



**T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İSKEMİK STROKLU HASTALARDA İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK
TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI VE PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

**Dr. Ümit EREN
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2010**

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK STROKLU HASTALARDA INTRAVENÖZ TROMBOLİTİK
TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI VE PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Ümit EREN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ

SİVAS
2010

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ OLARAK kabul edilmiştir.

İmza

BAŞKAN: Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ

ÜYE: Prof. Dr.Ertuğrul Bolayır

ÜYE: Yrd.Doç. Dr.Hatice BALABAN

Bu tez,.....tarih ve.....sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

.../.../2010

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıpta uzmanlık yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

TEŞEKKÜR

İhtisasa başladığım ilk günden tezimin son aşamasına kadar bilgi, görgü ve deneyimleri ile kişisel ve mesleki gelişimime büyük katkıda bulunan ve hiçbir zaman destek ve imkanlarını esirgemeyen bundan sonraki yaşantım boyunca da doktorluğunu ve insanlığını daima örnek alacağım Anabilim Dalı başkanımız ve danışman hocam Sayın Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ' a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca desteğini benden esirgemeyen Sayın Prof.Dr.Kamil Topalkara'ya , kısa süre çalışma fırsatı bulduğum Sayın Prof.Dr.Aytekin Akyüz 'e anabilim dalımızın değerli öğretim üyelerinden Doç.Dr.Ertuğrul Bolayır'a çalışmaktan büyük keyif aldığım Sayın Yrd.Doç.Dr.Özlem Kayım Yıldız'a ve Sayın Yrd.Doç.Dr.Hatice Balaban'a uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca, hasta grubunun toplanması sırasındaki yardımlarından dolayı anabilim dalımızda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma, çalışma verilerinin istatistiği konusundaki yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR' a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca ve bu çalışmam sırasında da beni sürekli manevi açıdan destekleyen eşim Faruk Eren 'e teşekkür ederim

VE hayatımda olduğu için oğlum Kerem Eren'e sonsuz teşekkür ederim...

Dr.Ümit Eren
SİVAS-2010

İSKEMİK STROKLU HASTALARDA tPA TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Ümit EREN

Tıpta Uzmanlık Tezi

Sivas 2010

ÖZET

Akut iskemik inme tedavisi için onaylanmış olan tek tedavi modalitesi intravenöz trombolizdir. Randomize kontrollü çalışmaların dahil edilme ve dışlama kriterleri titizlikle uygulandığında bu çalışmalarda elde edilene benzer sonuçların rutinde de elde edilebileceği klinik hasta serileri ile ortaya konulmuştur. Ülkemizde biz bu tedaviyi uygulayan merkezlerden biri olarak verimizi analizi edip sunmayı hedefledik.

Bu analiz kapsamında Nisan 2005 ile Aralık 2009 arasında tedavi edilmiş olan toplam 43 hasta analiz edilmiştir. Bu hastalardan 2006 yılı başından itibaren tedavi edilenler prospektif olarak dosyalanmaktaydı. 2005 Nisan'dan 2006 yılına kadar tedavi edilen hastalar, tıbbi dosyaların retrospektif taraması ile tespit edildi. Bu hastalarda hastane içi mortalite, taburcu olurken fonksiyonel durum ve prosedürel komplikasyonlar incelenmiş, bunların belirleyicileri araştırılmış ve mevcut literatür ışığında tartışılmıştır.

İntravenöz trombolitik tedavi alan 43 hastadan 8'i hastanede kalış sürecinde, 9'u ise eve taburcu olduktan sonra ölmüştür. Hastanede yatış süresince 2 hasta intraserebral kanama komplikasyonu sonucu kaybedilmiş, 3 hasta inme semptomlarında düzelme olduğu halde aspirasyon pnömonisi nedeniyle kaybedilmiştir. 3 hasta infarktın herniasyona gitmesi nedeniyle kaybedilmiştir. 9 hasta ise taburcu olduktan sonra 3 ay içinde evde kaybedilmiştir.

Hastaların %56'sının modifiye Rankin skoru taburculuk esnasında 1 veya daha azdır. Hastane içi mortalitenin tek bağımsız belirleyicisinin başvuru anındaki inme klinik ağırlığı National Institutes of Health (NIHSS) olduğu tespit edilmiştir. Kötü prognozun iki bağımsız göstergesi inmenin klinik şiddeti (NIHSS) dir.

Sonuç olarak hastanemizde trombolitik tedavi ile literatüre eşdeğer bir başarı oranı elde edilmiş ve kontrol grubuna göre inme şiddeti daha ağır bir hasta grubuna uygulanmasına rağmen uzun dönemde prognoza etkisi olumlu yöndedir.

Anahtar kelimeler: Akut iskemik inme, trombolitik tedavi, doku plazminojen aktivatörü, penumbra, tedavi penceresi.

