak fibrinolitik ajanlar tromboliz için etkilidir, ancak ilaç direnci, ateş ve alerjik reaksiyonlarla sonuçlanan immünolojik tepkilere neden olabilirler. İkinci nesil fibrinolitik ajanlar daha fibrin spesifiktir, ters immünolojik tepkilere neden olmaz ve daha kısa bir yarı ömre sahiptir. Üçüncü ve dördüncü kuşak fibrinolitik ajanların çoğunluğu, ikinci kuşak ajanlara göre avantajlara sahiptir, ancak şu anda yalnızca klinik çalışmalarda kullanımı mevcuttur. Klinik kullanım için mevcut ilaçların özgüllüğü, etkinliği ve güvenliğini arttırmaya ihtiyaç vardır (53).

Halen klinik kullanım için onay alan altı tane trombolitik ilaç vardır. Bunlar streptokinaz, alteplaz (rekombinant doku plazminojen aktivatörü- r-tPA), reteplaz, tenekteplaz, anistreplaz (izole edilmemiş plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleks APSAC) ve ürokinaz'dır. Bu ajanlar, fibrine spesifik olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılabilirler. Spesifik olmayanlar, hem dolaşımdaki hem de pıhtıya bağlı plazminojeni plazmine çevirerek, yalnız pıhtıdaki fibrini eritmekle kalmayıp ayrıca sistemik fibrinolyze ve bunların sonucunda fibrin parçalanma ürünlerinin artışına da neden olurlar. Spesifik ajanlar ise pıhtı yüzeyindeki fibrini eriterek etki yaparlar ve dolaşımdaki etkileri fazla olmaz. Bu ilaçlardan alteplaz, reteplaz ve tenekteplaz fibrine özgül ilaçlardır ve trombüste fibrine yapışmış plazminojeni aktive ederler. Yeterli dozlarda kanda dolaşan plazminojeni pek aktive etmeden esas olarak trombüste lokal fibrinoliz yaparlar. Streptokinaz içeren anistreplaz, insan plazminojeni ve bakteriyel streptokinaz karışımıdır. Pıhtı bölgesinde etki gösterecek

şekilde kısmen fibrin selektiftir. Streptokinaz ve ürokinaz ise fibrine özgül değildir ve fibrine özgül ilaçlara göre daha sık hemoraji komplikasyonuna yol açarlar (51, 52).

İlk jenerasyon trombolitik ilaçlar olarak kabul edilen, C grubu beta-hemolitik streptokoklar tarafından salgılanan streptokinaz ve memelilerde doğal olarak böbrekte parankim hücrelerinde salgılanan ve idrar içinde atılan ürokinaz; akut inmede etkinliğinin gösterilmesine rağmen yüksek intrakranial kanama ve ölüm oranları nedeniyle günümüzde akut inme tedavisinde kullanılmamaktadır (54) .

Akut iskemik inme tedavisinde ikinci kuşak trombolitik ilaç olarak kabul edilen alteplaz (r-tPA) kullanılmaktadır. Tenekteplaz, reteplaz, dezmotiplaz, ürokinaz ve diğer trombolitik ilaçların inme tedavisinde kullanımının yararlılığı kesinleşmemiştir (38).

2.3.2. Alteplaz Farmakolojik ve Diğer Bazı Özellikleri

İkinci jenerasyon trombolitik ilaç olan alteplaz; damar endoteli kaynaklı endojen doku plazminojen aktivatörünün rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen şeklidir. Molekül ağırlığı 63.000-65.00 daltondur. Genellikle tPA ya da r-tPA olarak gösterilir. Plazminojeni direkt olarak plazmine çeviren bir serin proteaz enzimidir. Rekombinant teknikler; moleküler klonlamanın, genetik materyali bir arada bulunamayacak olan çoklu kaynaklardan biraraya getirmek, ilaç üretmek için kullanılacak yeni DNA sekansları oluşturmak için kullanıldığı anlamına gelir. Alteplaz, insan melanom hücrelerinde bulunan doğal insan doku tipi plazminojen aktivatörünün tamamlayıcı DNA'sından (cDNA) sentezlenen ve insan melanom hücrelerinde oluşan 527 amino asidin saflaştırılmış bir glikoproteinidir (polipeptit yan zincirlerine kovalent olarak bağlı bir zincir). Beş yapısal bileşen: bir proteaz, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve iki kringle alanıdır. Alteplazın lizin bağlanma bölgeleri kringle 2 alanı üzerindedir ve alteplazın trombine yüksek bağlanma afinitesine sahip olmasının nedeni budur. 1981 yılının sonlarında üreilmeye başlanmış, ilk zamanlar çift zincirli şeklinden zengin preparatları yapılmışsa da daha sonraları fibrine daha fazla özgül olan tek zincirli şeklinden zengin olan r-tPA preparatları üretilmiştir. Pıhtıdaki fibrine doğrudan doğruya bağlanır ve aynı şekilde bağlanmış olan plazminojeni aktive ederek pıhtı içinde

tromboliz yapar. Trombüs bölgesinde, tPA ve plazminojenin fibrin yüzeyine bağlanması, plazminojenin plazmaya dönüşümünü kolaylaştıran ve pıhtıyı çözen bir konformasyonel değişikliğe neden olur. r-tPA' nın kanda dolaşan plazminojene afinitesi düşüktür. Ancak yüksek dozda onu da aktive edebilir ve dolaşan kanda fibrinojen depleksiyonu yapabilir; böylece diğer trombolitik ilaçlar gibi sistemik litik duruma neden olabilir; buna bağlı olarak kanama insidansı artar (51, 55).

İlaç olarak kullanılan alteplaz, vücutta hızlı metabolize edilir; kanda yarılanma ömrü 3-6 dakika kadardır ve bireyler arasında değişkenlik gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-10 dakikadır; karaciğerde yıkılır. Çabuk yıkılması nedeniyle akut inmede bolus enjeksiyonundan sonra i.v infüzyonla verilir. Plasenta ve süte geçiş gösterir. Eliminasyonu öncelikle karaciğerden gerçekleşir. İnfüzyon bittiğinde uygulanan dozun yaklaşık %50'si plazmadan temizlenmiş durumdadır. İnfüzyon sonrası 10 dakika içinde ise uygulanan dozun %80'i plazmadan temizlenmiştir. Uzun eliminasyon hepatik hastalığı düşündürmelidir. Metabolitlerin vücuttan atılımı %80 idrarla olur (51, 55, 56).

Alteplaz; akut miyokard infarktüsü, akciğer embolisi ve akut iskemik inmede kullanılır. Akut miyokard infarktüsü için 1987 yılında FDA onayı almıştır. Haziran 1996'da akut iskemik inme tedavisinde kullanımı önerilmiştir. Türkiye'de 2006 tarihinde ilaç ruhsatı almıştır. Alteplaz dünyada ve Türkiye'de Boehringer Ingelheim firması tarafından üretilmektedir. Alteplazın Türkiye'de onay almış şekli 10 mg, 20 mg ve 50 mg flakonlar şeklinde ACTILYSE®' dir. Alteplase, Avrupa'da 4,5 saat içinde ve ABD'de ise 3 saat içinde seçilen hastalarda kullanım için lisanslıdır. Lisanslamadan bağımsız olarak, çoğu inme kılavuz ilkeleri inme başladıktan sonra 4,5 saate kadar alteplaz kullanımını desteklemektedir (57).

Alteplazın akut iskemik inmede önerilen dozu 0,9 mg/kg olup (maksimum 90 mg) total dozun % 10'u başlangıçta intravenöz bolus şeklinde geri kalanı ise 60 dakika boyunca infüzyon şeklinde verilmektedir (38).

Alteplaz tedavisi sırasında en sık karşılaşılan komplikasyon, kanamadır. Heparin, vitamin K antagonistleri veya platelet fonksiyonlarını değiştiren ilaçlar ile eşzamanlı antikoagülasyon, kanamaya katkıda bulunabilir. Alteplaz tedavisi esnasında fibrin parçalandığı için, yeni yapılmış ponksiyon bölgelerinde kanamalar ortaya çıkabilir. Trombolitik tedavi boyunca kateter yerleştirilen, arteriyel ve venöz

"cut-down" ve iğne ponksiyonu yapılan bölgelerin kanama komplikasyonu yönünden dikkatle izlenmesi gereklidir. Alteplaz tedavisi sırasında, rijid kateterlerin kullanılması, intramusküler enjeksiyonlar ve hastanın gereksiz yere hareket ettirilmesinden sakınılmalıdır. Glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri ile birlikte kullanımı kanama riskini artırmaktadır (58).

Akut iskemik inme sonrası uygulanan intravenöz trombolizisin en korkulan komplikasyonu ise semptomatik intraserebral kanamadır. Bu komplikasyona duyulan korku, hayat kurtaran, özür lülüğü azaltan bu tedavinin yaygın kullanımını engellemiştir (59). Diğer endikasyonlara kıyasla, alteplaz ile tedavi edilen akut iskemik inmeli hastalarda intrakraniyel kanama riski belirgin olarak yüksektir. Kanama çok büyük bir oranda enfarktüs bölgesinde ortaya çıkar. Alteplase kullanımından sonra intraserebral kanama riskini artıran faktörler arasında yüksek kan glukozu, diyabet öyküsü, başlangıçtaki semptom şiddeti, ileri yaş, tedaviye kadar geçen sürenin uzunluğu, asetil salisilik asit (ASA) kullanımı, konjestif kalp yetmezliği öyküsü, düşük plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesi de yer almaktadır. Ancak bunların hiçbiri r-tPA uygulamasının etkisini ortadan kaldırmaz. Kanama riskindeki artış nedeniyle, alteplaz ile trombolizi izleyen ilk 24 saat içerisinde trombosit agregasyon inhibitörleriyle tedaviye başlanmamalıdır. Serebral kanama riskinin yüksek olduğu dikkate alınarak, 0,9 mg alteplaz/kg vücut ağırlığı dozundan (maksimum 90 mg) daha fazlası uygulanmamalıdır (38, 58).

Alteplaz ile tedavi sırasında ağır kanamalar ortaya çıkarsa, özellikle de intraserebral hemoraji oluşursa taze donmuş plazma veya tam kan verilerek dolaşan kanda azalan faktörler yerine konulur ve/veya antifibrinolitik ilaç (aprotinin, aminokaproik asit veya traneksamik asit gibi) verilir. Kan ürünleri verilmediyse, plazma genişletici solüsyonlar uygulanır. Taze donmuş plazma veya kan yerine, daha kolay bulunan kriyopresipitat kullanılabilir (51) .

Tedaviden sonra, r-tPA molekülüne karşı kalıcı bir antikor oluşumu gözlenmemiştir. Alteplaz uygulamasıyla ilişkili anaflaktoid reaksiyonlar enderdir. ACE inhibitörleri ile birlikte kullanımı anaflaktik reaksiyon riskini artırmaktadır. Hastaların kan basıncı 185/110 mmHg' nin altında olmalı ve trombolizden sonraki 24 saat de dahil olmak üzere sürekli kontrol altında tutulmalıdır. Alteplazın tekrar kullanılması konusunda ise sistematik bir deneyim bulunmamaktadır (38, 58).

Trombolitik tedavi akut iskemik inme semptomlarının ortaya çıkmasından sonraki 4,5 saat içerisinde, mümkün olduğunca çabuk başlatılmalıdır. Tedavinin etkisi zamana bağlıdır; bu nedenle daha erken uygulanan bir tedavi olumlu sonuç alma olasılığını arttırır. İnmeden sonra r-tPA uygulama zamanı kısaldıkça sonuç iyileşmektedir; 3 saatlik aralıkta bile tedavinin inmeden sonraki 0-90 dakika içerisinde uygulanması, daha geç uygulamalardan anlamlı derecede iyi sonuç sağlamaktadır. İnmeden 3-4,5 saat geçtikten sonra r-tPA uygulanan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilse de 12 çalışmanın metaanalizi trombolizin 3 saat içinde yapılmasını destekleyen sonuçlar sağlamıştır; bu analizde trombolizin tüm yaştaki hastalarda yararlı olduğu da görülmüştür (37, 38). Yapılan metaanalizler sonucunda trombolizin ilk 4,5 saat içinde yapılmasının yararlı olduğu görülmüştür. Ancak 3-4,5 saat arasındaki tromboliz ilk 3 saatteki uygulama kadar iyi sonuç vermemektedir. 4,5 saatten sonraki uygulamalarla iyi sonuç sağlama oranının düşük, mortalitenin ise yüksek olduğu görülmüştür(60, 61).

2.3.3. Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi İle İlgili Çalışmalar

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi ile ilgili yapılmış çalışmaların kısa bir özeti aşağıda yer almaktadır.

Tablo 6: Akut iskemik inme için i.v tPA ile ilgili başlıca klinik çalışmalarının özeti (4, 6, 45, 62-64).

Çalışma Adı-Yılı	Tpa Dozu	Tedavi Penceresi	Sonuç Ölçütleri	Hasta Sayısı	Sonuçlar	Notlar
ECASS I-(1995)	1.1mg/kg	≤6 saat	Barthel İndeksi ve 90 günde mRS	620	ITT analizlerinde anlamlı bir fark yoktur. tPA grubunda geniş ISH'de anlamlı artış.	Yüksek protokol ihlali oranı (hastaların %17.4'ü)

NINDS tPA - (1995)	0.9mg/kg	≤3 saat	Bölüm 1- NIHSS'de ≥4 puanlık iyileşme veya semptomların başlamasından sonraki 24 saat içinde semptomların kaybolması Bölüm 2 - Barthel indeksi, mRS, GOS ve 3 aydaki NIHSS.	624	Bölüm 1- plasebo ve tPA arasında anlamlı fark yok. Bölüm 2- tPA grubu için BI, mRS, GOS ve NIHSS'de anlamlı iyileşme, tPA'da, % 6,4 e karşı plaseboda % 0.6 semptomatik ISH oranı. Mortalitede fark yok	i.v tPA'nın kabul edilebilir bir güvenlik profili ile nörolojik sonucu iyileştirmedeki etkinliğini gösteren ilk çalışmadır.
ECASS II- (1998)	0.9mg/kg	≤6 saat	90 günde olumlu sonuç (mRS 0 veya 1)	800	Primer ve sekonder sonlanım ölçütlerinin tabakalı analizinde i.v tPA ile plasebo grubunda 3-6 saatlik zaman penceresinde anlamlı fark yok.	Ortanca NIHSS skoru NINDS çalışmasındaki 14'e kıyasla 11 idi
ATLANTIS - B (1999)	0.9mg/ kg	3-5 saat	90 günde mükemmel nörolojik iyileşme (NIHSS 0-1)	613	tPA ve plasebo arasında anlamlı fark yok	3 ile 5 saat arasında tedavi edilen hastalarda 90 günlük etkinlik bitiş noktalarında anlamlı bir r-tPA yararı olmamıştır. Semptomatik ISH riski, r-tPA tedavisi ile artmıştır.
ECASS III (2008)	0,9 mg / kg	3-4,5 saat	90 günde olumlu sonuç (mRS 0-1)	821	tPA grubunda anlamlı olumlu sonuç alma olasılığı vardı (OR 1.42 [1.02- 1.98]). tPA grubunda anlamlı derecede yüksek sISH oranı var ancak mortalite açısından fark yok	Güç: kayıt, zaman dilimi üzerine eşit bir şekilde yayıldı, büyük örneklem büyüklüğü
IST-3 (2012)	0,9 mg / kg	≤6 saat	6 ayda sağ ve bağımsız (OHS 0-2)	3035	Primer sonlanımda anlamlı fark yok	80 yaş ve üstü hastalarda tPA'nın olası yarar ve güvenliğini gösterdi

Kısaltmalar: ITT, intention to treat; mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; GOS, Glasgow Outcomes Scale; OHS, Oxford Handicap Score; IST-3, third International Stroke Trial; BI, Barthel index; tPA, tissue-type plasminogen activator; ECASS II -III, European Cooperative Acute Stroke Study II - III; NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke; ATLANTIS, Alteplase ThromboLysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke; OR, odds ratio, ISH:İntraserebral hemoraji.

2.3.4. Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi İle İlgili Sorunlar

İlk kez 1996'da onaylandığından beri i.v tPA ile tedavi edilen akut iskemik inme hastalarının oranı artmış olsa da, tedavi oranı hala düşüktür. Akut iskemik inmede trombolitik tedavi kullanım oranının düşüklüğüne sebep olan en önemli sorunlardan birisi sınırlı tedavi zaman penceresi ile ilgilidir. Hastayı en son sağlıklı gören kişinin bildirdiği zaman inmenin başlangıç zamanı olarak alınmalıdır. Daha önce belirtilen çalışmalarda da görüldüğü üzere tedavi uygulama süresi ne kadar geç olursa tedavinin etkinliği o kadar azalmakta ve yan etkiler o kadar çok görülmektedir. Hastaların büyük bir kısmı geç başvuru veya kontrendikasyon varlığı gibi nedenlerle bu tedaviden faydalanamamaktadır. ABD'de akut iskemik inme tanısı alan tüm hastaların sadece % 3.4 - % 5.2'si i.v tPA almaktadır (65).

Akut iskemik inmeli hastalarda r-tPA'nın kanıtlanmış faydalarına rağmen, hastaların sadece yarısı intravenöz trombolize cevap verir. Klinik cevap, arteriyel oklüzyonun yeri ve kapsamı, kollateral bütünlüğü, trombüs yükü, trombüsün yaşı ve içeriği gibi trombüs özelliklerinin de dahil olduğu birçok faktörden etkilenebilir. Terminal internal karotis arter tıkanıklığı, proksimal orta serebral arter tıkanıklığı veya tandem lezyonları olan hastalar r-tPA'ya klinik olarak zayıf yanıt verebilir. Akut iskemik inme hastalarında intravenöz tromboliz ile yapılan bir çalışmada, hastalar transkraniyal Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmiş olup distal orta serebral arter için tam rekanalizasyon oranı %44,2, proksimal orta serebral arter için %30, terminal internal karotid arter için %5,9, tandem servikal internal karotid arter / orta serebral arter için %27 ve baziler arter tıkanması için %30 bulunmuştur. Dolayısıyla akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi uygulanan hastalarda her zaman rekanalizasyon sağlanamamaktadır (66, 67).

İntravenöz trombolitik tedavinin en olumsuz ve korkulan komplikasyonu semptomatik intraserebral kanamadır. Tedavi sonrası parankimal hematoma veya tıkanan damarda rekanalizasyon sonrası hemorajik transformasyon gelişebilmektedir. Akut iskemik inmede trombolitik tedavi öncesi mutlaka nöroradyolojik tetkiklerin yapılması zorunludur. İntravenöz r-tPA hastanede tercihen inme ünitesinde eğitimli ekip tarafından, nöroradyolojik görüntüleme ile takip yapılabilecek koşullarda uygulanmalıdır (68). BBT olmaksızın trombolitik tedavi uygulanamaz. BBT serebral

infarktın, kanamadan ayırt edilmesinde çok önemlidir. Ayrıca iskemik inmede ilk birkaç saat içinde BBT ile erken dönem bulgular görülebilir. Bu bulgular infarkt alanında hipodens görünüm, kortikal ve subkortikal alanlarda gri-beyaz cevher ayrımının kaybolması ve sulkal silinme olarak sayılabilir (69). Erken iskemik değişiklikler iskeminin genişliği, tıkanmanın olduğu arter ve tıkanıklığın derecesine göre ve kollaterallerin durumuna göre değişim gösterir (70). Trombolitik tedavi öncesi BBT'deki erken iskemik değişikliklerin, tedavi sonrası kanama riskinin değerlendirildiği ASPECTS çalışmasında OSA alanı 10 bölgeye ayrılarak her bir bölge numaralandırılmıştır. Her bölge için erken iskemik değişikliklerin varlığı 0 puan, olmaması 1 puan olarak değerlendirilmiştir. ASPECTS skoru 7'den büyükse küçük iskemik değişiklik, 7 ve daha küçükse yaygın iskemik değişiklik olarak belirtilmiştir. OSA alanının 1/3'ünden daha yaygın iskemik değişiklikler ya da ASPECTS skorunun 7 ve altı olması trombolitik tedavide kanama riskinin artması ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (47).

Kanama komplikasyonu gelişimini önlemek için hastaların dikkatle seçilmesi, tedavi sonrası iyi takip edilmesi ve hipertansiyon açısından dikkat edilmesi ve erken tedavi protokollerinin uygulanması gerekmektedir. Nadir görülmekle birlikte işlem; sistemik kanama, birkaç gün öncesinde akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda miyokard rüptürü, anafilaksi ve anjiyoödem riski de taşımaktadır. Hastaların kan basıncı 185/110 mmHg'nin altında olmalı ve trombolizden sonraki 24 saat de dahil olmak üzere sürekli kontrol altında tutulmalıdır. Trombolitik tedavi uygulama esnasında 15 dakikada 1 nörolojik gözlem, kan basıncı, nabız ve pulse oksimetri takibi yapılmalıdır. Trombolitik tedavi uygulanan her akut iskemik inme hastası en azından tedavi sonrası 24 saat boyunca yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Bu dönemde saatlik nörolojik muayene takibi yapılmalıdır. Kan basıncı, vücut sıcaklığı, nabız ve solunum sayısı ilk iki saat 15 dakikada bir, sonra altıncı saate kadar 30 dakikada bir ve kalan dönemde saatte bir olarak ölçülmelidir. Kan basıncı yüksekliği, bu dönemde rekanalizasyon sağlanıp sağlanmamış olması ve klinik durumda görülen değişikliklere göre farklılık göstermekle birlikte son derece kritiktir (38).

