

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

**AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ,
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ DENEYİMİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nuri YÜZGÜL

Trabzon – 2013

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

**AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ,
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ DENEYİMİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nuri YÜZGÜL

TEZ Danışmanı

Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU

Trabzon – 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, 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 Yrd. Doç. Dr. Vildan A. ÇAKMAK'a, ve ayrıca tez çalışmamda istatistiksel analiz açısından değerleri katkılarını da gördüğüm Sayın Yrd. 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 aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nuri YÜZGÜL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	vii
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	3
2.1.3. İnme Sınıflaması	4
2.1.4. İnme Risk Faktörleri	7
2.1.5. İskemik İnme Patofizyolojisi	9
2.2. Akut İnmeli Hastaya Yaklaşım	12
2.2.1. Öykü	12
2.2.2. Nörolojik Muayene	12
2.2.3. Laboratuvar Testleri	14
2.2.4. Görüntüleme	14
2.2.5. Tedavi	15
2.3. Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi	15
2.3.1. Trombolitik Ajanlarla İlgili Genel Bilgiler	16
2.3.2. Alteplaz (rt-PA) Farmakolojik ve Diğer Bazı Özellikleri	17
2.3.3. İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi ile İlgili Çalışmalar	20
2.3.4. İskemik İnmede Trombolitik Tedavi ile İlgili Sorunlar	24
2.4. Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Dışında Diğer Tedaviler	26
2.4.1. Akut İnmede İntraarteriyel Tromboliz	26

2.4.2. Akut İskemik İnmede İntravenöz ve İntraarteriyel Kombine Trombolitik Tedavi	27
2.4.3. Akut İskemik İnmede Mekanik Revaskülarizasyon (Trombektomi) Yöntemleri	28
2.4.4. Akut İskemik İnmede Anjioplasti	29
2.4.5. Akut İskemik İnmede Çift Balon ile Abdominal Aort Obstruksiyonu	29
3. MATERYAL VE METOD	30
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	53
7. ÖZET	57
8. SUMMARY	59
9. KAYNAKLAR	61
10. EKLER	72

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Serebrovasküler Hastalıkların klinik sınıflaması	3
Tablo 2. Bamford ve Arkadaşlarına Göre Serebral İnfarkt Alt Gruplarının Sınıflandırması	4
Tablo 3. İskemik İnmede TOAST Sınıflandırması	5
Tablo 4. TOAST Sınıflandırmasına Göre Yüksek ve Orta Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları	6
Tablo 5. İnmede Fokal Nörolojik ve Oküler Semptomlar	13
Tablo 6. İnmede Nonfokal Nörolojik Semptomlar	13
Tablo 7. NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)	33
Tablo 8. Modifiye Rankin Skalası (mRS)	35
Tablo 9. Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi Endikasyonları	35
Tablo 10. Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi Kontrendikasyonları	36
Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri	38
Tablo 12. Tedavi Öncesi Değerlendirme	39
Tablo 13. Tedavi Uygulama Süreleri	40
Tablo 14. Tedavi Sonrası NIHSS ve mRS Değerleri	40
Tablo 15. Hastaların Prognozu	41
Tablo 16. 90. Gün mRS Değerleri 2 ve Altındaki Hastalarla Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 17. Tedavi Sonrası İntrakraniyal Kanama Gelişen Hastalarla Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Serebral Kan Akımı ve Beyin Dokularındaki Değişiklik ve İskemik Penumbra	11
Şekil 2. Yıllara Göre Trombolitik Tedavi Uygulanan Hastaların Sayısı	37
Şekil 3. Özgeçmişlerinde ASA Kullanımı Olan Hastaların Prognozları	42
Şekil 4. Hastaların 3. ay mRS Sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi	47

KISALTMALAR LİSTESİ

- ADC : Apparent Diffusion Coefficient
AF : Atrial Fibrilasyon
aPTT : Aktive Parsiel Tromboplastin Zamanı
ASA : Asetilsalisilik Asit
AV : Arteriyovenöz
BBT : Bilgisayaralı Beyin Tomografisi
BDH : Beyin Damar Hastalıkları
DM : Diyabetes Mellitus
DWI : Dffusion Weigted Imagining
EKG : Elektrokardiyogram
FDA : United States Food and Drug Administration
HT : Hipertansiyon
IA : İntra Arterial
IAT : İntra-arterial Tromboliz
ICA : Internal Carotid Arter
INR : International Normalized Ratio
IV : İntra Venöz
IVT : İntra-venöz Tromboliz
KB : Kan Basıncı
MCA : Middle Serebral Arter
MI : Myokard İnfarktüsü
MRG : Magnetik Rezonans Görüntüleme
mRS : Modifiye Rankin Skalası
NIHSS: National Institudes of Health Stroke Scale
PFO : Patent Foramen Ovale
PWI : Perfusion Weigthed Imagining

rt-PA : Rekombinant Doku Plasminojen Aktivatörü

SAK : Subaraknoid Kanama

SKA : Serebral Kan Akımı

TIA : Transient Iskemik Atak

tPA : Doku Plasminojen Aktivatörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra en sık görülen üçüncü ölüm sebebi olup, sakatlığa yol açan hastalıklar arasında birinci sırada yer alır. İnme geçiren hastaların bakıma muhtaç hale gelmeleri topluma hem ciddi bir ekonomik yük hem de hasta yakınlarına ve bakım merkezlerine sürekli sorumluluk sağlamaktadır.

Akut iskemik inme hastalarında etkinliği kanıtlanmış en önemli tedavi yöntemlerinden biri rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ile intravenöz (iv) trombolitik tedavidir. Akut iskemik inmede tıkanan damar içinde oluşan fibrinin plazmin ile eritilmesi trombolitik tedavinin temelidir. Akut iskemik inmede iv rt-PA tedavisi A.B.D. 'de 1996 yılında Türkiye'de ise 2006 yılında akut iskemik inmenin semptomların başlangıcından sonraki ilk 3 saatinde kullanılmak üzere ruhsat almıştır. Tedavi penceresinin uzatılmasına yönelik yapılan çalışmalarda alınan yararlı sonuçlar sonrası 2012 yılında tedavi aralığı ilk 4,5 saat olacak şekilde belirlenmiş ancak daha erken uygulanan bir tedavinin olumlu sonuç alma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

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 Çalışma Grubu tarafından oluşturulan kılavuz eşliğinde 2012 yılına kadar semptomların başlangıcından sonra ilk 3 saat içerisinde, 2012 yılında ilaç endikasyonu 4,5 saate çıkarılmasından sonra da ilk 4,5 saat içerisinde uygulanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde Nisan 2007 ve Mart 2013 tarihleri arasında 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 terimi beynin kan damarlarını ilgilendiren patolojik bir süreç sonucu beyinde oluşan tüm bozuklukları anlatmaktadır. Beynin bir bölgesi geçici ya da kalıcı olarak iskemi ya da kanama nedeniyle etkilenir (1).

Tablo 1. Serebrovasküler Hastalıkların Klinik Sınıflaması (2)

A- Asemptomatik beyin damar hastalığı (BDH)
B- Fokal beyin disfonksiyonu ile giden beyin damar hastalığı (BDH)
1- Geçici iskemik ataklar (GİA)
2- İnme
a) İskemik inme (serebral infarktüs)
b) Kanayıcı inme (beyin kanaması, subaraknoid kanama)
C- Vasküler demans
D- Hipertansif ensefalopati

İnme terimi Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre "Vasküler orijin dışında belirli bir neden olmaksızın, fokal ya da global serebral fonksiyon kaybına bağlı belirti ve bulguların hızla yerleşmesiyle karakterize 24 saatten uzun süren ya da ölümle sonuçlanan klinik bir sendromdur." İnme hemorajik (% 20) ya da iskemik (% 80) olabilir (3).

2.1.2. İnme Epidemiyolojisi

ABD'de her 45 saniyede bir inme olgusu gelişmektedir ve her yıl 795.000 kişide yeni inme gelişmektedir (4). Avrupa'da inme sıklığı yılda erkeklerde 141/100.000 ve kadınlarda 95/100.000 olarak bulunmuştur bunların sırasıyla 115/100.000 ve 75/100.000

sıklığında iskemik inme olduğu bulunmuştur (5). Bu oran Türkiye’de net olmamakla beraber Akhan ve ark.’ları tarafından Isparta ve çevresini kapsayan çalışmaları sonucu 176/100.000 olduğu bildirilmiştir (6, 7).

Epidemiyolojide toplumların yaş, cinsiyet, ırk özellikleri önemlidir. Yapılan çalışmalarda yıllık inme insidansı; 55-64 yaş arası 1.7-3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaş üzeri 13.5-17.9 /1000 kişidir. Buna göre 55 yaş ve üzerinde her 10 yıl için inme oranı iki kattan fazla artmaktadır (8, 9).

Batı Toplumlarında inme yaklaşık % 80 iskemik, % 20 hemorajik kaynaklıdır (3). Türkiye İnme Risk Faktörlerini Belirleme Çalışması’nda iskemik inme oranı % 71,2 ve hemorajik inme oranı % 28,8 bulunmuştur (10). Ege İnme Veri Taban’ında iskemik inme oranı % 77 olarak verilmiştir (11). Hemorajik inme oranının batı toplumu oranlarından daha yüksek olmasının en önemli nedeni, majör risk faktörü hipertansiyonun iyi tanınmaması ve tedaviye katılımdaki kesintiler olabilir (12).

İnme aynı zamanda demansın ikinci en sık, yaşlılardaki epilepsinin en sık nedeni olup, depresyonun da sık nedenleri arasındadır (13, 14).

İnme özellikle yaşlı nüfusu etkileyen bir durum olduğuna göre ve gelişmiş ülkelerle, gelişmekte olan ülkelerde de yaşlı nüfusun oranı arttığına göre, inme önümüzdeki yıllarda daha artış göstererek önemli bir sağlık sorunu ve ekonomik problem olacaktır (6).

2.1.3. İnme Sınıflaması

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

Banford ve arkadaşları 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yapmışlardır (15). Bu sınıflandırmada etyolojiye yer verilmemiştir. (Tablo 2)

Tablo 2. Bamford ve Arkadaşlarına Göre Serebral İnfarkt Alt Gruplarının Sınıflandırması

1	Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
2	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)
3	Laküner infarktlar (LACI)
4	Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)

Günümüzde klinik bulguların yanı sıra iskemik inmelerin etyolojisine de yer veren 1996 yılında TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan sınıflandırma yaygın olarak kullanılmaktadır (16). (Tablo 3)

Tablo 3. İskemik İnmede TOAST Sınıflandırması

1	Büyük arter ateroskleroza (emboli/trombüs)
2	Kardiyoembolik inme
3	Küçük damar oklüzyonu (lakün)
4	Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme
5	Nedeni belirlenememiş iskemik inme
	a. Belirlenmiş iki yada daha fazla neden
	b. İnceleme yapılmamış olma durumu
	c. Yetersiz inceleme

Büyük Arter Ateroskleroza: Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 50'sinden büyük arter ateroskleroza sorumludur. Bu tip iskemik inmeler hemen daima ateroskleroz risk faktörü olan hastalarda olur. Bu hastalarda klinik bulgularla beraber beyni besleyen ana arterlerin birinde ya da kortikal dallarının birinde ateroskleroz sonucu gelişen oklüzyon veya % 50'nin üzerine darlık vardır. Hastaların klinik tablosu tıkanan artere göre değişir. Tromboz genellikle proksimal karotid, distal vertebral arter ve alt, orta basiller arterde gelişmektedir (17).

Lezyon kortikal, subkortikal, beyin sapında ya da serebellumda olabilir. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ya da beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile bir arter sulama alanında 1,5 cm ve büyük çaplı iskemik infarkt görüntüsü etyolojinin büyük arter ateroskleroza olduğunu destekler. Doppler görüntüleme veya anjiyografide semptomdan sorumlu damarda % 50'den fazla stenoz ya da oklüzyon tanı için gerekli ve yeterli kanıttır. Tanısal yöntemlerle kardiyoembolik kaynaklar ekarte edilmelidir (16).

Kardiyoembolizm: Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 15-20'sinden sorumludur. Arteriyel oklüzyonun nedeni kalpten kaynaklanan embolilerdir. Kardiyak emboli kaynakları yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır (17), (Tablo 4).

Tablo 4. TOAST Sınıflandırmasına Göre Yüksek Ve Orta Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları

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

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

Küçük Damar Oklüzyonu (Lakün): Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 25'ini oluşturan bu inme tipi genellikle yaşlı hipertansiyon (HT) veya diyabetes mellitus (DM) tanısı olan hastalarda ortaya çıkar. Laküner infarkt tanısı için klinik semptomları açıklayan tarafta damarsal görüntüleme yöntemlerinde % 50 den fazla darlık bulunmamalı ve kardiyak emboli nedenleri dışlanmalıdır (18). BBT ya da MRG normal saptanabilir ya da saptanan iskemik inme lezyonunun 1,5 cm'den küçük olması gerekir.

Diğer Belirlenen Nedenlere Bağlı İskemik İnme: Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 5'inden azını oluştururlar. Bu grupta vaskülitler, koagülopatiler, hematolojik hastalıklar, CADASIL (serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati) ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon gibi daha nadir nedenler yer alır. Hastalarda inme kliniği bulunmalıdır ve görüntüleme yöntemleriyle lezyon saptanmalıdır. Lezyon yerinin ve büyüklüğünün önemi yoktur. Büyük damar hastalığı ya da kardiyembolik nedenler ekarte edilmelidir (16).

Sebebi Belirlenememiş İnme: Bazı hastalarda yeterli ileri tetkiklere rağmen inmenin sebebi belirlenemeyebilir. Bazı durumlarda yeterli inceleme yapılamamış olabilir. Ayrıca yapılan ileri tetkiklerle birden fazla etyolojik neden saptanan ve inmenin hangisine bağlı geliştiği anlaşılmayan hastalar da bu grupta değerlendirilir (19).

2.1.4. İnme Risk Faktörleri

Bireysel ya da bazı çevresel özellikler inme gelişme riskini artırır. Birden fazla risk faktörü olan kişilerde inme geçirme ihtimali daha yüksektir. Bu risk faktörlerinin saptanması ya da giderilmeye çalışılması koruyucu hekimlik açısından çok önemlidir (19, 20). İnme risk faktörleri; değiştirilemeyen, değiştirilebilir ve yeni (Potansiyel) risk faktörleri olarak 3 gruba ayrılır.

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:

- **Yaş:** İnme açısından en önemli risk faktörüdür (21). Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üzeri inme açısından önemli risk faktörüdür. İnme vakalarının çoğunluğu 65 yaş üzeri kişilerdir (22). 55 yaş üzeri kişilerde her 10 yılda bir risk 2 kat artmaktadır (8).
- **Cinsiyet:** Erkeklerde inme insidansı oranları kadınlara göre daha fazladır (23).
- **İrk:** Siyah ırkta inme insidansı oranları beyaz ırka göre daha fazla bulunmuştur. Bunun nedeni olarak siyah ırkta inme için risk faktörü olan diyabet, hipertansiyon, obezite ve kalp hastalıklarının daha fazla görülmesi sorumlu tutulmuştur (24, 25).
- **Genetik:** Genetik yapı ile inme arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. İnme ile fosfodiesteraz 4D (kromozom 5q12) ve 5-lipoxygenas aktive edici protein (kromozom 13q12-13) arasında genetik bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır (26, 27). CADASIL, Marfan Sendromu, fibrillin gen defekti, Nörofibromatosis tip I ve tip II gibi bazı genetik hastalıkların da inme ile ilişkisi gösterilmiştir (28).

Değiştirilebilir Risk Faktörleri:

- **Hipertansiyon:** HT inme için yaştan sonraki en önemli risk faktörüdür (29). Hem sistolik hem diyastolik kan basınçlarındaki artış inme riskini artırır. Antihipertansif tedavi ile inme riskinde azalma görülür. Antihipertansif tedavi

ile diyastolik kan basıncındaki 5-6 mmHg'lik düşme sonucu inme riskininin % 42 azaldığı bildirilmiştir (30).

- **Diabetes Mellitus:** DM ateroskleroza hızlandırarak, lipid düzeyleri üzerine olumsuz etkide bulunarak ve insülin direnci nedeniyle plazma insülin düzeyini artırıp aterosklerotik plağı büyütür inme için bağımsız bir risk faktörü oluşturur (20).
- **Kalp Hastalıkları:** İskemik inmelerin yaklaşık % 15-20'si kardiyak emboli kaynaklıdır. Gençlerde bu oran daha yüksektir. Framingham çalışmasına göre inme riski koroner arter hastalarında 3 kat, kalp yetmezlikli hastalarda 5 kat daha artış gösterir (31).
- Gençlerde inmenin en sık kardiyak nedenleri, atriyal fibrilasyon (AF) ile birlikte olan ya da tek başına olan kalp kapak replasmanı ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit, mitral darlık, interseptal anevrizma, kardiyak tümörler veya AF ile beraber görülen mitral valv prolapsusu, dilate kardiyomyopatiler ve Libman Sacks endokarditidir. Orta yaş ve üzeri grupta ise en sık inmeye neden olan kardiyak risk faktörü ise miyokard infarktüsüdür. İleri yaş grubunda en sık kardiyak inme sebebi nonvasküler AF'dir.
- **Atriyal Fibrilasyon:** AF; iskemik inme önemli risk faktörlerinden biridir. İnme riskini 5 kat artırmaktadır (32). Yaşla birlikte AF hastalarında inme riskinde artış olur.
- **Hiperlipidemi:** Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yüksek serum düzeyleri ateroskleroz nedeniyle, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) yüksek serum düzeyleri ateroskleroza karşı koruyucu rol oynamaktadır. Yüksek serum kolesterol ve LDL düzeyleri iskemik inme için risk faktörüdür. Tedavide kullanılan statin grubu ilaçlarla yapılan çalışmalarda inme riskinde % 31'lik azalma yaptıkları görülmüştür (33).
- **Sigara:** Sigara iskemik inme için bağımsız risk faktörlerinden biridir (34). Sigara kullanımı kan fibrinojen düzeyini artırarak, kan viskozitesi ve koagülabileiteyi artırarak, trombosit agregasyonunu artırarak ve kan basıncını yükselterek inme için zararlı etkilerinde bulunur. Sigara kullanımının bırakılması ile inme riskinde belirgin azalma görülür. Sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra inme riski hiç kullanmamışlarla aynı düzeye gelir (35).

- **Asemptomatik Karotis Stenoza:** İlerleyen yaşla beraber asemptomatik karotis stenoza bulunan kişilerde ipsilateral inme riskinde artış olur. ACAS (Asymptomatic Carotis Atherosclerosis Study, 1995) çalışmasının sonuçlarına göre ; % 60' dan daha fazla darlık saptanan asemptomatik karotis stenozlu hastalarda, endarterektomi uygulanması ile 5 yıllık ipsilateral inme gelişme riskinde % 53 oranında azalma sağlanır (36).
- **Alkol:** Alkol tüketiminin fazla miktar olması hemorajik inme riskini artırır. İskemik inme için ılımlı alkol kullanımının koruyucu etkileri varken fazla miktarda kullanımının risk artırıcı etkisi vardır (37).
- **Fiziksel İnaktivite:** Aktivitede bulunmak doğrudan inme riskinde azalma sağlamaz, ancak vücut ağırlığı, serum lipid düzeyleri, kan basıncı üzerine olumlu etkilerde bulunur. Fiziksel olarak aktif kişilerde inme riskinin hareketsiz kişilere göre % 25 oranında azaldığı görülmüştür (38).
- **Obezite:** Obezite hiperlipidemi, HT ve DM için risk faktörü olduğundan dolayı inme için de risk faktörü olarak sayılır.
- **Orak Hücreli Anemi:** Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Bu hastalıkta inme prevalansı % 11 olarak bulunmuştur (39).