THE LONG-TERM RESULTS IN PATIENTS WITH ACUTE İSCHEMIC
STROKE

DR.ÜMİT EREN

SİVAS 2010

ABSTRACT

Intravenous thrombolysis is the only approved treatment modality in the patients with acute ischemic stroke. Several hospital based registries have demonstrated that the beneficial effect of this treatment which observed in the randomised controled trials is attainable when the inclusion/exclusion criteria used in these trials are applied meticulously. Because no such data are available, or published, from Turkish hospitals so far, we tried to analyse and share our experience.

We analyzed total 43 patients treated between April 2005 and December 2009. These patients files were prospectively gathered since 2006 January. The remaining cases were identified retrospectively review of the medical files. In-hospital mortality, functional status at the time of discharge and procedural complications, and their local or institutional indicators, were determined, and discussed in the light of the available literature data.

Eight of 43 patients died during hospital.,9 of 43 patients died after discharged. 2 patients died due to intracerebral hemorrhage complication, 3 patients died because of aspiration pneumonia and 3 the remaining patients died because of progressive edema and herniation.

Of total, 56% patients were discharged in good functional status (mRS 0-1 or 2). The only independent, determiner of in-hospital mortality was clinical severity of ischemic stroke assesed by National Instutes of Health (NIHSS). NIHSS at admission were the two independent predictor of worse prognosis.

In conclusion, although thrombolytic treatment was applied in quite more severer patients compared to those in randomized trials, it showed reasonably comparable results.

Key Words: Acute ischemic stroke, tissue plasminogen activator, thrombolytic therapy, penumbra, thrombolytic time windows.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
THE LONG-TERM RESULTS IN PATIENTS WITH ACUTE İSCHEMIC STROKE	iv
DR.ÜMİT EREN	iv
SİVAS 2010	iv
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
GENEL BİLGİLER	1
1. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR	1
1.1. Tanım ve epidemiyoloji	1
1.2. Risk Faktörleri.....	2
1.2.1. Değişirilemez Risk Faktörleri	2
1.2.2 Değişirilebilir Risk Faktörleri	3
2. TROMBOLİTİK TEDAVİ PERSPEKTİFİ AÇISINDAN İNME PATOFİZYOLOJİSİ.....	9
2.1. İskemide Hücre Ölümünün Mekanizması.....	10
2.2. Penumbra Görüntüleme Yöntemleri Ve Akut İnmede Manyetik Rezonans İncelemenin Önemi	11
2.3. Doku Plasminojen Aktivatörleri ile İlgili Genel Bilgiler	18
2.4. Beyin fizyolojisi İçinde tPA /plasminogen Sisteminin Yeri	19
2.5. Rekombinant Doku Plasminojen Aktivatörü (Alteplase [Activase®]) Farmakolojik ve Diğer Bazı Özellikleri.....	20
2.6. Alteplazın Türkiye'de Onay Almış Olan Önerilen Kullanım Şekil Ve Dozları	24

3. AKUT İNMELİ HASTAYA YAKLAŞIM	24
4. AKUT İSKEMİK İNME SPESİFİK TEDAVİSİ	26
5. İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ İLE İLGİLİ SORUNLAR.....	26
5.1. Sistemik t-PA ile Rekanalizasyon Ve Reperfüzyon Oranları	26
5.2. Trombolitik Tedavi	28
5.3. Trombolitik Tedavi Öncesi Nöroradyolojik İnceleme.....	29
6. AKUT İSKEMİK İNMEDE INTRA-VENOZ TROMBOLİTİK UYGULAMA KURALLARI.....	30
6.1. İntra-Arterial Trombolitik Tedavi	35
6.2. İntravenöz ve İntra-Arteriyel Tromboliz Kombinasyonu	37
7. AMAÇ.....	37
8. GEREÇ VE YÖNTEM:	38
9.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	39
9. SONUÇLAR	40
10. TARTIŞMA	45
KAYNAKLAR	53

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1: Penumbra Görüntüleme Yöntemleri (28).....	13
Tedavi Protokolü.....	30
Tablo-2: NIH İnme Skoru.....	32
Tablo-3: Modifiye Rankin Skoru.....	33
Tablo-4: İnme sınıflamasında kullanılan yöntem (Modifiye TOAST SİNİFLAMASI).....	33
Tablo-5: IA t-PA uygulama kriterleri	36
Tablo 6: Her İki Gruptaki Bireylerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımlarının Karşılaştırılması	40
Tablo 7: Her İki Gruptaki Bireylerin Cinslere Göre Dağılımının Karşılaştırılması	41
Tablo8:Her İki Gruptaki Bireylerin Lezyon Olan Bölgelerin Karşılaştırılması	41
Tablo 9:Her iki grupta modifiye rankin skorlarına göre bağımsız fonksiyonel kapasitelerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 10:Her iki gruptaki kanama oranlarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 11:Her iki gruptaki ölüm oranlarının karşılaştırılması	42
Tablo-12 Gruplar arası NIHSS skorlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo-13Trombolitik tedavi alan hastaların NIHSS skorlarının değişik zamanlarda karşılaştırılması.....	43
Tablo-14 Trombolitik tedavi almayan hastaların NIHSS skorlarının değişik zamanlarda karşılaştırılması.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: A: Penumbradaki fizyopatolojik olaylar; B: Manyetik rezonans tabanlı penumbra modeli.....	16
--	----