2.4.Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Dışında Diğer Tedaviler

Akut iskemik inmede reperfüzyon terapisi ile kurtarmaya çalıştığımız alan penumbradır. Halen, semptomların başlamasından sonraki 4,5 saat içinde uygulanan sistemik intravenöz alteplaz tedavinin temelini oluşturmaktadır. Gösterilmiş etkinliğine karşın iv r-tPA'nın uygulanabilir tedavi zaman penceresinin darlığı, sistemik/intrakraniyel hemoraji riski ve büyük trombüs yükü ile ilişkili proksimal oklüzyonu olan hastalarda düşük yanıt oranı (intrakranial internal karotid veya proksimal orta serebral arter gibi büyük damar oklüzyonlarında yaklaşık <%30 rekanalizasyon oranı) birçok hastanın sistemik tromboliz almasını engellemekte olup alternatif tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesine yol açmıştır (66, 71). Bu alternatif tedavi seçeneklerinin başında pıhtıya doğrudan ulaşım ve farmakolojik veya mekanik yollar ile direkt müdahale imkanı sağlayan endovasküler girişimler gelmektedir. İskemik inmede uygulanabilen endovasküler tedavi seçenekleri arasında intraarteriyel tromboliz; Merci (Serebral iskemide mekanik emboli tahliyesi), Penumbra, Solitaire Akım Restorasyon Cihazı ve Trevo Retrieval ile mekanik rekanalizasyon uygulamaları ve akut anjiyoplastiyle stent takılması yer almaktadır (38). Son yıllarda yayınlanan iskemik inme tedavisinde endovasküler tedaviyi değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır.

2.4.1. Akut İskemik İnmede İntraarteriyel Tromboliz

İntraarteriyel tromboliz, rekanalizasyon oranlarını güvenle artırmak amacıyla düşük dozda trombolitiğin trombüs içine veya yakınına lokal infüzyonu şeklinde uygulanır. Henüz intraarteriyel uygulama için onaylanmış bir trombolitik bulunmamaktadır. İntraarteriyel tedavinin büyük trombüslerin rekanalizasyonunda daha etkili olabileceğinin düşünülmesine karşın, intraarteriyel uygulamaya başlayana kadar zaman kaybedilmesi ve perfüzyonun gecikmesi, sedasyon yapılmasının gerekmesi ve tedavi komplikasyonları tedavinin sorgulanmasıyla sonuçlanmaktadır (38, 60).

İskemik inmede intraarteriyel tedavi uygulanan hastalar ile ilgili PROACT I ve II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) çalışmaları yapılmıştır (72, 73). PROACT I çalışmasında orta serebral arter (MCA) M1 ve M2 tıkanıklığı olan hastalara ilk 6 saat içinde intraarteriyel plasebo kontrollü pro-ürokinaz uygulanmıştır.

Her iki gruba da sistemik heparin tedavisi başlanmıştır. Trombolitik tedavi uygulanan grupta yüksek kanama riskine karşılık, plasebo grubundaki %14'lük orana göre tedavi grubundaki %58'lik oranla anlamlı derecede rekanalizasyon görülmüştür. PROACT II çalışmasında ise tedavi grubuna intraarteriyel pro-ürokinaz ve intravenöz heparin, kontrol grubuna da yalnızca intravenöz heparin tedavisi verilmiş ve 3 ay sonra nörolojik iyileşme ve rekanalizasyon açısından tedavi grubunda anlamlı iyileşme (Rekanalizasyon tedavi grubunda % 66 ve kontrol grubunda % 18) bulunmuştur. Bu çalışmalar intraarteriyel pro-ürokinaz kullanımının ilk 6 saatte kullanılabilirliğini desteklemekle beraber rutin tedavi olarak yer almamaktadır.

Henüz intraarteriyel tedavi ile intravenöz r-tPA uygulamasını karşılaştıran yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle sistemik kanama riski gibi nedenlerle intravenöz r-tPA uygulanamayan hastalarda tercih edilmektedir. Klinik sonuç intravenöz r-tPA uygulamasında olduğu gibi uygulama zamanına bağımlıdır (38).

İntraarteriyel r-tPA'nın orta serebral arter tıkanıklığı nedeniyle 6 saatten önce majör iskemik inme geçiren ve i.v r-tPA yapılamayan dikkatle seçilmiş hasta grubu için faydalı olduğu önerilmektedir (Sınıf I, Kanıt Düzeyi B) (44). Henüz intraarteriyel uygulama için FDA tarafından onaylanmış bir trombolitik bulunmamaktadır. Bu nedenle birinci basamak tedavi olarak intraarteriyel r-tPA değil, mekanik trombektomi önerilmektedir (Sınıf I, Kanıt düzeyi C) (44). Her ne kadar intraarteriyel r-tPA ve ürokinaz, akut iskemik inme tedavisi için FDA tarafından onaylanmamasına rağmen, bazı uzman merkezler belirli durumlarda kullanımları için protokoller benimsemiştir (74, 75).

2.4.2. Akut İskemik İnmede İntravenöz ve İntraarteriyel Kombine Trombolitik Tedavi

İntravenöz trombolizle birlikte intraarteriyel uygulama, major arter tıkanmalarında daha hızlı rekanalizasyon sağlanmasını amaçlamaktadır. Bu yöntemde intravenöz trombolize başlanan hastaya, anjiyografi koşulları hızla hazırlanarak intraarteriyel tedavi başlanması planlanır. Bu yöntemin en yararlı olduğu hasta grubunun tek başına intravenöz r-tPA'nın başarısızlık riskinin yüksek olduğu distal karotis interna, MCA veya baziler arter gibi proksimal intrakraniyal arter tıkanmaları olan hastalar olduğu belirtilmektedir (38).

2004 yılında IMS I ve II (The Interventional Management of Stroke Study Investigators) çalışmasında semptomların başlangıcından ilk 3 saat içinde düşük doz intravenöz alteplaz (0,6 mg/kg) ve sonrasında 2 saat boyunca intraarteriyel alteplaz uygulanmıştır. İntraserebral kanama oranı NINDS çalışması ile karşılaştırıldığında; IMS-I'de %6,3, IMS-II'de %11,8 ve NINDS çalışmasında %6,4 olduğu görülmüştür. Mortalite oranı NINDS çalışmasında %23 ve IMS çalışmasında %16 bulunmuştur. IMS I çalışmasında rekanalizasyon oranı %56 iken, IMS II de %60 bulunmuştur. IMS çalışmasında kombine tedavi uygulanan hastalarda 3 aylık izlemde daha iyi fonksiyonel iyileşme gösterdikleri bildirilmiştir. Daha sonra 2013 yılından yayınlanan IMS-III çalışması ilk 3 saat içerisinde başvuran hastalarda sadece intravenöz trombolitik tedavi ile ilk 5 saat içerisinde intravenöz tromboliz sonrası intraarteriyel tedavi kombinasyonunu karşılaştırmış. 90 gündeki modifiye Rankin Skalası (mRS) 0-2 arasında olanların oranı sadece intravenöz trombolitik tedavi alanlarda %39 iken, kombine tedavi alanlarda %41 bulunmuş, tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (76-78).

Yapılan başka bir çalışmada semptom başlangıcından 3 saat içinde gelen akut iskemik inme tam doz (0.9 mg/kg) r-t-PA alan ardından iş göremezliğe neden olan nörolojik defisiti devam eden hastalarda intraarteriyel tromboliz (reteplaz, alteplaz, ürokinaz) uygulamasıyla parsiyel ve tam reperfüzyon Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) skoru:2-3 oranı %72,5, iyi sonuçlar (akut rehabilitasyon ya da eve taburculuk) %55 olarak bulunmuştur (79).

2.4.3.Akut İskemik İnmede Mekanik Revaskülarizasyon (Trombektomi) Yöntemleri

Büyük damarlardaki tıkanmaların yalnızca r-tPA ile açılması her zaman mümkün olamamaktadır. Tıkalı damarın açılmasında mekanik yöntemler diğer bir seçeneği oluşturmaktadır. Mekanik trombektomi, farmakolojik tromboliz ile birlikte veya tek başına uygulanabilir. Mekanik pıhtı tedavisi; trombüsün parçalanması, çıkartılması ve trombolitik penetrasyonunun artırılması şekillerinde uygulanabilir. Farklı cihazlarla; trombüsün kavranarak çıkartılması, aspire edilmesi veya stentle damar arasına sıkıştırdıktan sonra çıkartılması yöntemleri kullanılmaktadır.

2013 yılında yayınlanan olumsuz sonuçlanan MR RESCUE, SYNTHESIS Expansion çalışmasından sonra yeni nesil trombektomi ve tromboaspirasyon

cihazlarının kullanıldığı MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME, THRACE and THERAPY çalışmaları ile, proksimal arter oklüzyonu varlığında endovasküler yöntemler ile standart tedaviye göre (iv r-tPA tedavisi dahil) daha yüksek oranda rekanalizasyon ve reperfüzyon elde edildiği ve bu paralelde daha iyi fonksiyonel sonlanım düzeylerine ulaşıldığı gösterilmiştir. 2014 yılında yayınlanan MR Clean çalışması ve bu çalışmanın hemen ardından yayınlanan 4 randomize kontrollü çalışma ile proksimal arter oklüzyonu olan akut iskemik inme hastalarda endovasküler tedavinin i.v tPA ile kombinasyonunun tek başına i.v tPA'dan üstün olduğu gösterilmiştir (80-88).

EXTEND IA, SWIFT PRIME, THRACE ve THERAPY çalışmaları tamamiyle intravenöz trombolitik tedavi alabilen hastalara sınırlı iken, geri kalan çalışmalardaki hastaların yaklaşık üçte ikisinden fazlası iv r-tPA tedavisi almıştır. Bu nedenle endovasküler tedavinin faydasını ortaya koyan çalışmalar, bu tedavinin intravenöz tromboliz ile kombinasyonu ile elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Bu nedenle günümüz akut iskemik inme tedavisi prensipleri gereği i.v r-tPA alabilen her hastaya bu tedavi uygulanmalı, endovasküler tedaviye yönlendirilmesi düşünülen hastalarda bu tedavi basamağı kesinlikle atlanmamalıdır. Bu öneri 2015 ve 2018 AHA kılavuzunda Sınıf I, Kanıt seviyesi A düzeyinde vurgulanmaktadır.

Çok sayıda çalışmadan ve farklı hasta popülasyonlarından gelen bu tutarlı sonuçlar ışığında Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) 2015 tedavi rehberlerinde geri toplanabilir stentler (stent retriever) ile endovasküler tedavinin kriterleri karşılayan hastalarda Sınıf I, Kanıt seviyesi A düzeyinde bir tavsiye kararı ile kullanılmasını önermiştir (50).

Akut iskemik inmede mekanik trombektomili hastalarda yapılmış 2018 yılında yayınlanan DAWN ve DEFUSE 3 çalışmaları ile ilk 16-24 saate kadar proksimal arter oklüzyonu olan ve kurtarılabilir beyin dokusu gösterilen hastalarda endovasküler tedavinin yararlı olduğu gösterilmiştir (89, 90).

DEFUSE-3 ve DAWN çalışmalarının ışığında, 2018 Güncellenmiş Amerikan Kalp Birliği inme kılavuzunda seçilmiş hastalarda mekanik trombektomi için zaman aralığı inme başlangıcından itibaren 6 ila 24 saate genişletilmiştir (44).

İntravenöz tPA'da olduğu gibi, mekanik trombektomi ile tedaviye olabildiğince çabuk başlanmalıdır. i.v r-tPA için uygun hastalar, endovasküler tedavi

düşünülse bile i.v r-tPA almalıdır (Sınıf I; Kanıt düzeyi A). Mekanik trombektominin deneyimli bir inme merkezinde gerçekleştirilmesi önerilmiştir (44).

2.4.4.Akut İskemik İnmede Anjioplasti ve Stent Takılması

Acil anjiyoplasti ve stent, tromboliz ve mekanik trombektomiyle birlikte veya tek başına uygulanabilmektedir. Ekstrakraniyal anjiyoplasti ve stent uygulaması, genelde profilaktik olarak uygulanmakla birlikte inmenin ekstrakraniyal karotis veya vertebral arter tıkanmasına bağlı olduğu veya intrakraniyal tıkanıklığa ulaşmak için ekstrakraniyal darlığın aşılmasının gerektiği durumlarda acil tedavi olarak da yapılabilmektedir (38).

Daralmış ya da tıkalı damarın içinde balon şişirilerek damar çapının normale yaklaştırıldığı balon anjioplasti yöntemiyle ilk 6 saatteki akut MCA tıkanması olan hastalarda yapılan bir çalışmada %91 tam veya kısmi rekanalizasyon görülmüştür. Serebral kanama oranı ise % 2,9 bulunmuştur (91).

2.4.5.Revaskülarizasyonun Değerlendirilmesi

Serebral reperfüzyon uygulamalarının anjiyografik sonuçları, TICI sisteminde; 0 (tam tıkanıklık) ile 3 (tam reperfüzyon) arasında değerlendirilmektedir. Ancak bu sistemle tıkanıklığın yeri ve kollateral dolaşım değerlendirilememektedir. Qureshi evreleme sistemi, arter tıkanıklıklarının yerini anjiyografik olarak 0 (olası en iyi skor) ile 5 (olası en kötü skor) arasında değerlendirmektedir. AOL (Arter tıkaçıcı lezyon) ve TICI skorları primer arter tıkanıklığının rekanalizasyonunu ve distal vasküler yatağın global reperfüzyonunu değerlendirmektedir. AOL skoru 0 (rekanalizasyon olmaması) ile 3 (tam rekanalizasyon), TICI skoru ise 0 (reperfüzyon olmaması) ile 3 (tam reperfüzyon) arasında değişmektedir. Diğer çalışmalarda rekanalizasyondan sonra tekrar tıkanma ve endovasküler tedaviden 24 saat sonraki tıkanıklık (subakut durum) değerlendirilmiştir (38).

3.MATERYAL VE METOD

Akut iskemik inme tedavisinde Alteplaz kullanımına 2006 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından onay verildikten sonra Nisan 2007 tarihinden itibaren hastanemiz acil servisine akut iskemik inme kliniğiyle başvuran hastalara trombolitik tedavi uygulanmaktadır. Akut iskemik inmede i.v r-tPA tedavisi semptomların başlangıcından itibaren tedavi penceresi 4,5 saate çıkarılana kadar ilk 3 saatte, 2012 yılında tedavi penceresi 4,5 saate kadar genişletildikten sonra ise ilk 4,5 saatte yapılmaktadır.

07 Nisan 2007 ve 31 Aralık 2018 tarihleri arasında akut iskemik inmede sadece intravenöz trombolitik tedavi yapılan toplam 396 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İntravenöz trombolitik tedaviden sonra endovasküler tedavi yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastanemizde acil serviste 2012 yılına kadar ilk 3 saatte, 2012 yılından sonra ise ilk 4,5 saatte akut inme kliniğiyle başvuran hastalar acil bir şekilde nöroloji hekimleri tarafından değerlendirilmektedir.

➤ NINDS çalışması ve diğer randomize çalışmaların bulguları ile oluşturulan Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu'nun Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi Dosyası ile K.T.Ü Nöroloji Trombolitik Tedavi Formu eşliğinde hastaların yakınmalarının başlangıç saati ve hastaneye başvuru saati kaydedilmektedir.

➤ Başvuru anında iskemik inme değerlendirmesinde kullanılan NIHSS ve mRS değeri hesaplanmaktadır (Tablo 7 ve Tablo 8) .

➤ Trombolitik tedavi endikasyonları ve kontrendikasyonları (Tablo 9 ve Tablo 10) açısından evet ve hayır şeklinde değerlendirilmektedir.

➤ Laboratuvar testi olarak tam kan sayımı, kan glukozu, koagülasyon testleri (PT, aPTT ve INR), böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri çalışılmaktadır. İşlem öncesi tüm hastalara EKG çekilmekte ve hastaların oksijen saturasyonları ölçülmektedir. Tedaviye başlamak için sadece kan glukozunun sonucu beklenmekte diğer

tetkiklerin sonucu beklenmemektedir. Warfarin kullanıyorsa INR ve trombosit sayısı beklenebilmektedir.

➤ Nörogörüntüleme olarak intrakraniyal kanamayı dışlamak açısından acil BBT çekilmekte ve hastane şartlarının uygunluğuna göre vakit kaybı yaratmayacak şekilde bazı hastalarda difüzyon MRG çekilmektedir. Akut iskemik inmeli hastaların endovasküler tedaviye yönlendirilebilmesi için beyin BT anjiyografi tedaviyi geciktirmeyecek şekilde çekilmektedir.

➤ Trombolitik tedavi endikasyonlarına uyan ve kontrendikasyon teşkil etmeyen hastalarda, hasta ve/veya yakınına detaylı bilgi verilerek mümkün olursa görüşme tanığı eşliğinde intravenöz trombolitik tedavi bilgilendirilmiş onay formu imzalatılmaktadır (Ek 1).

➤ Tedavi kararı verilen hastalarda tedavi sonrası girişimsel işlemlerdeki kanama riski nedeniyle 2 adet damar yolu açılmakta, mesane sondası ve gerekirse nazogastrik sonda takılmaktadır.

➤ Vakit kaybetmeden en erken sürede kılavuzlarda önerildiği şekilde 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg olacak şekilde) intravenöz alteplaz tedavisi verilmektedir. Bu tedavinin %10'luk kısmı bolus tarzında 1 dakika içerisinde ve geri kalan %90'lık kısmı 1 saatlik sürekli intravenöz infüzyon şeklinde verilmektedir.

➤ Tedavi başlangıç süresi kayıt edilmektedir.

Tedavi sonrasında kılavuzların önerilerine uyulmaktadır (37, 38, 44, 50).

Buna göre:

➤ Hastalar nöroloji yoğun bakım ünitesine ya da servisine alınarak monitorize edilmektedir.

➤ Tedavi esnasında ilk 2 saat boyunca her 15 dakikada bir, sonraki 6 saat boyunca yarım saatte bir ve sonraki 24 saate kadar da saatte bir bilinç, nörolojik motor defisit, ajitasyon, bulantı ve kusma, anizokori, kan basıncı, oksijen satürasyonu açısından yakın takip edilmektedir.

➤ Tedavinin 1. saatinde NIHSS değerlendirmesi yapılmaktadır.

➤ Tedavi uygulaması sırasında ya da sonrasında NIHSS değerinde 4 puan veya fazla düşme ile ölçülen nörolojik kötüleşme

durumunda ya da şiddetli baş ağrısı, akut hipertansiyon, bulantı veya kusma gelişmesi durumunda acil kontrastsız BBT çekilmektedir.

➤ Semptomatik intraserebral hemoraji görülen bazı hastalarda kreyopresipitat veya traneksamik asit ile trombosit süspansiyonu güncel klavuz önerilerine uygun olarak verilmektedir.

➤ Tedavi öncesi kan şekeri <60 mg/dl olan hastaların hipoglisemisi düzeltilmiş olup hiperglisemik olan hastalarda, alteplaz tedavisine başlandıktan sonraki ilk 24 saatte kan şekeri 140-180 mg/dl'nin arasında tutulması planlanmaktadır.

➤ Tedavi öncesi kan basıncı 185/110 mmHg değerinin altına düşürmek için Türk Nöroloji Derneği İnme ve Tedavi klavuzundaki antihipertansif tedavi önerilerine uyulmaktadır. Tedavi sonrası ise sürekli kan basıncı monitorizasyonu yapılarak ilk 24 saatte 180/105 mmHg altında tutulmaya çalışılmaktadır.

➤ Trombolitik tedaviden sonra 24 saat içerisinde aspirin ya da diğer antitrombotik ilaçlar başlanmamaktadır.

➤ Tedavinin 24. saatinde kontrol BBT alınmaktadır.

➤ Hastanedeki takiplerinde 24. Saatte NIHSS ve 7. günde NIHSS ve mRS değerleri kayıt edilmektedir. 90.gün içinde hastalar telefonla aranıp muayene için polikliniğe çağırılmaktadır.