Yeni (Potansiyel) Risk Faktörleri:

- **Hiperhomosisteinemi:** Kan homosistein düzeyindeki yükseklik ateroskleroz ve tromboz riskini artırmaktadır. Plazmada artmış homosistein düzeyi inme riskini 2-3 kat artırmaktadır (40). Folik asit ve B₁₂ vitamini desteğiyle plazma homosistein düzeyi düşmektedir. Ancak klinik çalışmalarda vitamin desteğinin tekrarlayıcı inme gelişiminde azalma için bir yararı olduğu gösterilmemiştir (41).
- **İnflamasyon ve İnfeksiyon:** Ateroskleroz iskemik inme için en önemli risk faktörüdür. Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir durumdur. Akut faz reaktanı olan C-reaktif protein seviyelerinin yüksekliği ile inme riskinde artış görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur.

2.1.5. İskemik İnme Patofizyolojisi

Vücutta en fazla kanlanmaya sahip organlardan biri beyindir. Erişkin beyni yaklaşık 1350 gram ağırlığı ile vücut ağırlığının % 2'lik kısmını oluşturmaya rağmen

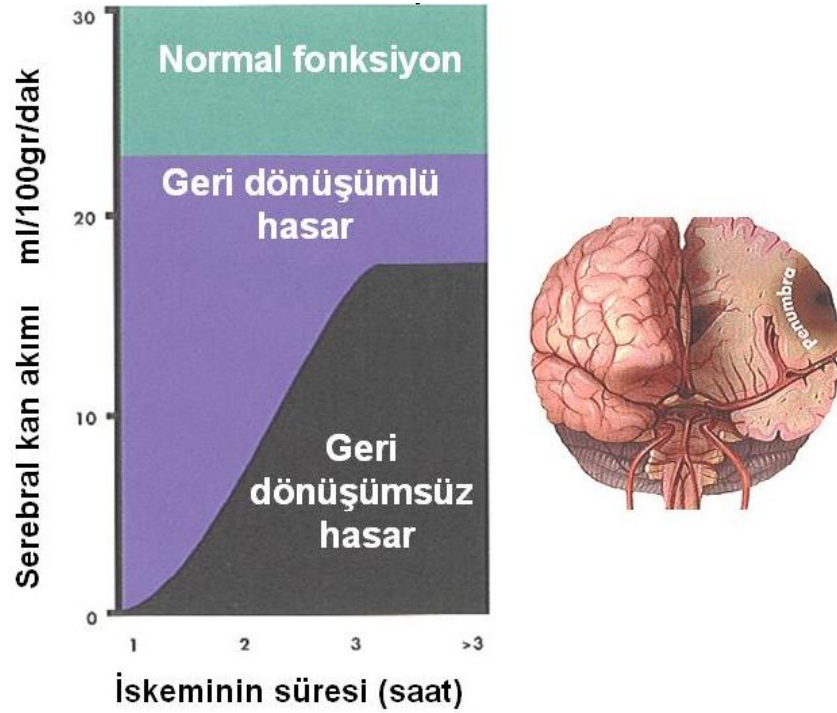
kardiyak atımın % 15'ini almaktadır. Tüm vücudun toplam oksijen kullanımının % 20'si ve glukozun ise % 25'lik bölümü beyin tarafından tüketilmektedir (42, 43).

Normalde serebral kan akımı (SKA) 50-55 ml/100 gr/dak'dır (44). SKA'daki azalmanın beyin hücrelerindeki oluşturduğu etkiler zamana bağlı olarak ortaya çıkar (45). Deneysel modellerde SKA'nın 30 ml/100 gr/dak düzeylerine kadar düşmesi serebral otonöregülasyon 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 konularında yaşamaya çalışırlar (46). SKA 10 ml/100 gr/dak olduğunda hücre membran bütünlüğü tamamen bozulmakta, bu durumu kalsiyumun hücre içine hızlı geçişi izlemekte ve geri dönüşümsüz hücre hasarı oluşmaktadır (42).

Beyin damarlarında tıkanma sonucu gelişen iskemik inme, belirli bir bölgede beyin kan akımının durmasına, beyin için gerekli oksijenin taşınmamasına ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Kan akımında azalma sonucu iskemik bölgenin merkezi ile daha periferik alanları farklı şekilde etkilenmektedir (42). İskemik alanda 3 ayrı bölge tanımlanmıştır (47). İskemik alanın merkezinde bulunan fokal bir bölgede kan akımı genellikle 10 ml/100 gr/dak'nın altına düşmektedir. Bu bölgede geri dönüşümsüz hücre hasarı ve hücre ölümü görülmektedir. Bu alan iskeminin "kor" bölgesi olarak adlandırılmaktadır. Bu bölgenin hemen çevresinde kan akımının 10-20 ml/100 gr/dak olduğu, reperfüzyon sağlanması halinde kalıcı hücre hasarı gelişmeden kurtarılabilme özelliğini bir süre daha koruyabilen bölge "penumbra" olarak adlandırılır. Penumbra bölgesinin dışındaki alan ise "oligemi" bölgesidir ve buradaki kan akımı 20-50 ml/100 gr/dak'dır (42).

Akut iskemik inme tedavisinde trombolitik tedavinin de hedefini oluşturan penumbra bölgesi ilk defa 1981 yılında Astrup ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve sonraki yıllarda nöroradyolojik inceleme ile detaylı olarak gösterilmiştir (48, 49, 50). İskemik penumbra alanında kollateral dolaşımın sağladığı akım sebebiyle akut hücre nekrozu olmaz. Ancak en erken sürede yeterli kan akımı sağlanmazsa bu bölge de geri dönüşümsüz nekroza gider. İskemik bölgede dokuların olaydan nasıl etkileneceği, kan akımındaki azalmanın derecesine ve süresine bağlıdır (51). SKA 5 ml/100 gr/dak olunca 30 dk sonra infarkt gelişirken, 10 ml/100 gr/dak olunca 3 saat, 15 ml/100 gr/dak olunca 3,5

saat, 18 ml/100 gr/dak olunca 4 saat sonra infarkt gelişmektedir (52). Dolaşımın hala devam ettiği ve geri dönüşebilir hasarın olduğu penumbra alanı erken tedavideki asıl amaçtır.



Şekil 1. Serebral Kan Akımı ve Beyin Dokularındaki Değişiklik ve İskemik Penumbra

Beyin enerji ihtiyacını oksidatif fosforilasyonla sağlar (53). Bu nedenle oksijen ve glukoz değişimlerine karşı çok hassastır. Beyin; kan akımının kesilmesi ya da azalması durumunda enerji üretimi için gerekli olan oksijen ve glukoz oksidatif fosforilasyon yerine anaerobik döngüyü kullanmaya başlar. İskemiye en duyarlı beyin alanları; hipokampus, beyin sapı ve serebral kortekstir (42, 54).

Beyin kan akımının azalması sonucu oksijen ve glukoz eksikliğine bağlı olarak beyinde ATP oluşturulamazsa enerjiye bağımlı olarak çalışan iyon kanalları bozular. Anaerobik glikoliz sonucu dokularda laktik asit birikmeye başlar. Erken dönemde glutamat salgınır ve geri alımı bozular, eksituar aminoasitler postsinaptik reseptörlere bağlanarak hücre içine artmış kalsiyum girişine ve kalsiyum salgınımına neden olur (42). ATP bağımlı pompalardaki bozulma nedeniyle kalsiyum hücre dışına atılamaz ve birikir. Kalsiyuma bağımlı sentaz ve proteaz gibi enzimler aktive olur ve mitokondride kalsiyum artar ve serbest radikal birikimi olur. Oksidatif fosforilasyonun bozulması ve reaktif oksijen

radikallerinin salınımı gibi mitokondrial disfonksiyon sonrası hücrelerin protein, lipid ve nükleik asitleri daha da fazla hasara uğrarlar. Sonuç olarak nekroz ya da apoptoz ya da her ikisi birlikte, hücre ölümüne neden olur (42, 55).

2.2. Akut İnmeli Hastaya Yaklaşım

İnme acil bir tıbbi durumdur. Hastanın acile başvurduğunda yapılan tanısal değerlendirmeden elde edilecek bulgular hem hastanın prognozunu belirlemede hem de doğru tedavilerin başlatılmasında önemlidir. Acilde yapılan ilk değerlendirmenin amaçları tüm inme tipleri için aynıdır ve şöylece özetlenebilir (56). .

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

2.2.1. Öykü

Acil servise ani başlangıçlı inme kliniğiyle başvuran hastada öyküde öğrenilecek en önemli nokta semptomların başlangıç süresidir. Sürenin saptanması tedavi endikasyonlarının belirlenmesinde çok önemlidir. Bu amaçla hastanın son olarak sağlam görüldüğü saatten itibaren geçen süre hesaplanır. Şikayetler hasta uykudan uyandığında fark edilmişse, süre son olarak sağlam görüldüğü saatten itibaren geçen süredir (56). Ateroskleroza ya da kardiyembolik risk faktörlerine yönelik sorgulama öyküde çok önemli yer tutmaktadır.

2.2.2. Nörolojik Muayene

İnme şüphesiyle acil serviste değerlendirilen hastada beyin fonksiyon bozukluğunu gösteren fokal ve non-fokal semptomlara yönelik hızlı ve tam nörolojik muayene yapılmalıdır (Tablo 5-6)

Tablo 5. İnmede Fokal Nörolojik ve Oküler Semptomlar (56)**A- Motor semptomlar**

Vücudun bir yarısının tümü veya bir bölümünde zaaf veya sarsaklık (hemiparezi, monoparezi)

Eşzamanlı bilateral zaaf (paraparezi, kuadriparezi)*

Yutma güçlüğü (disfaji)*

Dengesizlik (ataksi)*

B- Konuşma/lisan bozuklukları

Konuşulan dili anlamakta veya ifade etmekte güçlük (disfazi)

Okumada (disleksi) veya yazmada (disgrafi) güçlük

Hesap yapmada güçlük (diskalkuli)

Peltek konuşma (dizartri)*

C- Duyusal semptomlar

Vücudun bir yarısının tümü veya bir bölümünde farklı duyma (hemisensoriyel bozukluk)

D- Görsel semptomlar

Bir gözde görme kaybı (geçici monooküler körlük veya “amaurozis fugax”)

Görme alanının yarısı veya çeyreğinde görme kaybı (hemianopsi, kuadrantanopsi)

Bilateral körlük

Çift görme (diplopi)*

E- Vestibüler semptomlar

Dönme hissi (vertigo)*

F- Davranışsal/kognitif semptomlar

Giyinme, saç tarama, diş fırçalama vb. aktivitelerde güçlük; mekan dezoryantasyonu; ihmal “neglect”(vizyo- spasyal- perseptüel disfonksiyon)

Unutkanlık (amnezi)*

* Tek başına olduğunda mutlaka geçici fokal serebral iskemiye göstermez

Tablo 6. İnmede Nonfokal Nörolojik Semptomlar (56)

Jeneralize zaaf ve/veya duyusal bozukluk

Baygınlık hissi, sersemlik hissi

Bilinç kaybı veya değişmesi ile birlikte göz kararması veya iki yanlı görme bozukluğu

İdrar veya dışkı inkontinansı

Konfüzyon

İzole olduğunda aşağıdaki semptomlardan biri *

Dönme hissi (vertigo)

Kulak çınlaması (tinnitus)

Yutma güçlüğü (disfaji)

Peltek konuşma (dizartri)

Çift görme (diplopi)

Denge kaybı (ataksi)

* Bu semptomlar, birkaçı bir arada bulunduğu, veya diğer fokal nörolojik semptomlarla birlikte olduğunda fokal serebral iskemiye işaret edebilirler.

2.2.3. Laboratuvar Testleri

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

2.2.4. Görüntüleme

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

- **BBT:** Acil servislerde yaygın bulunması ve daha ucuz olması nedeniyle inme şüphesiyle değerlendirilen hastada ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Akut inmeli hastada hemoraji tanısını koymak ya da hemoraji olmadığını göstermek ve inmeyi taklit eden kafa içi kitle ya da vaslüler malformasyonlar gibi kafa içi yer kaplayan diğer durumların tesbiti için tercih edilir (57). Geniş ön dolaşım infarktlarında ilk 6 saat içinde; sulkuslarda silinme, beyaz gri cevher ayrımının kaybolması ya da hiperdens arter bulgusu görülebilir (58). Trombolitik tedavi uygulamadan önce BBT'de orta serebral arter (MCA) alanının $>1/3$ 'ünden geniş infarkt olmasının kanama riskini artırdığı gösterilmiştir (59).
- **MRG:** Beyin MRG serebral infarkt tanısında önemli yere sahip bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak dokulardaki çözünürlüğünün yüksek olması, beyin ve medulla spinalis dokularında BBT'ye göre daha değerli bilgiler vermesi, daha fazla kesit alınabilmesi, iyonizan radyasyon kullanılmaması BBT'ye göre üstün yönleri iken, tetkik süresinin daha uzun olması, maliyet açısından daha yüksek olması, kalp pili ya da metalik protez olanlarda kullanımının kısıtlı olması, hareketsizlik gerektirmesi ve kapalı alan korkusu olanlarda yapılmasında güçlük dezavantajlarıdır (60).

“Diffusion-weighted MRG” (DWI) sekansı iskemik inmede en önemli sekanstır. DWI' da bulgular semptomların başlangıcından çok kısa sonra ortaya çıkar. Erken dönem serebral infarktın tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (61). DWI suyu

moleküler hareketine duyarlı bir yöntemdir. Suyun bölgesel olarak hareketinde azalmanın olduğu bölgeler DWI sekansında hiperintens (62) “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.

Perfüzyon MRG mikroskobik düzeydeki kan akımını görüntüler. Bu yöntemle beyin dokusunda herhangi bir nedenle azalan arteriyel kan akımı değerlendirilir (61). DWI ve perfüzyon MRG birlikte değerlendirildiği zaman kurtarılabilir doku yani penumbra ve prognoz hakkında daha net bilgi verir. Kanlanmanın azaldığını gösteren perfüzyon defektinin olduğu alan ile kalıcı infarktın göstergesi olan DWI görüntüleme alan arasındaki fark infarkt riski olan ve kurtarılabilir bölgeyi göstermektedir (63).

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 mikrokanama odakları da belirlenebilir (56). BBT ile görülmeyen mikrokanamaları gösterebilir (64).

Akut iskemik inmeli bir hastada ilk tercih edilen yöntem BBT olmasına karşın eğer hastalarda MRG çekilmesine engel bir durum yoksa ve zaman kaybı yaşanmayacaksa bahsedilen sekanslardaki MRG yöntemleri (kanamayı dışlayabilecek şekilde) BBT'nin yerini alabilir.

2.2.5. Tedavi

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

2.3. Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi

Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedaviye yönelik United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından kabul edilen ilk çalışma NINDS çalışmasıdır (65). Bu çalışma sonrası trombolitik ajan olarak kullanılan, rekombinant doku plazminojen

aktivatörü (rt-PA) 1996 yılında ABD’de ve 2006 yılında da ülkemizde akut iskemik inmenin ilk 3 saatinde kullanılmak üzere ruhsat almıştır. İntravenöz yoldan verilen rt-PA tedavisi FDA tarafından akut iskemik inme tedavisinde önerilen en önemli tedavi yöntemidir (66). 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 (67).

2.3.1. Trombolitik Ajanlarla İlgili Genel Bilgiler

Tromboliz; pıhtılaşma sonucu oluşan fibrinin kimyasal parçalanması sonucu pıhtının erimesi olayıdır. Fibrinin eritilmesi, damar endotel hücrelerinde prekürsör halde sentez edilip salgılanan plazmin (fibrinolizin) tarafından yapılır. Bu özgül olmayan bir proteazdır; fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerini de yıkabilir. Plazmin, normal durumda plazmada, plazminojen (profibrinolizin) adı verilen 791 aminoasitten oluşan bir prekürsör glikoprotein halinde bulunur. Salgılandıktan sonra plazmadan çabuk uzaklaştırılır. Kalan kısmı plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve 2 adlı proteinle bağlanmıştır. Trombolitik ilaçlar, plazminojenin 560 sayılı arjinin üzerindeki peptid bağı koparır ve plazminojenin plazmine dönmesini aktive ederek plazmanın fibrinolitik etkinliğinin armasına neden olurlar. Bu durumda, trombolitik ilaç verilmeden önce oluşmuş olan pıhtılar eriyebilir ve yeni oluşan fibrinin hemen erimesi nedeniyle pıhtılaşma engellenmiş olur (68).

Damar içinde oluşmuş trombüsü eriten ve böylece tıkanmış damarın açılmasını sağlayan ilaçlara trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar denilir. Halen kullanılmakta olan beş tane trombolitik ilaç vardır. Bunlar streptokinaz, alteplaz (rekombinant doku plazminojen aktivatörü- rt-PA), reteplaz, tenekteplaz ve ürokinaz’dır. Bu ilaçlardan alteplaz, reteplaz ve tenekteplaz fibrine özgül ilaçlardır ve trombüste fibrine yapışmış plazminojeni aktive ederler. Mutad dozlarda kanda dolaşan plazminojeni pek aktive etmeden esas olarak trombüste lokal fibrinoliz yaparlar. Streptokinaz ve ürokinaz fibrine özgül değildir ve fibrine özgül ilaçlara göre daha sık hemoraji komplikasyonuna yol açarlar (68, 69).

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 (70, 71, 72)

Akut iskemik inme tedavisinde ikinci kuşak trombolitik ilaç olarak kabul edilen alteplaz (rt-PA) kullanılmaktadır. Üçüncü kuşak trombolitik ajanlar olan ve alteplazın modifiye edilmiş halleri reteplaz ve tenekteplaz için akut miyokard infarktüsü tedavisi için etkinliğini gösteren çalışmalar varken akut inmede etkinliğini gösteren yeterli çalışma yoktur (73, 74).

2.3.2. Alteplaz (rt-PA) Farmakolojik ve Diğer Bazı Özellikleri

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

Endojen tPA insanlarda normalde intravasküler aralıkta, nörovasküler ünite (kan ve beyin arasındaki ara yüzey) ve beyin parankiminde (nöronlar, astrosit ve mikroglialar) bulunur (75). Plazmada tPA'nın trombolitik enzim gibi davranarak plazminojen bağımlı yararlı etki gösterdiği düşünülmektedir (76). Plazminojen ve tPA'nın plazminojenin plazmine verimli dönüşümünü sağlayan fibrin pıhtılarının yüzeylerini adsorbe ettiği düşünülmektedir (77). Fibrin olmadığında, tPA plazminojenin sınırlı dönüşümünü sağlar ki bu da alteplazın intravenöz uygulandığında dolaşım sisteminde neden göreceli inaktif kaldığını açıklar (78).