SİMGELER VE KISALTMALAR

GIA	Geçici İskemik atak
AF	Atrial Fibrilasyon
DM	Diabetes mellitus
PFO	Patent Foramen Ovale
tPA	Doku Plasminojen Aktivatörü
c-TEE	Kontrast Transözefagial Ekokardiografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	Beyin Tomografisi
TCD	Transkranyal Doppler ultrasonograf
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
PWI	Perfusion Weighted imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
MTT	Mean Transit Time (ortalama geçiş zamanı)
ADC	Apparent diffusion coefficient
IV	İntravenöz
IA	İntraarterial
IAT	İntraarterial tromboliz
IVT	İntravenöz tromboliz
PAI-1	Plasminogen aktivatör inhibitörü-1
MI	Miyokard Enfarktüsü
CBF	Cerebral blood flow
TTP	Time to peak
MCA	Orta serebral arter
ICA	internal Karotid Arter
LRP	Low density lipoprotein receptor - related protein
ASA	Asetil salisilik asit
NSAID	Non-steroid antiinflamatuar
SIH	Semptomatik intraserebral hemoraji
ACE	Angiotensin converting enzim
aPTT	Aktive parsiel tromboplastin zamanı
KB	Kan Basıncı
KIBAS	Kafa İçi Basınç artışı sendromu
HI	Hemorajik Enfart
PH	Parankimal Hemoraji
RCT	Randomize Controlled Trial
SIKH	Semptomatik Intrakranial Hemoraji
RO	Reklüzyon
MMP	Matriks Metaloproteainaz
KBB	Kan Beyin Bariyeri
EID	Erken İskemik Değişiklik
PAF	Platelet aktive faktör
TNF-a	Tümör Nekrosis Faktör-a

GENEL BİLGİLER

1. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

1.1. Tanım ve epidemiyoloji

İnme batı ülkelerinde kardiyak hastalıklar ve kanserlerden sonra ölüm nedenleri arasında üçüncü, ve erişkin dönemdeki sakatlıkların en sık ikinci nedenidir. 1999'da yeryüzünde 5,5 milyon insan inmeye bağlı nedenlerden ölmüştür. Bu yaklaşık olarak tüm ölümler arasında %10'luk bir orana karşılık gelmektedir (1). ABD'de her yıl yaklaşık 700.000 yeni inme vakası eklenmektedir. Bu oran artan yaşlı nüfusla birlikte artma eğilimindedir. Ve Amerika Bileşik Devletlerine bu hastaların yıllık maliyeti 30 milyon dolardır (2). Uzun dönem izlemde, inme geçiren hastaların %15'i kişisel hijyeni için başkasına bağımlıyken, %30'u günlük yaşam aktivitelerinde birinin yardımına ihtiyaç duymakta ve %60 kadarı da sosyal aktivitelerde kısıtlılık yaşamaktadır (2). Son yıllarda başta hipertansiyon (HT) olmak üzere düzeltilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması, görüntüleme yöntemleri ile erken dönemde doğru tanı konulması, inme üniterlerinin sayısının artması ve yeni tedavi olanaklarının kullanımı sayesinde serebrovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranlarında azalma olduğu bildirilmektedir (3, 4).

İnmede temel özellik nörolojik bulguların ani başlamasıdır. İnme nedeniyle ölümlerin coğrafi dağılımı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, 40-69 yaş arası; erkeklerde SVH'dan ölüm oranı 40-250/100.000 ve kadınlarda 20-160/100.000 dir. Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da bu oranlar artmaktadır. Irklar arasında da farklılıklar vardır. Örneğin, Amerikalı zencilerde beyazlara göre SVH'dan ölüm oranı her iki cinsiyette de 2.5 kat fazladır. Tüm ülkelerde en sık görülen gerçek, yaş ve erkek cinsiyetiyle ölüm riskinin artmasıdır (5,6). Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1.7-3.6/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş üzerinde 13.5-179/1000'dir. Erkeklerde 55-64 yaş arası inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat daha fazla iken ileri yaşlarda bu fark azalmaktadır (7). 45 yaşından önce inme insidansını tahmin etmek zordur. Çünkü tüm inmelerin %3-5'ini oluşturmaktadır. Nencini ve arkadaşları 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100.000 olarak bildirmişlerdir (8). Kış aylarında inmenin