07 Nisan 2007 yılından beri akut iskemik inmede trombolitik tedavi uygulaması yapılan hastalar nöroloji polikliniğinde prospektif olarak dosyalanmaktadır. 07 Nisan 2007 ve 31 Aralık 2018 tarihleri arasında 396 hastaya sadece i.v trombolitik tedavi verildiği görüldü. Bu hastalar retrospektif olarak incelendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, iskemik inme geçirdiği tarih, tedavi öncesi ilaç kullanım durumları (aspirin, klopidogrel, heparin, warfarin, yeni oral antikoagülan-YOAK), semptomların başlangıcından ilk başvuru süresine kadar geçen süre (semptom-kapı zamanı), başvuru süresinden tedavinin uygulanmasına kadar geçen süre (kapı-iğne zamanı), semptomların başlangıcından tedavinin uygulanmasına kadar geçen süre (semptom-iğne zamanı), tedavinin uygulandığı yer ve hastanın takip edildiği yer kaydedildi. Hastanın hastaneye başvurduktan sonraki

nörogörüntüleme yöntemleri; ilk başvurusundaki beyin parankim görüntülemesi BBT veya BBT ve MRG ile değerlendirilen hastalar olarak ayrıldı ve BBT de erken infarkt bulguları olanlar da kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrasında vasküler görüntüleme olarak beyin BT anjio, beyin MR anjio veya DSA tetkikleri yapılanlar kaydedildi. Tedavi sonrasında intrakraniyal kanama görülen hastalardan; tedavi sonrası ilk 36 saatte gelişen, NIHSS değerlerinde 4 puan ve fazla düşmeye neden olup nörolojik kötüleşmeye yol açanlar semptomatik kanama olarak ayrıldı.

Akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi uygulanan hastaların hastaneye girişlerindeki ve 24. saatlerindeki NIHSS kaydedildi. Prognoz belirlemek açısından 7. gün, 30. gün ve 90. gün NIHSS ve mRS değerleri hastane dosyaları taranarak kaydedildi.

Tedavi sonrası ölüm gelişen hastalar belirlendi ve trombolitik tedavi sonrası semptomatik intraserebral kanamaya bağlı ölümler ayrıca kaydedildi. Hastalarda gelişen komplikasyonlar belirlendi. Tedavi verilen hastalarda tedavinin uygulandığı zamanda yayınlanmış olan en güncel Amerikan Kalp Birliği inme kılavuzunda yer alan endikasyonlar ve kontrendikasyonlar ile karşılaştırılarak protokol ihlali yapıp yapılmadığına bakıldı.

Retrospektif olarak dosya taraması yapılarak iskemik inmede major risk faktörlerinden hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve atrial fibrilasyon var ya da yok olarak değerlendirmeye alındı.

İstatiksel Yöntemler

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Sosyo-demografik veriler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x}\pm ss$), Median (IQR) değerleri olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. NIHSS ve rankin skorlarının zamansal değişimi Friedman testi ile incelendi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyonu ile incelendi. Kanamalar ve ölüm üzerinde etkili olan bağımsız risk faktörleri ikili lojistik regresyon analizi ile incelendi. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

İskemik İnmede Sık Kullanılan Klinik Ölçekler: Hekimlerin hasta dosyalarına yazdıkları muayene ve izlem notları kişiden kişiye ve klinikler arasında

farklılık göstermektedir. İnme şiddetinin belirlenmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi ve prognozun takibi açısından çeşitli ölçekler geliştirilmiştir.

Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği: İnmeli hastaların nörolojik durumlarının değerlendirilmesi ve inme şiddetinin belirlenmesi açısından geliştirilmiştir. En sık kullanılan inme ölçeği olup akut inme ile gelen hastalarda standardize nörolojik muayene ölçeği olarak NIHSS kullanımı önerilmektedir (39). Yatak başında kolayca uygulanabilir. Nörolog olmayan sağlıkçılar tarafından da kullanılabilir. NIHSS, 11 maddeden oluşan bilinç düzeyi, horizontal göz hareketleri, görme alanı, yüz kaslarındaki pareziyi, üst ve alt ekstremitelerin motor gücü, duyu muayenesi, ekstremitate ataksisi, afazi, disartri ve ihmali dereceli olarak skorlayan bir ölçektir (41). Hastanın ilk geliş NIHSS skoru hastanın klinik sonlanımı ile anlamlı korelasyon göstermektedir (42). NIHSS skorlarına göre birinci ay sonu mortalite oranları 0-7 puan arası %4.2 , 8-13 arası %13.9 , 14-21 için %31.6 ve 22-42 arası %53.5 bulunmuştur (43).

Tablo 7: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği

ÖZELLİK	BULGULAR	PUAN
Bilinç durumu	Uyanık	0
	Hafif uyarana hemen cevap var	1
	Israrlı veya güçlü veya ağrılı uyarana cevap var	2
	Cevapsız veya sadece refleks cevap var	3
Sorular	İki soruya doğru cevap	0
(Kaç yaşındasınız?	Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri)	1
Hangi aydayız?)	İki soruya yanlış cevap (veya afazi, veya koma)	2
Emirler	İkisini de yapıyor	0
(Gözlerini aç kapa,	Birisini yapıyor	1
Sağlam eli aç kapa)	Hiçbirini yapamıyor	2
Göz hareketleri	Normal	0
	Parsiyel bakış parezisi (Bir veya iki gözde)	1
	Gözlerde forse deviasyon, total parezi	2
Görme alanı	Kayıp yok	0
	Parsiyel hemianopsi	1
	Komplet hemianopsi	2
	Bilateral hemianopsi veya körlük	3
Fasiyal Paralizi	Yok	0
	Hafif (Nazolabial sulkus silik, asimetri gülümseme)	1
	Alt yüzde parsiyel paralizi	2
	Tam (Alt ve üst yüzde/ iki taraflı/koma)	3

	Normal	0
Motor Kol Sol (Otururken 90 derece, Yatarken 45 derece 10 saniye havada tutma)	Tutuyor ama yatağa çarpmadı	1
	Yerçekimine direnemedi (Yatağa çarptı)	2
	Minimal hareket var (Tam kaldıramadı)	3
	Hiç hareket yok	4
	Amputasyon /değerlendirilemedi	x
	Normal	0
Motor Kol Sağ (Otururken 90 derece, Yatarken 45 derece 10 saniye havada tutma)	Tutuyor ama yatağa çarpmadı	1
	Yerçekimine direnemedi (Yatağa çarptı)	2
	Minimal hareket var (Tam kaldıramadı)	3
	Hiç hareket yok	4
	Amputasyon /değerlendirilemedi	x
	Normal	0
Motor Bacak Sol (Yatarken 30 derece 5 saniye havada tutma)	Tutuyor ama yatağa çarpmadı	1
	Yerçekimine direnemedi (Yatağa çarptı)	2
	Minimal hareket var (Tam kaldıramadı)	3
	Hiç hareket yok	4
	Amputasyon /değerlendirilemedi	x
	Normal	0
Motor Bacak Sağ (Yatarken 30 derece 5 saniye havada tutma)	Tutuyor ama yatağa çarpmadı	1
	Yerçekimine direnemedi (Yatağa çarptı)	2
	Minimal hareket var (Tam kaldıramadı)	3
	Hiç hareket yok	4
	Amputasyon /değerlendirilemedi	x
Ataksi	Yok (Afazik veya hemiplejik)	0
	Tek ekstremitede var	1
	Üst ve alt ekstremitede var	2
	Amputasyon /değerlendirilemedi	x
Duyu	Normal	0
	Hafif/orta kayıp (Tek taraflı/hisseder)/Afazik	1
	Ciddi/tam kayıp	2
Konuşma	Normal	0
	Hafif-orta afazi (Kısmen iletişim var)	1
	Ağır afazi (Hiç iletişim yok)	2
	Sözel ifade ve anlama yok/komada	3
Dizartri	Yok	0
	Hafif-orta şiddette (anlaşılabilir)	1
	Anlaşılmaz artikülasyon/anartri/mutizm	2
	Entübasyon/mekanik engel	x
İhmal	Normal/değerlendirilemedi (Görme kaybı)	0
	Eş zamanlı iki uyarıyı bir modalitede sürdürme	1
	Birden fazla modalitede ihmal	2

Modifiye Rankin Skalası : İnmede yaygın olarak kullanılan hastanın günlük aktivitelerini yapabilmesine göre fonksiyonel durumunu ölçen işlevsel bir sonuç ölçütüdür. Bu skalaya göre hastalar 0 ile 6 puan arasında değerlendirilir. 0 puan hiç semptom olmamasını gösterirken 6 puan ölümü gösterir (Tablo 8).

Tablo 8: Modifiye Rankin Skalası

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

Tablo 9:Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi endikasyonları

➤ İnme semptomları başladıktan 4,5 saat içinde başvurmuş olmak
➤ NIHSS ile nörolojik defisitinin saptanmış olması
➤ BBT ile intrakraniyal kanamanın olmadığını gösterilmesi
➤ Kontrendikasyonların hiçbirinin olmaması

Tablo 10: Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi kontrendikasyonları

Kesin Dışlama Kriterleri (i.v r-tPA verilmez):

- Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise
- Görüntülemeye herhangi bir tip akut (intraserebral, subaraknoid, subdural) kanama
- BBT de demarke ve geniş hipodansite
- Sistolik kan basıncı > 185 mmHg veya diyastolik kan basıncı 110 mmHg
- Trombositopeni <100.000 mm³
- INR>1.7
- aPTT >40 saniye

Göreceli (bazı şart/durumlarda) dışlama kriteri, ama hastaların çoğu için i.v r-tPA uygundur (i.v r-tPA verilebilir):

- Tedavi için onam verilmemesi
- Başlangıç zamanının belirlenememiş olması
- Uyanma anında fark edilen inme
- Son 3 ay içinde kranio / spinal cerrahi
- Son 3 ay içinde kranio / spinal travma
- Son 3 ay içinde iskemik inme
- Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama
- Son 3 hafta içinde genitoüriner kanama
- Son 3 hafta içinde majör cerrahi
- Son 2 hafta içinde majör sistemik travma
- Son 1 hafta içinde komprese edilemez arter ponksiyonu
- İntrakranial kanama öyküsü
- Son 7 gün içinde dural ponksiyon
- NOAK (non-Vitamin K antagonisti oral anti koagülan) kullanımı (son 48 saatte değil ise)
- Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz
- İleri karaciğer yetmezliği, siroz
- Aort diseksiyonu
- İnfektif endokardit
- Sistemik malignite
- İntrakranial intraaksiyel tümör veya kitle
- İntrakranial AVM
- Yaygın ön duvar STEMi
- Perikardit

Dışlama kriteri değildir (i.v r-tPA verilebilir):

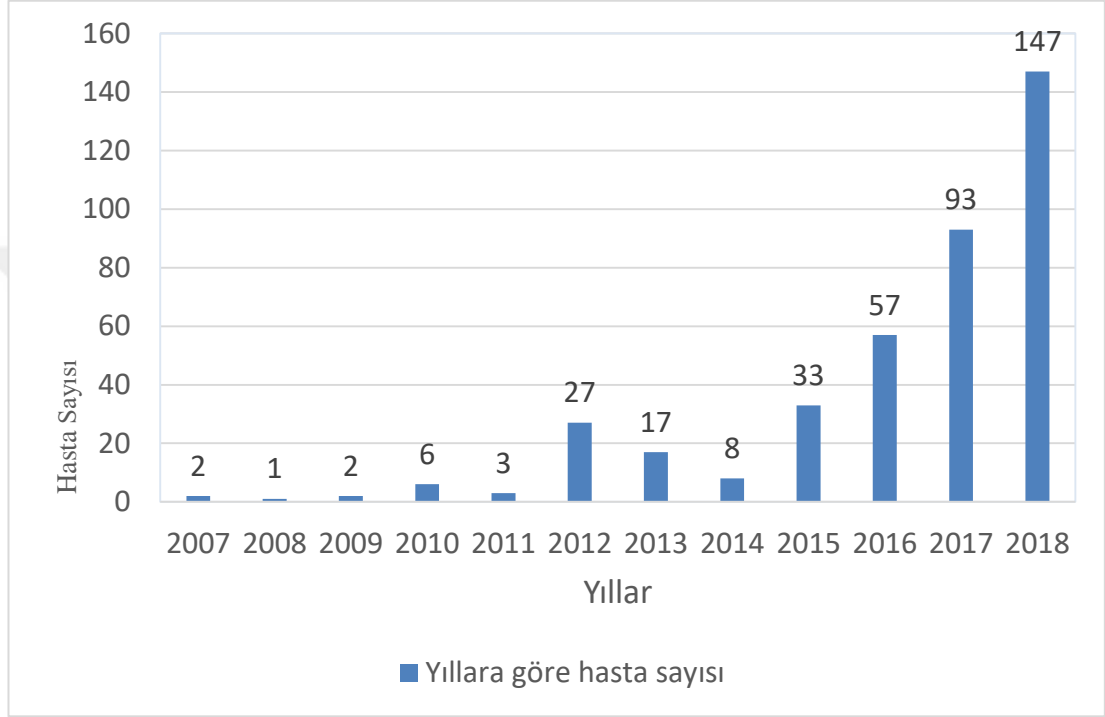
- BBT'de hiperdens arter işareti
- Minör inme (NIHSS<5) veya majör inme (NIHSS>22)
- Hızlı düzelen hasta
- İnsidental intrakranial anevrizma
- Ekstra-aksiyel intrakranial tümör
- Servikal arter diseksiyonu
- İntrakranial arter diseksiyonu
- İleri yaş (>80 yıl)

-
- Demans
 - Epileptik nöbet
 - Mobilitiyi engellemeyen özürllük
 - Hiperglisemi- hipoglisemi
 - Menstrüel kanama
 - Hamilelik
 - Post partum 14 gün
 - Akut MI (non-STEMI, post/inf STEMI)
 - İntrakardiyak trombus
 - Diyabetik retinopati
 - Son 7 gün içinde aspirin ve klopidogrel kullanımı
 - Son 7 gün içinde aspirin veya klopidogrel kullanımı
 - İ.V heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT < 40sn)
 - Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT<40 sn, Anti-faktör Xa normal)
-

Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi Dosyası ve güncel 2018 AHA klavuzundan alınmıştır.

4.BULGULAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Nisan 2007 ve Aralık 2018 tarihlerinde akut iskemik inme nedeniyle sadece intravenöz trombolitik tedavi uygulanan 396 hasta retrospektif olarak incelendi. Tedavi uygulanan hastaların yıllara göre dağılımı şekil 4'de verildi.



Şekil 4:Yıllara göre trombolitik tedavi uygulanan hastaların sayısı

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığı zaman çalışmaya alınan toplam 396 hastanın ortalama yaşlarının $70,6 \pm 13,0$ olduğu, 299 hastanın 80 yaş altında (%75,5), 97 hastanın (%24,5) 80 yaş ve üzerinde olduğu, en genç hastanın 19 yaşında, en yaşlı hastanın ise 99 yaşında olduğu görüldü. Hastalara cinsiyet açısından bakıldığında; 219'unun (%55,3) kadın ve 177'sinin (%44,7) erkek olduğu görüldü. Kadınların 153'ü (%69,9) erkeklerin 146'sı (%82,5) 80 yaş altında idi. Kadınların 66'sı (%30,1) 80 yaş ve üzeri iken, erkeklerin 31'i (%17,5) 80 yaş ve üzerinde olduğu görüldü. 80 yaş üzeri yaş dağılımları cinsiyete göre farklılık göstermektedir ($p=0,004$). İnme açısından major risk faktörleri olarak hastaların 307'sinde (%77,5) hipertansiyon, 89'unda (%22,5) diyabetes mellitus, 108'inde (%27,3) hiperlipidemi ve 127'sinde (%32,1) atrial fibrilasyon saptandı. Özgeçmişlerinde kullandıkları

ilaçlar incelendiğinde 149'nun (%37,6) asetil salisilik asit (ASA), 35'inin klopidogrel (%8,8), 4'ünün unfraksiyone heparin (%1), 10'unun (%2,5) warfarin ve 4'ünün (%1) yeni oral antikoagulan (YOAK) kullandığı görüldü (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların demografik özellikleri

Toplam hasta sayısı	396
Yaş ortalama±Standart sapma	70,6 ±13,0
[Minimum, Maksimum]	[19, 99]
Kadın (%), Erkek (%)	219 (%55,3), 177 (%44,7)
80 yaş ve üzeri hasta sayısı (%)	97 (%24,5)
80 yaş altı hasta sayısı (%)	299 (%75,5)
80 yaş ve üzeri kadın, erkek sayısı (%)	66 (%30,1), 31 (%17,5) (p=0,004)
80 yaş altı kadın, erkek sayısı (%)	153 (69,9), 146 (82,5)
RİSK FAKTÖRLERİ	
Hipertansiyon	307 (%77,5)
Diyabetes mellitus	89 (%22,5)
Hiperlipidemi	108 (%27,3)
Atrial fibrilasyon	127 (%32,1)
TEDAVİ ÖNCESİ KULLANILAN İLAÇLAR	
Asetil salisilik asit (ASA)	149 (%37,6)
Klopidogrel	35 (%8,8)
Heparin (Unfraksiyone)	4 (%1)
Warfarin	10 (%2,5)
Yeni oral antikoagulan (YOAK)	4 (%1)

Trombolitik tedavi planlanan hastaların tedavi öncesi değerlendirmelerinde; ortalama semptom-kapı zamanının 116,2 ±58,1 dakika olduğu görüldü. Hastaların klinik bulgularının değerlendirilmesinde; 174 hastada (%43,9) sağ hemisferin ve 217 hastada (%54,8) sol hemisferin ve 5 hastada (%1,3) bilateral hemisferin etkilendiğini düşündürülen bulgular saptandı. Tedavi öncesi ortalama NIHSS değerlerinin 8,9 ve mRS değerlerinin 3,3 olduğu bulundu. Tedavi öncesi hastaların 77'sinin (%19,4) NIHSS değerleri 1-4 puan, 287'sinin (%72,5) NIHSS değerleri 5-15 puan, 25'inin (%6,3) NIHSS değerleri 16-20 puan ve 7'sinin (%1,8) NIHSS değerleri 21-42 puan

olduğu tespit edildi. NIHSS değeri 4 ve altında olan 77 hastaya (%19,4) tedavi verildiği görüldü. Tedavi öncesi mRS değerleri 2 ve altında olan hastaların sayısı 100 (%25,3), 3 ve üzerinde olan hasta sayısı 296 (%74,7) bulundu. Tedavi öncesinde beyin parankim görüntülemesi için hastaların 294'ü (%74,2) sadece BBT ile değerlendirilirken, 102'si (%25,8) hem BBT ile hem de beyin MRG ile değerlendirildiği görüldü. Hastaların sadece 2'sine (%0,5) tedavi öncesi perfüzyon BBT yapıldığı görüldü. Görüntüleme yöntemi olarak BBT yapılan hastaların 76'sında (%19,2) erken infarkt bulgularının olduğu görüldü (Tablo 12).

Tablo 12: Tedavi öncesi değerlendirme

Ortalama semptom-kapı zamanı (dakika), (Standart sapma)	116,2±58,1
[Minimum, Maksimum]	[5,250]
Tedavi öncesi NIHSS ortalama (Standart sapma)	8,9 ±4,6
[Minimum, Maksimum]	[1, 30]
Tedavi öncesi mRS ortalama (Standart sapma)	3,3±1,0
[Minimum, Maksimum]	[1,5]
TEDAVİ ÖNCESİ NIHSS	
NIHSS 1-4 olanlar (%)	77 (%19,4)
NIHSS 5-15 olanlar (%)	287 (%72,5)
NIHSS 16-20 olanlar (%)	25 (%6,3)
NIHSS 21-42 olanlar (%)	7 (%1,8)
TEDAVİ ÖNCESİ mRS	
0	0
1	8 (%2)
2	92 (%23,2)
3	101 (%25,5)
4	145 (%36,6)
5	50 (%12,6)
mRS ≤2 olanlar (%)	100 (%25,3)
mRS ≥3 olanlar (%)	296 (%74,7)
NÖROGÖRÜNTÜLEME	
Sadece BBT (%)	294 (%74,2)
BBT+ MRG (%)	102 (%25,8)
Perfüzyon BBT (%)	2 (%0,5)
Erken İnfarkt Bulgusu olanlar (%)	76 (%19,2)

Akut iskemik inme kliniğiyle başvuran hastalarda gerekli değerlendirme ve yazılı onam alınması sonrası i.v trombolitik tedavi uygulandı. Ortalama kapı-iğne zamanının $61,4 \pm 29,7$ dakika ve ortalama semptom-iğne zamanının $177,1 \pm 53,3$ dakika olduğu görüldü. Bu hastaların 35'ine (%8,8) semptomların başlangıcından ilk 90 dakika içinde, 175'ine (%44,2) 91-180 dakikada tedavinin verildiği görüldü. 2012 yılında akut iskemik inmede alteplaz tedavisinin tedavi pencere aralığının 4,5 saate çıkarılmasından sonra başvuran 186 hastada (%47) 3-4,5 saat arasında tedavi verildiği görüldü (Tablo 13).