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

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

eliminasyon hepatik hastalığı düşündürmelidir. Metabolitlerin vücuttan atılımı % 80 idrarla olur (79).

Alteplaz tedavisi sırasında en sık karşılaşılan komplikasyon, kanamadır. Heparin, vit K antagonistleri veya platelet fonksiyonlarını değiştiren ilaçlar ile eşzamanlı antikoagülasyon, kanamaya katkıda bulunabilir. Alteplaz tedavisi esnasında fibrin parçalandığı için, yeni yapılmış ponksiyon bölgelerinde kanamalar ortaya çıkabilir. Trombolitik tedavi boyunca kateter yerleştirilen, arteriyel ve venöz "cut-down" ve iğne ponksiyonu yapılan bölgelerin kanama komplikasyonu yönünden dikkatle izlenmesi gereklidir. Alteplaz tedavisi sırasında, rijid kateterlerin kullanılması, intramusküler enjeksiyonlar ve hastanın gereksiz yere hareket ettirilmesinden sakınılmalıdır. Tedaviden sonra, rekombinant insan doku-tipi plazminojen aktivatör molekülüne karşı kalıcı bir antikör oluşumu gözlenmemiştir. Alteplazın tekrar kullanılması konusunda sistematik bir deneyim bulunmamaktadır. Alteplaz uygulamasıyla ilişkili anafloktoid reaksiyonlar enderdir (80).

Alteplaz ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşimi belirlemek üzere yapılmış çalışma yoktur. Glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri ile birlikte kullanımı kanama riskini ve ACE inhibitörleri ile birlikte kullanımı anafloktik reaksiyon riskini artırmaktadır (81).

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 (68).

Akut inme tedavisi sadece, nörolojik tedavi ve bakım konusunda eğitim almış, deneyimli bir hekim tarafından gerçekleştirilmelidir. Diğer endikasyonlara kıyasla, alteplaz ile tedavi edilen akut iskemik inmeli hastalarda intrakraniyel kanama riski belirgin olarak yüksektir. Kanama çok büyük bir oranda enfarktüs bölgesinde ortaya çıkar. Serebral damarlarda küçük asemptomatik anevrizmaları olanlarda, tedavi başlangıç zamanı geçikenlerde ve öncesen setilsalisilik asit (ASA) tedavisi alanlarda, özellikle de alteplaz tedavisi gecirikirse kanama riski artmaktadır. Serebral kanama riskinin yüksek olduğu dikkate alınarak, 0.9 mg alteplaz/kg vücut ağırlığı dozundan (maks. 90 mg) daha fazlası uygulanmamalıdır (80).

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

İnmesi çok hafif olan hastalarda riskler, beklenen yarara karşı ağır basarlar ve bu hastalar alteplaz ile tedavi edilmemelidir. İnmenin çok şiddetli olduğu hastalar, daha yüksek bir intraserebral kanama ve ölüm riski taşıdığından alteplaz ile tedavi edilmemelidir.

Enfarktüslerin yoğun olduğu hastalarda, şiddetli kanama ve ölüm de dahil olmak üzere, kötü sonuç alınma riski daha büyüktür. Bu gibi hastalarda yarar/risk oranı ayrıntılı olarak ele alınmalıdır (80).

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

Bütün trombolitik ajanlarda olduğu gibi alteplaz kanama riski yüksek olan olgularda kullanılmamalıdır.

Akut iskemik inmede önerilen doz, total dozun % 10'u başlangıçta intravenöz bolus şeklinde uygulanmak üzere, 60 dakika boyunca infüze edilen 0.9 mg/kg'dır (en fazla 90 mg).

Tedavi semptomların ortaya çıkmasından sonraki 4,5 saat içerisinde, mümkün olduğunca çabuk başlatılmalıdır. Tedavinin etkisi zamana bağlıdır; bu nedenle daha erken uygulanan bir tedavi olumlu sonuç alma olasılığını artırır. Trombolitik tedavi ile birlikte, semptomlar ortaya çıktıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde eşzamanlı heparin ve aspirin uygulamasının güvenlik ve etkinliği yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, alteplaz tedavisinden sonraki ilk 24 saat içerisinde asetilsalisilik asit ya da intravenöz heparin uygulamasından kaçınılmalıdır. Eğer başka endikasyonlar nedeniyle heparin gerekiyorsa

(örn. derin ven trombozunun önlenmesi) subkütan yoldan uygulanan günlük doz 10.000 Uluslararası Ünite'yi aşmamalıdır.

2.3.3. İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi İle İlgili Çalışmalar

NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) çalışması intravenöz rt-PA kullanımının etkinliği ve güvenilirliği konusunda ilk yapılan çalışmadır ve sonuçları açıklandıktan sonra 1996 yılında FDA tarafından akut iskemik inmede alteplaz kullanımının ruhsatlandırılmasında büyük katkısı olmuştur. Bu çalışmada akut iskemik inmeli 624 hasta, semptomları başladıktan itibaren ilk 3 saat içinde (olgunların % 48'i ilk 1 saate tedavi edilenlerden oluşmaktadır) plasebo ya da 0,9 mg/kg iv, maksimum 90 mg alteplaz ile tedavi edilmişlerdir (65). Çalışma 2 kısım olarak yürütülmüştür. Birinci kısmında primer sonlanma noktası, 24 saat sonra değerlendirilen tam nörolojik düzelme ya da NIHSS skalasında 4 puanlık ya da daha fazla düzelme olarak belirlenmiştir. Asıl ilaç etkinliğinin belirlenebildiği ikinci kısımda ise primer sonlanma noktası, akut iskemik inme sonrasında 3. ayda tam ya da tama yakın düzelme olarak belirlenmiştir. Plasebo verilen grupta % 20-38'lik olumlu sonuca karşılık alteplaz grubunun % 31-50'sinde olumlu sonuçlara ulaşılmıştır. Sonuçta bu çalışmada ilk 3 saatte trombolitik tedavi uygulandığında, 90 gün sonunda bağımsız yaşayan hastaların oranı plasebo uygulanan hastalara göre % 30 daha fazla bulundu. Alteplaz tedavisinin major komplikasyonu olan semptomatik serebral hemoraji alteplaz verilen grubun % 6,4'ünde, plasebo verilen grubun ise % 0,6'sında görülmüştür. Ancak her iki grupta ölüm oranlarına bakıldığında; 3. ayda alteplaz grubu için % 17, plasebo grubu için % 20, 1. yılda ise sırasıyla % 23 ve % 28 olarak bulunmuştur. Sonuçta kanama oranı alteplazla daha yüksek bulunsada gruplar arasında mortalite farkı bulunmamıştır (82).

ECASS-I (European Cooperative Acute Stroke Study) çalışması akut iskemik inme sonrası ilk 6 saatte 1,1 mg/kg alteplaz verilen hastaların plasebo ile karşılaştırıldığı bir alteplaz güvenilirliğini ölçmeyi hedefleyen bir çalışmadır (59). Trombolitik tedavi uygulanmasından sonra erken dönemde kötüleşme ve 3 ay sonraki nörolojik fonksiyonel durumun iskemik inmeden sonraki 36 saat içinde gelişen hemorajik transformasyonla alakası araştırılmıştır. Çalışmaya 609 hasta alınmıştır. Çalışmada semptomatik parankimal hematoma oranları alteplaz grubunda plasebo grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla % 19 ve % 6) ve çalışmanın sonuçları olumsuz olarak değerlendirilmiştir.

ECASS-II çalışması akut iskemik inme sonrası ilk 6 saatte 0;9 mg/kg alteptaz uygulamasının güvenilirliğini araştıran bir çalışmadır (83). 800 hasta Alteplaz ya da plasebo ile tedavi edilmek üzere rastgele ayrılmıştır. ECASS-I çalışmasından farklı olarak BBT’de enfarkt alanları daha düşük olan hastalar ve NIHSS skorları daha düşük hastalar alınmıştır. 90 gün sonunda alteplaz verilen grupta (n:409) plasebo grubuna göre (n:391) mRS daha fazla düzelme görülmüş ancak anlamlı kabul edilmemiştir. Mortalite açısından fark bulunmazken semptomatik serebral hemoraji oranları alteplaz grubunda % 8,8, plasebo grubunda ise % 3,4 bulunmuştur. Bu çalışmada MCA alanının % 33’ünden daha büyük olan infarktlarda parankimal hematoma görülme ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) akut iskemik inme sonrası ilk 3-5 saat içinde alteplaz uygulamasının etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir çalışmadır (84). Kuzey Amerikada 140 hastanenin katılımıyla yapılan çalışmada 613 akut iskemik inmeli hasta alınmıştır. İlk 5 saatte tedavi edilen hastalarda 3. aydaki iyi sonlanım; tedavi grubunda % 42,3 iken plasebo grubunda % 38,9 bulundu. 3-5 saat arasında alteplaz tedavisi verilen hastalar NINDS çalışmasıyla karşılaştırıldıklarında tedaviden fayda görmedikleri saptanmıştır. Semptomatik hemoraji oranları ise alteplaz grubunda % 7, plasebo grubunda ise % 1 olarak bulunmuştur. 3. ayda mortalite tedavi grubunda % 11 iken plasebo alan grupta % 6,9 bulundu. Alteplazın akut iskemik inmenin ilk 3-5 saatinde intravenöz kullanımının reanalizlerde istatistiksel olarak anlamlı saptanmadığı için çalışma erken sonlandırılmıştır.

Akut iskemik inme tedavisinde intravenöz alteplaz uygulanması FDA tarafından onaylanmış tek medikal tedavidir (66, 85). İskemik inmede semptom başlangıcından sonraki ilk 3 saatte intravenöz alteplaz tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (86). Alteplaz 1996’da Amerika’da ve 1999’da Kanada’da akut iskemik inmenin tedavisinde etkin olarak kabul edilmiştir. Akut iskemik inmenin tedavisinde Alteplaz’ın onaylanmasından sonra, çeşitli gruplar tedavinin toplum uygulamasındaki sonuçlarına ait bildirimler yayınlamışlardır (87- 91). Bu bildirimlerde bazı gruplar NINDS çalışmasında bulunan etkinlik ve serebral hemoraji oranlarına benzer oranlar bulmuşken, bazılarının sonuçları daha farklı bulunmuştur. Tedavi sonrası semptomatik hemoraji riskinin NINDS protokolünün izlenmesiyle beraber NINDS çalışmasıyla benzer oranlarda olduğu açığa çıkmıştır (87, 89). NINDS çalışması ve başka

randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını inceleyen bir metaanalizde tedavinin ne kadar erken yapılırsa o kadar etkili ve zararının az olduğu gösterildi. Buna göre semptom başlangıcından itibaren 90 dakika içinde intravenöz alteplaz uygulanan hastalar plasebo uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında, 3 ay sonraki olumlu sonlanma olasılık oranı (OR) 2,11, 90-180 dakikalarda tedavi uygulanan hastalarda ise bu oran 1,69 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak daha erken tedaviye başlamanın daha yararlı olduğu gösterilmiştir (92, 93)

Alteplaz ile ilgili olarak market sonrası çalışmaların en büyüğü SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) çalışmasıdır. 1996 yılında FDA tarafından intravenöz alteplazın akut iskemik inmede kullanımı önerildikten ve Amerika'da ruhsatlandırıldıktan sonra 2002 yılında European Medicines Evaluation Agency (EMA) akut inme semptomlarının başlangıcının ilk 3 saatinde intravenöz alteplaz uygulamasını için ruhsat çıkarılmasını önermiştir. Tedavinin etkinliği daha önceki randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmesine rağmen güvenliği ile ilgili soru işaretleri uygulama oranını sınırlı kılıyordu (94). 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 çalışmada ilk 3 saatte tedavi uygulanan hastalar SITS-MOST'a kaydedilirken, 3-4,5 saat arasında tedavi uygulanan hastalar ise ECASS-III çalışmasına randomize edildiler. SITS-MOST çalışması 2002 ile 2006 yılları arasında, 14 ülkeden 285 merkezden 6843 hastanın katıldığı prospektif, monitorize bir faz 4 çalışmadır (95). Sonuçları daha önceki randomize kontrollü çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Tedavi protokolünde iv alteplaz infüzyon dozu 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg olacak şekilde) ve verilen dozun % 10'u ilk 1 dakikada bolus olarak geri kalanı da 1 saat içinde infüzyon olarak verilmesi önerilmiştir.. Daha önceki çalışmalarda genellikle semptom başlangıcında ilk 90 dakika içinde tedavi uygulanmış olmasına rağmen SITS-MOST çalışmasında sadece % 11'lik kısma ilk 90 dakika içinde tedavinin uygulandığı, büyük kısmına ortalama 140 dakikada tedavi uygulandığı görülmüştür. 24. saatte semptomatik kanama oranı % 1,7 olarak bulunmuştur. . NINDS çalışmasında bu oran % 7,3 olarak bulunmuştu. Mortalite oranı % 11,3 bulunmuştur. Günlük yaşam aktivitelerinde 90. günde bağımsızlığı gösteren modifiye rankin skalası değerleri 0,1 ve 2 olanların oranı % 54,8 olarak bulunmuştur. . Randomize bir çalışma olmamasına ve plasebo grubu olmamasına rağmen randomize çalışmaları içerek ortak havuzda kayıtlı plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olma oranı SITS-MOST grubunda % 54,8 iken plasebo grubunda % 40

bulunmuştur. Mortalite oranı SITS-MOST çalışmasındaki % 11,3 oranıyla diğer randomize çalışmalardaki % 17,3 oranına göre düşük bulunmuştur. Daha önceki randomize kontrollü çalışmalarda tedavi genellikle ilk 90 dakikada yapılırken, SITS-MOST çalışmasında hastaların büyük çoğunluğunun tedaviyi 90. dakikadan sonra alması ve önceki çalışmalarla benzer sonuç alınması; tedavi penceresinin daha uzun olması halinde ve tromboliz konusunda deneyimi olmayan merkezlerde bile belirli bir protokole uygulanınca iskemik inmede trombolitik tedavinin güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermiştir. Bu konuda dünyada yapılan en büyük çalışma olan SITS-MOST çalışmadan 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. (96). SITS-ISTR verilerinde iskemik inmenin tedavisinde iv alteplazın ilk 3 saatte uygulanan 11.865 hasta ile 3-4,5 saatler arasında uygulanan 664 hastanın karşılaştırılmasında semptomatik serebral kanama ve 3. ay sonunda mortalite ve bağımsızlık oranları arasında farklılık görülmemiştir.

ECASS-III çalışması akut iskemik inmede intravenöz alteplaz tedavi penceresinin 3 saatten 4,5 saate çıkması için yapılan çok merkezli, prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır (67). 2008 yılında tamamlanmıştır. Bu çalışmaya akut iskemik inme tablosuyla 3-4,5 saatler arasında değerlendirilen ve iv alteplaz tedavisi verilen 418 hasta ile plasebo verilen 403 hasta olmak üzere toplam 821 hasta almıştır. Alteplaz için doz rejimi 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) olmak üzere % 10'luk kısmı 1 dakikada bolus şeklinde ve geri kalanı 1 saat içinde infüzyon şeklinde verilmiştir. Daha önceki çalışmalardaki gibi; 80 yaş üzerindeki hastalar, NIHSS skoru 25'in üzerinde olanlar, oral antikoagülan alanlar ve daha önce iskemik inme+DM birlikteliği olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Primer hedef 90.gün sonundaki tam iyileşme (mRS değerinin 0 veya 1 olması), sekonder hedefler ise dört klinik skorun birlikte değerlendirilmesiydi (mRS değerinin 0-1 olması, ≥ 95 Barthel İndeks Skoru, NIHSS skorunun 1 ve altında olması ve Glaskow sonuç skalası). Güvenlik hedefleri ölüm, semptomatik serebral kanama ve ciddi yan etkiler olarak belirlenmiştir. Alteplaz ile tedavi edilenlerde 3. ay sonunda mRS değeri 0 veya 1 değerine düşen hastalar % 52,4 oranında bulunurken, plasebo grubunda bu oran % 45,2'de kaldı ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur. (p:0,04). Semptomatik kanama ise alteplaz ile tedavi edilen 10 hastada (% 2,4) ve plasebo ile tedavi edilen 1 hastada (% 0,2) olduğu 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 bulunmamıştır. 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 düzeltebileceği konusunda kanıtlar sağlanmıştır. Ancak yazarlar trombolitik tedavinin 3- 4,5 saatte hala yararlı olmasına rağmen bunun tedavi uygulama konusunu yavaşlatmamasını, trombolitik tedavide en önemli belirleyicinin zaman olduğunu ve ne kadar erken uygulanırsa o kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir.

SITS-ISTR verilerinin iskemik inmenin tedavisinde iv 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. (97).

Tedavi penceresinin genişletilmesine yönelik ECASS-III ve SITS-ISTR çalışmaları sonrasında 2009-2010 yıllarında tedavi kılavuzları güncellenmiştir. Akut iskemik inmenin tedavisinde semptomların başlangıcından itibaren 4,5 saat içinde iv alteplaz uygulamasını en erken dönemde uygulamanın daha iyi sonuçlar getireceğini belirterek önerilmiştir (94, 98).

2.3.4. İskemik İnmede Trombolitik Tedavi ile İlgili Sorunlar

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi kullanımı ile ilgili en önemli sorun tedavi penceresi ile ilgilidir. Hastayı en son sağlıklı gören kişinin bildirdiği zaman inmenin başlangıç zamanı olarak alınmalıdır. Daha önce belirtilen çalışmalarda da görüldüğü üzere tedavi uygulama süresi ne kadar geç olursa tedavinin etkinliği o kadar azalmakta ve yan etkiler o kadar çok görülmektedir. Tedavi için sürenin kısıtlı olması ve kanama gibi ciddi komplikasyonlardan korkulması nedeniyle istemik inme geçiren hastaların ancak % 3- 4'üne trombolitik tedavi uygulanabilmektedir (99, 100).

Akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi uygulanan hastalarda her zaman rekanalizasyon sağlanamamaktadır. Alteplaz uygulaması yapılan hastaların transkraniyal doppler ultrasonografi ile değerlendirildiği bir çalışmada % 30 tam rekanalizasyon sağlandığı görülürken , % 48'inde kısmi rekanalizasyon ve % 22'sinde değişiklik olmadığı bulunmuştur. Tam ya da kısmi rekanalizasyon sağlanan hastaların takiplerinde % 34'ünde

tekrar oklüzyon geliştiği görülmüştür. Tedavi uygulanan hastalardaki rekanalizasyon oranları açısından henüz yeterli çalışma olmasa da, yapılan çalışmalardaki rekanalizasyon oranları tatmin edici değildir (101, 102).