arttığı görülmektedir (9). İnme prevelansı ise inme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlı olup bu oran yaşla birlikte artmaktadır. Batı ülkelerinde inme prevelansı 8/1000, Japonya'da 20/1000 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise sağlıklı veriler yoktur (10). Son 10 yılda yapılan çalışmalarda batı ülkelerinde inmeye bağlı ölüm oranının azaldığı ifade edilmektedir. İnmeye bağlı ölümlerin azalması ortalama yaşam sürelerinin uzamasına ve inme insidansının azalmasına bağlanmaktadır (11). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inme sonrası yaşam oranının da yükseldiğini göstermektedir. İskemik inmelere oranla intraserebral kanamalar sonrasında yaşam oranı daha yüksektir. Bu nedenle iskemik inmelerde, önce risk faktörlerinin belirlenmesine ve inmeden korunmaya yönelik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (11).

1.2. Risk Faktörleri

Bireysel ya da çevresel bazı özellik ve koşullar, iskemik inme riskini artırır. Risk faktörleri farklı yollarla inme oluşumunu hazırlayabilir. Bu nedenle, birden fazla risk faktörü olan kişilerde inme riski daha yüksektir. İleri yaş ya da genetik yatkınlık gibi önlenemez durumlar bir yana bırakılırsa, bu risklerin tanınması, inme için öneminin belirlenmesi ve giderilmesi, akut inme sonucu gelişen beyin hasarını minimale indirme girişimlerinden doğal olarak daha kolay ve etkilidir (12).

Risk faktörleri değiştirilemez, değiştirilebilir ve yeni (potansiyel) risk faktörleri olmak üzere üç gruba ayrılır.

1.2.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

Yaş: Elli beş yaştan sonra inme riski, her 10 yılda iki kat artar.

Cinsiyet: Erkeklerde daha fazla görülür. Erkeklerde insidans 174/100.000; kadınlarda 122/100.000'dir.

İrk: Siyah ırkta inme insidansı daha yüksektir (%38). Populasyonda hipertansiyon, obezite ve diyabetin fazla olması, bu durumdan sorumlu tutulmuştur.

Genetik: Klinik gözlem ve hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler, genetik yapı ve inme arasındaki bağlantıyı henüz tam aydınlatacak ve tedaviye ışık tutacak düzeyde değildir. Benzer riskli koşullara sahip bir topluluk üyelerinin ancak

bazılarında hastalığın ortaya çıkması ya da aynı hastalıktaki kişilerin tedaviye verdikleri yanıtların çok değişik olması, genetik özellik farkları nedeniyle olabilir (12). İskemik inme alt tiplerinin genetik komponentlerini araştıran bir çalışmaya göre aile öyküsü; büyük damar ateroskleroza ve küçük damar hastalığı için anlamlı bir risk faktörüdür. Kardiyoembolik ve nedeni belirlenemeyen inme gruplarında böyle bir korelasyon gözlenmemiştir (13).

Birinci derecede akrabalarda inme öyküsü olanlarda inme riskinin arttığı belirtilmektedir. Genetik hastalıklar arasında Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Rendu-Osler-Weber hastalığı gibi nonaterosklerotik vaskülopatiler, herediter kardiomyopatiler, familyal atrial miksoma, MELAS (mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri epizod), Fabry hastalığı, Homosistinüri inme ile ilişkilidir (14).

1.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Diabetes Mellitus: İskemik inme riskini erkeklerde 1.8, kadınlarda ise 2.2 kez artırır. Diabetik hastalarda makrovasküler hastalıklar başlıca ölüm nedenidir. Diabete sekonder inme nedenleri arasında serebral ateroskleroz, kardiyak embolizm veya reolojik anomaliler sayılabilir. Hipertansiyon ve hiperlipideminin eşlik etmesi inme riskini artırır. (14,15). Sıkı glisemi kontrolü ile inme insidansının azalması mümkün olmakla birlikte henüz kanıtlanmış değildir (16).

Hipertansiyon: İnmenin her tipinde en önemli risk faktörüdür (10). Hipertansiyon (>160/95) kronik olduğunda ateroskleroza hızlandırır ve böylece büyük arter tıkanma veya embolizmini kolaylaştırır. Doğrudan obstrüktif ateroskleroza neden olarak laküner infarkta yol açar. Spontan intraserebral kanamanın major nedeni olan arteriolar mikroanevrizmalar doğurur. Hipertansiyon aynı zamanda idiyopatik atriyal fibrilasyon için de risk faktörüdür. Sistolik hipertansiyonun tedavisi karotis arter stenozunun ilerlemesini yavaşlatır. Tüm inme tiplerinde, kan basıncı yüksekliğinin düşürülmesi, riskin azaltılması için gereklidir (6, 14, 15).