Tablo 13: Tedavi uygulama süreleri

Ortalama kapı-iğne zamanı (dakika), (Standart sapma)	61,4±29,7
[Minimum, Maksimum]	[15, 190]
Kapı-iğne zamanı 60 dakika ve altı olanlar (%)	258 (%65,2)
Ortalama semptom-iğne zamanı(dakika), (Standart sapma)	177,1±53,3
[Minimum, Maksimum]	[50, 285]
0-90 dakikada tedavi uygulananlar (%)	35 (%8,8)
91-180 dakikada tedavi uygulananlar (%)	175 (%44,2)
181-270 dakikada tedavi uygulananlar (%)	186 (%47)

Tedavi uygulanan hastaların 276'sı (%69,7) nöroloji servisinde, 105'i (%26,5) nöroloji yoğun bakımda, 11'i (%2,8) hem nöroloji servisinde hemde nöroloji yoğun bakımında ve 4'ü (%1) genel yoğun bakımda takip edildiği saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların tedavi sonrası hastane yatışlarında takip edildikleri yerler

	Sayı	Yüzde
Nöroloji servisi	276	69,7
Nöroloji yoğun bakım	105	26,5
Nöroloji servis ve yoğun bakımı	11	2,8
Genel yoğun bakım	4	1,0

Beyin damar görüntülemesi için hastaların 247'sine (%62,4) BT anjiyografi, 54'üne (%13,6) TOF-magnetik rezonans anjiyografi (MRA) yöntemleri, 6'sına (%1,5) BT anjiyografi (BTA) ve Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA), 2'sine (%0,5) sadece

DSA yapıldığı, 87'sine (%22) ise damar görüntülemesi yapılmadığı saptandı (Tablo 15).

Tablo 15: Beyin damar görüntüleme tetkiklerinin dağılımı

Beyin Damar Görüntülemesi	Sayı	Yüzde
Yok	87	22
BTA	247	62,4
TOF-MRA	54	13,6
BTA+DSA	6	1,5
DSA	2	0,5

Beyin damar görüntüleme yöntemleri sonucunda hastaların 214'ünde (%54) beyin damarlarında tıkanıklık tespit edilmemiş olup, 87 hastanın (%21,9) beyin damar görüntülemesinin olmadığı görüldü. 95 hastada (%23,9) beyin damarlarında tıkanıklık tespit edildi. 32 hastada (%33,6) M1'de, 20 hastada (%21,0) M2'de, 15 hastada (%15,8) proksimal internal karotid arterde (ICA), 10 hastada (%10,5) proksimal ICA-M1'de, 5 hastada (%5,3) proksimal ICA-distal ICA'da, 2 hastada (%2,1) M1-M2'de, 2 hastada (%2,1) M3'de, 2 hastada (%2,1) posterior serebral arterde (PCA), 2 hastada (%2,1) mid-basilerde, 2 hastada (%2,1) proksimal ICA-M1-anterior serebral arterde (ACA), 1 hastada (%0,3) ana karotid arter (CCA)-distal ICA'da, 1 hastada (%0,3) distal ICA'da, 1 hastada (%0,3) proksimal ICA-distal ICA-M1'de tıkanıklık olduğu görüldü (Tablo 16).

Tablo 16: Görüntüleme tetkikleri sonucunda tespit edilen damar tıkanıklarının dağılımı

Tıkalı Damarlar	Sayı	Yüzde
M1	32	33,6
M2	20	21,0
Proximal ICA	15	15,8
Proximal ICA-M1	10	10,5
Proximal ICA-distal ICA	5	5,3
M1-M2	2	2,1
M3	2	2,1
PCA	2	2,1
Mid-basiller	2	2,1
Proximal ICA-M1-ACA	2	2,1
CCA-distal ICA	1	1,1
Distal ICA	1	1,1
Proximal ICA-distal ICA-M1	1	1,1

Akut iskemik inme nedeniyle değerlendirilen ve i.v alteplaz tedavisi uygulanan hastaların 24. saatte, 7. günde, 30. günde ve 90. günde NIHSS ve mRS değerleri hesaplandı. 24. saatte yapılan değerlendirmede; tedavi öncesi ortalama 8,9 olan NIHSS değerinin 8,0 olduğu saptandı. NIHSS değeri ortalamasının; 7. günde 6,6'ya, 30.günde 4,2'ye ve 90.günde 2,5'e düştüğü görüldü. mRS değerleri ortalaması; tedavi öncesi 3,3 iken, 7. Günde 2,7'ye, 30. günde 2,5'e ve 90. Günde 2,2'ye düştüğü görüldü (Tablo 17).

Tablo 17: Tedavi sonrası NIHSS ve mRS değerleri

Değerlendirme Ölçeği	Hasta Sayısı	Ortalama (Standart Sapma)
24. Saat NIHSS	394	8,0 (6,7)
7. gün NIHSS	369	6,6 (7,3)
30. gün NIHSS	338	4,2 (5,3)
90. gün NIHSS	322	2,5 (3,1)
7. gün mRS	396	2,7 (1,8)
30. gün mRS	396	2,5 (2,0)
90. gün mRS	396	2,2 (2,2)

Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda kısa dönem tedavi etkinliğini belirlemek amacıyla; 24. saatte NIHSS değerlerine bakıldı. Bu değerde, başvuru değerlerine göre 4 puan ve fazla düşme 104 hastada (%26,3) saptandı. Uzun dönem tedavi etkinliği ve prognoz açısından 90. gün mRS değerlerine bakıldı. Tedavi uygulanan tüm hastalar olarak değerlendirildiğinde 90. Günde 201 hastanın (%53,3) mRS değerlerinin 0 veya 1 olduğu ve 246 hastanın (%64,6) mRS değerlerinin 2 ve altında olduğu görüldü (Tablo 18).

Trombolitik tedavinin major komplikasyonu olan intrakraniyal kanama 62 hastada (%15,7) görüldü. İntrakraniyal kanaması olan hastaların 58'inde (%14,6) tıkalı damar alanında, 4'ünde (%1,1) başka damar alanında kanama olduğu saptandı. Hastaların 24'ü (%6,1) daha önceki randomize çalışmalarda tanımlandığı şekilde; ilk 36 saat içinde gelişen nörolojik tabloda bozulmaya yol açan, NIHSS değerinde 4 puan ve üzeri artışa yol açan semptomatik kanama olarak değerlendirildi. 15 hastada (%3,8) ölüme neden olan kanama ve 14 hastada (%3,5) sistemik kanama (hematüri,

diş eti kanaması, ağız içi mukozal kanama gibi) olduğu görüldü. 75 hastanın ise (%18,9) öldüğü tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 18: Hastaların prognozu

24. saatte NIHSS 4 puan ve daha fazla azalma (%)	104 (%26,3)
90. GÜN mRS	
0	107 (%27)
1	103 (%26)
2	45 (%11,4)
3	36 (%9,1)
4	28 (%7,1)
5	2 (%0,5)
6 (ölüm)	75 (%18,9)
mRS ≤1	210 (%53)
mRS ≤2	255 (%64,4)

Tablo 19: Kanamalara ve ölüme ait veriler

	Sayı	Yüzde
Sistemik kanama		
Yok	382	96,5
Var	14	3,5
İntrakraniyal kanama		
Yok	334	84,3
Tıkalı damar alanında	58	14,6
Başka damar alanında	4	1,1
Semptomatik İntrakraniyal kanama		
Yok	372	93,9
Var	24	6,1
Ölüme Neden Olan Kanama		
Yok	381	96,2
Var	15	3,8
Ölüm		
Yok	321	81,1
Var	75	18,9

İntrakraniyal kanama ile semptomatik intrakraniyal kanama incelendiğinde tıkalı damar alanında intrakraniyal kanaması olan 21 hastada (%36,2) semptomatik intrakraniyal kanama var iken başka damar alanında intrakraniyal kanaması olan 3 hastada (%75) semptomatik intrakraniyal kanama olduğu görüldü (Tablo 20).

Tablo 20: İntrakraniyal kanama ve semptomatik intrakraniyal kanamalar

	Semptomatik İntrakraniyal Kanama	
	Yok	Var
İntrakraniyal Kanama		
Tıkalı damar alanında	37 (%63,8)	21 (%36,2)
Başka damar alanında	1 (%25)	3 (%75)

İntrakraniyal kanaması olan 62 hastanın 22'sinde (%35,4) ölüm var iken, intrakraniyal kanaması olmayan 334 hastanın 48'inde (%14,4) ölüm var idi. İntrakraniyal kanaması olanlarda ölüm oranının daha yüksek olduğu görüldü. ($p<0,001$). İntrakraniyal kanaması olmayan 286 hastada (%85,6) ölüm gözlenmedi. Tıkalı damar alanında kanaması olan 19 hastada (%32,8) ölüm var iken başka damar alanında kanaması olan 3 hastada (%75) ölüm tespit edildi (Tablo 21, Tablo 22).

Tablo 21: İntrakraniyal kanama ve ölüm arasındaki ilişki

	Ölüm		p
	Yok	Var	
İntrakraniyal Kanama			
Yok	281 (%84,1)	53 (%15,9)	<0,001
Tıkalı damar alanında	39 (%67,2)	19 (%32,8)	
Başka damar alanında	1 (%25)	3 (%75)	

Tablo 22: İntrakraniyal kanama ve ölüm arasındaki ilişki

	Ölüm		p
	Yok	Var	
İntrakraniyal kanama			
Yok	281 (%84,1)	53 (%15,9)	<0,001
Var	40 (%64,5)	22 (%35,4)	

İntrakraniyal kanamaya etki eden cinsiyet, yaş, başvuru NIHSS, başvuru mRS, erken infarkt bulgusu, klopidogrel, warfarin, ASA, semptom-iğne zamanı, hipertansiyon, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon (AF) gibi bağımsız değişkenlerin hiçbiri risk faktörü olarak tespit edilemedi (Tablo 23).

Tablo 23: İntrakraniyal kanamaya etki eden bağımsız risk faktörleri

	Beta	S.Hata	Walt test istatistiği	p	OR (%95 CI)
Cinsiyet	0,389	0,300	1,678	0,195	1,475 (0,819- 2,657)
Yaş	0,006	0,012	0,264	0,607	1,006 (0,982- 1,031)
NIHSS	-0,027	0,047	0,333	0,564	0,973 (0,888- 1,067)
mRS	0,235	0,208	1,276	0,259	1,265 (0,841- 1,901)
Erken infarkt bulgusu	0,379	0,346	1,198	0,274	1,461 (0,741- 2,88)
Klopidogrel	-0,625	0,585	1,140	0,286	0,535 (0,17- 1,686)
Warfarin	0,094	0,839	0,012	0,911	1,098 (0,212- 5,692)
ASA	-0,127	0,311	0,166	0,684	0,881 (0,479- 1,621)
Semptom-İğne zamanı	0,001	0,003	0,112	0,738	1,001 (0,996- 1,006)
Hipertansiyon	-0,371	0,372	0,992	0,319	0,69 (0,333- 1,431)
Diyabet	0,591	0,328	3,254	0,071	1,806 (0,95- 3,434)
Hiperlipidemi	-0,276	0,342	0,649	0,421	0,759 (0,388- 1,484)
Atriyal fibrilasyon	0,625	0,311	4,023	0,045	1,868 (1,014- 3,44)

NOT: Heparin ve YOAK alan hasta sayısı çok az olduğu için modele konulmadı.S.Hata:Standart Hata, OR:Odds Oranı

Tablo 24: Semptomatik intrakraniyal kanama ve ölüm arasındaki ilişki

	Ölüm		p
	Yok	Var	
Semptomatik İntrakraniyal Kanama			
Yok	312 (%83,9)	60 (%16,1)	<0,001
Var	9 (%37,5)	15 (%62,5)	

Semptomatik intrakraniyal kanaması olan 24 hastanın 16'sında (%66,7) ölüm var iken semptomatik intrakraniyal kanaması olmayan 372 hastanın 54'ünde (%14,5) ölüm tespit edildi. Semptomatik intrakraniyal kanaması olanlarda ölüm oranı daha yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 24).

Ölüme neden olan kanamaya etki eden bağımsız risk faktörü olarak cinsiyet, yaş, başvuru NIHSS, başvuru mRS, erken infarkt bulgusu, klopidogrel, warfarin, ASA, semptom-iğne zamanı incelendi. Ölüme neden olan kanamaya etki eden bağımsız risk faktörü olarak başvuru mRS ve erken infarkt bulgusu bulundu (p değerleri sırasıyla 0,041 ve 0,002). Erken infarkt bulgusu olanların olmayanlara göre ölüme neden olan kanama riski 6,06 kat daha fazladır. Rankin skoru değerinin artması ölüme neden olan kanama riskini 2,42 kat artırmaktadır. Diğer açıklayıcı değişkenler bağımsız risk faktörü olarak tespit edilemedi (Tablo 25).

Tablo 25: Ölüme neden olan kanamaya etki eden bağımsız risk faktörleri

	Beta	S.Hata	Walt test istatistiği	p	OR (%95 CI)
Cinsiyet	0,583	0,597	0,953	0,329	1,791 (0,556- 5,769)
Yaş	0,002	0,023	0,007	0,933	1,002 (0,957- 1,049)
NIHSS	-0,145	0,092	2,457	0,117	0,865 (0,722- 1,037)
mRS	0,844	0,413	4,169	0,041	2,325 (1,034- 5,224)
Erken İnfarkt Bulgusu	1,810	0,581	9,707	0,002	6,109 (1,957- 19,075)
Klopidogrel	0,173	0,894	0,037	0,847	1,188 (0,206- 6,852)
Warfarin	-17,882	12388,003	0,000	0,999	0 (0- 0)
ASA	-0,377	0,627	0,361	0,548	0,686 (0,201- 2,343)
Semptom-İğne zamanı	-0,003	0,005	0,303	0,582	0,997 (0,987- 1,007)
Hipertansiyon	-0,586	0,703	0,695	0,404	0,557 (0,14- 2,206)
Diyabet	0,393	0,648	0,367	0,545	1,481 (0,416- 5,278)
Hiperlipidemi	-0,528	0,721	0,537	0,464	0,59 (0,144- 2,422)
Atriyal fibrilasyon	0,666	0,632	1,110	0,292	1,946 (0,564- 6,713)

Not: S. Hata: Standart Hata, OR: Odds Oranı

Tablo 26: Ölüm gününe ait tanımlayıcı istatistikler

Ölen hasta sayısı	Ölüm günü Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
75	20,91	19,921	12	1	88

Ölüm günü ortanca değeri 12'idi. Yaş ile ölüm günü arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($r=0,042$, $p=0,717$) (Tablo 26).

Tablo 27: Ölüm günü ortanca değerinin ölüme neden olan kanama ile karşılaştırılması

	Ölüm günü ortanca (min-maks.)	p
Ölüme neden olan kanama		
Yok	14 (1-88)	0,042
Var	9,5 (2-30)	

Ölüm günü ortanca değeri ile ölüme neden olan kanama arasındaki ilişki incelendiğinde ölüme neden olan kanama varlığına göre ölüm günleri arasında fark bulunamadı ($p=0,042$) (Tablo 27).

Tablo 28: Ölüm günü ortanca değeri ile risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Ortanca (min-maks.)	p
Hipertansiyon		
Yok	18 (2-62)	0,475
Var	11 (1-88)	
Diyabet		
Yok	12 (1-88)	0,534
Var	10 (1-50)	
Hiperlipidemi		
Yok	11 (1-62)	0,272
Var	16,5 (2-88)	
Atriyal fibrilasyon		
Yok	14,5 (1-83)	0,923
Var	11,5 (1-88)	

Ölüm günü ortanca değeri ile risk faktörleri karşılaştırıldı. Ölüm günü ortanca değeri ile hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve AF ilişkisi incelendiğinde risk faktörlerine göre anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo-28).

Tablo 29: Ölüm üzerinde etki eden bağımsız risk faktörleri

	Beta	S.Hata	Walt test istatistiği	p	OR (%95 CI)
Cinsiyet	0,064	0,324	0,039	0,844	1,066 (0,564 - 2,013)
Yaş	0,028	0,013	4,461	0,035	1,029 (1,002 - 1,056)
NIHSS	0,102	0,045	5,131	0,024	1,107 (1,014 - 1,209)
mRS	0,712	0,240	8,765	0,003	2,038 (1,272 - 3,264)
Erken infarkt bulgusu	1,179	0,329	12,811	0,003	3,251 (1,705 - 6,199)
Klopidogrel	1,048	0,474	4,890	0,027	2,853 (1,127 - 7,225)
Warfarin	-0,886	1,098	0,651	0,420	0,412 (0,048 - 3,549)
Aspirin	-0,385	0,326	1,398	0,237	0,68 (0,359 - 1,288)
Semptom iğne zamanı	-0,003	0,003	1,032	0,310	0,997 (0,992 - 1,003)
Hipertansiyon	-0,072	0,419	0,029	0,864	0,931 (0,409 - 2,116)
Diyabet	0,155	0,357	0,187	0,665	1,167 (0,579 - 2,351)
Hiperlipidemi	-0,124	0,351	0,124	0,724	0,884 (0,444 - 1,758)
Atriyal fibrilasyon	0,376	0,323	1,350	0,245	1,456 (0,773 - 2,744)

Not: S. Hata: Standart Hata, OR: Odds Oranı

Ölüm üzerinde etki eden bağımsız risk faktörleri olarak cinsiyet, yaş, başvuru NIHSS, başvuru mRS, erken infarkt bulgusu, klopidogrel, warfarin, ASA, semptom iğne zamanı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, AF incelendi. Başvuru NIHSS skoru arttıkça ölüm riski 1,10 kat, başvuru mRS skoru arttıkça ölüm riski 1,97 kat artmaktadır (p değerleri sırasıyla 0,024 ve 0,003). Erken infarkt bulgusu olanlarda

ölüm riski 2,71 kat daha fazladır ($p=0,003$). Klopidoğrel kullananlarda ölüm riski 2,57 kat artmaktadır ($p=0,027$). Yaş arttıkça ölüm riski artmaktadır ($p=0,035$). Diğer değişkenler bağımsız risk faktörü olarak bulunamadı (Tablo 29).

Tablo 30: Beyin tomografisinde erken infarkt bulgusu olanların sayısı

Erken İnfarkt Bulgusu	Sayı	Yüzde
Yok	320	80,8
Var	76	19,2

Beyin tomografisinde erken infarkt bulgusu olan hasta sayısı 76 olup, tüm hastalara oranı %19,2'idi (Tablo 30).

Tablo 31: Erken infarkt bulgusu ile ölüm arasındaki ilişki

Ölüm	Erken infarkt		p
	Yok	Var	
Yok	274 (%85,6)	47 (%61,8)	<0,001
Var	46 (%14,4)	29 (%38,2)	

Beyin tomografisinde erken infarkt bulgusu olan 76 hastanın 29'unda (%38,2) ölüm gözlemlenmişken erken infarkt bulgusu olmayan 320 hastanın 46'sında (%14,4) ölüm gözlemlendi. Erken infarkt bulgusu olanlarda ölüm oranı daha yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 31). Erken infarkt bulgusu olanlar ile olmayanlar semptom kapı zamanı, semptom iğne zamanı, 0.gün mRS, 90.gün mRS, 0.gün NIHSS ve 90.gün NIHSS skorları açısından karşılaştırıldı. Erken infarkt bulgusuna göre ortanca semptom-kapı zamanı, semptom-iğne zamanı arasında fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,184 ve 0,726). 0.gün mRS ve 90.gün mRS ortanca değerleri erken infarkt bulgusu olanlarda daha yüksek elde edildi (p değerleri sırasıyla 0,001 ve <0,001). 0. gün NIHSS ve 90.gün NIHSS ortanca değerleri erken infarkt bulgusu olanlarda daha yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla <0,001 ve <0,001) (Tablo 32).