Akut iskemik inmede trombolitik tedavinin hemoraji komplikasyonu önemli bir sorundur. Tedavi sonrası parankimal hematoma veya tıkanan damarda rekanalizasyon sonrası hemorajik transformasyon gelişebilmektedir. Kanama komplikasyonu için; BBT’de geniş hipodansite, ileri yaş, başvuru kan basıncı değeri yüksek olması, ciddi nörolojik defisitinin olması, hiperglisemi ve normalde de hipertansif olmak risk faktörleri olarak kabul edilir (103). Semptomatik serebral hemoraji terimi ilk 36 saat içinde ortaya çıkan ve nörolojik bozulmayla sonuçlanan kanamalar için kullanılır. Nörolojik bozulma için ise NIHSS değerinde 4 puan ve fazla artış ile değerlendirilir. Alteplaz ile tedavi edilenlerde bu komplikasyon NINDS çalışmasında % 6,4 olarak bulunmuştur. Bu kanamalar da genellikle ilk 24 saat içinde gelişmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısında ölüm gerçekleşmiştir. Daha sonra yapılan ECASS-II ve ATLANTIS çalışmalarında semptomatik kanama oranları daha yüksek bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda daha düşük kanama oranları bildirilmiştir (104, 105, 106). Kanama komplikasyonu gelişimini önlemek için hastaların dikkatle seçilmesi, tedavi sonrası iyi takip edilmesi ve hipertansiyon açısından dikkat edilmesi ve erken tedavi protokollerinin uygulanması gerekmektedir.

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi öncesi mutlaka nöroradyolojik tetkiklerin yapılması zorunludur. Tedavi sadece nöroradyolojik tetkik uygulanabilen merkezlerde yapılabilir. BBT olmaksızın trombolitik tedavi uygulanamaz. BBT serebral infarktın, kanamadan ayırt edilmesinde çok önemlidir. Ayrıca iskemik inmede ilk birkaç saat içinde BBT ile erken dönem bulgular görülebilir. Bu bulgular infarkt alanında hipodans görünüm, kortikal ve subkortikal alanlarda gri-beyaz cevher ayrımının kaybolması ve sulkal silinme olarak sayılabilir (107). Erken iskemik değişiklikler iskeminin genişliği, tıkanmanın olduğu arter ve tıkanıklığın derecesine göre ve kollaterallerin durumuna göre değişim gösterir (108). Trombolitik tedavi öncesi BBT’deki erken iskemik değişikliklerin, tedavi sonrası kanama riskinin değerlendirildiği ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) çalışmasında MCA alanı 10 bölgeye ayrılarak her bir bölge numaralandırılmıştır. Her bölge için erken iskemik değişikliklerin varlığı 0 puan, olmaması 1 puan olarak değerlendirilmiştir. ASPECTS skoru 7’den büyükse küçük iskemik değişiklik, 7 ve daha küçükse yaygın iskemik değişiklik olarak belirtilmiştir. MCA alanının 1/3’ünden daha yaygın iskemik değişiklikler ya da ASPECTS skorunun 7 ve altı olması trombolitik

tedavide kanama riskinin artması ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (109).

2.4. Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Dışında Diğer Tedaviler

2.4.1. Akut İnmede İntraarteriyel Tromboliz

Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi penceresinin 3 saat (son yıllarda 4,5 saat) olması nedeniyle trombolitik tedavi uygulanması kısıtlıdır. Çoğu hasta bu zaman diliminden daha sonra başvurmaktadır ve intravenöz trombolitik tedavi yapılan hasta sayısı % 3-4 civarında kalmaktadır (99). İntraarteriyel trombolitik tedavi ile tedavi penceresi 6 saate uzamakta ve ilaç tıkalı bölgeye çok daha hızlı ve daha yüksek konsantrasyonlarda verilebilmektedir. İntravenöz trombolitik tedavi ile ilaç sistemik dolaşıma karışır ve trombüs proksimalinde yeterli konsantrasyona ulaşamayabilir (110, 111). İntraarteriyel trombolitik tedavi ile öngörülen rekanalizasyon oranı % 70 civarında olup bu değer intravenöz trombolitik tedaviden daha yüksektir (102).

İntraarteriyel trombolitik tedavi uygulanması için çeşitli kriterler bulunmaktadır (112). Bu kriterler; iskemik inme tanısının konulmuş olması, hastanın semptomlarının 3-6 saat aralığında olması, NIHSS değerinin 10 ve üzerinde olması, semptomlardan önce nöbet olmaması, 6 hafta içinde geçirilmiş inme öyküsü olmaması, son 3 ay içinde geçirilmiş kafa travması öyküsünün olmaması, büyük damarlarda tıkanıklığın anjiyografik olarak gösterilebilmesi, kontrast alerjisinin olmaması, pıhtılaşma faktörlerinde bozukluk olmaması, kurtarılabilir parenkim dokusunun bulunması ve perfüzyon MRG ile tesbit edilen patolojik alanın difüzyon MRG'daki patolojik alandan büyük olması olarak sayılabilir.

İntraarteriyel tromboliz işlemi için öncelikle diagnostik anjiyografi yapılarak damardaki tıkanan bölge saptanır ve mikrokateret yardımıyla pıhtının başlangıç ve ileri noktasından 60-120 dakika içinde ilaç verilir. Kontrol anjiyografi yapılarak rekanalizasyon kontrol edilir. Kılavuz tel ve balon yardımıyla pıhtı mekanik olarak parçalanabilir (113, 114).

İskemik inmede intraarteriyel tedavi uygulanan hastalar hakkında yeterince randomize kontrollü çalışma bulunmamakla beraber PROACT I ve II (Prolyse in Acute Cerebral

Thromboembolism) çalışmaları vardır (110, 115). PROACT I çalışmasında 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 bulunmuştur. (rekanalizasyon tedavi grubunda % 66 ve kontrol grubunda % 18). Bu çalışmalar intraarteriyel pro-ürokinaz kullanımının ilk 6 saatte kullanılabileceğini desteklemekle beraber rutin tedavi olarak yer almamakta, ancak akut MCA tıkanıklığının intraarteriyel tedavisi 6 saatlik zaman aralığı içinde bir tedavi seçeneği olarak önerilir (98).

2.4.2. Akut İskemik İnmede İntravenöz ve İntraarteriyel Kombine Trombolitik Tedavi

Akut iskemik inmenin semptomlarının başlangıcında anjiyografi çekimi için geçen süre kritik zamanın harcanması demektir. Bu nedenle intravenöz tedavinin hızı ile intraarteriyel tedavinin sağladığı rekanalizasyon oranındaki yüksek oran birleştirilebilir. Bu amaçla kombine yaklaşımda ilk 3 saatte intravenöz trombolitik tedavi uygulanıp sonrasında 6 saate kadar intraarteriyel trombolitik tedavi uygulanabilir. Sonuçları 2004 yılında açıklanan 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 (116, 117). İntraserebral kanama oranı NINDS çalışması ile karşılaştırıldığında; IMS-I'de % 6,6, IMS-II'de % 9,9 ve NINDS çalışmasında % 6,4 olduğu görülmüştür. Mortalite oranı NINDS çalışmasında % 23 ve IMS çalışmasında % 16 bulunmuştur. IMS çalışmasında kombine tedavi uygulanan hastalarda 3 aylık izlemede daha iyi fonksiyonel iyileşme gösterdikleri bildirilmiştir.

Randomize çalışmaların yetersizliği nedeniyle intravenöz ve intraarteriyel kombine tedavi için çok merkezli IMC III çalışması başlatılmıştır (118). Bu çalışmada intraarteriyel ve intravenöz kombinasyonu ile standart intravenöz rtPA yaklaşımı karşılaştırılmaktadır ve çalışma halen devam etmektedir.

2.4.3. Akut İskemik İnmede Mekanik Revaskülarizasyon (Trombektomi) Yöntemleri

Büyük damarlardaki tıkanmaların yalnızca rt-PA ile açılması kolay değildir. Tıkalı damarın açılmasında mekanik yöntemler diğer bir seçeneği oluşturmaktadır. Mekanik cihazların avantajı hızlı damar rekanalizasyonu sağlaması ve daha az trombolitik kullanımınıdır (114, 119).

Mekanik tromboliz yapılabilmesi için intravenöz rt-PA verilmemesi, anterior dolaşım için 8 saat ve posterior dolaşım için 24 saat süresinin içinde olması, BBT’de serebral kanama olmaması veya MCA alanının 1/3’ünden daha fazla hipodens alan olmaması, inme şiddetinin NIHSS’e göre en az 8 olması, embolik tıkanma olması, hastada ciddi kronik hastalık olmaması ve öncesinde şiddetli inme sekeli veya demans bulunmaması gerekmektedir Hasta veya yakınlarından imzalı onay alınmalıdır (112, 114).

MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) 2003 yılında FDA tarafından onaylanmış bir cihazdır. Heliks sarmal ile pıhtının distaline kadar ilerlenip balon uçlu kateter ile pıhtı yavaşça çekilir (120). Mekanik revaskülarizasyon için bu cihazın etkinlik ve güvenilirliğini araştırmaya yönelik yapılan prospektif, non-randomize ve çok merkezli MERCI çalışmasında 151 hasta çalışmaya alınmıştır. İşlem uygulanan hastaların % 48’inde revaskülarizasyon sağlanmıştır. Bu oran PROACT II çalışmasındaki % 18’lik spontan revaskülarizasyon oranından anlamlı derecede yüksektir. Bu çalışmada büyük serebral arterlerin hepsinde rekanalizasyon başarı ile yapılmıştır. İntravenöz trombolitik tedavinin daha az etkin olduğu terminal internal karotid arter (ICA) bifurkasyon ve vertebrobasiler arter pıhtılarına etkili olduğu bulunmuştur (121). Çalışmada serebral hemoraji oranı % 7,8 bulunmuştur. Bu oran diğer inme uygulamalarındaki kanama oranlarından daha yüksek değildir. Çalışmaya alınan hastaların NIHSS puanları 19 ve üzerindedir. Mortalite oranı % 43,5 bulunmuştur. NINDS çalışmasında ise mortalite oranı % 23 olarak bulunmuştur. MERCI çalışmasındaki mortalite oranının diğer birçok çalışmadan daha yüksek olmasının nedeni bu çalışmaya katılan hastalarda büyük damarda daha ciddi tıkanıklık olması ile açıklanabilir.

Diğer mekanik trombektomi yöntemleri ise; pıhtıyı aspirasyon yöntemiyle mekanik parçalama ve dışarı çıkarma prensibine dayanan penumbra kateter sistemi, tıkalı damarın içine yüksek basınçla sıvı verilerek aspirasyon prensibine dayanan ancak diseksiyon riski taşıyan anjioket cihazı, mikrokateterin ucundan lazer ışını yardımıyla pıhtı eritmeye çalışan

endo-vasküler fotoakustik rekanalizasyon cihazı ve ultrasonik dalgalarla trombüsün eritmeye çalışıldığı EKOS mikroinfüzyon cihazıdır. Bu yöntemlerle ilgili henüz yeterli randomize çalışma yoktur (122 -125).

2.4.4. Akut İskemik İnmede Anjioplasti

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 (126).

2.4.5. Akut İskemik İnmede Çift Balon ile Abdominal Aort Obstruksiyonu

Akut iskemik inmede beyine giden kan miktarının artırılması amacıyla, balon yardımı ile suprarenal ve infrarenal bölgede aorta'nın % 70'ini kapatacak şekilde iki adet balon şişirilir. Bir pilot çalışmada olumlu sonuçlar alınmıştır ve FDA tarafından onay almıştır (127).

3. MATERYAL VE METOD

Akut iskemik inme tedavisinde Alteplaz kullanımına 2006 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından ona verildikten sonra 2007 yılından itibaren hastanemiz acil servisine akut inme kliniğiyle başvuran hastalara trombolitik tedavi uygulanmaktadır. Tedavi penceresi 4,5 saate çıkarılan kadar ilk 3 saatte, 2012 yılında tedavi penceresi 4,5 saat olarak artırıldıktan sonra ise ilk 4,5 saatte tedavi uygulaması yapılmaktadır.

Nisan 2007 ve Mart 2013 tarihleri arasında akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi yapılan toplam 44 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastanemizde 2012 yılına kadar ilk 3 saatte, sonrasında ilk 4,5 saatte akut inme kliniğiyle başvuran hastalar acil bir şekilde nöroloji hekimi 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 eşliğinde hastaların yakınmalarının başlangıç saati ve hastaneye başvuru saati kaydedilmektedir.
- Başvuru anında iskemik inme değerlendirmesinde kullanılan National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ve Modifiye Rankin Skalası (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), karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri çalışılmaktadır. İşlem sonrası kanama riski açısından kan grubu çalışılmaktadır. EKG çekilmektedir.
- Nörogörüntüleme olarak intrakraniyal kanamayı dışlamak açısından acil BBT çekilmekte ve hastane şartlarının uygunluğuna göre vakit kaybı yaratmayacak şekilde bazı hastalarda difüzyon MRI 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 nasogastrik 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 ve geri kalan % 90'lık kısmı 1 saatlik sürekli intravenöz infüzyon şeklinde verilmektedir.
- Tedavi başlangıç süresi kayıt edilmektedir.

Tedavi sonrasında kılavuzların önerilerine uyulmaktadır (66, 98). 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 saat başı ve 24 saate kadar da 4 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.
- Serebral hemoraji görülen hastalarda 3 ünite taze donmuş plazma verilmektedir ve sıvı desteği sağlanmaktadır.
- Tedavi öncesi hiperglisemik olan hastalarda, alteplaz tedavisine başladıktan sonra 2 saat boyunca 30 dakikada bir, daha sonra 24 saate kadar saat başı kan şekeri takibi yapılması ve kan şekeri 140 mg/dl'nin üzerinde ise iv insülin tedavisi başlanması planlanmaktadır.
- Tedavi sonrası kan basıncı ilk 2 saatte 15 dakikada bir, sonraki 6 saat içinde 30 dakikada bir ve 24. saate kadar da saat başı ölçülmektedir. Sistolik kan basıncı

>180 mmHg ve diyastolik kan basıncı >130 mmHg ise ölçümün sıklaştırılması ve antihipertansif tedavi başlanması planlanmaktadır.

- Trombolitik tedaviden sonra 24 saat içerisinde aspirin ya da diğer antitrombotik ilaçlar başlanmamaktadır.
- Tedavinin 24. saatinde kontrol BBT alınmaktadır.
- Hastanedeki takiplerinde 24. saatte ve 7. günde NIHSS ve mRS değerleri kayıt edilmektedir.

2007 yılından beri akut iskemik inmede trombolitik tedavi uygulaması yapılan hastalar nöroloji polikliniğinde prospektif olarak dosyalanmaktadır. Nisan 2007 ve Mart 2013 tarihleri arasında 44 hastaya trombolitik tedavi uygulandığı görüldü. . Bu hastalar retrospektif olarak incelendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, iskemik inme geçirdiği tarih, tedavi öncesi ilaç kullanım durumları, semptomların başlangıcından ilk başvuru süresine kadar geçen süre (semptom-kapı saati), 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 başvurusunda BBT veya BBT ve MRI ile değerlendirilen hastalar olarak ayrıldı ve erken infarkt bulguları olanlar da kaydedildi. Tedavi sonrasında intrakraniyal kanama görülen hastalar; tedavi sonrası ilk 36 saatte gelişen, NIHSS değerlerinde 4 puan ve fazla düşmeye neden olan nörolojik kötüleşmeye yol açanlar semptomatik kanama ve bu tanımlamaya uymayanlar asemptomatik kanama olarak ayrıldı.

Akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi uygulanan hastaların hastaneye girişlerindeki ve 24. saatlerindeki NIHSS ve mRS değerleri 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 kanamaya bağlı ölümler ayrıca kaydedildi. Hastalarda gelişen komplikasyonlar belirlendi. Tedavi verilen hastalarda NINDS ve diğer randomize çalışmalar sonucunda hazırlanan 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 değerlendirilmeye alındı.

İstatistiksel analizler için SSPS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13 programı kullanıldı. Verilere; Frekans analizi, Ki-kare testi, Fischer exact testi, Student-T testi uygulandı.

İskemik İnmede Sık Kullanılan Klinik Ölçekler: Hekimlerin dosyalara yazdıkları muayene ve izlem notları kişiden kişiye ve klinikler arasında farklılık gösterir. İnmenin ciddiyetinin belirlenmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi ve prognozun takibi açısından çeşitli ölçekler geliştirilmiştir.

Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği -NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale): İnmeli hastaların nörolojik durumlarının değerlendirilmesi ve inme şiddetinin belirlenmesi açısından geliştirilmiştir. En sık kullanılan inme ölçeğidir (128). Yatak başında kolayca uygulanabilir. Nörolog olmayan sağlıkçılar tarafından da yapılabilir. 0 puan normaldir, 1-5 puan hafif inmeyi gösterir, 5-25 puan orta derecede inme ve >25 puan ciddi inme göstergesidir (Tablo 7).