Kardiyak hastalıklar: Kalp hastalıkları inme için tedavi edilebilir önemli bir risk faktörüdür. Akut miyokard infarktüsü, özellikle ilk günler veya takip eden

haftalarda, intrakardiyak mural trombüs nedeniyle serebral emboliye sebep olabilir. Atriyal fibrilasyonun, romatizmal kalp hastalığı ve mitral stenoz ile birlikte inme için önemli birer predispozan faktör oldukları bilinmektedir (17)

Geçici iskemik atak (GİA): GİA santral sinir sistemi fonksiyonlarında lokalize veya genel bozukluğa yol açan klinik bulguların 24 saatten kısa süren iskemik epizodlardır (18, 19). GİA sonrası inme görülme riski en çok ilk ay içinde olmak üzere %15-20'dir. Bu oranda sigara, hipertansiyon, kalp hastalığı gibi diğer risk faktörlerinin de rolü vardır. Erken değerlendirilip inmenin gelişmesi veya tekrarlamasını önlemek için uygun girişimler gerektirir. Sık ataklar yüksek inme riski taşır. Tedavi edilmediği takdirde hastaların üçte birinde inme gelişeceği göz önüne alınırsa uygun inceleme ve tedavinin yararı belirginleşmektedir (5, 20).

Asemptomatik karotis stenozu: Toplumda 65 yaş üzerindeki kişilerin %4-5'inde %50 oranında stenoz saptanmıştır. Bu hastalarda inme riski %1-2 olup, inme riski stenozun derecesiyle artmaktadır. Stenozu %75'in altında olan hastalarda inme riski %1,3 olup, %75'in üzerindeki stenozlarda yıllık geçici iskemik atak ve inme riski %10. 5 oranındadır. Karotis arter hastalığı patofizyolojisinde plak oluşumu önemli bir faktördür. Ülsere, ekolüsen, heterojen plaklar arteriyel emboli için yüksek risk taşırlar. Karotis üfürümü olan bireylerde ise inme insidansı yaklaşık %1-2'dir (7,14).

Kan lipidleri: Total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin yüksek oluşu ateroskleroz ile ilişkilidir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin düşük oluşunun koroner kalp hastalıkları ile ilişkisi olduğu bilinmesine rağmen SVH ile ilişkisi belirgin değildir. Bazı çalışmalarda iskemik inme sonrası ölümler ile serum kolesterol düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmış olmasına rağmen bu ilişki kesinlik kazanmamıştır. Serum lipid düzeyini azaltıcı ajanların kullanılması ile aterosklerotik plak gelişiminin yavaşlatılacağı ve plak oluşumunda gerileme olacağı düşünülmektedir (7, 14, 15). Serum lipoprotein(a) seviyesinin yüksekliğinin de riski artırdığı düşünülmektedir. Lipoprotein (a) düzeyleri sıkı genetik kontrol altında olup çevresel faktörlerden çok az etkilenirler. 25'den fazla farklı izoformu tanımlanmıştır. İzoformların boyutu, plazma lipoprotein(a) değerleri ile ters orantılıdır. Yaş, cinsiyet, kilo ve diyet gibi dış

faktörlerden çok daha az etkilenir. Yalnız menapozla birlikte serum seviyesi %10-30 civarında artar (21).

Hemostatik faktörler: Hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu ve kan viskozitesinin artması iskemik inmenin risk faktörlerindedir. Plazma fibrinojen yüksekliği iskemik inmede bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek fibrinojen düzeyi aterogenez gelişimini yansıtabilir. Fibrinojen düzeyi obezite, sigara, hipertansiyon, diyabet, hematokrit seviyeleri ile ilişkilidir. Antifosfolipid antikorlarının varlığı, 50 yaş altındaki kişilerde tromboz, geçici iskemik atak ve inme riskinin artmış olduğunu gösterir. Plazma homosistein düzeyinin yüksekliği inme ve trombotik olayların gelişme riskinin artması ile ilişkilidir. Genetik faktörler ve nutrisyonel faktörler homosistein düzeylerinin en önemli belirleyicileri olup metabolizmasında rol oynayan metilen tetrahidrofolat redüktaz geninin nokta mutasyonu ile enzim aktivitesi düşmekte ve plazma homosistein düzeyleri artmaktadır. Serum folat düzeyinin düşük oluşu inme için tek başına risk faktörü olabildiği gibi plazma homosistein düzeyi ile de ilişkili olabilir (21).