Tablo 32: Erken infarkt bulgusu olanlar ile olmayanların süre ve NIHSS, mRS skorlarının karşılaştırılması

	Erken İnfarkt Bulgusu Yok					Erken İnfarkt Bulgusu Var					P
	Ortanca	Min.	Maks.	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	Ortalama	S.Sapma	
Semptom-Kapı Zamanı	113,5	5,0	250,0	114,4	58,7	120,0	15,0	250,0	124,0	55,2	0,184
Semptom-İğne Zamanı	180,0	50,0	285,0	176,5	53,6	180,0	75,0	270,0	179,6	52,2	0,726
0.gün mRS	3,0	1,0	5,0	3,3	1,1	4,0	2,0	5,0	3,7	0,8	0,001
90.gün mRS	1,0	0,0	6,0	1,9	2,0	3,0	0,0	6,0	3,4	2,3	<0,001
0.gün NIHSS	8,0	1,0	30,0	8,4	4,5	10,0	3,0	23,0	11,0	4,5	<0,001
90.gün NIHSS	1,0	0,0	16,0	2,2	2,9	2,0	0,0	16,0	4,2	3,9	<0,001

Not: S. Hata: Standart Hata, OR: Odds Oranı

Tablo 33: 90. gün mRS \leq 2 olan hastalarda risk faktörlerinin karşılaştırması

	Rankin Skoru		p
	\leq 2		
Hipertansiyon			
Yok (n= 89)	64 (%71,9)	0,093	
Var (n= 307)	191 (%62,2)		
Diyabet			
Yok (n= 307)	201 (%65,1)	0,561	
Var (n= 89)	55 (%61,8)		
Hiperlipidemi			
Yok (n= 288)	180 (%62,5)	0,199	
Var (n= 108)	75 (%69,4)		
Atriyal fibrilasyon			
Yok (n= 269)	179 (%66,9)	0,194	
Var (n= 127)	76 (%59,8)		
Cinsiyet			
Kadın (n= 219)	135 (%61,6)	0,204	
Erkek (n= 177)	120 (%67,8)		
Süre (dk)			
0-90 (n= 35)	22 (%62,9)	0,894	
91-180 (n= 175)	111 (%63,4)		
181 ve üzeri (n= 186)	122 (%65,6)		
Erken infarkt bulgusu			
Yok (n= 320)	223 (%69,7)	<0,001	
Var (n= 76)	32 (%42,1)		
Yaş			
<80 (n= 299)	206 (%68,9)	0,002	
80 ve üzeri (n= 97)	49 (%50,5)		

Akut iskemik inmede trombolitik tedavide uzun dönemde başarı olarak kabul edilen 90. günde mRS değerleri 2 puan ve altında olan hastalar inme risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve atrial fibrilasyon), cinsiyet, yaş (80 yaş altı ve üzeri), tedaviye başlangıç süreleri (0-90 dakika, 91-180 dakika ve 181-270 dakika) ve erken infarkt bulgusu (olanlar-olmayanlar) açısından karşılaştırıldı. Hipertansiyonu olmayan 89 hastanın 64'ünde (%71,9) 90.gün mRS \leq 2 iken, hipertansiyonu olan 307 hastanın 191'inde (%62,2) 90.gün mRS \leq 2 idi. Hipertansiyona göre rankin skorunun 2 ve altında olma oranları farklılık göstermemekte idi (p=0,093). Diyabeti olmayan 307 hastanın 201'inde (%65,1) 90.gün mRS \leq 2 iken, diyabeti olan 89 hastanın 55'inde (%61,8) 90.gün mRS \leq 2 idi. Diyabete göre rankin skorunun 2 ve altında olma oranları farklılık göstermemekte idi (p=0,561). Hiperlipidemisi olmayan 288 hastanın 180'inde (%62,5) 90.gün mRS \leq 2 iken, hiperlipidemisi olan 108 hastanın 75'inde (%69,4) 90.gün mRS \leq 2 idi. Hiperlipidemiye göre rankin skorunun 2 ve altında olma oranları farklılık göstermemekte idi (p=0,199). AF'si olmayan 269 hastanın 179'unda (%66,9) 90.gün mRS \leq 2 iken, AF'si olan 127 hastanın 76'sında (%59,8) 90.gün mRS \leq 2 idi. AF'ye göre rankin skorunun 2 ve altında olma oranları farklılık göstermemekte idi (p=0,194). 219 kadının 135'inde (%61,6) 90.gün mRS \leq 2 iken, 177 erkek hastanın 120'sinde (%67,8) 90.gün mRS \leq 2 idi. Cinsiyete göre rankin skorunun 2 ve altında olma oranları farklılık göstermemekte idi (p=0,204). Tedavi uygulama süresi 0-90 dakika arasında olan 35 hastanın 22'sinde (%62,9), 91-180 dakika olan 175 hastanın 111'inde (%63,4), 181 dakika ve üzerinde olan 186 hastanın 122'sinde (%65,6) 90.gün mRS \leq 2 idi. Tedavi uygulama süresine göre rankin skorunun 2 ve altında olma oranları farklılık göstermemekte idi (p=0,894). Erken infarkt bulgusu olmayan 320 hastanın 223'ünde (%69,7) 90.gün mRS \leq 2 iken, erken infarkt bulgusu olan 76 hastanın 32'sinde (%42,1) 90.gün mRS \leq 2 idi. Erken infarkt bulgusu olanlarda rankin skorunun 2 ve altı olma oranı daha düşük idi (p<0,001). 80 yaş altında olan 299 hastanın 206'sında (%68,9) 90.gün mRS \leq 2 iken 80 yaş ve üzeri olan 97 hastanın 49'unda (%50,5) 90.gün mRS \leq 2 idi. 80 yaş ve üzerinde 90.gün mRS \leq 2 olma oranı daha düşük idi (p=0,002) (Tablo 33).

Tablo 34: Yaş gruplarına göre mRS ve NIHSS skorlarının karşılaştırması

	80 Yaş Altı					80 Yaş ve Üzeri					P
	Ortanca	Min.	Mak.	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	Min.	Mak.	Ortalama	S.Sapma	
0.gün mRS	3	1	5	3,3	1,0	4	1	5	3,6	1,1	0,002
7.gün mRS	2	0	6	2,5	1,7	3	0	6	3,3	1,8	<0,001
30.gün mRS	2	0	6	2,3	1,9	3	0	6	3,2	2,1	<0,001
90.gün mRS	1	0	6	1,9	2,1	2	0	6	3,0	2,3	<0,001
0.gün NIHSS	8	1	23	8,5	4,4	10	2	30	10,1	5,1	0,005
24.saat NIHSS	6	0	36	7,4	6,5	8	0	33	9,7	7,0	0,001
7.gün NIHSS	4	0	36	5,8	6,5	6	0	33	9,0	8,9	0,001
30.gün NIHSS	2	0	36	3,8	4,7	4	0	31	5,8	6,8	0,011
90.gün NIHSS	1	0	16	2,3	3,0	2	0	16	3,2	3,5	0,021

Not: S. Hata: Standart Hata, OR: Odds Oranı

Yaş gruplarına göre 0.gün, 7.gün, 30.gün, 90.gün mRS ve 0.gün, 24.saat, 7.gün, 30.gün, 90.gün NIHSS skorları karşılaştırıldığında 80 yaş ve üzeri olanların ortanca mRS ve NIHSS değerleri 80 yaş altı olanlardan daha yüksek elde edildi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 34).

Tablo 35: Yaş gruplarına göre kanama oranlarının karşılaştırılması

	80 yaş altı	80 yaş ve üzeri	p
Sistemik kanama			
Yok	286 (%95,7)	96 (%99)	0,222
Var	13 (%4,3)	1 (%1)	
İntrakraniyal kanama			
Yok	250 (%83,6)	84 (%86,6)	0,588
Var	49 (%16,4)	13 (%13,4)	
Semptomatik kanama			
Yok	280 (%93,6)	92 (%94,8)	0,853
Var	19 (%6,4)	5 (%5,2)	
Ölüme neden olan kanama			
Yok	287 (%96)	94 (%96,9)	1,000
Var	12 (%4)	3 (%3,1)	
Ölüm			
Yok	254 (%84,9)	67 (%69,1)	0,001
Var	45 (%15,1)	30 (%30,9)	

80 yaş altı 286 hastada (%95,7), 80 yaş ve üzeri ise 96 hastada (%99) sistemik kanama yoktu. 80 yaş altı 13 hastada (%4,3), 80 yaş ve üzeri ise 1 hastada (%1) sistemik kanama vardı. 80 yaş altı 250 hastada (%83,6), 80 yaş ve üzeri ise 84 hastada (%86,6) intrakraniyal kanama yoktu. 80 yaş altı 49 hastada (%16,4), 80 yaş ve üzeri ise 13 hastada (%13,4) intrakraniyal kanama vardı. 80 yaş altı 280 hastada (%93,6), 80 yaş ve üzeri ise 92 hastada (%94,8) semptomatik kanama yoktu. 80 yaş altı 19 hastada (%6,4), 80 yaş ve üzeri ise 5 hastada (%5,2) semptomatik kanama vardı. 80 yaş altı 287 hastada (%96), 80 yaş ve üzeri ise 94 hastada (%96,9) ölüme neden olan kanama yoktu. 80 yaş altı 12 hastada (%4), 80 yaş ve üzeri ise 3 hastada (%3,1) ölüme neden olan kanama vardı. 80 yaş altı ile 80 yaş ve üzeri yaş gruplarına göre sistemik kanama, intrakraniyal kanama, semptomatik kanama ve ölüme neden olan kanama oranları karşılaştırıldığında kanama oranları farklılık göstermemektedir. 80 yaş altı 254 hastada (%84,9), 80 yaş ve üzeri ise 67 hastada (%69,1) ölüm yoktu. 80 yaş altı 45 hastada (%15,1), 80 yaş ve üzeri ise 30 hastada (%30,9) ölüm vardı. 80 yaş altı ile 80 yaş ve üzeri ölüm oranlarına bakıldığında 80 yaş ve üzeri olanlarda ölüm oranı 80 yaş altı olanlardan daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 35).

5. TARTIŞMA

İnme, altmış yaş üstü popülasyonda kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci sırada ölüm nedeni, sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci nedenidir(1). İskemik inme, tüm dünyada en sık görülen inme tipidir. Dünya genelinde, tüm inmelerin %87'sini iskemik inme oluşturmaktadır. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavinin etkinliği ve güvenilirliği randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır (4, 6, 63, 65, 92-94) . İntravenöz alteplaz akut iskemik inme için 1996 yılında Amerika'da ruhsat aldıktan sonra 2006 yılında da ülkemizde ruhsatlandırılmıştır (5).

Bu çalışmada; 07 Nisan 2007 ve 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde nöroloji hekimleri tarafından akut iskemik inme nedeniyle değerlendirilen ve intravenöz trombolitik tedavi uygulanan hastaların intravenöz tedavi sonrası trombolitik tedavinin etkinliği, yan etkileri ve klinik skalalar kullanılarak kısa dönem ve uzun dönem etkinlik sonuçları hastane kayıtlarına dayanarak retrospektif olarak incelenmiştir.

Akut iskemik inme tedavisi için onaylanmış en etkili tedavi yöntemlerinden biri olan intravenöz trombolitik tedavinin tarafımızca elde edilen sonuçlarla dünyada bu konuda yapılan diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak tedavinin kısa dönem ve uzun dönem etkinliği, yan etkileri analiz edilmiştir.

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi ile ilgili ilk büyük randomize, çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışma 1995 yılında yayınlanan ilk ECASS çalışması olmuştur. Bu çalışma, orta ve şiddetli nörolojik defisitleri olan akut iskemik inme ile başvuran ve bilgisayarlı tomografide önemli bir erken infarkt belirtisi olmayan akut iskemik inmeli hastalarda plaseboya kıyasla, semptomun başlamasından sonraki 6 saat içinde 1,1 mg/kg i.v tPA'nın etkinliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Barthel indeksi (BI) ve mRS ile ölçülen fonksiyonel sonucun primer sonlanım noktası için 90. günde 2 grupta da anlamlı fark yoktu. Çalışmaya 620 hasta alınmış olup trombolitik tedavi uygulanmasından sonra erken dönemde kötüleşme ve 3 ay sonraki nörolojik fonksiyonel durumun iskemik inmeden sonraki 36 saat içinde gelişen hemorajik transformasyonla ilişkisi araştırılmıştır. Özellikle, i.v tPA grubunda anlamlı derecede daha yüksek oranda büyük intraparaklimal kanama (plasebo grubunda %2,4'e karşı alteplase %6,3) bulunmuştur. ECASS

yazarları, bir tedavi etkisi gösterememesinin, çalışmanın BBT katılım kriterlerini karşılamayan hastaların (çoğunlukla bilgisayarlı tomografide geniş iskemik değişiklikleri var olan- bu, tüm kohort analizin %17,4'ünü oluşturuyordu) final analizine dahil edilmesine yol açan başlıca protokol ihlallerine atfedebileceğini belirtmişlerdir. Çalışma sonuçları bu yaygın protokol ihlallerinden ve semptomların başlamasından 6 saat sonra tedavi edilen hastaların dahil edilmesinden etkilenmiştir (45).

ECASS çalışmasının yayınlanmasından iki ay sonra NINDS tPA çalışma sonuçları yayımlandı. NINDS çalışması akut iskemik inme hastalarında i.v tPA'nın tedavi için klinik etkinliğini ve güvenliğini gösteren ilk randomize, çift kör, kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada 1991-1994 yılları arasında akut iskemik inmeli 624 hasta, semptomları başladıktan itibaren ilk 3 saat içinde (olguların %48'i ilk 1 saatte tedavi edilenlerden oluşmaktadır) plasebo ya da 0,9 mg/kg iv, maksimum 90 mg alteplaz ile tedavi edilmişlerdir. Semptomatik intrakraniyal hemoraji varlığını dışlamak amacıyla, tedaviden önce bir BBT taraması yapıldı. Aynı zamanda, kanama riskiyle ilişkili tabloları olan, minör nörolojik defisitleri olan, çalışma tedavisine başlanmadan önce semptomları hızla düzelen, ya da kan glukozu <50 mg/dL veya >400 mg/dL olan hastalar da çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalar 0,9 mg/kg alteplaz (en fazla 90 mg) ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Alteplaze başta 1 dakika süreyle dozun %10'u bolus, ve daha sonra kalan miktarın 60 dakika içinde, sürekli intravenöz infüzyonu şeklinde uygulanmıştır (4).

Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Enstitüsü çalışması 2 bölüm olarak yürütülmüştür. İlk bölümde (NINDS – Bölüm 1, n = 291), inme başlangıcından 24 saat sonra nörolojik düzelmeye değerlendirilmiştir. Bu 24 saat içinde iyileşmeyi birincil sonlanım ölçütü olarak kullanan ilk çalışmadır. Primer sonlanım noktası olan, NIHSS skorunda 4 puan ya da üzerinde iyileşme veya tam iyileşme (NIHSS skoru = 0) gösteren hastaların oranı, tedavi grupları arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi. Barthel İndeksi, mRS, Glasgow Sonuçlanım Skalası (GSS) ve NIHSS inme değerlendirme skalaları kullanılarak yapılan ikinci bölümde 3 aylık sonuçlarda iyileşme olduğu görüldü. İkinci bölümde (NINDS – Bölüm 2, n = 333), primer sonlanım ölçütü olarak, 3.aydaki klinik sonlanım değerlendirilmiştir. Elverişli bir klinik sonlanım, aşağıdaki dört inme değerlendirme skalası kullanılarak, hiç ya da

minimal engellilik şeklinde tanımlanmıştır; Bİ (skor ≥ 95), mRS (skor ≤ 1), GSS (skor = 1) ve NIHSS (skor ≤ 1). Alteplaze grubunda elverişli bir sonlanım için olasılık oranı (OO) 1.7 idi (%95 GA: 1.2 – 2.6). Hiç ya da minimal engellilik (mRS, 0-1) gösteren hastaların sayısında plaseboya kıyasla mutlak artış %13 olmuştur (OO, 1.7; %95 GA: 1.1 – 2.6). Aynı zamanda başka nörolojik ve engellilik skalalarında da alteplaze ile sabit ve tutarlı bir yarar görülmekteydi. İkincil analizlerde, dört inme skalasının hepsinde de medyan skorların gösterdiği şekilde, sabit ve tutarlı fonksiyonel ve nörolojik düzelme olduğu ortaya konulmuştur. Sonuçta bu çalışmada ilk 3 saatte trombolitik tedavi uygulandığında, 90.gün sonunda bağımsız yaşayan hastaların oranı plasebo uygulanan hastalara göre %30 daha fazla bulunmuştur. Alteplaz tedavisinin major komplikasyonu olan semptomatik intraserebral hemoraji alteplaz verilen grubun %6,4'ünde, plasebo verilen grubun ise %0,6'sında görülmüştür. Ancak her iki grupta ölüm oranlarına bakıldığında; 3. ayda alteplaz grubu için %17, plasebo grubu için %20, 1. yılda ise sırasıyla %23 ve %28 olarak bulunmuştur. Sonuçta kanama oranı alteplazla daha yüksek bulunsa da gruplar arasında mortalite farkı bulunmamıştır. Alteplaze tedavisindeki hastalarda tüm nedenlere bağlı 90 günlük mortalite ya da şiddetli engellilik insidanslarında plaseboya kıyasla artış (Alteplaze %20,5; plasebo %17,3) bulunmamaktaydı. Çalışmada her sonuç ölçütü için i.v tPA grubu lehine anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir. NINDS sonuçlarının yayınlanmasından altı ay sonra FDA, semptomların başlamasından sonraki 3 saat içinde akut iskemik inme için i.v tPA kullanımını 1996 yılında onaylamıştır (4).

ECASS-I, NINDS tPA çalışmasına göre daha yüksek bir i.v tPA dozu kullandığından ve çok sayıda protokol ihlaline sahip olduğundan, ECASS-II çalışması 0.9mg / kg'lık daha düşük tPA dozunun, 6 saate kadar bir zaman aralığında etkili olup olmayacağını değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. ECASS II'nin amacı, semptom başlangıcından sonraki 6 saat içinde verilen alteplazın (hastalar, her ikisi de 0-3 saat ve 3-6 saat tabakaları için alteplaz ve plaseboya eşit olarak randomize edilmiştir), plaseboya kıyasla daha iyi klinik sonucu elde edip etmediklerini bulmaktır. 800 hasta Alteplaz ya da plasebo ile tedavi edilmek üzere rastgele ayrılmıştır. ECASS-I çalışmasından farklı olarak BBT'de enfarkt alanları daha düşük olan hastalar ve NIHSS skorları daha düşük hastalar alınmıştır. ECASS-II de

bilgisayarlı tomografide dışlama kriteri için orta serebral arter bölgesinin %33'ünü aşan enfarkt alanı gerekiyken, ECASS-I'de bir beyin yarım küresinin tam difüz şişmesi dışlanma için gerekiyordu. 90 gün sonunda alteplaz verilen grupta (n:409) plasebo grubuna göre (n:391) mRS daha fazla düzelme görülmüş ancak anlamlı kabul edilmemiştir. Mortalite açısından fark bulunmazken semptomatik intraserebral hemoraji oranları alteplaz grubunda %8,8, plasebo grubunda ise %3,4 bulunmuştur. ECASS II'de ECASS I veya NINDS çalışmasına göre daha iyi plasebo cevabı ve mortalite oranının en olası nedeni seçim yanlılığı idi. ECASS II hastaları çalışmaya girişte daha az ciddi nörolojik eksikliklere sahipti; alteplaz ve plasebo gruplarında medyan başlangıç NIHSS skorları ECASS I'de 13 ve 12, NINDS çalışmasında 14 ve 15 ve ECASS II'de her iki grupta 11 idi (62).

ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) çalışması ise akut iskemik inme semptomlarının başlamasından sonraki 6 saat içinde i.v tPA'nın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için tasarlanan randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmadır. Hastalar iki yıl boyunca çalışmaya kaydedilmiş ama çalışma 5-6 saatlik bir süre için güvenlik endişeleri nedeniyle askıya alınmıştır. Bu çalışma, inme başlangıcından itibaren 5 - 6 saatlik bir sürede semptomatik intraserebral hemoraji oranının artması nedeniyle durdurulmuştur. Çalışma semptom başladıktan sonra ilk 3 ila 5 saat arasında tedavi gören hastalar ile sınırlandırılıp, ATLANTIS B kısmı olarak yeniden başlatılmıştır. Kuzey Amerikada 140 hastanenin katılımıyla yapılan çalışmada 613 akut iskemik inmeli hasta alınmıştır. Birincil sonlanım ölçütü 90. günde mükemmel nörolojik iyileşme (NIHSS 0 veya 1) idi. İkincil sonuçlar 30. ve 90. günlerde mükemmel fonksiyonel iyileşme (mRS, BI ve GSS) idi. İlk 5 saatte tedavi edilen hastalarda 3. aydaki iyi sonlanım; tedavi grubunda %42,3 iken plasebo grubunda %38,9 bulunmuştur. 3-5 saat arasında alteplaz tedavisi verilen hastalar NINDS çalışmasıyla karşılaştırıldıklarında tedaviden fayda görmedikleri saptanmıştır. Semptomatik intraserebral hemoraji oranları ise alteplaz grubunda %7, plasebo grubunda ise %1 olarak bulunmuştur. 3. ayda mortalite tedavi grubunda %11 iken plasebo alan grupta %6,9 bulunmuştur. Primer sonlanımda anlamlı bir fark yoktu ve herhangi bir sekonder sonuç için önemli bir tedavi etkisi yoktu. NINDS tPA çalışmasında görüldüğü gibi, tPA grubunda hem asemptomatik intraserebral hemoraji hem de

semptomatik intraserebral hemoraji de anlamlı olarak daha yüksek bir oran olduğu, ancak 30. veya 90.günlerde mortalite oranlarında bir fark olmadığı görülmüştür. ATLANTIS çalışmasında ortalama başlangıç NIHSS skorunun 10 olması (NINDS çalışmasında ortalama başlangıç NIHSS skoru 14 tü) ve tedavi pencere süresinin geç olması (Hastaların yaklaşık % 80'i 4-5 saatlik bir zaman aralığında kaydedilmiştir) potansiyel bir tedavi etkisinin azaltılmasına yardımcı olmuştur (63).