Tablo 7. NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

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 (Kaç yaşındasınız? Hangi aydayız?)	İki soruya doğru cevap	0
	Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri)	1
	İki soruya yanlış cevap (veya afazi, veya koma)	2
Emirler (Gözlerini aç kapa, Sağlam eli aç kapa)	İkisini de yapıyor	0
	Birisini yapıyor	1
	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

Tablo 7'nin devamı

	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/meکانik engel	x
İhmal	Normal/değerlendirilemedi (Görme kaybı)	0
	Eş zamanlı iki uyarıyı bir modalitede sürdürme	1
	Birden fazla modalitede ihmal	2

Modifiye Rankin Skalası (MRS): 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 (mRS)

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

Tablo 9. Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi Endikasyonları

1- İnme semptomları başladıktan 4,5 saat içinde başvurmuş olmak
2- NIHSS ile nörolojik defisitın saptanmış olması
3- BBT ile intrakraniyal kanamanın olmadığı gösterilmesi
4- Kontrendikasyonların hiçbirinin olmaması

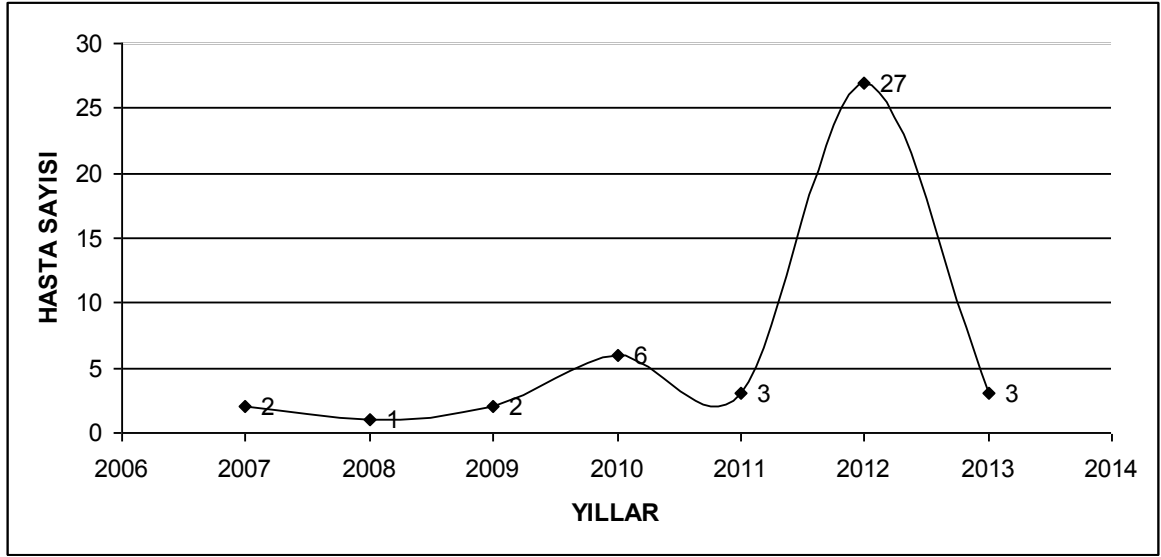
Tablo 10. Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi Kontrendikasyonları

1. Son 3 ay içinde inme veya ağır kafa travması öyküsü olması
2. Herhangi bir santral sinir sistemi harabiyet öyküsü (İntrakraniyal veya spinal cerrahi, neoplazma)
3. Bilinen veya şüpheli intraserebral hematoma öyküsü
4. Arteriyovenöz malformasyon (AVM) veya anevrizmatik subaraknoid kanama (SAK) öyküsü
5. SAK düşündürülen semptomlar (BBT negatif olsa bile)
6. Sistolik kan basıncının > 185 mmHg olması yâda diastolik kan basıncının > 110 mmHg olması ya da kan basıncını belirtilen bu limitlerin altında tutabilmek için agresif tedavi uygulamasının gerektiği durumlar (iv ilaç gerekliliği)
7. Hızlı düzelen nörolojik defisit, minör defisit (NIHSS<4 [afazi ve hemianopsi hariç], izole/hafif defisit; tek ataksi, tek duyuşsal, tek dizartri, hafif güçsüzlük), koma
8. NIHSS >25 olması
9. Semptomların başlangıcında eşlik eden epileptik nöbet
10. Son 48 saatte heparin alıyor olup aPTT değeri normalin üst sınırının üstünde ise
11. Oral antikoagölan kullanımı (INR>1,7)
12. Trombosit sayısının <100.000 olması
13. Kan şekerinin < 50 ya da > 400 mg/dl olması
14. BBT' de MCA alanının 1/3'ünü aşan infarkt bulguları (Erken indirekt infarkt bulguları, erken hipodansite, kitle etkisi)
15. Son 10 gün içerisinde major cerrahi veya önemli travma
16. Sistemik AV malformasyon veya anevrizma
17. Manifest veya son 6 ay içinde geçirilmiş önemli bir kanama bozukluğu (Ciddi kanama)
18. Bilinen hemorajik diyatez
19. Son 10 günde erişilemez yerde damar ponksiyonu (örn: subklavia veya juguler ven ponksiyonu)
20. Son 10 günde geçirilmiş travmatik veya uzun sürmüş kardiyopulmoner resusitasyon (2 dakika)
21. Son 10 günde obstetrik doğum
22. Karaciğer yetmezliği, siroz, portal hipertansiyon (ösofajial varis), veya aktif hepatit gibi şiddetli hepatik fonksiyon bozukluğu
23. Hemorajik retinopati (görme bozukluğu olan diyabetik hasta) ya da başka hemorajik oftalmolojik tablolar
24. Bakteriyel endokardit, perikardit
25. Akut pankreatit
26. Son 3 ay içinde belgelendirilmiş ülseratif GIS hastalığı
27. Kanama riski yüksek neoplazmlar
28. Kontrol altında olmayan şiddetli hipertansiyon
29. Hamile olmak (post-partum 10 gün dahil)
30. Diyabet ve geçirilmiş inme öyküsü
31. >80 yaş ve <18 yaş

Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi Dosyası'ndan alınmıştır)

4. BULGULAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Nisan 2007 ve Mart 2013 tarihlerinde akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi uygulanan 44 hasta bu inceleme kapsamına alındı. Tedavi uygulanan hastaların yıllara göre dağılımı şekil 2 'de verildi. .



Şekil 2. Yıllara Göre Trombolitik Tedavi Uygulanan Hastaların Sayısı

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığı zaman ortalama yaşlarının $65,09 \pm 13,82$ olduğu ve 15 hastanın (% 34,09) 75 ve yaş üzerinde olduğu görüldü. Hastalara cinsiyet açısından bakıldığında; 20'sinin (% 45,45) kadın ve 24'ünün (% 54,55) erkek olduğu görüldü. İnme açısından major risk faktörleri olarak hastaların 31'inde (% 70,45) hipertansiyon, 9'unda (% 20,45) diyabetes mellitus, 15'inde (% 34,09) hiperlipidemi ve 12'sinde (% 27,27) atrial fibrilasyon saptandı. Özgeçmişlerinde kullandıkları ilaçlar sorgulandığında 21'inin (% 47,73) asetil salisilik asit (ASA), 2'sinin klopidogrel (% 4,55), 1'inin unfraksiyone heparin (% 2,27) ve 2'sinin (% 4,55) warfarin kullandığı görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri

Yaş	
Ortalama±Standart Sapma	65,09 ±13,82
[Minimum, Maksimum]	[31, 84]
75 yaş ve üzeri hasta sayısı (n, %)	15 (% 34,09)
Kadın (n, %), Erkek (n,%)	20 (% 45,45), 24 (% 54,55)
RİSK FAKTÖRLERİ (n, %)	
Hipertansiyon	31 (% 70,45)
Diyabetes Mellitus	9 (% 20,45)
Hiperlipidemi	15 (% 34,09)
Atrial Fibrilasyon	12 (% 27,27)
TEDAVİ ÖNCESİ KULLANILAN İLAÇLAR (n,%)	
Asetil Salisilik Asit (ASA)	21 (% 47,73)
Klopidogrel	2 (% 4,55)
Heparin (Unfraksiyone)	1 (% 2,27)
Warfarin	2 (% 4,55)

Trombolitik tedavi planlanan hastaların tedavi öncesi değerlendirmelerinde; ortalama semptom-kapı zamanının $75,02 \pm 38,13$ dakika olduğu görüldü. Hastaların klinik bulgularının değerlendirilmesinde; 26 hastada (% 59,09) sağ hemisferin ve 18 hastada (% 41,91) sol hemisferin etkilendiğini düşündürülen bulgular saptandı. Tedavi öncesi ortalama NIHSS değerlerinin 10,64 ve mRS değerlerinin 3,34 olduğu bulundu. Tedavi öncesi hastaların 32'sinin (% 72,73) NIHSS değerleri 15 puanın altındayken 12'sinin (% 27,27) 15 puan ve üzerinde olduğu görüldü. NIHSS değeri 4'ün altında olan 2 hastaya (% 4,55) tedavi verildiği görüldü. Tedavi öncesi mRS değerleri 2 ve altında olan hastaların sayısı 12 (% 27,27) ve 3 ve üzerinde olan hasta sayısı 32 (% 72,73) bulundu. Hastaların 20'si (% 45,45) tedavi öncesinde sadece BBT ile değerlendirilirken, 24'ü (% 54,55) hem BBT ile hem de beyin MRI ile değerlendirildiği görüldü. Hastaların hiçbirine tedavi öncesi perfüzyon MRI ve damar görüntüleme yöntemlerinin yapılmadığı saptandı. Görüntüleme yöntemleri yapılan hastaların 12'inde (% 27,27) erken infarkt bulgularının olduğu görüldü. (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Ortalama semptom-kapı zamanı (dakika) [Minimum, Maksimum]	75,02±38,13 [10, 180]
Tedavi öncesi NIHSS Ortalama (Standart Sapma) [Minimum, Maksimum]	10,64 ±5,30 [2, 23]
Tedavi öncesi mRS Ortalama (Standart Sapma) [Minimum, Maksimum]	3,34±1,18 [1,5]
NIHSS<15 olanlar (n,%)	32 (% 72,73)
NIHSS≥15 olanlar (n,%)	12 (% 27,27)
NIHSS<4 olanlar	2 (% 4,55)
mRS>3 olanlar (n,%)	32 (% 72,73)
TEDAVİ ÖNCESİ mRS	
0	0
1	4 (% 9,09)
2	8 (% 18,18)
3	6 (% 13,64)
4	21 (% 47,73)
5	5 (% 11,36)
NÖROGÖRÜNTÜLEME	
Sadece BBT (n,%)	20 (% 45,45)
BBT+ MRI (n,%)	24 (% 54,55)
Erken İnfarkt Bulgusu olanlar (n,%)	12 (% 27,27)

Akut iskemik inme kliniğiyle başvuran hastalarda gerekli değerlendirme ve yazılı onay alınması sonrası i.v trombolitik tedavi uygulandı. Ortalama kapı-iğne zamanının 68,84±28,96 dakika ve ortalama semptom-iğne zamanının 142,95±39,74 dakika olduğu görüldü. Bu hastaların 7'sinde (% 15,91) semptomların başlangıcından ilk 90 dakika içinde tedavinin verildiği görüldü. 2012 yılında akut iskemik inmede alteplaz tedavisinin tedavi pencere aralığının 4,5 saate çıkarılmasından sonra başvuran 3 hastada (% 6,82) 3 saatle 4,5 saat arasında tedavi verildiği görüldü. Hastaların çoğunda, 34 olguda (% 77,27) trombolitik tedavinin 91-81 dakika arasında verildiği görüldü (Tablo 13). Hastaların tamamına acil serviste trombolitik tedavi verildiği görüldü. Tedavi uygulanan hastaların 17'si (% 38,64) nöroloji yoğun bakımda ve 27'si (% 61,36) nöroloji servisinde takip edildiği saptandı.

Tablo 13. Tedavi Uygulama Süreleri

Ortalama kapı-iğne zamanı [Minimum, Maksimum]	68,84±28,96 [20, 135]
Ortalama semptom-iğne zamanı [Minimum, Maksimum]	142,95±39,74 [45, 240]
0-90 dakikada tedavi uygulananlar	7 (% 15,91)
91-180 dakikada tedavi uygulananlar	34 (% 77,27)
181-270 dakikada tedavi uygulananlar	3 (% 6,82)

Akut iskemik inme nedeniyle değerlendirilen ve intravenöz 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 10,64 olan NIHSS değerinin 8,75 olduğu saptandı. NIHSS değeri ortalamasının; 7. günde 6,95'e, 30 günde 4,85'e ve 90.günde 3,87'e düştüğü görüldü. mRS değerleri ortalaması; tedavi öncesi 3,34 iken, 7. günde 2,28, 30. günde 1,82 ve 90. günde 1,48'e düştüğü görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi Sonrası NIHSS ve mRS Değerleri

Değerlendirme Ölçeği	n (Hasta Sayısı)	Ortalama (Standart Sapma)
24. Saat NIHSS	44	8,75 (7,71)
7. gün NIHSS	39	6,95 (7,30)
30. gün NIHSS	34	4,85 (5,85)
90. gün NIHSS	31	3,87 (5,24)
7. gün mRS	39	2,28 (1,59)
30. gün mRS	34	1,82 (1,64)
90. gün mRS	31	1,48 (1,63)

Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda kısa dönem tedavi etkinliğini belirlemek amacıyla; 24. saatte NIHSS değerlerine bakıldı. Bu değerlerde, başvuru değerlerine göre 4 puan ve fazla düşme 21 hastada (% 47,73) saptandı. Uzun dönem tedavi etkinliği ve prognoz açısından 90. gün mRS değerlerine bakıldı. Tedavi uygulanan tüm hastalar olarak değerlendirildiğinde 90. günde 19 hastanın (% 43,18) mRS değerlerinin 0 veya 1 olduğu ve 22 hastanın (% 50) mRS değerlerinin 2 ve altında olduğu görüldü (Tablo 15).

Trombolitik tedavinin major komplikasyonu olan intrakraniyal kanama 10 hastada (% 22,73) görüldü ve bunların 3'ü (% 6,82) daha önceki randomize çalışmalarda tanımlandığı şekilde; ilk 36 saat içinde gelişen nörolojik tabloda bozulmaya yol açan,

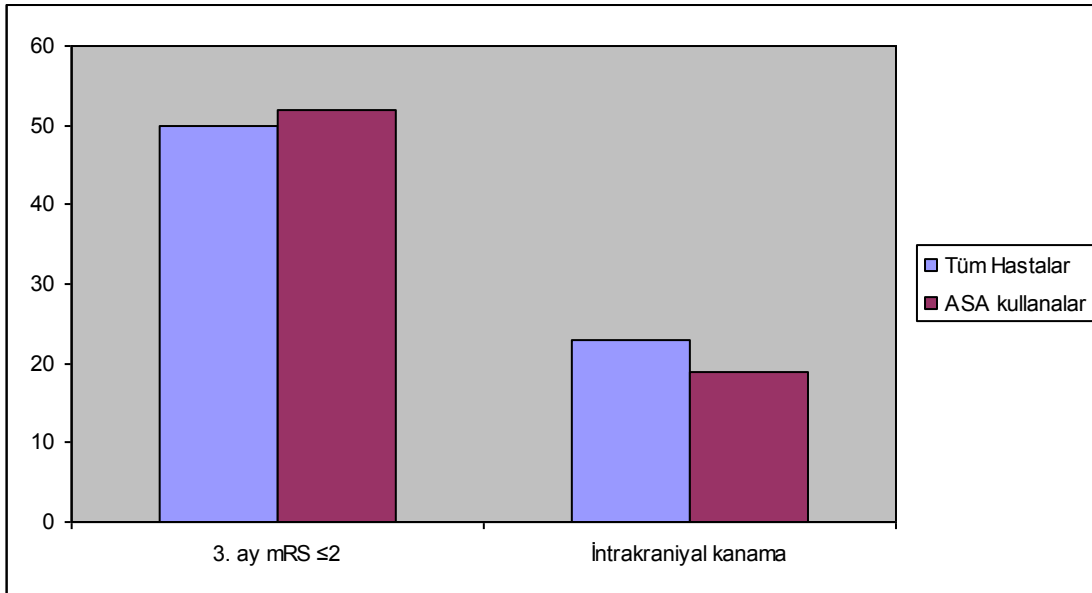
NIHSS değerinde 4 puan ve üzeri artışa yol açan semptomatik kanama olarak değerlendirildi (Tablo 15). Bunlardan sadece 1 tanesinin tedavi sonrası 5. günde trombolitik tedavi ile ilişkilendirilebilecek infarkt bölgesinde geniş kanama komplikasyonu nedeniyle öldüğü saptandı. Semptomatik kanama gelişen diğer bir hastada tedavi sonrası 24. saatte intrakraniyal kanama geçirdiği ancak başvuru NIHSS değeriyle taburcu edildiği görüldü. Bu hastanın tedavi uygulanmasının 83. gününde kardiyak trombus nedeniyle acil serviste öldüğü saptandı. Trombolitik tedavinin 22. saatinde kuvvetsizliğinde ilerleme olması nedeniyle çekilen BBT sonucunda infarkt alanında hematoma tespit edilerek semptomatik kanama sayılan bir hastanın ise tedavinin 20. gününde intrakraniyal kanama sonrasındaki nörolojik muayenesinde, NIHSS ve mRS değerlerinde değişiklik olmadan taburcu edildiği saptandı. Sistemik kanama açısından bakıldığında ise 1 hastada hematüri ve 1 hastada sağ bacağına tedaviden 3 gün önce geçirdiği travma yerinde kanama olmak üzere 2 hastada (% 4.55) geliştiği ancak bunların hayatı tehdit edici bir durum yaratmadığı görüldü.

Tablo 15. Hastaların Prognozu

24. saatte NIHSS 4 puan ve daha fazla azalma (n, %) (n:44)	21 (% 47,73)
90. GÜN mRS	
0	13 (% 29,54)
1	6 (% 13,64)
2	3 (% 6,82)
3	2 (% 4,54)
4	7 (% 15,91)
5	0
6 (ölüm)	12 (% 27,27)
Ulaşılamayan	1 (% 2,27)
KANAMA	
İntrakraniyal Kanama	10 (% 22,73)
Semptomatik Kanama	3 (% 6,82)

Akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi yapılan hastaların öz geçmişlerine bakıldığı zaman 21 hastada ASA kullanımı olduğu saptandı. Bu hastaların tedavi sonrası değerlendirmelerinde 11'inin (% 52,38) 3. ay mRS değerlerinin 2 puan veya altında olduğu görüldü. ASA kullanan diğer 10 hastanın 6 tanesinin öldüğü, 2 tanesinin giriş mRS değeri 4 iken 3. ayda da 4 olduğu, 1 tanesinin giriş mRS değeri 4 iken 3. ayda 3 olduğu ve 1

tanesinin giriş mRS değeri 2 iken 3. ayda 4 olduğu görüldü. ASA kullanımı olan hastalarda intrakraniyal kanama açısından bakıldığı zaman ise 4'ünde (% 19.05) intrakraniyal kanama olduğu saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Özgeçmişlerinde ASA Kullanımı Olan Hastaların Prognozları

Tedavi uygulanan hastaların takiplerinde 12'sinin (% 27,27) öldüğü saptandı. (Tablo 15). Ölen hastalar incelendiğinde;

- Ölen hastaların bir tanesinin 5. günde semptomatik kanama nedeni ile öldüğü görüldü.
- Tedavi sonrası semptomatik kanama geçiren diğer bir hasta taburcu olduktan sonra tedavi uygulanmasının 83. gününde kardiyak trombus nedeniyle acil serviste öldüğü ve ölüm nedeninin intrakraniyal kanama olmaması nedeniyle komplikasyon sonucu ölüm olarak değerlendirilmedi.
- Bir hastanın kalp yetmezliği ve kardiyak effüzyon nedeniyle koroner yoğun bakım ünitesine devir edildiği ve trombolitik tedavinin 10. gününde ani kardiyak arrest sonucu öldüğü;
- Tedavinin 2. gününde ani pulmoner ödem gelişen ve kardiyoloji servisine devir edilen bir hastanın 5. günde öldüğü;

- Bir diğerk hastanın trombolitik tedavi sonrası NIHSS değeri ve nörolojik açıdan iyileşme göstermeyerek ancak kontrol BBT'lerinde intrakraniyal kanama olmadan 4. günde solunum kötüleşmesi sonrası öldüğü;
- Trombolitik tedavi sonrası BBT'lerinde intrakraniyal kanama olmayan bir hastanın da yaygın serebral ödem nedeniyle beyin cerrahisi tarafından dekompresif kraniyektomi yapıldıktan sonra 18. gününde öldüğü;
- Başka bir hastada tedavinin 2. gününde intrakraniyal kanama geliştiği ancak 13. gününde aspirasyon pnömonisi nedeniyle öldüğü;
- Tedavinin 2. gününde pnömoni nedeniyle solunum kötüleşmesi olan bir hastanın tedavinin 5. gününde öldüğü;
- Kontrol beyin BBT'lerinde intrakraniyal kanama olmayan bir hastanın nöroloji yoğun bakımda 50. günde pnömoni tedavisi yapılırken solunum güçlüğü nedeniyle öldüğü;
- Başka bir hastanın tedavinin 29. gününde idrar yolu enfeksiyonu ve akut böbrek yetmezliği sonrası sepsis nedeniyle öldüğü;
- Semptoma yol açmayan intrakraniyal hematoma olan ve başvuru NIHSS ile taburcu edilen bir hastanın taburculuktan 20 gün sonra acil servise solunum kötüleşmesi ile getirildiği ve orada ani kardiyopulmoner arrest sonrası öldüğü
- Tedavinin 6. gününde pulmoner ödem gelişen hastanın sonrasında kardiyopulmoner arrest gelişerek öldüğü görüldü.

Bütün ölümlerin ortalama günü 22,25 gün olarak saptandı. Ölümler ve sonrasında poliklinik takibine gelmeyen 1 hasta çıkarılarak 90. günde taburcu olan 31 hasta olarak değerlendirildiğinde ise taburcu olan hastaların 22'sinin (% 70,97) mRS değerlerinin 2 ve altında olduğu saptandı.