Faktör V Leiden mutasyonu, protrombotik risk faktörü olanlarda derin ven trombozu ile ilişkilidir. Von Willebrand faktör yüksekliği de miyokard infarktüsü ve iskemik inme için risk faktörüdür. Protein C ve S, antitrombin III bozuklukları, Lupus antikoagülan antifosfolipid antikor varlığı, orak hücreli anemi diğer risk faktörlerindedir (7, 14, 15).

Sigara: Özellikle iskemik olmak üzere tüm inmeler için bir risk faktörüdür. Sigara içmenin kan fibrinojen düzeyini yükselttiği, trombosit agregasyonunu, hematokrit ve kan viskozitesini arttırdığı gösterilmiştir. Sigara içmeyi bırakmakla bir risk faktörü de ortadan kalkar (16).

Alkol: Kronik kullanımı tüm inmeler için risk faktörüdür. Aşırı alkol alımı kan basıncını, trigliserid düzeylerini, paroksizmal atrial fibrilasyonu ve kardiomyopatiyi artırır (16).

Obezite: Özellikle santral obezite genel obesiteye göre aterojenik hastalıklar açısından daha önemlidir. Tüm yaş gruplarında her iki cinste kardiovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve diyabet mellitus için risk faktörüdür ve bu şekilde inme

için sekonder olarak risk faktörü olabilir. Sebze, meyve ve liflerden zengin; yağ, özellikle de doymuş yağlardan fakir bir diyet tavsiye edilmektedir (16).

Düşük fizik aktivite: Tek başına ateroskleroz için risk faktörü olabildiği gibi obesiteye yol açarakta etkili olabilir (14,15). Orta derecede fizik aktivite kan basıncının azalması, kilo verilmesi, HDL kolesterolde artış, LDL kolesterolde azalma, insülin duyarlığında artış, glikoz toleransında düzelme, trombosit aggregabilitesinde azalma ve sigaranın bırakılmasını kolaylaştırma gibi olumlu etkilere sahiptir (16).

Oral kontraseptif kullanımı: Oral kontraseptif kullanan kişilerde, genellikle 35 yaş üzeri, hipertansiyonu olan, sigara içenlerde inme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek doz östrojen içerenlerde risk daha belirgin iken, düşük doz östrojen ve progesteron içeren ilaçların kullanımı ile serebral infarkt riski azalmaktadır (16).

Migren: Migren ve migrene bağlı inme tanılarının kriterleri çok iyi tanımlanmadığı ve araştırmaların çoğu retrospektif olduğu için, migren-inme ilişkisi hakkında belirsizlik vardır. İnme hastalarının yaklaşık %10'unda migren anamnezi bulunmaktadır. Migren ataklarının kesin olarak belirlenmesi, migren atağı ile uzamış veya kalıcı nörolojik defisit zaman ilişkisinin olması, diğer vasküler hastalık ve predispozan faktörlerin olmadığı gösterilmesi gerekmektedir (20).

Enfeksiyonlar: Tüberküloz, malarya, sifiliz, leptospiroz, helmintik enfeksiyonlar, iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle son bir hafta içinde geçirilmiş bakteriyel enfeksiyonlar tüm yaş gruplarında inme için risk faktörü olabilir.

Hiperürisemi: Sıklıkla asemptomatik olup bu kişilerde ekstrakraniyal boyun damarlarında stenoz predispozisyonu vardır. Hipotiroidi de muhtemel risk faktörü olup ateroskleroza eşlik edebilir (14,15).

Dünya sağlık örgütünün tanımına göre inme "vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, fokal yada global serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesiyle karakterize klinik bir sendromdur". Semptomlar 24 saatten uzun sürer ve ölümle sonuçlanabilir. İnme hemorajik yada iskemik olabilir.

1.3. Klinik Yaklaşım Ve Sınıflama

İnmeli bir olguda ilk sorulacak soru bunun iskemik mi yoksa hemorajik mi olduğudur. Bu ayırım yapıldıktan sonra inme alt tipleri belirlenmelidir (22).

Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra, ikincil koruma açısından çok önemlidir. Buna karşılık, klinik ve nöroradyolojik bulguların bazı iskemik inme alt gruplarında benzerlikler göstermesi nedeniyle, etyolojik sınıflandırma oldukça güçtür (23).