2004 yılında ise ATLANTIS, ECASS-I ve NINDS verilerinin değerlendirildiği toplu bir analiz yayınlanmıştır. Bu çalışma, tPA'nın yararının (olumlu sonlanma olasılık oranı (OR) ile ifade edilmiş) zamanla azalmasına rağmen, 3-4 saatlik bir pencereden potansiyel bir tedavi yararının görülebileceğini göstermiştir (OR 1.4, %95 CI 1.1-1.9). Ayrıca, ölüme ayarlı risk oranı uzatılmış zaman aralığında, standart 3 saatlik zaman penceresine göre önemli ölçüde daha kötü değildi. Bu sonuçlar, zaman penceresinin genişletilmesinin güvenli bir şekilde klinik fayda sağlayabileceğini göstermiştir (93).

2008'de, MRG perfüzyon-difüzyon uyumsuzluğu bulunan seçilmiş hastalarda semptomların başlamasından sonraki 3-6 saatlik pencerede i.v tPA'nın kullanımını değerlendiren, evre II, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial) çalışması yayınlandı. Birincil son nokta, başlangıçtaki difüzyon ağırlıklı MRG lezyonu ile 90. günde MRG T2 lezyonu arasındaki enfarktüs büyümesiydi. İkincil son noktalar, reperfüzyon, iyi nörolojik sonuç (90. günde NIHSS 0 veya 1 veya başlangıçtan en az 8 puan iyileştirme) ve iyi fonksiyonel sonuç (90 günde 0-2 mRS) idi. Ortalama enfarktüs büyümesi tedavi grubunda daha düşük bir eğilim gösterdi ve reperfüzyonun i.v tPA grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Tedavi grubunda iyi nörolojik ve fonksiyonel sonuçlara yönelik anlamlı bir eğilim olmamasına rağmen, reperfüzyonun başarılması iyi nörolojik ve fonksiyonel sonuçlarla ilişkilendirildi. EPITHET çalışması, dikkatlice seçilmiş hastalarda, 3 saat sonra reperfüzyonun iyi nörolojik ve fonksiyonel sonuçlar verebileceğini öne sürdü, ancak yazarlar, bir faz II çalışması olarak, klinik etkinlik oluşturmak için nispeten güçsüz olduğunu belirtmiştir (95).

Üçüncü ECASS çalışması ise, 3-4,5 saatlik tedavi penceresinde i.v tPA'nın güvenli ve etkili olup olmadığını kesin olarak göstermek için yapıldı. Önceki 2 ECASS çalışmasında olduğu gibi ECASS-III, çok merkezli, Faz 3, randomize,

plasebo kontrollü, çift-kör çalışmaydı. Çalışmaya toplam 821 hasta dahil edilmiştir. İlk çalışma tasarımı 3-4 saatlik bir zaman penceresini içermektedir, ancak 4,5 saate kadar tedavinin güvenli olduğunu öne süren ATLANTIS, ECASS-I ve NINDS'den toplanmış verilerin analiz edilmesinin yayınlanmasından sonra, çalışma protokolü yarım saat daha genişletildi. Bu çalışmaya akut iskemik inme tablosuyla 3-4,5 saatler arasında değerlendirilen ve iv alteplaz tedavisi verilen 418 hasta ile plasebo verilen 403 hasta olmak üzere toplam 821 hasta alınmıştır. Çalışma 2008 yılında tamamlanmıştır. Alteplaz için doz rejimi 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) olmak üzere %10'luk kısmı 1 dakikada bolus şeklinde ve geri kalanı 1 saat içinde infüzyon şeklinde verilmiştir. Daha önceki çalışmalardaki gibi; 80 yaş üzerindeki hastalar, NIHSS skoru 25'in üzerinde olanlar, oral antikoagülan alanlar ve daha önce iskemik inme ve diyabetes mellitus birlikteliği olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Primer hedef 90. gün sonundaki tam iyileşme (mRS değerinin 0 veya 1 olması), sekonder hedefler ise dört klinik skorun birlikte değerlendirilmesiydi (mRS değerinin 0-1 olması, Bİ skoru ≥ 95 , NIHSS skorunun 1 ve altında olması ve GSS 1 ve altında olması). Güvenlik hedefleri ölüm, semptomatik intraserebral kanama ve ciddi yan etkiler olarak belirlenmiştir. Alteplaz ile tedavi edilenlerde 3. ay sonunda mRS değeri 0 veya 1 değerine düşen hastalar %52,4 oranında bulunurken, plasebo grubunda bu oran %45,2'de kaldı ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,04$). Semptomatik intraserebral kanama ise alteplaz ile tedavi edilen 10 hastada (%2,4) ve plasebo ile tedavi edilen 1 hastada (%0,2) olduğu görüldü ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p= 0,008$). Semptomatik kanama açısından alteplaz grubunda anlamlı derecede risk bulunmasına rağmen ölüm ve ciddi yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmamış olup bu uzatılmış zaman diliminde i.v tPA'nın güvenli olduğunu göstermiştir. Bu çalışma ile akut iskemik inmenin 3-4,5 saatlerinde başvuran hastalarda güvenle intravenöz alteplaz uygulanabileceği ve bu süreçte uygulanan tedavilerin, yine seçilmiş hasta gruplarında inme sonrası sonuçları düzelterebileceği gösterilmiştir. Ancak yazarlar trombolitik tedavinin 3-4,5 saatte yararlı olmasına rağmen bunun tedavi uygulama konusunu yavaşlatmamasını, trombolitik tedavide en önemli belirleyicinin zaman olduğunu ve ne kadar erken uygulanırsa o kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir (6).

1996 yılında FDA tarafından intravenöz alteplazın akut iskemik inmede kullanımını önerildikten ve Amerika’da ruhsatlandırıldıktan sonra 2002 yılında Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı ‘European Medicines Evaluation Agency’ (EMA) akut inme semptomlarının başlangıcının ilk 3 saatinde intravenöz alteplaz uygulamasını için ruhsat çıkarılmasını önermiştir. Avrupa'daki i.v tPA'nın onaylanmasından sonra, EMA tedavi sonuçlarını izlemek için bir kayıt defteri oluşturulmasını gerekli kılmıştır. SITS-Uluslararası İnme Tedavi Kayıt Defteri ‘Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Thrombolysis Register’ (SITS-ISTR) internet sitesinde çok merkezli bir veri bankası oluşturularak internet üzerinden yürütülecek bir çalışma planlamıştır. Bu veri kaydı, prospektif çok uluslu bir çalışmanın parçası olan SITS-ISTR kapsamında analiz edilmiştir. Bu çalışmada ilk 3 saatte tedavi uygulanan hastalar İnmede Güvenli Tromboliz Uygulaması; İzleme Çalışması ‘The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study’ (SITS-MOST) çalışmasına kaydedilirken, 3-4,5 saat arasında tedavi uygulanan hastalar ise ECASS-III çalışmasına randomize edilmiştir. SITS-MOST çalışması 2002 ile 2006 yılları arasında, 14 Avrupa ülkesindeki 285 merkezden 6843 hastanın katıldığı prospektif, monitorize bir faz 4 çalışmadır. Bütün hastaların alteplase Avrupa Kısa Ürün Bilgisi ile uyumlu olması gerekliydi. Bu çalışmada rutin bir klinik ortamda akut inmenin ilk üç saati içerisinde alteplase tedavisinin güvenilirlik ve etkinliği değerlendirilmiş olup randomize klinik araştırmalardan alınan sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. Tedavi protokolünde i.v alteplaz infüzyon dozu 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg olacak şekilde) ve verilen dozun %10’u ilk 1 dakikada bolus olarak geri kalanı da 1 saat içinde infüzyon olarak verilmesi önerilmiştir. Primer sonlanım ölçümü, 24 saat içerisindeki semptomatik intrakraniyal hemoraji; NIHSS puanında ≥ 4 puan artışa sebep olan ya da ölüme yol açan tip 2 (enfarkt volümünün %30’undan büyük ve kitle etkisi bulunan) parankimal kanama ve 3 aylık mortaliteydi. Daha önceki çalışmalarda genellikle semptom başlangıcında ilk 90 dakika içinde tedavi uygulanmış olmasına rağmen SITS-MOST çalışmasında sadece %11’lik kısma ilk 90 dakika içinde tedavinin uygulandığı, büyük kısmına ortalama 140 dakikada tedavi uygulandığı görülmüştür. 24. saatte semptomatik kanama oranı %1,7 olarak bulunmuştur. NINDS çalışmasında bu oran %7,3 olarak bulunmuştu. SITS-MOST çalışmasında 7.gün semptomatik intraserebral kanama oranı %7,3 (%95 GA 6.7 – 8.0) ve

randomize klinik çalışmalarda %8,6 (%95 GA 6.1 – 11.1) idi. 3 aylık mortalite SITS-MOST çalışmasında %11,3 (%95 GA 10.5 – 12.1) iken, randomize klinik çalışmalarda %17 (%95 GA 13.9 – 20.7) bulunmuştur. Günlük yaşam aktivitelerinde 90. günde bağımsızlığı gösteren mRS değerleri 0,1 ve 2 olanların oranı %54,8 olarak bulunmuştur. Randomize bir çalışma olmamasına ve plasebo grubu olmamasına rağmen randomize çalışmaları içeren ortak havuzda kayıtlı plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olma oranı SITS-MOST grubunda %54,8 iken plasebo grubunda %40 bulunmuştur. Daha önceki randomize kontrollü çalışmalarda tedavi genellikle ilk 90 dakikada yapılırken, SITS-MOST çalışmasında hastaların büyük çoğunluğunun tedaviyi 90. dakikadan sonra alması ve önceki çalışmalarla benzer sonuç alınması; tedavi penceresinin daha uzun olması halinde ve tromboliz konusunda deneyimi olmayan merkezlerde bile belirli bir protokole uygulanınca iskemik inmede trombolitik tedavinin güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermiştir. SITS-MOST çalışmasının sonuçları alteplazın inme başlangıcından 3 saat içerisindeki rutin klinik kullanımının, randomize klinik araştırmalarda bildirilen ölçüde güvenli olduğunu göstermiştir (92). Bu konuda dünyada yapılan en büyük çalışma olan SITS-MOST çalışmasından sonra bu çalışma öncesinde rutin pratikte tedavi uygulamayan merkezlerde bile akut iskemik inmede trombolitik tedavi kullanılmaya başlamış ve European Stroke Organisation (ESO) tarafından tedavi kılavuzlarında önerilmiştir (37).

ECASS-III'ün yayınlanmasından yaklaşık 2 hafta sonra, SITS-ISTR grubu sonuçlarını yayınlamıştır. SITS-ISTR gözlemsel çalışma verilerinde iskemik inmenin tedavisinde i.v alteplazın ilk 3 saatte uygulanan 11.865 hasta ile 3-4,5 saatler arasında uygulanan 664 hastanın karşılaştırılmasında semptomatik intrakraniyal kanama ve 3. ay sonunda mortalite ve fonksiyonel bağımsızlık (mRS<2) oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. SITS-ISTR verilerinin iskemik inmenin tedavisinde i.v alteplazın ilk 3 saatte uygulanan 11.865 hasta ile 3-4,5 saatler arasında uygulanan 664 hastanın karşılaştırılmasında; 3. ay mRS değerleri 0 veya 1 olan hasta oranı tedavi 3 saatte uygulandığında %44,5 ve 3-4,5 saatte uygulandığında ise %40,8 bulunmuştur. Semptomatik kanama ile 3. ay mortalite arasında iki grup arasında farklılık görülmemiştir. Alteplazın, iskemik inmeden sonra 3-4.5 saatte

verildiğinde güvenli olduğu ve standart 3 saatlik süre içinde tedavi edilemeyen hastalara bir fırsat sunduğu belirtilmiştir (94).

Tedavi penceresinin genişletilmesine yönelik ECASS-III ve SITS-ISTR çalışmaları sonrasında 2009-2010 yıllarında tedavi kılavuzları güncellenmiştir. Akut iskemik inmenin tedavisinde semptomların başlangıcından itibaren 4,5 saat içinde i.v alteplaz uygulamasını en erken dönemde uygulamanın daha iyi sonuçlar getireceğini 2009 yılından günümüze kadar yayınlanan klavuzlarda belirtilerek önerilmiştir. AHA/ASA klavuzlarında ilk 3 saat içindeki akut iskemik inmeli uygun hastalara i.v r-tPA tedavisi önerilmektedir (Sınıf I, Kanıt Düzeyi A). Semptom başlangıcından bu yana 3-4,5 içinde olan seçilmiş hastalara uygulanması önerilmektedir (Sınıf I, Kanıt Düzeyi B) (38, 44, 96).

2010 yılında, 2004 yılında yapılan ATLANTIS, ECASS-I ve NINDS çalışmalarından yapılan toplu analizler ECASS-II, ECASS-III ve EPITHET'ten elde edilen verilerle güncellenmiştir. Bu analiz toplam 3.670 hastayı içermiştir ve olumlu sonlanım (mRS 0-1 veya mRS, BI ve NIHSS skorunu birleştiren global sonuç), semptomatik intraserebral kanama ve genel mortalite dahil olmak üzere orijinal çalışmalarda kullanılanlara benzer sonlanım noktalarını değerlendirmiştir. Tedavi etki büyüklüğü inme başlangıcından itibaren zaman arttıkça azalmıştır; olumlu bir sonlanım oranı (OR) 3-4,5 saatlik bir pencere için 1,34 (%95 CI 1.06-1.68) idi ve 4,5 saatten sonra hiçbir fayda görülmemiştir. İ.v tPA grubunun semptomatik intrakraniyal hemorajiye sahip olma olasılığı daha fazla olmasına rağmen, kontrol ve i.v tPA grupları arasında 3 ila 4,5 saatlik bir zaman dilimi için mortalite farkı bulunamamıştır. Bu analiz, uzatılmış zaman diliminde i.v tPA'nın bir faydası olduğunu, ancak 4,5 saatten fazla sürmediğini göstermiştir (97).

Daha önceki inme çalışmalarında yaşlı hastalar çalışma dışı bırakılmış olup, 6 saatlik zaman aralığında her yaştaki yetişkinlerin tedavisinin yararlarını ve zararlarını belirlemek için üçüncü Uluslararası İnme çalışması, “International Stroke Trial-3” (IST-3) yapılmıştır. Bu uluslararası, çok merkezli, randomize, maskeli plasebo denemesi, şimdiye kadar yayınlanan en büyük inme tromboliz çalışmasıydı. Bugüne kadar yayınlanan bir önceki çalışmadaki hasta sayısının 3 katından daha fazla hasta sayısı vardı. Birincil sonlanım noktası, bir Oxford Handikap Skoruyla (0'dan 2'ye) ölçülen 6 ayda bağımsızlık olarak tanımlandı. Katılan 3035 hastanın yarısından

fazlası (%53) 80 yaşından büyüktü. Çalışma, 80 yaşından büyük hastalarda i.v tPA için daha büyük bir fayda göstermiştir. IST-3 içinde yer alan 1617 ileri yaş (>80 yaş) olgu çalışma popülasyonunun %53'ünü oluşturmuştur ve bu olguların ilk 3 saat içinde tPA yanıtları gençlerden daha yüksek bulunmuştur (64).

Temmuz 2014'te, bir Cochrane incelemesi, akut iskemik inmede diğer trombolitiklerin ve i.v tPA'nın etkinliği ve güvenliğine ilişkin kanıtları (katılımcıların %70'i, akut iskemik inmeli hastalar için i.v tPA'yı değerlendiren çalışmada bulunan) değerlendirdi. Bu derleme, 10.187 hastayı içeren 27 çalışmadan elde edilen verileri içermektedir. Semptomların başlamasından 6 saat sonra verilen trombolitik tedavi, ölüm veya bağımlılık olasılığını (mRS 3-6) inmeden 3 ila 6 ay sonra (OR 0,85, %95 CI 0.78-0.93) azaltırken; semptomatik intrakraniyal kanama (OR 3,75, %95 CI 3.11-4.51) ve 3 ila 6 ayda ölüm (OR 1,18, %95 CI 1.06-1.30) riskini anlamlı olarak artırmıştır. EPITHET, IST-3 ve NINDS (NINDS çalışmasında olguların %11'i 80 yaş üzerindedir) çalışmalarındaki verilere dayanarak, 80 yaşından büyük hastaların, daha genç hastalar kadar yararlandıklarını, takip süresi sonunda da yaşlılar (OR 0.80, %95 CI 0.64-0.99) ve daha genç gruplar (OR 0.85, %95 CI 0.76-0.95) için benzer ölüm veya bağımlılık oranlarına sahip olduklarını bulmuşlardır (98).

2016 yılında Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu tarafından Ulusal İntravenöz Tromboliz Kayıt Defterinin Analizleri yayınlanmıştır. Bu çalışmaya 2006-2013 yılları arasında 18 ilden 38 merkezde toplam 1133 hasta veri tabanına prospektif olarak kaydedilmiştir. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinden de 51 hasta çalışmada yer almıştır. Hastaların giriş (0.gün) NIHSS, 24.saat NIHSS ve 90.gün mRS skorları kaydedilmiştir. Ortalama başlangıç NIHSS skoru $14,5 \pm 5,7$, fonksiyonel bağımsızlık olarak 90.gün $mRS \leq 2$ olanların oranı %65 bulunmuştur. İntrakraniyal kanama oranı %22 iken semptomatik intrakraniyal kanama oranı %4,9 bulunmuştur. 90.günde ölüm oranı ise %14,7 olarak bulunmuştur (99).

Akut iskemik inmede intravenöz alteplaz tedavisi ülkemizde 2006 yılında ruhsatlandırıldıktan sonra Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği tarafından uygun hastalara uygulanmaya başlanmıştır. Etik kurul onayı aldıktan sonra hastalar retrospektif olarak incelendiğinde; Nisan 2007 ve Aralık 2018 tarihleri arasında akut iskemik inme kliniği ile değerlendirilen ve gerekli incelemeler

yapıldıktan sonra endikasyon kriterlerini karşılayan ve kontrendikasyonlar dışlanan 396 hastaya sadece intravenöz alteplaz tedavisinin uygulandığı görüldü. 2007 yılında 2, 2008 yılında 1, 2009 yılında 2, 2010 yılında 6, 2011 yılında 3, 2012 yılında 27, 2013 yılında 17, 2014 yılında 8, 2015 yılında 33, 2016 yılında 57, 2017 yılında 93, 2018 yılında 147 hastaya tedavinin uygulandığı saptandı. Son yıllarda tedavi uygulanan hastaların sayısının giderek artmasının nedenlerinin; hekimler tarafından önceki yıllarda tedavi uygulanan hastalarda etkinliğin ve güvenilirliğin gözlenmesi olabileceği düşünüldü. Ayrıca acil servis ve 112 hekimleriyle yapılan eğitim toplantıları sonucu inme kliniği olan hastaların ilk değerlendirilmeleri sonrası Doğu Karadeniz bölgesinde akut iskemik inmede trombolitik tedavi uygulanan önemli merkez olan hastanemize hızlı transportunun sağlanması ve acil servise başvurularında vakit kaybetmeden hızla değerlendirilmelerinin yapılmasının da hasta sayısını artırdığı düşünüldü.

Akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi uygulanan 396 hastanın demografik verilerine bakıldığında hastaların yaş ortalamalarının $70,06 \pm 13,0$ olduğu tespit edildi. Akut iskemik inme hastalarında intravenöz alteplaz tedavisinin klinik etkinlik ve güvenliğini gösteren ilk randomize, çift kör, kontrollü çalışma olan NINDS çalışmasında ve SITS-MOST çalışmasında ise hastaların yaş ortalamasının 68 olarak bulunduğu görüldü (4, 92). Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerinde ise yaş ortalaması $64 \pm 13,0$ bulunmuştur. Hastalarımızın yaş ortalamasının Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerinden daha yüksek olmakla beraber NINDS ve SITS-MOST çalışmalardaki değerlere yakın oldukları saptandı. Çalışmamızda hastaların %55,3'ünün kadın olduğu görüldü. NINDS çalışmasındaki %43 ve SITS-MOST çalışmasındaki %42 kadın hasta oranlarından daha fazla olduğu, Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerindeki %57 kadın oranından daha düşük olduğu saptandı.

Hastalarımızın ortalama başvuru NIHSS değerleri $8,9 \pm 4,6$ olarak bulundu. Ortalama başvuru (0.gün) NIHSS değerleri Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerinde 14,5, NINDS çalışmasında 14, SITS-MOST çalışmasında ise 13 idi. Tedavi uygulama sürelerine bakıldığında ise 35 hastaya (%8,8) ilk 90 dakikada ve 361 hastaya (%91,2) ise 90 dakika sonrasında tedavi uygulandığı görüldü. Ortalama tedavi başlangıç süresi de semptomların başlangıcından itibaren

177,07±53,30 dakika olarak bulundu. Bu değerin hastaların %48'inin ilk 1 saatte, %55'inin ise ilk 90 dakikada tedavi edildiği NINDS çalışmasından ve ortalama tedavi uygulama süresinin 140 dakika olduğu hastaların %11'inin ilk 90 dakikada tedavi edilenlerden oluştuğu SITS-MOST çalışmasından daha uzun olduğu görüldü. Hastalarımızın NINDS ve SITS-MOST çalışmasına göre daha düşük NIHSS değerlerine sahip olmasına rağmen, daha geç sürede başvuran ve daha geç sürede tedavi edilen hastalardan oluştuğu saptandı.