Akut iskemik inmede trombolitik tedavide uzun dönemde başarı olarak kabul edilen 90. günde mRS değerleri 2 puan ve altında olan hastalar, yaş (75 yaş atlı ve üstü), cinsiyet, inme risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve atrial fibrilasyon), tedaviye başlangıç süreleri (0-90 dakika, 91-180 dakika ve 181-270 dakika), başvuru sırasındaki NIHSS (15 puan üstü ve altı) ve tedavi öncesi görüntüleme yöntemlerinde erken infarkt bulguları (olanlar ve olmayanlar) açısından karşılaştırıldı (Tablo 16). 75 yaş altındaki 29 hastanın 15'inde (% 51,72) 90. günde mRS değeri 2 ve altındayken, 75 yaş ve üzeri 15 hastanın 7'sinde (% 46,67) 90. günde mRS değeri 2 ve altında bulundu (p: 1,00). Tedavi verilen 20 kadın hastanın 10'unda (% 50) ve 24 erkek hastanın 12'sinde (% 50) 90.

gün mRS değerleri 2 ve altında bulundu (p: 1,00). İnme öncesi major risk faktörleri açısından bakıldığı zaman; özgeçmişinde hipertansiyon öyküsü olmayan 13 hastanın 8'inde (% 61,54), hipertansiyon öyküsü olan olan 31 hastanın 14'ünde (% 45,16); diyabetes mellitus öyküsü olmayan 35 hastanın 18'inde (% 51,43), diyabetes mellitus öyküsü olan 9 hastanın 4'ünde (% 44,44); atriyal fibrilasyon öyküsü olmayan 32 hastanın 15'inde (% 46,88), atriyal fibrilasyon öyküsü olan 12 hastanın 7'sinde (% 58,33); ve hiperlipidemi olmayan 32 hastanın 18'inde (% 62,07), hiperlipidemi olan 15 hastanın 4'ünde (% 26,67) 90. gün mRS değerleri 2 ve altında bulundu (sırasıyla: p: 0,509; p: 1,00; p: 0,735 ve p: 0,056). Tedavi başlangıç süreleri açısından bakıldığında semptomların başlangıcından 0-90 dakika içinde tedavi uygulanan 7 hastanın 5'inde (% 71,43), 91-180 dakikada tedavi uygulanan 34 hastanın 15'inde (%44,12) ve 181-270 dakika içinde tedavi uygulanan 3 hastanın 2'inde (% 66,66) 90. gün mRS değerlerinin 2 ve altında olduğu görüldü (p: 0,352). Semptomların başlangıcından itibaren ilk 90 dakikada tedaviye başlanan hastalarda tedavi etkinliği %71,43 ve 90. dakikadan sonra tedavi başlanan hastalarda %45,94 olarak bulundu. Tedavi öncesi nörogörüntüleme yöntemlerinde (BBT veya MRI) erken infarkt bulguları olan veya olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise erken infarkt bulguları olmayan 32 hastanın 20'sinin (% 62,5) 90. gün mRS değerleri 2 ve altında bulunurken, erken infarkt bulguları olan 12 hastanın 2'sinin (% 16,67) 90. günde mRS değeri 2 ve altında bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,018). Nörogörüntülemede erken infarkt bulgusu olan 12 hastanın başvuru mRS değerlerine bakıldığı zaman; 2'sinin 3, 7'sinin 4 ve 3'ünün 5 olduğu görülmüştür. Ölen hastaların 5'i tedavi öncesi görüntülemede erken infarktı olan hastalar grubu içerisinde. Başvuru anındaki NIHSS skorlarıyla değerlendirilmesinde giriş NIHSS değerleri 15 puanın altında olan 32 hastanın 19'unda (% 59,38) 3. ayda 2 ve altında mRS değeri olduğu ve giriş NIHSS değerleri 15 puan ve üzeri olan 12 hastanın 3'ünde (% 25) 3. ayda mRS değerinin 2 ve altında olduğu saptandı. İki grup arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (p:0,091).

Tablo 16. 90. Gün mRS Değerleri 2 ve Altındaki Hastalarla Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Risk Faktörleri	Değişkenler (n)	mRS ≤2 hasta sayısı (%)	p
Yaş	75< (29)	15 (% 51,72)	1,00
	75≥ (15)	7 (% 46,67)	
Cinsiyet	Kadın (20)	10 (% 50)	1,00
	Erkek (24)	12 (% 50)	
Hipertansiyon	yok (13)	8 (% 61,54)	0,509
	var (31)	14 (% 45,16)	
Diabetes mellitus	yok (35)	18 (% 51,43)	1,00
	var (9)	4 (% 44,44)	
Hiperlipidemi	yok (29)	18 (% 62,07)	0,056
	var (15)	4 (% 26,67)	
Atriyal fibrilasyon	yok (32)	15 (% 46,88)	0,735
	var (12)	7 (% 58,33)	
Süre	90 dakika> (7)	5 (% 71,43)	0,352
	91-180 dakika (34)	15 (% 44,12)	
	181-270 dakika (3)	2 (% 66,67)	
Giriş NIHSS	15< (32)	19 (% 59,38)	0,091
	15≥(12)	3 (% 25)	
Görüntülemeye erken bulgu	yok (32)	20 (% 62,5)	0,018
	var (12)	2 (% 16,67)	

Trombolitik tedavi uygulanan ve sonrasında intrakraniyal kanama gelişen 10 hasta, yaş (75 yaş atlı ve üstü), cinsiyet, inme risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve atrial fibrilasyon), tedaviye başlangıç süreleri (0-90 dakika, 91-180 dakika ve 181-270 dakika), başvuru sırasındaki NIHSS (15 puan üstü ve altı) ve tedavi öncesi görüntüleme yöntemlerinde erken infarkt bulguları (olanlar ve olmayanlar) açısından karşılaştırıldı (Tablo 17). 75 yaş altındaki 29 hastanın 7'sinde (% 24,14) ,75 yaş ve üzeri 15 hastanın 3'ünde (%20) intrakraniyal kanama görüldü (p: 1,00). 24 erkek hastanın 3'ünde (% 12,5), 20 kadın hastanın 7'sinde (% 35) intrakraniyal kanama görüldü (p: 0,147). Risk faktörü olarak atrial fibrilasyon bulunan 12 hastanın 6'sında (% 50), atrial fibrilasyon bulunmayan 32 hastanın 4'ünde intrakraniyal kanama görüldü (% 12,5). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,015). Hipertansiyon öyküsü olmayan 13 hastanın 2'sinde (% 15,38), hipertansiyon öyküsü olan 31 hastanın 8'inde (% 25,81); diyabetes mellitus öyküsü olmayan 35 hastanın 8'inde (% 22,86), diyabetes mellitus öyküsü olan 9 hastanın 2'sinde (% 22,22) ve hiperlipidemi öyküsü olmayan 29 hastanın 6'sında (% 20,69), hiperlipidemi öyküsü olan 15 hastanın 4'ünde (% 26,67) intrakraniyal kanama görüldü (sırasıyla: p: 0,697; p: 1,00 ve p: 0,714). Semptomların başlangıcından ilk 90

dakika içinde tedavi uygulanan 7 hastanın hiçbirinde intrakraniyal kanama görülmezken, 91-180 dakika içinde tedavi uygulanan 34 hastanın 8'inde (% 23,53) ve 181 dakikadan sonra tedavi uygulanan 3 hastanın 2'sinde (% 66,67) intrakraniyal kanama görüldü. İlk 90 dakikada uygulanan tedavilerde intrakraniyal kanama hiç görülmemesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0,068). Giriş NIHSS değerleri açısından bakıldığı zaman 15 puan altında olan 32 hastanın 7'sinde (%21,88) ve 15 puan ve üzerinde olan 12 hastanın 3'ünde (% 25) intrakraniyal kanama görüldü (p: 1,00). Hastaların başvurularında nörogörüntüleme ile erken infarkt bulgusuna sahip olmayan 32 hastanın 7'sinde (%21,88) ve erken infarkt bulgusuna sahip 12 hastanın 3'ünde (% 25) intrakraniyal kanama geliştiği görüldü (p: 1,00).

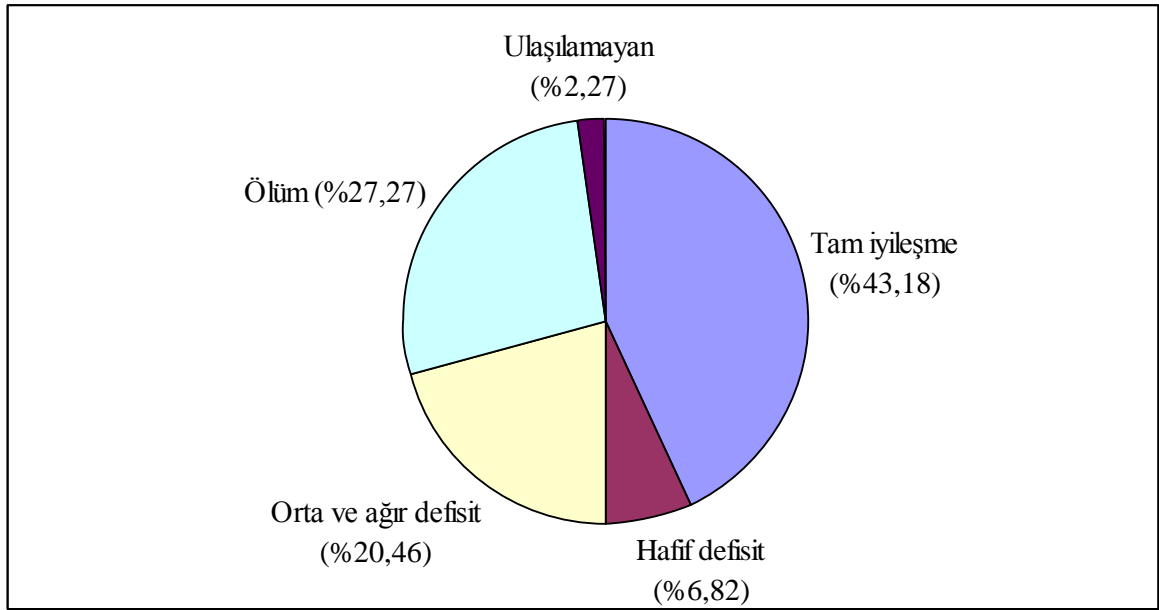
Tablo 17. Tedavi Sonrası İntrakraniyal Kanama Gelişen Hastalarla Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Risk Faktörleri	Değişkenler (n)	Kanayan hasta sayısı, (%)	p
Yaş	75< (29)	7 (% 24,14)	1,00
	75≥ (15)	3 (% 20)	
Cinsiyet	Kadın (20)	7 (% 35)	0,147
	Erkek (24)	3 (% 12,5)	
Hipertansiyon	yok (13)	2 (% 15,38)	0,697
	var (31)	8 (% 25,81)	
Diabetes mellitus	yok (35)	8 (% 22,86)	1,00
	var (9)	2 (% 22,22)	
Hiperlipidemi	yok (29)	6 (% 20,69)	0,714
	var (15)	4 (% 26,67)	
Atriyal fibrilasyon	yok (32)	4 (% 12,5)	0,015
	var (12)	6 (% 50)	
Süre	90 dakika > (7)	0 (% 0)	0,068
	91-180 dakika (34)	8 (% 23,53)	
	181-270 dakika (3)	2 (% 66,67)	
Giriş NIHSS	15< (32)	7 (% 21,88)	1,00
	15≥(12)	3 (% 25)	
Görüntüleme erken bulgu	yok (32)	7 (% 21,88)	1,00
	var (12)	3 (% 25)	

Trombolitik tedavi alan hastalarda tedavi öncesi mRS değerleri ile 3. ay mRS değerleri karşılaştırıldığında; başvurusunda mRS değeri 1 olan 4 hastanın 2'sinde 0'a düştüğü ve 2'sinde ise değişiklik olmadığı görüldü. Başvuru mRS değeri 2 olan 8 hastanın 6'sında mRS değerinin 0'a gerilediği 1 hastanın öldüğü ve 1 hastanın ise 4'e yükseldiği görüldü. Geliş mRS değeri 3 olan 6 hastanın 3'ünde 0'a, 1'inde 2'ye gerilediği, 1'inin

öldüğü ve 1'ine de ulaşamadığı görüldü. Hasta grubunun % 47,73'ünü kapsayan başvuru mRS değeri 4 olan 21 hastanın ise 3. ayda mRS değerlerinde 2'sinin 0, 4'ünün 1, 2'sinin 2 ve 2'sinin 3 olmak üzere 10'unda gerileme olduğu, 6'sında değişiklik olmadığı ve 5'inin öldüğü görüldü. Başvuru mRS değeri 5 olan 5 hastanın ise öldüğü görüldü.

Ölen 12 hasta dışlandıktan sonra sadece 1 hastanın mRS değerinde artış olduğu yani sakatlığının arttığı görüldü. Ölümler ve ulaşılmayan hasta dışlandıktan sonra geri kalan 31 hastada tedavi sonrası 3 aylık takiplerinde mRS değerlerinde en az bir birim iyileşme başvurusunda mRS 1 ise % 50, mRS 2 ise % 75, mRS 3 ise % 50, mRS 4 ise % 48 ve mRS 5 ise % 0 olarak bulundu. 31 hastanın 3. ay mRS değerlerine bakıldığında 13 hastada 0 (% 29,54) ve 6 hastada 1 (% 13,64) olarak tam iyileşme; 3 hastada 2 (% 6,82) ile hafif defisit ile iyileşme; 2 hastada 3 (% 4,55) ve 7 hastada 4 (% 15,91) ile orta ve ağır defisit ile yaşamlarını sürdürdükleri saptandı (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların 3. Ay mRS Sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Dünyada en sık 3. ölüm nedeni ve kalıcı sakatlıkların en sık nedeni olan inmelerin % 80'ini iskemik inme oluşturmaktadır (129). Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavinin etkinliği ve güvenilirliği randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır (65, 67, 83, 95, 97). İntravenöz alteplaz akut iskemik inme için 1996 yılında Amerika'da ruhsat aldıktan sonra 2006 yılında da ülkemizde ruhsatlandırılmıştır (130).

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 retrospektif olarak incelendiğinde; Nisan 2007 ve Mart 2013 tarihleri arasında akut iskemik inme kliniği ile değerlendirilen ve gerekli incelemeler yapıldıktan sonra endikasyon oluşturan ve kontrendikasyonlar dışlanan 44 hastaya intravenöz alteplaz tedavinin uygulandığı görüldü. Bu hastaların 2'sine 2007 yılında, 1'ine 2008 yılında, 2'sine 2009 yılında, 6'sına 2010 yılında, 3'üne 2011 yılında, 27'sine 2012 yılında ve 3'üne değerlendirmenin yapıldığı Mart ayına kadar olmak üzere 2013 yılında tedavinin uygulandığı saptandı. Son yıllarda tedavi uygulanan hastaların sayısının giderek artmasının nedenlerinin; hekimler tarafından önceki yıllarda tedavi uygulanan hastalarda etkinliğin ve güvenilirliğin gözlenmesi, trombolitik tedavi uygulanan diğer merkezlerde de etkinlik ve güvenilirlik üzerine yayınların giderek artması sonucu tedaviye güven ve cesaretin artması 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 tek merkez olan hastanemize hızlı tranportunun sağlanması ve acil servise başvurularında vakit kaybetmeden hızla değerlendirilmelerinin yapılmasının da hasta sayısını artırdığı düşünüldü.

Akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi uygulanan 44 hastanın demografik özelliklerine bakıldığında hastaların yaş ortalamalarının $65,09 \pm 13,82$ olduğu görüldü. İntravenöz alteplaz tedavisinin kılavuzlara girmesini sağlayan NINDS ve SITS-MOST

çalışmalarında hastaların yaş ortalamasının 68 olarak bulunduğu görüldü (65, 95). Hastalarımızın yaş ortalamasının biraz daha düşük olmakla beraber bu çalışmalarda değerlere yakın oldukları saptandı. Çalışmamızda hastaların % 45'inin kadın olduğu görüldü. NINDS çalışmasındaki % 43 ve SITS-MOST çalışmasındaki % 42 kadın hasta oranlarıyla benzer olduğu saptandı.

Hastalarımızın ortalama başvuru NIHSS değerleri $10,64 \pm 5,30$ olarak bulundu. Ortalama NIHSS değerleri NINDS çalışmasında 14, SITS-MOST çalışmasında ise 13 idi. Tedavi uygulamalarına bakıldığında ise hastaların % 16'sına ilk 90 dakikada ve % 84'üne 90 dakika sonrasında tedavi uygulandığı görüldü. Ortalama tedavi başlangıç süresi de semptomların başlangıcından itibaren $142,95 \pm 39,47$ dakika olarak bulundu. Bu değer hastaların çoğunluğunun (% 55) ilk 90 dakikada tedavi edildiği NINDS çalışmasından daha uzun, ortalama tedavi başlangıç süresinin 140 dakika olduğu ve % 11 hastaya ilk 90 dakikada tedavinin uygulandığı SITS-MOST çalışması ile benzer bulundu. Hastalarımızın NINDS çalışmasına göre daha düşük NIHSS değerlerine sahip olmasına rağmen, daha geç sürede başvuran ve tedavi edilen hastalardan oluştuğu saptandı.

Çalışmamızda trombolitik tedavi uygulanan hastalarda kısa dönem etkinliğini belirleme amacıyla, 24. saat NIHSS değerlerinde % 48 hastada 4 puan ve daha fazla düşme olduğu görüldü. NINDS çalışmasında tedavi sonrası 24. saatte 4 puan ve daha fazla NIHSS değeri düşmesi % 47 hastada olup bizim hastalarımız da benzer sonuç alındığı görüldü.

Tedavi uygulanan hastalarda uzun dönem prognozu göstermek için 3. ay mRS değerlerine bakıldığı zaman % 43,18 hastada mRS değerlerinin 0 veya 1 olduğu yani tam iyileşme olduğu, % 6,82 hastada mRS değerlerinin 2 olduğu yani hafif defisit ile iyileştiği görüldü. mRS değerleri 3. ayda 2 ve altı olanlar yani tam iyileşme veya hafif defisit ile iyileşenlerin oranı % 50 olarak hesaplandı. NINDS çalışmasında 3. ayda mRS değerleri 0 veya 1 olan hastalar yani tam iyileşen hastalar % 39 olarak bulunmuştur. Tam iyileşen hastalarımız biraz daha çok olmakla beraber NINDS çalışmasına benzer bulundu. SITS-MOST çalışmasında ise tedavi uygulanan hastalarda 3. ayda mRS değerleri 2 ve altında olanlar yani günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak sürdürenler % 54 oranında bulundu. Bizim oranlarımız her iki çalışma oranlarına çok yakın bulundu.