İskemik inmeler etyolojilerine göre;

1. Büyük damar steno-okluzif lezyonlara bağlı olanlar
2. Lakünler
3. Embolik
4. Diğer nedenler

Tüm iskemik inmelerin dörtte bir ila üçte birinin kardioembolik orjinli olduğu düşünülmektedir.(24) Emboliler genellikle MCA ve dallarında tıkanıklığa neden olur fakat karotid artere yada posterior sirkulasyona da gidebilir. Posterior sistem enfarktları daha nadir görülmesine rağmen baziller arter okluzyonu genellikle mortal seyredir. Bu nedenle posterior sistem endovasküler tedavi yaklaşımları ayrıca önemlidir (25). Kardiyojenik embolilerde sıklıkla sistemik antikoagulan tedavi tercih edilirken, diğer inme mekanizmalarına bağlı inmelerde (proksimal kaynaklı venöz 'paradoks emboli', mural emboli, aterosklerotik emboli) antiagregan tedavi yeterli görülmektedir. Bu nedenle emboli odağının belirlenmesi tedavi yönetimi açısından gerekli görülmektedir. Kalbin ultrasonografik yöntemlerle incelenmesi ,damar görüntüleme tetkikleri rutin olarak yapılmalıdır (26).

Rutin klinik uygulamada inme hastalarında ensık başvuru olan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesidir. BT kısa sürede iki önemli bilgi sağlar:

1.İntrakranial kanama var mı?

2.Erken infarkt bulguları var mı? Varsa uzanımı nedir?

Trombolitik tedavi olasılığında her iki bilgide önemlidir (27).

Akut serebral infarkta BT bulguları yavaş yavaş ortaya çıkmakta olup infarkt sonrası ilk birkaç saatte olguların %60' ında patoloji izlenmemektedir (28). Major arterlerde asimetrik hiperdensite BT deki en erken bulgulardan biridir ve arterin emboli veya trombüsle tıkanması sonucu oluşur.Bu bulgu subarachnoid mesafede daha uzun bir seyir gösteren orta serebral arter(OSA) ve baziler arter için tanımlanmıştır.Sıklıkla hiperdens serebral arter görünümü pıhtının lizisi ve damarın rekanalizasyonu sonucu 1 hafta içinde kaybolur,hiperdens OSA işareti OSA infarktlarının %33-50 sinde saptanabilmektedir.Bu bulgunun görüldüğü hastalarda klinik seyrinin daha kötü olması nedeniyle erken dönemde parankimal iskemik değişiklikler belirlenmediği dönemde görülürse intraarteriyal trombolitik tedavi gibi daha agresif bir tedavi önerilmektedir (27).

MRG(Manyetik Rezonans Görüntüleme) beyin su içeriğindeki değişikliklere daha duyarlı olduğu için akut infarktların saptanmasında BT ye göre daha üstündür.(29)Konvansiyonel MRG ile ilk 24 saat içindeki infarktların %80 i saptanabilir.(30)

Difüzyon ağırlıklı MRG'nin en önemli ve en sık kullanım alanı iskemik inme görüntülemidir. İskemi başlangıcından 2 saat sonra duyarlılığın %100'e yakın olduğu bildirilmektedir. İnsan çalışmalarında difüzyon ağırlıklı MRG, duyarlılık ve özgüllüğü %100'e yakın olan ve invaziv işlem gerektirmeyen bir teknik olarak tanımlanmaktadır (31).

Bu tetkiklerin asıl yapılma nedeni instabil olan embolik materyalin tespitidir. Mural trombus ve platelet agregatları sıklıkla beyne emboli olan materyallerdir. Embolik materyalin varlığı angiografik olarak ilk 8 saatte %75 oranında gösterilirken, bu oran ilk 72 saatte %40'a düşer (32). Bu oranın düşüşü embolik materyalin büyüklüğüyle orantılı olarak gelişen rekanalizasyona bağlıdır. TCD ile yapılan bir seri çalışmada kök MCA yada dallarında tıkanıklığın ilk 48 saat içinde %52 oranında spontan rekanalize olduğu bulunmuştur (32).

2. TROMBOLİTİK TEDAVİ PERSPEKTİFİ AÇISINDAN İNME PATOFİZYOLOJİSİ

Serebral büyük damarların tıkanması sonucu beyin dokusunda sadece bu damardan beslenen ve erken dönemde yapısal hasarın görüldüğü kısma "enfarkt" veya "kor" bunun çevresinde yer alan kollateral dolaşım ile kanlanan ancak dolaşımı (perfüzyonu) azalmış olan can çekişen bir alana da "penumbra" denir. Trombolitik tedavinin hedefi penumbrayı kurtarmaktır. Penumbra'nın enfarkta dönüşmeden yaşamsal fonksiyonlarını minimuma indirerek devam ettiği, iskemiye tahammül sınırına da "tedavi penceresi" denir. Trombolitik uygulama bu süre içinde yapılmalıdır. Hayvan deneylerinde beyin dokusunda geri dönüşümsüz hasarın oluşması için geçen süre 2-3 saat olarak bulunmuştur (33,34). Bu nedenle intravenöz tPA uygulamaları semptomlar başladıktan sonraki ilk üç saat içinde uygulanmaktadır.