Çalışmamızda trombolitik tedavi uygulanan hastalarda kısa dönem etkinliğini belirleme amacıyla, 24. saat NIHSS değerlerinde 104 hastada (%26,3) 4 puan ve daha fazla düşme olduğu görüldü. NINDS çalışmasında tedavi sonrası 24. saatte 4 puan ve daha fazla NIHSS değeri düşmesi %47, Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerinde ise %54 hastada olup bizim hastalarımız da daha düşük olduğu görüldü.

Tedavi uygulanan hastalarda uzun dönem prognozu göstermek için 90.gün mRS değerlerine bakıldığı zaman %53,3 hastada mRS değerlerinin 0 veya 1 olduğu yani tam iyileşme olduğu, %11,4 hastada mRS değerinin 2 olduğu yani hafif defisit ile iyileştiği görüldü. mRS değerleri 3. ayda 2 ve altı olanlar yani fonksiyonel bağımsız olan hastaların oranı % 64,4 olarak hesaplandı. NINDS çalışmasında 3. ayda mRS değerleri 0 veya 1 olan hastalar yani tam iyileşen hastalar %39 olarak bulunmuştur. Tam iyileşen hastalarımızın oranı NINDS çalışmasından daha fazla bulundu. SITS-MOST çalışmasında ise tedavi uygulanan hastalarda 3. ayda mRS değerleri 2 ve altında olanlar yani günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak sürdürenler %54,8 oranında bulunmuştur. ECASS-3 çalışmasında ise 3.ay sonunda mRS değeri 0 veya 1 olan hastalar %52,4 oranında bulunmuştur. Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerinde ise 3.ayda $mRS \leq 2$ olanların oranı %65 bulunmuştur. Çalışmamızdaki oranlarımızın NINDS ve SITS-MOST çalışmasındaki oranlardan daha yüksek, ECASS-3 ve Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu çalışmasındaki oranlarla ise benzer olduğu görüldü.

İntravenöz trombolitik tedavinin en korkulan yan etkisi olan intrakraniyal kanama açısından bakıldığında ise tedavi uygulanan hastalarımızın %15,7'sinin kontrol görüntülemelerde intrakraniyal kanamanın ya da hemorajik transformasyonun olduğu görüldü. NINDS çalışmasında; intrakraniyal kanamayı

saptamak için inme başlangıcından sonraki 24. saat ve 7-10. gün ve herhangi bir klinik bulgu kanamayı düşündürdüğünde BBT gerekli olup bir kanama, daha önce yapılmış bir BBT' de görülemediyse ve nörolojik durumda herhangi bir kötüleşme (NIHSS \geq 1) olmuşsa semptomatik intraserebral kanama olarak kabul edilmiştir. ECASS 3 çalışmasında ise semptomatik intraserebral kanama, NIHSS skorunda 4 puan veya daha fazla artış ya da ölüme yol açan ve nörolojik bozulmanın ana nedeni olarak belirlenen, beyinde ya da kraniumun içinde görülen herhangi bir ekstrasvasküler kan varlığı olarak belirtilmiştir. SITS-MOST çalışmasında ise tedavi sonrası 22-36. saat arasında yapılan görüntülemelerde NIHSS puanında \geq 4 puan artışa sebep olan ya da ölüme yol açan tip 2 (enfarkt volümünün %30'undan büyük ve kitle etkisi bulunan) parankimal kanama olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda ise hastaların %6,1'inde önceki çalışmalarda tanımlandığı şekilde ilk 36 saat içinde ortaya çıkan NIHSS değerinde 4 puan ve fazla artışa yol açan nörolojik kötüleşmeyle giden semptomatik intrakraniyal kanama olduğu görüldü. NINDS çalışmasında ise semptomatik intrakraniyal kanama oranı %6,4 olarak bulunmuştur. SITS-MOST çalışmasında ise 24.saatte ve 7.gün semptomatik intrakraniyal kanama oranları sırasıyla %1,7 ve %7,3 olarak bulunmuştur. ECASS 3 çalışmasında ise hastaların %2,4'ünde semptomatik intrakraniyal kanama gelişmiştir. Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerinde ise intrakraniyal kanama oranı %22 iken semptomatik intrakraniyal kanama oranı %4,9 bulunmuştur.

Çalışmamızda intrakraniyal kanamaya etki eden bağımsız risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, başvuru NIHSS, başvuru mRS, erken infarkt bulgusu, klopido-rel kullanımı, ASA kullanımı, warfarin kullanımı, semptom-iğne zamanı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve AF incelenmiş olup incelenen bağımsız risk faktörlerinden hiçbiri risk faktörü olarak tespit edilememiştir. İnme öncesi hipertansiyon bulunmasının trombolitik tedavi sonrası kanama riskini artırabileceğine dair yayınlar mevcuttur (100). Hastalarımızda ise tedavi etkinliği ya da kanama riskinin hipertansiyon varlığı ile değişmediği görüldü. İntrakraniyal kanama açısından ileri yaşın risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar vardır (100). Hastalarımızda ileri yaş ile intrakraniyal kanama arasında ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi uygulanan hastaların mortalite oranlarına bakıldığında tedavi uygulanan hastaların %18,9'unun

ilk 90 gün içinde öldüğü görüldü. Ancak intravenöz trombolitik tedavi ile ilişkilendirilebilecek intrakraniyal kanama nedeniyle ölümün sadece 15 hastada (toplam hastaların %3,8'i) olduğu görüldü. Diğer ölen hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde hiçbirinin intrakraniyal kanama nedeniyle ölmedikleri saptandı. NINDS çalışmasında 3. ayda ölüm oranlarının %17 olduğu görülmüştü. Ancak bu oran plasebo grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştı. SITS-MOST çalışmasında ölüm oranları %11,4 bulunmuştu. Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerinde ise 90.günde ölüm oranı ise %14,7 olarak bulunmuştur. Hastalarımızda 3. aydaki ölüm oranları NINDS çalışması ile benzer olup SITS-MOST ve Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerinden daha yüksek bulunmuştur. Ölen diğer hastalarda hastane enfeksiyonu, kalp yetmezliği, akciğer ödemi, ani solunum yetmezliği ya da intrakraniyal kanama gelişmeden serebral ödemde artış gibi trombolitik tedavi komplikasyonlarına bağlı olmayan nedenlerle ölüm gerçekleştiği görüldü.

Çalışmamızda ölüm üzerinde etki eden bağımsız risk faktörleri olarak cinsiyet, yaş, başvuru NIHSS, başvuru mRS, erken infarkt bulgusu, klopidogrel, warfarin, ASA, semptom iğne zamanı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, AF incelendi. Başvuru NIHSS skoru arttıkça ölüm riski 1,10 kat, başvuru mRS skoru arttıkça ölüm riski 1,97 kat arttığı bulundu (p değerleri sırasıyla 0,029 ve 0,005). Erken infarkt bulgusu olanlarda ölüm riskini 2,71 kat daha fazla olduğu (p=0,003) ve klopidogrel kullananlarda ölüm riski 2,57 kat arttığı bulundu (p=0,043). Başvuru NIHSS skoru ve mRS skorunun artışının hastada klinik olarak inme şiddetinin artışı gösterdiğini ve bununla ölüm riskini artırabileceği düşünüldü.

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi sonrası tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde 90.gün mRS değerlerinin 2 ve altında olması yani yaşamlarını bağımsız sürdürebilmeleri kabul edilmiştir. Çalışmamızda 90.gün mRS skoru ≤ 2 olan hastalar inme risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve atrial fibrilasyon), cinsiyet, yaş (80 yaş altı ve üzeri), tedaviye başlangıç süreleri (0-90 dakika, 91-180 dakika ve 181-270 dakika) ve erken infarkt bulgusu (olanlar ve olmayanlar) açısından karşılaştırıldığında sadece erken infarkt bulgusu olanlarda ve 80 yaş üzerinde rankin skorunun 2 ve altı olma oranı daha düşük bulunmuştur. Tedavi etkinliği açısından 80 yaş altı ile 80 yaş ve üstündeki hastalar arasında fark

olduğu görülmüştür. 80 yaş altında 90.gün mRS skoru ≤ 2 olanların oranı %68,9 iken, 80 yaş üzerinde 90.gün mRS ≤ 2 olanların oranı %50,5 bulunmuştur (p=0,002). IST-3 içinde yer alan 1617 ileri yaş (>80) olgu çalışma popülasyonunun %53'ünü oluşturmuştur ve bu olguların ilk 3 saat içinde tPA yanıtları gençlerden daha yüksek bulunmuştur. “The Stroke Thrombolysis Trialists’ Collaborative Group” (STTCG)’un 6756 hastanın yer aldığı çalışmasında 80 yaş üzerinde tPA alan 879 olguda mükemmel sonuç (mRS, 0 veya 1) %17,6 iken kontrol grubunda (850 olgu) %13,2’de kalmıştır. Yani, bu yaş grubunda tPA ile çok iyi sonuç alma ihtimali 1,56 kat artmaktadır. Aynı çalışmada 80 yaş altında bu artış daha düşük olup 1,25 kattır. Ancak genç yaşlarda iyi sonuç hem tPA (%39,4) hem de kontrol (%33,9) grubunda yaşlı hastalardan daha yüksek seviyede bulunmuştur (101).

Akut iskemik inmede erken tedavi verilen hastalarda tedavinin daha etkili olduğu bildirilmiştir (102). Çalışmamızda tedavi etkinliği; semptomların başlangıcından sonraki ilk 90 dakikada tedavi uygulanan hastalarda %62,9 bulunurken, 91-180 dakikada tedavi uygulananlarda %63,4 ve 181-270 dakikada tedavi uygulananlarda %65,6 bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0,894). Tedaviye başlama süresi olarak; ilk 90 dakika ile 90-180 dakika arasında tedavinin etkinliği yönünden aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. NINDS ve ECASS çalışmalarında tedaviye başlama süreleri ile intrakraniyal kanama riski açısından ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda da semptom iğne zamanı ile intrakraniyal kanama riski açısından ilişki bulunmamıştır.

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi öncesi görüntüleme yöntemlerinde infarkt alanında hipodens görünüm, kortikal ve subkortikal alanlarda gri-beyaz cevher ayrımının kaybolması ve sulkal silinme gibi erken infarkt bulgularının ECASS-I çalışmasında intrakraniyal kanama riskini artırdığı bildirilmiştir (45, 103). NINDS çalışmasında ise görüntüleme yöntemlerindeki erken iskemik inme bulguları dışlanmamış ve erken infarkt bulguları intrakraniyal kanama ile ilişkili bulunmamıştır. BBT’de MCA alanının 1/3’ünden daha fazla hipodansite bulunan hastalar alteplaz tedavisinden daha az yararlanmakla beraber BBT’de erken iskemi bulguları trombolitik tedavi için kontrendikasyon değildir (44). Çalışmamızda intrakraniyal kanamaya etki eden bağımsız risk faktörleri açısından görüntüleme yöntemlerindeki erken infarkt bulgusu risk faktörü olarak bulunmamıştır. Erken

infarkt bulgusu olanlarda ölüm oranı %38,2 iken, erken infarkt bulgusu olmayanlarda ölüm oranı %14,4 bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Erken infarkt bulgusu olanlarda ölüm riski 2,71 kat daha fazla bulundu. Tedavi etkinliği açısından 90.gün mRS \leq 2 olanlar erken infarkt bulguları olmayan hastalarda %69,7 olmasına karşılık, erken infarkt bulgusu olan hastalarda %42,1 olarak bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Erken infarkt bulgusu olanlar ile olmayanlar semptom-kapı zamanı, semptom iğne zamanı, 0.gün mRS, 90.gün mRS, 0.gün NIHSS ve 90.gün NIHSS açısından karşılaştırıldığında erken infarkt bulgusu olanlarda 0.gün mRS, 90.gün mRS, 0.gün NIHSS ve 90.gün NIHSS skorlarının daha yüksek olduğu görüldü. Sonuçlar istatistiksel olarakta anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla 0,001, <0,001, <0,001 ve <0,001). Tedavi öncesi görüntüleme yöntemlerinde erken infarkt bulguları olan hastaların inmelerinin şiddetli olduğu, kötü prognoza sahip olduğu ve görüntüleme yöntemlerinde erken infarkt bulguları olmasının tedavi etkinliğini azalttığı düşünüldü.

İnme başlangıcında nöbeti olan hastalar, nöbet sonrası gelişen Todd paralizi ile karışabilmesi nedeniyle çalışmalardan dışlanmışlardır. Ancak olgu serilerinde bulguların postiktal durumdan daha çok yeni inmeye bağlı olduğunun düşünüldüğü durumlarda ya da görüntüleme yöntemleriyle kanıt olması durumunda trombolitik tedavinin uygulanabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde inme başlangıcında nöbet öyküsü yoktu.

Akut iskemik inmede Actylse kullanımı için Türkiye ilaç kullanım kısa ürün bilgisinde ‘ACTILYSE®’in çocuklardaki kullanımı konusundaki deneyimler henüz sınırlıdır, bu nedenle 18 yaşın altındaki çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır’ ve ‘ACTILYSE®, 80 yaşın üzerindeki erişkinlerde akut inmenin tedavisi için endike değildir’ ibareleri yer almaktadır (58). 2018 güncel AHA klavuzunda, EMEA ve FDA için yaş>80 olması i.v tPA uygulaması için dışlama kriteri değildir (44). Orijinal NINDS rtPA çalışmasında %11 olgu 80 yaş üzerindedir. Çalışmamızda 80 yaş ve üzeri olan hastaların oranı %24,5 idi. 80 yaş ve üzeri olan hastalar ile 80 yaş altı olan hastaların başvuru mRS, 7.gün mRS, 30.gün mRS, 90.gün mRS, başvuru NIHSS, 24.saat NIHSS, 7.gün NIHSS, 30.gün NIHSS, 90.gün NIHSS skorları karşılaştırıldığında 80 yaş üzeri olanların ortanca mRS ve NIHSS skorları daha yüksek bulunmuştur ve sonuçlar istatistiksel olarakta anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). 80

yaş altı ile 80 yaş üstü olan hastaların intrakraniyal kanama, semptomatik kanama ve ölüme neden olan kanama arasında farklılık bulunamamıştır. 80 yaş altında olanlarda ölüm oranı 80 ve üzeri olanlardan daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$). 3178 olgunun yer aldığı bir meta-analizde, yaşlılarda (>80) tPA sonrası ölüm riskinin 80 yaşından genç olanlara göre 2,8 kat arttığı ve iyi klinik sonuç oranının %50 kadar azaldığı görülmüştür (104). Bu analizde yaş artışıyla semptomatik intraserebral kanama artışı belirlemekle birlikte anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır [OR -Odds oranı= $1,31$ (%95 Güven Aralığı-GA: $0,93-1,84$)]. Bu verinin tam tersine, daha fazla sayıda gözlemsel ve tüm randomize çalışmalar yaş limitini desteklemeyen bulgular göstermiştir. VISTA ve SITS veri tabanlarında yer alan 80 yaş üzerindeki 3472 (yaklaşık %12) olgunun kombine analizinde tPA'nın yararının 80 yaş üzerinde (iyi prognoz OR $1,4$) altındakilerle (iyi prognoz OR $1,6$) eşdeğer olduğu ortaya çıkmıştır (105). Randomize kontrollü çalışmalarda 80 yaş üzerinde tPA'nın plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha yararlı olduğu bildirilmiştir. IST-3 içinde yer alan 1617 ileri yaş (>80) olgu çalışma popülasyonunun %53'ünü oluşturmuştur ve bu olguların ilk 3 saat içinde tPA yanıtları gençlerden daha yüksek bulunmuştur. STTCG'un 6756 hastanın yer aldığı çalışmasında 80 yaş üzerinde tPA alan 879 olguda mükemmel sonuç (mRS, 0 veya 1) %17,6 iken kontrol grubunda (850 olgu) %13,2'de kalmıştır. Yani, bu yaş grubunda tPA ile çok iyi sonuç alma ihtimali 1,56 kat artmaktadır. Aynı çalışmada 80 yaş altında bu artış daha düşük olup 1,25 kattır. Ancak genç yaşlarda iyi sonuç hem tPA (%39,4) hem de kontrol (%33,9) grubunda yaşlı hastalardan daha yüksek seviyededir. Benzer durum sağ kalım analizi için de aynen geçerlidir. İleri yaş sağ kalımla ters orantılı olsa da tPA ile gerçekleşen sağ kalım avantajı yaşa bağımlı değildir ve yaşlılarda da aynı şekilde izlenmektedir (106). Çalışmamızda ise 80 yaş ve üzeri olanlarda ölüm oranı, NIHSS ve mRS skorları daha yüksek bulunmuş kanama oranlarında farklılık izlenmemiştir.

6. SONUÇLAR

Toplumdaki ölümlerin ve kalıcı sakatlıkların önemli nedenlerinden biri olan iskemik inme; gerek hastaların günlük yaşam aktivitelerinin ve yakınlarının sosyal açıdan kısıtlanması, gerekse işgücü kaybı ve hasta bakımı nedeniyle ülke ekonomisinde oluşturduğu zarar ile önemli bir sağlık sorunudur. Akut iskemik inme tedavisi acil bir durumdur. İntravenöz trombolitik tedavi uygulaması akut iskemik inmede kabul görmüş en önemli tedavi yöntemlerinden biridir. Etkinliği ve güvenilirliği daha önce randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanan bu tedavi yöntemi kliniğimiz tarafından da uygulanmaktadır. Bu çalışmada akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi deneyimimizin sonuçları incelenmiştir.

- Nisan 2007 ve Aralık 2018 tarihleri arasında akut iskemik inme kliniği ile nöroloji doktorları tarafından değerlendirilen 396 hastaya intravenöz trombolitik tedavi uygulandığı saptandı.
- Yıllara göre bakıldığında 2007 yılında 2, 2008 yılında 1, 2009 yılında 2, 2010 yılında 6, 2011 yılında 3, 2012 yılında 27, 2013 yılında 17, 2014 yılında 8, 2015 yılında 33, 2016 yılında 87, 2017 yılında 93, 2018 yılında 147 hastaya tedavi verildiği görüldü.
- Hastaların ortalama yaşları $70,6 \pm 13,0$ olarak bulundu. 97 hastanın (%24,5) 80 yaş ve üzerinde olduğu görüldü. Tüm hastaların 219'unun (%55,3) kadın ve 177'sinin (%44,7) erkek olduğu görüldü.
- Kadınların 66'sı (%30,1) 80 yaş ve üzeri iken, erkeklerin 31'i (%17,5) 80 yaş ve üzerinde olduğu görüldü. Cinsiyete göre yaş dağılımlarının farklılık gösterdiği görüldü ($p=0,004$).
- İnme açısından major risk faktörlerine bakıldığında; olguların 307'sinde (%77,5) hipertansiyon, 89'unda (%22,5) diyabetes mellitus, 108'inde (%27,3) hiperlipidemi ve 127'sinde (%32,1) atrial fibrilasyon saptandı.
- Hastaların özgeçmişlerinde 149'unun (%37,6) ASA, 35'inin klopidogrel (%8,8), 4'ünün unfraksiyone heparin (%1), 10'nun (%2,5) warfarin ve 4'nün (%1) yeni oral antikoagülan kullandığı görüldü.
- İskemik inme nedeniyle değerlendirilen hastaların semptom-kapı zamanlarının ortalama $116,2 \pm 58,1$ dakika olduğu tespit edildi.

- İskemik inme nedeniyle değerlendirilen hastaların tedavi öncesi ortalama NIHSS değerleri $8,9 \pm 4,6$ ve ortalama mRS değerleri $3,3 \pm 1,0$ olarak bulundu.
- Tedavi öncesi hastaların 77'sinin (%19,4) NIHSS değerleri 1-4 puan, 287'sinin (%72,5) NIHSS değerleri 5-15 puan, 25'inin (%6,3) NIHSS değerleri 16-20 puan ve 7'sinin (%1,8) NIHSS değerleri 21-42 puan olduğu tespit edildi.
- Tedavi öncesi mRS değerleri ≤ 2 olan hastaların sayısı 100 (%25,3) ve ≥ 3 olan hasta sayısı 296 (%74,7) olduğu görüldü.
- Hastaların 294'ünün (%74,2) tedavi öncesinde sadece BBT ile değerlendirilirken, 102'sinin (%25,8) hem BBT ile hem de beyin MRG ile değerlendirildiği görüldü.
- Hastaların 76'sında (%19,2) tedavi öncesi görüntüleme yöntemlerinde erken infarkt bulgularının görüldüğü saptandı.
- Beyin tomografisinde erken infarkt bulgusu olan 76 hastanın 29'unda (%38,2) ölüm gözlemlenmişken erken infarkt bulgusu olmayan 320 hastanın 46'sında (%14,4) ölüm gözlemlendi. Erken infarkt bulgusu olanlarda ölüm oranı daha yüksek bulundu ($p < 0,001$).
- 0.gün mRS ve 90.gün mRS ortanca değerleri erken infarkt bulgusu olanlarda daha yüksek elde edildi (p değerleri sırasıyla 0,001 ve $< 0,001$). 0.gün NIHSS ve 90.gün NIHSS ortanca değerleri erken infarkt bulgusu olanlarda daha yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla $< 0,001$ ve $< 0,001$).
- Erken infarkt bulgusu olmayan 320 hastanın 223'ünde (%69,7) 90.gün $mRS \leq 2$ iken, erken infarkt bulgusu olan 76 hastanın 32'sinde (%42,1) 90.gün $mRS \leq 2$ idi. Erken infarkt bulgusu olanlarda rankin skorunun ≤ 2 oranı daha düşük idi ($p < 0,001$).
- İskemik inme tanısı kesinleştikten sonra uygun görülen hastalarda, gerekli onam belgesi alındıktan sonra i.v. trombolitik tedavi uygulandığı ve kapı-igne zamanlarının ortalama $61,4 \pm 29,7$ dakika, semptom-igne zamanlarının ise ortalama $177,1 \pm 53,3$ dakika olduğu görüldü.