İntravenöz trombolitik tedavinin en korkulan yan etkisi olan intrakraniyal kanama açısından bakıldığında ise tedavi uygulanan hastalarımızın % 22,73'ünde kontrol görüntülemelerde intrakraniyal kanamanın ya da hemorajik transformasyonun görüldüğü ancak bunların % 6,82'inde diğer çalışmalarda tanımlandığı şekilde ilk 36 saat içinde

ortaya çıkan NIHSS değerinde 4 puan ve fazla artışa yol açan nörolojik kötüleşmeyle giden semptomatik kanama olduğu görüldü. Bu oran NINDS çalışmasında % 6,4'lük semptomatik intrakraniyal kanama oranı ile benzer olarak saptandı. SITS-MOST çalışmasındaki % 1,7'lik semptomatik kanama oranının göre ise daha yüksek olduğu görüldü.

İskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi uygulanan hastalarda mortalite oranlarına bakıldığında tedavi uygulanan hastaların % 27,27'sinin ilk 90 gün içinde öldüğü görüldü. Ancak intravenöz trombolitik tedavi ile ilişkilendirilebilecek intrakraniyal kanama nedeniyle ölümün sadece 1 hastada (toplam hastaların % 2,27'si) 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. Hastalarımızda 3. aydaki ölüm oranları bu çalışmalara göre daha yüksek oranda bulunmasına rağmen 1 hasta dışında geri kalan tüm ölen hastalarda ölüm nedenleri tedavi ile ilişkilendirilmedi. Hastane enfeksiyonu, kalp yetmezliği, ani solunum yetmezliği ya da intrakraniyal kanama gelişmeden serebral ödemde artış gibi trombolitik tedavi komplikasyonlarına bağlı olmayan nedenlerle ölüm gerçekleştiği görüldü.

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi sonrası tedavi etkinliği olarak 3. ayda mRS değerlerinin 2 ve altında olması yani yaşamlarını bağımsız sürdürebilmeleri ve tedavi güvenilirliği için de trombolitik tedavinin en korkulan komplikasyonu olan intrakraniyal kanama kabul edilmiştir. Tedavi etkinliği açısından 75 yaş altı ve üstündeki hastalar arasında fark görülmedi. Önceki çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (131). İntrakraniyal kanama açısından ileri yaşın risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar vardır (103). Hastalarımızda ileri yaş ile intrakraniyal kanama arasında ilişki bulunmadı. Tedavinin etkinliği açısından kadın ve erkek arasında fark bulunmadı. İntrakraniyal kanama oranının kadınlarda % 35 olmasına karşılık, erkeklerde % 12,5 olduğu görüldü, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İnme öncesi HT öyküsü bulunmasının trombolitik tedavi sonrası kanama riskini artırabileceğine dair görüşler mevcuttur (103), ancak hastalarımızda tedavi etkinliği ya da kanama riskinin HT öyküsü ile değişmediği görüldü. İntrakraniyal kanama iskemik inme öncesi AF öyküsü olanlarda % 50 oranında, AF öyküsü olmayanlarda % 12,5 oranında görüldü, bu farklılık istatistiki olarak anlamlı idi (p:0,015). Bu konuda literatürde bir çalışmaya rastlanmadı.

Erken tedavi edilen hastalarda tedavinin daha etkin olduğu bildirilmiştir (92). Çalışmamızda tedavi etkinliği; semptomların başlangıcından sonraki ilk 90 dakikada tedavi uygulanan hastalarda % 71,43 bulunurken, 91-180 dakikada tedavi uygulananlarda % 44,12 ve 181-270 dakikada tedavi uygulananlarda % 66,67 bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0,352). Tedaviye başlama süresi olarak; ilk 90 dakika ile 90-180 dakika arasında tedavinin etkinliği yönünden aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen yine de kılavuzlarda da önerildiği şekilde tedavinin mümkün olduğu kadar erken sürede başlanması gerektiğini doğruladı. NINDS ve ECASS çalışmalarında tedaviye başlama süreleri ile intrakraniyal kanama riski açısından ilişki bulunmamıştır. Hastalarımızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ilk 90 dakikada tedavi edilen hiçbir hastada intrakraniyal kanama görülmedi. Tedavi sonrası tüm intrakraniyal kanamaların semptomların başlangıcından 90 dakikadan sonra tedavi uygulanan hastalarda geliştiği görüldü. İntrakraniyal kanama riski açısından da istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da erken tedavi ile riskin azaldığı bulundu. Çalışmamızda; ECASS III çalışmasından sonra 2012 yılından itibaren semptomların başlangıcından 3. saatten 4,5 saate kadar tedavi uygulanan 3 hastanın 2'sinde intrakraniyal kanama görüldü, ancak semptomatik kanama görülmedi. Bu 3 hastada ölüm görülmezken, 3. ayda 2'sinin yaşamlarını bağımsız olarak sürdürdüğü görüldü. 3-4,5 saat arasında tedavi uygulanan hasta sayısının az olması nedeniyle etkinlik ve güvenilirlik açısından yeterli değerlendirme yapılamadı.

İskemik inmede trombolitik tedavi uygulaması 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 görülmüştür (59, 107). NINDS çalışmasında ise görüntüleme yöntemlerindeki erken iskemik inme bulguları dışlanmamış ve 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 (132,133). Çalışmamızda ise intrakraniyal kanama oranı; görüntüleme yöntemleri ile erken iskemik inme bulgularına sahip hastalarda % 25 olmasına karşılık, bu bulgulara sahip olmayan hastalarda % 21,88 olarak bulundu. İntrakraniyal kanama açısından görüntüleme yöntemlerindeki erken iskemik inme bulguları risk faktörü olarak bulunmasa da, tedavi etkinliği erken infarkt bulguları olmayan hastalarda % 62,5 olmasına karşılık, erken infarkt

bulunan hastalarda % 16,67 olarak bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p:0,018). Tedavi öncesi görüntüleme yöntemlerinde erken iskemik inme bulgularının olmamasının tedavi etkinliğini artıracığı düşünüldü.

İskemik inme ile değerlendirilen hastanın önceden aspirin kullanması trombolitik tedavi uygulanması için kontrendikasyon oluşturmaz (134). Çalışmamızda tedavi öncesi aspirin kullanan hastalarda tedavi sonrası etkinlik ve intrakraniyal kanama oranları açısından aspirin kullanmayanlarla benzer sonuçlar alındığı saptandı.

İnme başlangıcında nöbeti olan hastalar, nöbet sonrası gelişen Todd fenomeni 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 kullanılabilceği gösterilmektedir. Hastalarımızın hiçbirinde inme başlangıcında nöbet öyküsü yoktu.

İskemik inme tedavi kılavuzlarında Avrupa'da Amerika'dan farklı olarak 80 yaşın üzerindeki hastalarda akut iskemik inmede alteplaz kullanımı önerilmemektedir. Ancak bazı gözlemsel çalışmalarda ilk 3 saatte tedavi verilen 80 yaşın üzerindeki hastalarda trombolitik tedavinin etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (135, 136, 137). Hastalarımıza baktığımızda 2 hastanın 80 yaşın üzerinde olduğu görüldü. Bunlardan birinin 82 yaşında olduğu, tedavi sırasında veya sonrasında komplikasyon gelişmediği, 24. saatte NIHSS değerinde 4 puandan fazla düşme olduğu, ancak 5. günde trombolitik tedaviyle ilişkilendirilemeyecek akut akciğer ödemi nedeniyle ölüm gerçekleştiği görüldü. 84 yaşındaki diğer hastada ise trombolitik tedavi sırasında ve sonrasında komplikasyon gelişmediği, başvurusunda NIHSS değeri 21 iken , tedavi sonrası 24. saatte 11 ve 3. ayda 2 olduğu ve başvurusunda mRS değeri 4 iken tedavi sonrası 3. ayda 1 olduğu yani yaşamını bağımsız olarak sürdürebildiği görüldü. Hasta sayısının azlığı nedeniyle 80 yaş üzerindeki hastalarla ilgili etkinlik ya da güvenilirlik hakkında yeterli değerlendirme yapılamadı.

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 Mart 2013 tarihleri arasında akut iskemik inme kliniği ile nöroloji doktorları tarafından değerlendirilen 44 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 ve retrospektif incelemenin yapıldığı Mart ayına kadar 2013 yılında 3 hastaya tedavi verildiği görüldü.
- Hastaların ortalama yaşları $65,09 \pm 13,82$ olarak bulundu. 15 hastanın (% 34,09) 75 yaş üzerinde olduğu görüldü. 2 hasta 80 yaş üzerinde idi. Tüm hastaların 20'sinin (% 45,45) kadın ve 24'ünün (% 54,55) erkek olduğu görüldü.
- İnme açısından major risk faktörlerine bakıldığında; olguların 31'inde (% 70,45) hipertansiyon, 9'unda (% 20,45) diyabetes mellitus, 15'inde (% 34,09) hiperlipidemi ve 12'sinde (% 27,27) atrial fibrilasyon saptandı.
- Hastaların özgeçmişlerinde 21'inin (% 47,73) ASA, 2'sinin klopidogrel (% 4,55), 1'inin unfraksiyone heparin (% 2,27) ve 2'sinin (% 4,55) warfarin kullandığı görüldü.
- İskemik inme nedeniyle değerlendirilen hastaların semptom-kapı zamanlarının ortalama $75,02 \pm 38,13$ dakika olduğu tespit edildi.

- İskemik inme nedeniyle değerlendirilen hastaların tedavi öncesi ortalama NIHSS değerleri $10,64 \pm 5,30$ ve ortalama mRS değerleri $3,34 \pm 1,18$ olarak bulundu.
- Tedavi öncesi mRS değerleri 2 ve altında olan hastaların sayısı 12 (% 27,27) ve 3 ve üzerinde olan hasta sayısı 32 (% 72,73) olduğu görüldü.
- Hastaların 20'sinin (% 45,45) tedavi öncesinde sadece BBT ile değerlendirilirken, 24'ünün (% 54,55) hem BBT ile hem de beyin MRI ile değerlendirildiği görüldü.
- Hastaların 12'sinde (% 27,27) tedavi öncesi görüntüleme yöntemleriyle erken infarkt bulgularının görüldüğü saptandı.
- İskemik inme tanısı kesinleştikten sonra uygun görülen hastalarda, gerekli onay belgesi alındıktan sonra i.v. trombolitik tedavi uygulandığı ve ortalama kapı-iğne zamanının $68,84 \pm 28,96$ dakika ve ortalama semptom-iğne zamanının $142,95 \pm 39,74$ dakika olduğu görüldü.
- Hastaların 7'sine (% 15,91) semptomların başlangıcından itibaren ilk 90 dakikada, 34'üne (% 77,27) 91-180 dakikada ve 3'üne (% 6,82) 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 21 hastada (% 47,73) görüldü. Uzun dönem etkinlik ve prognoz açısından 90. günde mRS değerleri 2 puan ve altında olan yani yaşamlarını bağımsız olarak sürdürebilen hasta sayısının 22 olduğu (% 50) görüldü. .
- Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu olan intrakraniyal kanama hastaların 10'unda (% 22,73) görüldü. Trombolitik tedaviyle ilişkilendirilebilecek 36 saat içinde gelişen, NIHSS değerinde 4 puan ve daha fazla yükselmeye ölçülen nörolojik kötüleşme ile seyreden semptomatik kanama ise 3 hastada (% 6,82) görüldü.
- Hastaların takiplerinde 12 hastada (% 27,27) ölüm gerçekleştiği görüldü. Olguların % 2,27'sinin trombolitik tedaviyle ilişkilendirilebilecek semptomatik kanama nedeniyle öldüğü, diğerlerinin ise pulmoner, kardiyak ve enfektif nedenlerle öldüğü saptandı. 1 hastanın ise takiplerinin yapılmadığı görüldü.

- 90. günde taburcu olan 31 hastanın 22'sinin (% 70,97) mRS değerlerinin 2 ve altında olduğu saptandı.
- Tedavi etkinliği açısından 3. ayda mRS değerleri 2 ve altında olma yani yaşamı bağımsız sürdürebilme ve güvenilirlik açısından da intraserebral kanama gelişmemesi kabul edildi.
- Tedavinin etkinliği ve güvenilirliği yönünden; 75 yaş üstü ve altı arasında, erkek ve kadın arasında, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi varlığında bir farklılık olmadığı görüldü.
- Atriyal fibrilasyonlu hastalarda % 50 kanama oranına karşılık, özgeçmişinde AF olmayan hastalarda bu oran % 12,5 bulundu. Aradaki fark anlamlı idi. (p: 0,015). İki grup arasında tedavinin etkinliği açısından fark bulunmadı.
- Tedavinin etkinliği; nörogörüntüleme yöntemiyle tedavi öncesi erken infarkt bulguları görülen hastalarda % 16,67, erken infarkt bulguları görülmeyen hastalarda % 62,5 idi. Aradaki fark anlamlı bulundu (p: 0,018). Bu iki grup arasında kanama açısından fark saptanmadı.
- Semptomların başlangıcından itibaren ilk 90 dakikada tedaviye başlanan hastalarda tedavi etkinliği % 71,43 ve 90. dakikadan sonra tedavi başlanan hastalarda % 45,94 olarak bulundu. Bu iki grup arasında farklılık istatistiki olarak anlamlı değildi. Kanama açısından ise tedavi başlangıç süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına rağmen semptomların başlangıcından itibaren ilk 90 dakikada tedavi verilen hastaların hiçbirinde kanama olmadığı saptandı.
- Tedavi etkinliği; hastaların başvurularındaki NIHSS değerlerine göre bakıldığında NIHSS<15 olan hastalarda % 59,38 bulunurken, NIHSS≥15 olanlarda % 25 bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kanama oranları açısından bu iki grup arasında fark bulunmadı.
- Tedavi öncesi ASA kullanımı olan hastalarda etkinlik ve kanama oranları açısından, ASA kullanmayanlarla fark saptanmadı.
- İnme semptomlarının başlangıcında nöbet öyküsü olan hasta olmadığı görüldü.
- Hastaların takiplerinde 3. ay mRS değerlerine bakıldığı zaman % 43,18'sinde tam iyileşme ve % 6,82'inde hafif defisit olduğu yani % 50'sinin günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak sürdürebildikleri saptandı.

Çalışmamızda hasta sayısının azlığı tedavinin etkinlik ve güvenilirliği üzerine kısıtlayıcı unsur oluşturmaktadır. Ayrıca 3-4,5 saatler arasında tedavinin etkinlik ve güvenilirliği hasta sayısı arttıkça değerlendirilebilecektir.

Sonuç olarak kliniğimizde, akut iskemik inme nedeniyle değerlendirilen hastalara protokollere uygun olarak intravenöz trombolitik tedavi uygulanmaktadır. Hastalarımızda tedavi sonrası alınan sonuçlar literatürde trombolitik tedavinin kılavuzlarda önerilmesine neden olan çalışmalar ile benzerdir. Tedavi deneyimimizdeki sonuçlar akut iskemik inmede trombolitik tedavinin etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu desteklemektedir.

7. ÖZET

Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Nöroloji Kliniği Deneyimi

Amaç: İnme, koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra en sık görülen üçüncü ölüm sebebi olup, sakatlığa yol açan hastalıklar arasına birinci sırada yer alır. İnmelerin %80'ini iskemik inme oluşturmaktadır. Akut iskemik inme tedavisi için onaylanmış 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 ve yan etkilerinin analiz edilmesi planlanmıştır

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde Nisan 2007 ve Mart 2013 tarihleri arasında nöroloji hekimleri tarafından akut iskemik inme nedeniyle değerlendirilen ve intravenöz trombolitik tedavi uygulanan 44 hasta hastane kayıtlarına dayanarak retrospektif olarak incelendi. Tedavi açısından uygun bulunan hastalara gerekli onay 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. NIHSS ve mRS değerleriyle 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 (inme şiddeti), erken infarkt varlığı ve tedavinin başlama süresi ile tedavinin etkinliği ve güvenilirliği arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Yaş ortalaması $65,09 \pm 13,82$, 20'si kadın ve 24'ü erkek toplam 44 hastaya trombolitik tedavi uygulandığı görüldü. Olguların 31'inde (% 70,45) hipertansiyon, 9'unda (% 20,45) diyabetes mellitus, 15'inde (% 34,09) hiperlipidemi, 12'sinde (% 27,27) atrial fibrilasyon, 21'inde (% 47,33) ASA kullanımı ve 12'sinde (% 27,27) BBT veya MRG'de erken infarkt bulguları saptandı. Tedavi öncesi ortalama NIHSS değerleri $10,64 \pm 5,30$ ve ortalama mRS değerleri $3,34 \pm 1,18$ idi. Hastaların ortalama semptom- kapı zamanı $75,02 \pm 38,13$ dakika, kapı-iğne zamanı $68,84 \pm 28,96$ dakika ve

semptom-iğne zamanı $142,95 \pm 39,74$ dakika saptandı. Tedavi öncesi mRS değerleri 2 ve altında olan hastaların sayısı 12 (% 27,27) olduğu görüldü. Kısa dönem tedavi etkinliği açısından tedavi sonrası 24. saatte NIHSS değerlerinde 4 puan ve daha fazla düşme saptanan 21 hasta (% 47,73) ve uzun dönem tedavi etkinliği açısından ise 3. ayda mRS değerleri 2 ve altında (Günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak sürdürebilme) olan 22 hasta (%50) saptandı. 12 hastada (% 27,27) ölüm görüldü. 3. ayda tedavinin etkinliği; semptomların başlangıcından sonra ilk 90 dakikada tedaviye başlanan hastalarda % 71,43, 90. dakikadan sonra tedavi başlanan hastalarda % 45,94 olarak bulundu. Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildi. Nörogörüntüleme erken dönemde infarkt bulguları olan hastalarda 3. ayda tedavi etkinliği daha az idi (% 16,7 karşı % 62,5, $p= 0.018$). Günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak sürdüren hastalar ile yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, tedavi öncesi ASA kullanımı, tedavi başlama süresi ve başvurudaki NIHSS değerleri arasında bir ilişki olmadığı saptandı. 10 hastada (%22,73) tedavi sonrası intrakraniyal kanama olduğu ve bunların 3 tanesinin (%6,82) NIHSS değerinde 4 puan ve artışla giden nörolojik kötüleşmeye sahip semptomatik kanama olduğu saptandı. Semptomatik kanama bulunan hastaların 1'inin öldüğü görüldü. Atriyal fibrilasyonlu olgularda daha fazla intrakraniyal hemoraji (% 50 karşı % 12,5, $p= 0.015$) görüldü. İntrakraniyal kanama ile yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, tedavi öncesi ASA kullanımı, tedavi başlama süresi ve başvurudaki NIHSS değerleri arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Ancak ilk 90 dakikada tedavi verilen hastaların hiç birinde intrakraniyal kanama görülmedi.

Sonuç: Bulgularımız, akut iskemik inmede trombolitik tedavinin etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. Akut iskemik inme semptomları olan hastalar hiç vakit kaybedilmeden değerlendirilmeli, uygun bulunan hastalarda onay alındıktan sonra intravenöz trombolitik tedavi uygulanmalı ve sonrasında yakından takip edilmelidir.

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

8. SUMMARY

Intavenous Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke, the Experience of the Neurology Department of Karadeniz Technical University

Objective: Stroke is the third most common cause of death after coronary artery disease and cancer, takes the first place among the leading causes of disability. 80% of strokes are ischemic. 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, short-term and long-term effectiveness and the side effects of the treatment are planned to be analyzed.