- Hastaların 35'ine (%8,8) semptomların başlangıcından itibaren ilk 90 dakikada, 175'ine (%44,2) 91-180 dakikada ve 186'sına (%47) 181-240 dakikada tedavi uygulandığı tespit edildi.
- Akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi yapılan hastalarda kısa dönem etkinliği değerlendirmek için 24. saat NIHSS değerlerinde 4 puan ve daha fazla düşme 104 hastada (%26,3) görüldü. Uzun dönem etkinlik ve prognoz açısından 90. günde mRS değerleri ≤ 2 puan olan yani yaşamlarını bağımsız olarak sürdürebilen hasta sayısının 255 olduğu (%64,4) görüldü.
- Tedavi etkinliği açısından 3. ayda mRS değerleri ≤ 2 olma yani yaşamı bağımsız sürdürebilme ve güvenilirlik açısından da intraserebral kanama gelişmemesi kabul edildi.
- Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu olan intrakraniyal kanama hastaların 62'sinde (%15,7) görüldü. Trombolitik tedaviyle ilişkilendirilebilecek 36 saat içinde gelişen, NIHSS değerinde 4 puan ve daha fazla yükselmeyle ölçülen nörolojik kötüleşme ile seyreden intrakraniyal semptomatik kanama ise 24 hastada (%6,1) görüldü.
- İntrakraniyal kanaması olan 62 hastanın 22'sinde (%35,4) ölüm var iken, intrakraniyal kanaması olmayan 334 hastanın 48'inde (%14,4) ölüm var idi. İntrakraniyal kanaması olanlarda ölüm oranının daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$). İntrakraniyal kanaması olmayan 286 hastada (%85,6) ölüm gözlenmedi.
- Semptomatik intrakraniyal kanaması olan 24 hastanın 16'sında (%66,7) ölüm var iken semptomatik intrakraniyal kanaması olmayan 372 hastanın 54'ünde (%14,5) ölüm tespit edildi. Semptomatik intrakraniyal kanaması olanlarda ölüm oranı daha yüksekti ($p < 0,001$).
- Ölüme neden olan kanamaya etki eden bağımsız risk faktörü olarak başvuru mRS ve erken infarkt bulgusu bulundu (p değerleri sırasıyla 0,041 ve 0,002). Erken infarkt bulgusu olanların olmayanlara göre ölüme neden olan kanama riski 6,06 kat daha fazladır. Rankin skoru değerinin artması ölüme neden olan kanama riskini 2,42 kat artırmaktadır.

- Hastaların takiplerinde 75 hastada (%18,9) ölüm gerçekleştiği görüldü. Olguların %3,8'inin trombolitik tedaviyle ilişkilendirilebilecek semptomatik kanama nedeniyle öldüğü tespit edildi.
- Başvuru NIHSS skoru arttıkça ölüm riski 1,10 kat, başvuru mRS skoru arttıkça ölüm riski 1,97 kat artmaktadır (p değerleri sırasıyla 0,024 ve 0,003). Erken infarkt bulgusu olanlarda ölüm riski 2,71 kat daha fazladır (p=0,003). Klopidoğrel kullananlarda ölüm riski 2,57 kat artmaktadır (p=0,027). Yaş arttıkça ölüm riski artmaktadır (p=0,035).
- 80 yaş altında olan 299 hastanın 206'sında (%68,9) 90.gün mRS≤2 iken 80 yaş ve üzeri olan 97 hastanın 49'unda (%50,5) 90.gün mRS≤2 idi. 80 yaş ve üzerinde 90.gün mRS≤2 olma oranı daha düşük idi (p=0,002).
- Yaş gruplarına göre 0.gün, 7.gün, 30.gün, 90.gün mRS ve 0.gün, 24.saat, 7.gün, 30.gün, 90.gün NIHSS skorları karşılaştırıldığında 80 yaş ve üzeri olanların ortanca mRS ve NIHSS değerleri 80 yaş altı olanlardan daha yüksek elde edildi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05).
- 80 yaş altı ile 80 yaş ve üzeri yaş gruplarına göre sistemik kanama, intrakraniyal kanama, semptomatik kanama ve ölüme neden olan kanama oranları karşılaştırıldığında kanama oranları farklılık göstermemektedir. 80 yaş altı 254 hastada (%84,9), 80 yaş ve üzeri ise 67 hastada (%69,1) ölüm yoktu. 80 yaş altı 45 hastada (%15,1), 80 yaş ve üzeri ise 30 hastada (%30,9) ölüm vardı. 80 yaş altı ile 80 yaş ve üzeri ölüm oranlarına bakıldığında 80 yaş ve üzeri olanlarda ölüm oranı 80 yaş altı olanlardan daha yüksek bulunmuştur (p=0,001).
- Tedavinin etkinliği ve güvenilirliği yönünden; erkek ve kadın arasında, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon varlığında bir farklılık olmadığı görüldü. 80 yaş ve üzerinde ise tedavi etkinliği düşük bulunmuş olup ölüm oranı yüksek bulunmuştur, tedavi güvenilirliği açısından ise 80 yaş altında olanlar ile farklılık olmadığı görülmüştür.
- Tedavinin etkinliği; nörogörüntüleme yöntemiyle tedavi öncesi erken infarkt bulguları görülen hastalarda %42,1, erken infarkt bulguları görülmeyen hastalarda ise %69,7 idi. Aradaki fark anlamlı bulundu (p<

0,001). Bu iki grup arasında intrakraniyal kanama açısından fark saptanmadı. Erken infarkt bulgusu olanlarda ölüm oranı %38,2, erken infarkt bulguları olmayan hastalarda ise %14,4 bulundu. Aradaki fark anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Yine erken infarkt bulguları olan hastalarda başlangıç mRS, 90.gün mRS, başlangıç NIHSS, 90.gün NIHSS değerleri daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

- Semptomların başlangıcından itibaren ilk 90 dakikada tedaviye başlanan hastalarda tedavi etkinliği % 62,9 ve 90. dakikadan sonra tedavi başlanan hastalarda % 64,5 olarak bulundu. Bu iki grup arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- İnme semptomlarının başlangıcında nöbet öyküsü olan hasta olmadığı görüldü.
- Hastaların takiplerinde 3. ay mRS değerlerine bakıldığı zaman %53'ünde tam iyileşme ve % 11,4'ünde hafif defisit olduğu yani %64,4'ünün günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak sürdürebildikleri saptandı.

Sonuç olarak kliniğimizde, akut iskemik inme nedeniyle değerlendirilen hastalara güncel protokollere uygun olarak intravenöz trombolitik tedavi uygulanmaktadır. Hastalarımızda tedavi sonrası alınan sonuçlar literatürde trombolitik tedavinin kılavuzlarda önerilmesine neden olan çalışmalar ile benzer olup ileri yaş grupları açısından farklılık olduğu gözlemlendi. Tedavi deneyimimizdeki sonuçlar akut iskemik inmede trombolitik tedavinin etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Öztürk Ş. Serebrovasküler Hastalıklar. In: Emre M, editor. Nöroloji Temel Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2013. s.669.
2. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. Bulletin of the World Health Organization. 1976; 54(5): 541.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2018; 137(12): 67-492.
4. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine. 1995; 333(24): 1581-8.
5. Kutluk K. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi: Sorumluluğumuzun farkında mıyız? Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2009; 15: p.35-39.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. New England Journal of Medicine. 2008; 359(13): 1317-29.
7. Ropper A. SM. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9. ed. In: Emre M, çeviri editorü. Güneş Tıp Kitapevleri; 2009. p. 746-8.
8. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990; 21(4): 637-76.
9. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors J, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013; 44(7): 2064-89.
10. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Neurology. 2016; 15(9): 913-24.
11. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20-64 years in 1990-2013: data from the global burden of disease 2013 study. Neuroepidemiology. 2015; 45(3): 190-202.
12. Arsava M. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ulusal hastalık yükü çalışması sonuçları ve çözüm önerileri [İnternet]. 2017 [10.10.2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: http://www.tip.hacettepe.edu.tr/ekler/pdf/ulusal_program.pdf.

13. Ünal B, Ergör G, Horasan G, Kalaça S, Sözmen K. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması, Sağlık Bakanlığı, 909.[Elektronik kaynak] Editör Ünal B, Ergör G. Ankara, 2013[01.11.2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://sbu.saglik.gov.tr/ekutuphane/kitaplar/khrfat.pdf>.
14. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A et al. The Ege Stroke Registry: A Hospital Based Study in The Aegean Region, Izmir, Turkey. *Cerebrovascular Diseases*. 1998; 8(5): 278-88.
15. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 2011; 8(3): 319-29.
16. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, et al. Global stroke statistics. *International Journal of Stroke*. 2017; 12(1): 13-32.
17. Feigin VL, Norrving B, George MG, Foltz JL, Roth GA, Mensah GA. Prevention of stroke: a strategic global imperative. *Nature Reviews Neurology*. 2016; 12(9): 501-12.
18. Sealy-Jefferson S, Wing JJ, Sánchez BN, Brown DL, Meurer WJ, Smith MA, et al. Age-and ethnic-specific sex differences in stroke risk. *Gender Medicine*. 2012; 9(2): 121-8.
19. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: The GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015; 45(3): 161-76.
20. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurgery*. 2011; 76(6): 85-90.
21. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni. Ölüm Nedeni İstatistikleri [İnternet]. 2017 [02.10.2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27620>.
22. Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi, Nüfus Etüdüleri Enstitüsü. Ulusal Hastalık Yükü Çalışması [İnternet]. 2013 [05.10.2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/UHYCSunumu_06122016.pdf
23. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014; 383(9913): 245-55.
24. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337(8756): 1521-6.
25. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1): 35-41.

26. Members WG, Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006; 113(6): 85-151.
27. Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar. 3 ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009. 51-2 p.
28. Arsava M. İnme sınıflandırması. In: Emre M, editor. Nöroloji temel kitabı: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 692-5.
29. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735): 112-23.
30. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388(10046): 761-75.
31. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation Research*. 2017; 120(3): 472-95.
32. Dalkara T. Nöroloji temel kitabı. In: Emre M, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2013. p. 685-92.
33. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *Journal of Neurosurgery*. 1981; 54(6): 773-82.
34. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia: Part I: Pathophysiology. *Journal of Neurosurgery*. 1992; 77(2): 169-84.
35. Deb P, Sharma S, Hassan KJP. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010; 17(3): 197-218.
36. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurological Sciences*. 2017; 38(7): 1167-86.
37. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases*. 2008; 25(5): 457-507.
38. Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, Bruno A, Connors J, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3): 870-947.
39. Furie KL, Jayaraman MV. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018; 49: 509-510.

40. Arboix A, Massons J, Oliveres M, Arribas M, Titus FJC. Headache in acute cerebrovascular disease: a prospective clinical study in 240 patients. *Cephalalgia*. 1994; 14(1): 37-40.
41. Brott T, Adams Jr HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20(7): 864-70.
42. Adams H, Davis P, Leira E, Chang K-C, Bendixen B, Clarke W, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *American Academy of Neurology*. 1999; 53(1): 126.
43. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, et al. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2012; 1(1): 34.
44. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3): 46-99.
45. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *The Journal of the American Medical Association*. 1995; 274(13): 1017-25.
46. Von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*. 1997; 205(2): 327-33.
47. 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. *The Lancet*. 2000; 355(9216): 1670-4.
48. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SRJS. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005; 36(10): 2110-5.
49. Adams Jr HP, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007; 115(20): 478-534.
50. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the

2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46(10): 3020-35.

51. Kayaalp O. Akılcıl tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 13 ed. Editör Oğuz Kayaalp. Ankara: Pelikan yayıncılık; 2012. p. 509-535.

52. Kumar A, Pulicherla K, Ram KS, Rao KJ. Evolutionary trend of thrombolytics. *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*. 2010; 2(4): 51-68.

53. Zhang J, Ma G, Lv Z, Zhou Y, Wen C, Wu Y, et al. Targeted thrombolysis strategies for neuroprotective effect. *Neural Regeneration Research*. 2014; 9(13): 1316-1322.

54. The Multicenter Acute Stroke Trial, Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 1996; 335(3): 145-50.

55. Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of stroke thrombolytics. *Journal of stroke*. 2013; 15(2): 90.

56. Nilsson T, Wallén P, Mellbring G. In vivo metabolism of human tissue-type plasminogen activator. *Scandinavian Journal of Haematology*. 1984; 33(1): 49-53.

57. Alper BS, Malone-Moses M, McLellan JS, Prasad K, Manheimer E. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: time for a rethink? *British Medical Journal*. 2015; 350: 1075.

58. Boehringer Ingelheim Limited . Actilyse(alteplase):Kısa Ürün Bilgisi [İnternet]. 2019 [20.02.2019 tarihinde erişildi] Erişim adresi: https://www.boehringer-ingenheim.com.tr/sites/tr/files/kullanim_talimatlari/actilyse_10mg_flakon_kub_onay_tarihi_281211.pdf.

59. Köhrmann M, Schellinger PD. Symptomatic intracranial hemorrhage after thrombolysis. *Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2007; 23(2-3): 83-84.

60. Lansberg MG, O'donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2): 601-636.

61. Anderson D, Larson D, Bluhm J, et al. Diagnosis and initial treatment of ischemic stroke [elektronik resource]. Tenth Edition. Institute for clinical systems improvement. 2012.

62. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with

intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet*. 1998; 352(9136): 1245-51.

63. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*. 1999; 282(21): 2019-26.

64. IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379(9834): 2352-63.

65. Adeoye O, Hornung R, Khatri P, Kleindorfer D. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: a doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke*. 2011; 42(7): 1952-5.

66. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007;38(3):948-54.

67. Balami JS, Hadley G, Sutherland BA, Karbalai H, Buchan AM. The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection. *Brain*. 2013; 136(12): 3528-53.

68. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Stroke: national clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA) [electronic resource]. London: Royal College of Physicians; 2008.

69. Butcher KS, Lee SB, Parsons MW, Allport L, Fink J, Tress B, et al. Differential prognosis of isolated cortical swelling and hypoattenuation on CT in acute stroke. *Stroke*. 2007; 38(3): 941-7.

70. Nakano S, Iseda T, Kawano H, Yoneyama T, Ikeda T, Wakisaka SJ. Correlation of early CT signs in the deep middle cerebral artery territories with angiographically confirmed site of arterial occlusion. *American Journal of Neuroradiology*. 2001; 22(4): 654-9.

71. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS, et al. The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke*. 2010; 41(2): 295-9.

72. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent MJ. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998; 29(1): 4-11.

73. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized

controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*. 1999; 282(21): 2003-11.

74. Ahn JY, Han IB, Chung SS, Chung YS, Kim SH, Yoon PH. Endovascular thrombolysis and stenting of a middle cerebral artery occlusion beyond 6 hours post-attack: special reference to the usefulness of diffusion-perfusion MRI. *Neurological Research*. 2006; 28(8): 881-5.

75. Sacco RL, Chong JY, Prabhakaran S, Elkind MS. Experimental treatments for acute ischaemic stroke. *The Lancet*. 2007; 369(9558): 331-41.

76. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004; 35(4): 904-11.

77. IMS II Trial Investigators. The interventional management of stroke (IMS) II study. *Stroke*. 2007; 38(7): 2127-35.

78. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(10): 893-903.

79. Shaltoni HM, Albright KC, Gonzales NR, Weir RU, Khaja AM, Sugg RM, et al. Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke?. *Stroke*. 2007; 38(1): 80-4.

80. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Van Den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(1): 11-20.

81. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(24): 2285-95.

82. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(11): 1009-18.

83. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(24): 2296-306.

84. White P, Bhalla A, Dinsmore J, James M, McConachie N, Roffe C, et al. Standards for providing safe acute ischaemic stroke thrombectomy services (September 2015). *Clinical Radiology*. 2017; 72(2): 175e1-175e9.

85. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *International Journal of Stroke*. 2016; 11(1): 134-47.

86. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(10): 914-23.
87. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(10): 904-13.
88. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(11): 1019-30.
89. Hacke W. A new DAWN for imaging-based selection in the treatment of acute stroke. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378: 81-83
90. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(8): 708-18.
91. Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, Kawano H, Wakisaka S. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis. *Stroke*. 2002; 33(12): 2872-6.
92. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369(9558): 275-282.
93. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, Broderick J, Brott T, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363(9411): 768-774.
94. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009; 20(2): 284.
95. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurology*. 2008; 7(4): 299-309.
96. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams Jr HP. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009; 40(8): 2945-8.
97. Lees KR, Bluhmki E, Von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet*. 2010; 375(9727): 1695-703.

98. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. The Cochrane database of systematic reviews. 2014 (7): Art.No:Cd000213.
99. Kutluk K, Kaya D, Afsar N, Arsava EM, Ozturk V, Uzuner N, et al. Analyses of the Turkish National Intravenous Thrombolysis Registry. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016; 25(5): 1041-7.
100. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*. 2007; 38(8): 2275-8.
101. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2014; 384(9958): 1929-35.
102. Marler JR, Tilley B, Lu M, Brott TG, Lyden P, Grotta J, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000; 55(11): 1649-55.
103. Butcher KS, Lee SB, Parsons MW, Allport L, Fink J, Tress B, et al. Differential prognosis of isolated cortical swelling and hypoattenuation on CT in acute stroke. *Stroke*. 2007; 38(3): 941-7.
104. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, Guyler P, O'Brien A. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011; 82(7): 712-7.
105. Mishra NK, Diener H-C, Lyden PD, Bluhmki E, Lees KR. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*. 2010; 41(12): 2840-8.
106. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(2):581-641.

EKLER

Ek 1. İntravenöz Trombolitik Tedavi; rt-PA (ACTILYSE) Bilgilendirilmiş Onay Formu

İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ: rt-PA (ACTILYSE) BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU



Tarih: ___ / ___ / ___

_____ Hastanesi

_____ Kliniği/ABD'da

_____ ön tanısı / tanısı ile tedavi görmekteyim.

Ad - Soyad: _____

Yakınlık derecesi: _____

İmza:

Hastam _____ beyin damarlarımdan/damarlarımdan birinde gelişmiş olan tıkanıklığa bağlı olarak felç geçirdiğimi/geçirdiğini öğrendim. Bu durum sonucunda hastamın hayati tehlikesi/tehlikem olduğunu veya ağır bir sakatlık ile yaşama riski olduğumu /olduğunu öğrendim.

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

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

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

Hastalığımın/Hastalığın tedavisi için yapılacak olan ve %30 civarında düzelmeye şansı sağlayabilecek damar açıcı ilaç rt-PA'nın (Actilyse), tıp ilkeleri ve kuralları çerçevesinde uygulanmasını kabul ediyorum. Bu tedavi altında %6 civarında durumunu ağırlaştırabilecek bir kanama riski olduğunu anlıyor ve kabul ediyorum.

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

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

Yapılacak işlemler ile ilgili olarak tedavi merkezinde ayrılırken hastalığımla/hastalık, yapılan tedavi ve sonucu içeren bir belge verileceği, tedavi süresince bir sorun ile karşılaştığımda nöbetçi Dr. 'u _____ No'lu telefonu hastane santrali vasıtası ile arayabileceğim ve bilgilendirileceğime dair hakkım olduğu tarafıma anlatıldı.

İşlem yapılmasını kabul etmediğim takdirde doğacak sonuçlarla ilgili tüm sorumluluklar tarafıma aittir. Eğer tedaviyi reddedersem, bu durumun tıbbi sonucuma ve hekim ile olan birebir ilişkiye zarar getirmeyeceğini biliyorum. Tarafıma yapılan tüm açıklamaları anlamış bulunmaktayım. Yapılacak tedavi ve cerrahi işlemlerle ilgili kararı belli bir düşünme süresi sonunda aldım. İmzalı bilgilendirilmiş onay formunun bir kopyası bana verilecektir.

Hasta veya Vekili: _____ Görüşme Taniği: _____
Adres: _____ Adres: _____
Telefon No: _____ Telefon No: _____
Tarih: _____ Tarih: _____
İmza: _____ İmza: _____

Katılımcı ile Görüşen Hekim: _____ Tarih: _____
Adres / Telefon No: _____ İmza: _____