Materials and methods: 44 patients were evaluated retrospectively from the hospital records who were assessed for ischemic stroke by physicians and thrombolytic therapy was given between April 2007 and March 2013 at KTU, Faculty of Medicine, Farabi Hospital. The patients found to be suitable for the treatment was applied within 3 hours of the onset of symptoms until the year 2012, after the indication for the drug was taken for the first 4,5 hours was applied within 4,5 hours to the treatment of intravenous alteplase 0.9 mg/kg (maximum 90 mg). The efficacy of the treatment, is evaluated with NIHSS and 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 (stroke severity), the presence of early infarct and the start of treatment period, the efficacy and safety of the treatment are also examined.

Findings: Total 44 patients (20 female and 24 male) received thrombolytic therapy, of whom mean age was 65.09 ± 13.82 . Of patients, hypertension in 31 (70.45 %), diabetes mellitus in 9 (20.45 %), hyperlipidemia in 15 (34.09 %), atrial fibrillation in 12 (27.27 %), use of ASA in 21 (47.33 %) and CT or MRI findings of early infarct in 12 (27.27 %) were found. Pre-treatment values of mean NIHSS and mRS was 10.64 ± 5.30 and 3.34 ± 1.18 consequently. Average of symptom-to-door time, door-to-needle time and symptom-to-needle time were 75.02 ± 38.13 , 68.84 ± 28.96 and 142.95 ± 39.74 minutes respectively. The number of the patients that have 2 points and below mRS scores was 12 (27.27 %). In

terms of short-term efficacy after treatment at 24. Hour who more than 4 points decrease at NIHSS values were observed in 21 patients (48 %). For long-term efficacy, 22 patients (50 %) mRS values were 2 and below (independently sustain of activities of daily living). 12 patients (27.27 %) died. 3. month efficacy of the treatment was 71.43 % on the patients that was treated in 90 minutes and was 45.94 % on patients that was treated after 90 minutes. This difference was not statistically significant. The effectiveness of the treatment in patients that have early infarct signs on neuroimaging was less at the 3. month (16.7 % versus 62.5 %, $p=0.018$). There was no relationship between age, gender, hypertention, diabetes mellitus, hyperlipidemi, atrial fibrillation, pre-treatment ASA use, treatment starting time and admission NIHSS values and, the patients that sustain daily living activities independently. It was found that 10 patients (22,73 %) had intracranial hemorrhage after the treatment and 3 of them (6.82 %) had an increase of 4 points and above NIHSS values with neurological deterioration (symptomatic hemorrhage). One patient with symptomatic hemorrhage was died. Intracranial hemorrhage was more at patients with atrial fibrillation (50 % versus 12.5 %, $p=0.015$). There was no relationship between intracranial hemorrhage and, age, gender, hypertention, diabetes mellitus, hyperlipidemi, pre-treatment ASA use, treatment starting time and admission NIHSS values of the patients. However, there was no intracranial hemorrhage in patients that was treated in 90 minutes.

Results: Our results suggest that trombolitic therapy is an efficient and reliable method in acute ischemic stroke. Patients with acute ischemic stroke symptoms should be evaluated without delay, intravenous trombolitic therapy should be applied in appropriate patients and should be closely monitored.

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

9. KAYNAKLAR

1. Ropper A., Samuels M. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed. (Çeviren: M. Emre). Güneş Tıp Kitapevleri, 2009, s.746-748
2. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke, 21: 637-676, 1990
3. Broadly WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J Bradley. Neurology in Clinical Practice. 5th ed. (Çeviren: E. Tan), Veri Medikal Yayıncılık, 2008, s.1165-1166
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 125 (1): e2-220, 2012
5. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, et al. on behalf of the European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. Stroke, 40 (5): 1557-63, 2009
6. Kumral E. ve ark. Santral Sinir Sistemi Damarsal Hatalıkları, Güneş Tıp Kitapevleri, 2011, s. 3-51
7. Akhan G, Kalkan E, Çırak Ş, Şahin B. The epidemiology of stroke in Isparta: 1990-1993. In Neurology and Public Health. Eds Kırbaş D, Leonardi M. Bitam Publications: 115-20, 1995
8. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989, Stroke, 27: 373-380, 1996
9. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in stroke incidence and mortality; the Framingham Study, Stroke, 23: 1551-1555, 1992
10. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. Türk çok merkezli stroke çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 6(2): 31-35, 2000
11. Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı, Editör Gazi Özdemir. 2004; s. 15-21

12. Kutluk K. İskemik inme, Başlarken. Nobel tıp kitabevleri, İzmir, 2004, s. 1-4
13. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*, 366: 1773-1783, 2005
14. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*, 2: 89-98, 2003
15. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet*, 337: 1521-1526, 1991
16. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ 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*, 24: 35-41, 1993
17. Goldstein M, Barnett HJM, Orgogozo JM, Sartorius N, Symon L, Vereshchagin NV: Stroke-1989: Recommendation of stroke prevention diagnosis and therapy. Report of WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. *Stroke*, 20: 1407-1431, 1989
18. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C: The natural history of lacunar infarction: The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 18: 545-551, 1987
19. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, 2005 s. 58-61
20. Kutluk K. Risk Faktörleri ve Primer Korunma. Ed. Kutluk K. İskemik inme, Nobel Tıp Kitabevleri, İzmir 2004, s. 37-48
21. Sacco RL: Risk Factors and Outcomes for Ischemic Stroke. *Neurology*, 45: 10-14, 1995
22. Thompson DW, Furlan AJ. Clinical Epidemiology of Stroke. *Neurologic Clinics*, 14: 309-315, 1996
23. Sacco RL, Boden- Albala B. Gan R, Chen X, kargman DE. Stroke incidence among white, black and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol*, 147: 259-268, 1998
24. Caplan LR. Strokes in Africans-Americans. *Stroke*, 22: 558-560, 1991
25. Giles WH, Kittner SJ, Hebel JR, Losonczy KG. Determinants of black-white differences in the risk of cerebral infarction: the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up study. *Arch Intern Med*, 155: 1319-1324, 1995.
26. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST, Manolescu A. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. *Nat. Genet*, 35: 131-138, 2003

27. Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat. Genet*, 36: 233-239, 2004
28. Tournier –Lasserve E, Joutel A, Chabriat H. Clinical phenotypes and genetic data in 15 unrelated families. *Neurology*, 45(suppl 4): A273, 1995
29. Toumilehto J, Bonita R, Steward A, et al. Hypertension, cigarette smoking and the decline in stroke incidence in eastern Finland. *Stroke*, 22: 7-11, 1991
30. Collins R, Peto R, Macmahon S, Herbert P, Fiebach N, Eberlein K. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 335: 827-838, 1990
31. Kannel WB, Wolf PA. Manifestations of Coronary Disease Predisposing to Stroke. The Framingham Study. *Stroke*, 250: 2942-2946, 1983
32. Ohira T, Shahar E, Chambless L.E, Rosamond W.D, Mosley T.H, Folsom A.R. Risk Factors for Ischemic Stroke Subtypes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 37;2493-2498. 2006
33. Blaw G, Lagay A, Smelt A, Westerdorp R. Stroke, statins and cholesterol: A metaanalysis of randomised, placebo-controlled, double blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke*, 28: 946-950, 1997
34. Kurt T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke*, 34: 2792-2795, 2003
35. Wolf P A. Prevention of stroke. *The Lancet*, 352: 1-30, 1998
36. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study(ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 273: 1421-1428, 1995
37. Sacco R, Elkind M, Boden-Albala B, Lin I, Kargmann D, Hause W. The Protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA*, 281: 53-60, 1999
38. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*, 34: 2475–2481, 2003
39. Ohene Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease; rates and risk factors. *Blood*, 91 :288-294, 1998
40. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, Brunner D, Behar S, Sela BA. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke*, 34: 632– 636, 2003

41. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*, 291: 565-575, 2004
42. Kumral E. Santral Sinir Sistemi Damarsal Hastalıkları, Güneş Tıp Kitapevleri kısım 3 patofizyoloji- s. 191-282
43. Siesjo BK. Mechanism of ischemic brain damage. *Crit Care Med*. 16: 954-963, 1988
44. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 2: 161-192. 1990
45. Jones T, Moawtz R, Corewell RM, et al. Threshold of focal cerebral ischemia to awake monkeys. *J Neurosurg*, 54; 773-782, 1981
46. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia: Part I- Pathophysiology. *J Neurosurg*, 77: 169-184, 1992
47. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*, 9:193-201, 1999
48. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia the ischemic penumbra. *Stroke*, 12: 726-730, 1981
49. Abe O, Aoki S, Shirouzu I, et al. MR imaging of ischemic penumbra, *Eur J Radiol*, 46: 67-78, 2003
50. Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG; et al. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke: *Stroke*, 36: 980-985, 2005
51. Muir KW, Buchan A, Kummer RV, et al. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*, 5: 755-768, 2006
52. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, et al. Ultra early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg*, 77: 360-368. 1992
53. Siesjo B.K. Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia hypercapnia and ischemia. *J Neuro Trans Suppl*, 14: 17-22, 1978
54. Michiels C. Physiological and pathological responses to hypoxia. *Am J Pathol*, 164: 1875-82, 2004
55. Leo EH, Moskowitz MA, Jacobs TP. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*, 36: 189-192, 2005

56. Öge E, Baykan B. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri. Nöroloji İkinci baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, 2011. s.235-296
57. Beauchamp NJ, Barker PB, Wang PY, Vanzijl PCM. Imaging of Cerebral Ischemia, *Radiology*, 212: 307-324, 1999
58. von Kummer R, Nolte PN, Schnittger H, Halpern EF, Ay H, He J, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. Detectability of cerebral hemisphere ischaemic infarcts by CT within 6 h of stroke. *Neuroradiology*, 38: 31–33, 1996
59. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, 274: 1017–1025, 1995
60. Bryan R, Levy L, Whitlow W, Killian J, Preziosi T, Rosario J: Diagnosis of Acute Cerebral Infarction: Comparison of CT and MR Imaging, *Am J Neuroradiology*, 12: 611-620, 1991
61. Ueda T, Maley JE, Yuh William TC, et al, Outcome of acute ischemic lesions evaluated by diffusion and perfusion MR imaging, *Am J Neuroradiol*, 20; 983-989, 1999
62. Yoshiura T, Wu O, Sorensen AG. Diffusion MR imaging, perfusion MR imaging, and spectroscopy. *Neuroimag Clin N Am*, 9: 439-453, 1999
63. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke*, 34: 2729–2735, 2003
64. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, Leary MC, Starkman S, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Liebeskind DS, Alger JR, Vinuela F. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke*, 33: 95–98, 2002
65. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 333: 1581–1587, 1995
66. Adams HP Jr, del Zippo G, Alberts Mj, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 38: 1655-1711, 2007

67. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 359: 1317–1329, 2008
68. Kayaalp O. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2012, 13. baskı, Pelikan Yayıncılık, s. 531, 535
69. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data. *AJNR*, 30: 649-661, 2009
70. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA*, 276: 961-966, 1996
71. The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic Stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group. *New Engl J Med*, 335:145-150, 1996
72. (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. *Lancet*, 346: 1509-1514, 1995
73. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al, for the RAPID II Investigators. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase and front-loaded, accelerated alteplase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 94: 891-8, 1996
74. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al, for the TIMI 10B Investigators. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Circulation* 98: 2805-14, 1998
75. Yepes M, Roussel BD, Ali C, et al. Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain; more than a thrombolytic. *Trends Neuroscience*, 32 (1): 48-55, 2009
76. Benchenane K, López-Atalaya JP, Fernández-Monreal M, et al. Equivocal roles of tissue-type plasminogen activator in stroke-induced injury. *Trends Neurosci*, 27 (3): 155-60, 2004
77. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, et al. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator: role of fibrin. *J Biol Chem*, 25; 257 (6):2912-9, 1982
78. Collen D. Molecular mechanisms of fibrinolysis and their application to fibrin-specific thrombolytic therapy. *J Cell Biochem*, 33 (2): 77-86, 1987
79. Nilsson T, Wallen P, Mellbring G. In vivo metabolism of human tissue-type plasminogen activator. *Scand J Haematol*, 33 (I): 49-53, 1984

80. Boehringer Ingelheim Limited. Actilyse (alteplase): Kısa ürün bilgisi Url: http://www.boehringerengelheim.com.tr/content/dam/internet/opu/tr_TR/documents/pdf/kub/Actilyse.50.mg.KUB.pdf
81. Dhillon S. Alteplase: a review of its use in the management of acute ischaemic stroke. *CNS Drugs*, 26(10): 899-926, 2012
82. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M , et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med*, 340(23): 1781–1787, 1999
83. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, et al, for the second European-Australasian Acute Stroke Study investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*, 352: 1245–1251, 1998
84. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS Study: a randomized controlled trial: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*, 282: 2019–2026, 1999
85. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et all. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*, 34: 1056-083, 2003
86. Ralph L Sacco, Ji Y Chong, Shyam Prabhakaran, et al. Experimental treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet*, 369: 331-341, 2007
87. Kalzan II, Hammer MD, Furlan AJ, et al. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke*, 34: 799-800, 2003
88. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, et al. Early Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community- based approach. *Stroke*, 2: 544-549, 1998
89. Graham G. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practise: a meta-analysis of safety data. *Stroke*, 34: 2847-850, 2003
90. Alberts GW, Bates VE, Clark WM, Et al Intravenous tissue- type plasminogen activator fro the treatment of acute stroke: te Standard Teatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*, 283: 1145-150, 2000
91. Derex L, Hermier M, Adeleine P, et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76: 70-75, 2005

92. Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*, 55: 1649-1655, 2000
93. Wardlaw J, Berge E, del Zoppo G, and Yamaguchi T. Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 35: 2914-2915, 2004
94. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr; American Heart Association Stroke Council. 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*, 40(8): 2945-8, 2009
95. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*, 369(9558): 275-282, 2007
96. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*, 25(5): 457-507, 2008
97. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al.; SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*, 372: 1303–1309, 2008
98. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. ESO Guidelines for Management of Ischaemic Stroke Update 2009 URL: <http://www.esostroke.org/recommendations.php>
99. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology*, 2001;56: 1015–1020, 2001
100. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, et al. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation*, 103: 2897–902, 2001
101. Alexandrov AV, Demchuk A, Felberg R, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke*, 31: 610–614, 2000
102. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*, 59: 862–867, 2002
103. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*, 38: 2275-2278, 2007
104. Dick AP, Straka J., IV tPA for acute ischemic stroke: results of the first 101 patients in a community practice. *Neurologist*, 11(5): 305-308, 2005

105. Merino JG, Silver B, Wong E, et al. Extending tissue plasminogen activator use to community and rural stroke patients. Southwestern Ontario Stroke Program. *Stroke*, 13: 141-146, 2002
106. Grotta JC, Burgin WS, El-Mitvalli A, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol*, 58: 2009-2013, 2001
107. Butcher KS, Lee SB, Parsons MW, et al. Differential prognosis of isolated cortical swelling and hypoattenuation on CT in acute stroke. *Stroke*, 38(3): 941-7, 2007
108. Nakano S, Iseda T, Kawano H, Yoneyama T, Ikeda T, Wakisaka S. Correlation of early CT signs in the deep middle cerebral artery territories with angiographically confirmed site of arterial occlusion. *Am J Neuroradiol*, 22: 654 – 659, 2001
109. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al for the ASPECTS study group. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome in hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*, 355: 1670 – 4, 2000
110. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M; PROACT Investigators. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke: PROACT Investigators. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *Stroke*, 29: 4–11, 1998
111. Ringer AJ, Qureshi AI, Fessler RD, Guterman LR, Hopkins LN. Angioplasty of intracranial occlusion resistant to thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery*, 48: 1282–1290, 2001
112. Veznedaroğlu E, Levy E. Endovascular management of acute symptomatic intracranial arterial occlusion. *Neurosurgery*, 59: S3-242-250, 2006
113. Gandhi CD, Christiano LD, Prestigiacomo CJ. Endovascular management of acute ischemic stroke. *Neurosurg Focus*, 26 (3): E2, 2009
114. Kayacı S, Gürkaş E, Bilen Ş, ve ark. Akut İskemik İnmede Son Yaklaşımlar. *Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases*, 17:2, 49-54, 2011
115. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*, 282: 2003– 2011, 1999
116. The Interventional Management of Stroke Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke. *Stroke*, 35: 904–911, 2004
117. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study: The IMS II Trial Investigators. *Stroke*, 38: 2127–2135, 2007

118. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, et al. for IMS III Investigators: Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. *International Journal of Stroke*, 3: 130-137, 2008
119. Song JK, Cacayorin ED, Campbell MS, Fisher S, Malkoff MD., Alexandrov AV, Grotta JC. Intracranial balloon angioplasty of acute terminal internal carotid artery occlusion. *Am J Neuroradiol*, 23:1308–1312, 2002
120. Smith WS, Gene Sung G, Starkman S, et al. Marks MP for the MERCI Trial Investigators. *Stroke*, 36: 1432-1440, 2005
121. Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *Am J Neuroradiol*. 16 :1977–1986, 1995
122. Bose A, Henkes H, Alfke K, et al. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR*, 29: 1409–1413, 2008
123. Bellon RJ, Putman CM, Budzik RF, et al. Rheolytic thrombectomy of the occluded internal carotid artery in the setting of acute ischemic stroke. *AJNR*, 22: 526-530, 2001
124. Berlis A, Lutsep H, Barnwell S, et al. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photo-acoustic recanalization. *Stroke*, 35: 1112-1116, 2004
125. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, et al. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II Trial. *AJNR*, 29: 582-587, 2008
126. Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, et al. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intraarterial thrombolysis. *Stroke*, 33: 2872–2876, 2002
127. Campbell MS, Grotta JC, Gomez CR et al. Perfusion augmentation in stroke using controlled aortic obstruction: pilot study results. 29th International Stroke Conference, San Diego- USA. *Stroke*, 35: 291, 2004
128. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale: extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke*, 28: 307–310, 1997
129. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics–2007 update: a report from the AmericanHeart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 115: 69-172, 2007
130. Kutluk K. Akut iskemik inmedete trombolitik tedavi: Sorumluluğumuzun farkında mıyız?, *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi*, 15: 2, 35-39, 2009
131. Wardlaw JM, Murray V, Sandercock PAG. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update of the Cochrane thrombolysis meta-analysis. *Int J Stroke*, 3: 50, 2008

132. Wardlaw J, Mielke O: Early signs of brain infarction at CT: Observer reliability and outcome after thrombolytic treatment – systematic review. *Radiology*, 235: 444-453, 2005
133. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA*, 286: 2830-2838, 2001
134. Wardlaw JM, Linley RI, Lewis S. Thrombolysis for acute ischemic stroke: still a treatment for the few by the few. *West J Med*, 176: 198-199, 2002
135. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77: 826-829, 2006
136. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J. Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77:375-377, 2006
137. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, et al. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78: 690-693, 2007

10. 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/damarlarından 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 damarlarındaki 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 takdirde 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 anlıyorum 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 alınabileceği, 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, salah 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 Tanığı: _____
 Adres: _____ Adres: _____
 Telefon No: _____ Telefon No: _____
 Tarih: _____ Tarih: _____
 İmza: _____ İmza: _____

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