Tedaviye başlamadan önce kurtarılabilir dokunun olup olmadığının saptanması önemlidir. Kurtarılabilir dokunun tesbiti en güvenilir olarak MRG diffüzyon sekansındaki parlak alan ile perfüzyon görüntüleri arasındaki fark olan "mismatch" alanının gösterilmesiyle konur. Penumbra alanı içinde yer alan kurtarılabilir dokunun perfüzyonu yeniden kan dolaşımının sağlanmasıyla mümkün olur. İskemik inmede reperfüzyon sağlanmadığı takdirde hasara uğrayan doku hacmi zamanla artış gösterir.

Normal serebral kan akımı 50-55ml/100gr beyin dokusu/dakika değerindedir. Deneysel modellerde arteriyel okluzyondan saniyeler sonra nöronal elektriksel aktivitenin durduğu gösterilmiştir.(35). Deneysel modeller ayrıca bu fonksiyon kaybını serebral kan akımı 15-20 mL/100gr/dk düzeyine indiğinde ortaya çıktığını göstermiştir. İskemiye bağlı fonksiyon kaybı reversibl olabilir ve bu direkt olarak kan akımının düştüğü düzeye bağlıdır. Serebral kan akımının 10 mL/100gr/dk değerinin altına düştüğü ciddi perfüzyon defisitinde dakikalar içerisinde infarkt 10-20 mL/100 gr/ dk gibi iskeminin daha ılımlı olduğu düzeylerde iskemik olayın başlangıcından sonraki saatler boyunca reversibl olabilir. İskeminin başlangıcından sonraki ilk saat içerisinde elektriksel yetmezlik gelişimiyle hücresel ATP azalmasına yol açan hipoksemi gelişir (35).

2.1. İskemide Hücre Ölümünün Mekanizması

Fokal iskeminin geliştiği alanda ani olarak bölgesel kan akımı azalır ya da tamamen kesilir. Bölgesel serebral kan akımı, sıklıkla arterial oklüzyona bağlı azalır. Burada ilk basamakta oklüzyonun proksimalinde kontrol değerinin %10'u kadar serebral kan akımının olduğu bölgede ATP'nin dramatik olarak tükenmesiyle hızla gelişen hücre nekrozu, çekirdek enfarkt oluşurken, kontrol değerinin %40'ı kadar kan akımının olduğu anastomozlar vasıtasıyla retrograd perfüzyonun sağlandığı bölgede hücre ölümü gecikmeli olarak meydana gelir. Retrograd kan akımıyla beslenen bu bölgedeki (penumbra) hücre ölümlerinin nekroz yanı sıra apoptozisle olur ve nöroprotektif tedavi yöntemlerinin ve trombolitik tedavinin hedefi bu dokuyu kurtarmaktır (36). Çekirdekte nekroza uğrayan hücreler orijinal nekroz kavramında olduğu gibi hücresel şişme, hücre membranı, nükleer membran ve membranı olan organellerin rüptürü şeklinde bir hücre ölümü göstermezler. Klasik nekrotik süreçte çevreye, ekstrasellüler alana, dökülen nekrotik artıklar enflamasyonu başlatacaktır oysa çekirdek enfarkt bölgesindeki nöronlarda apoptotik hücre ölümünün belirtileri olan sitoplazmik ve nükleer kondensasyon ve membranların korunması gözlenir. Klasik hücre ölümü MCA'nın distal oklüzyonlarında, kortekste gri cevherde bulunan ana astrosit olan "protoplastik" ya da tip I astrositlerde gerçekleştiği gözlenmiştir (37). Protoplazmik astrositler kortekste bulunan esas astrosit tipidir. Tip-II ya da fibröz astrositler hipokampus ve striatumda bulunurlar. İskeminin direkt etkisinden çok nöronal ölüm tarafından tetiklenen glial reaktiviteye sekonder hücre ölümü (37,38) gözlenir. Tip-I astrositler kortikal çekirdekte yer aldıklarında apoptotik biyolojik markerlardan hiçbirini ekspres etmeksizin hücre şişmesi ve membranların rüptürü ile MCA oklüzyonundan sonra dakikalar içinde nekroza uğrarlar ancak iskeminin erken dönemlerinde ya da sonrasında nöronlar da hücresel şişme gözlenmez sadece endoplazmik retikulumda şişme gözlenir. Endoplazmik retikulumdaki bu değişiklik dışında diğer bulgular nöronda apoptosisi geliştiğini düşündürmektedir. Aynı zamanda enfarktın çekirdeğinde aktive şekilde caspase zincirine ait üyeler bulunmuştur. Bütün bunlar serebral enfarktın başlangıcından beri apoptotik mekanizmaların aktive olduğunu düşündürmektedir. Ve trombolitik tedavinin geç komplikasyonları arasında yer alan, geçikmiş hücre ölümünün ve

reperfüzyon hasarının önlenmesinde nöroprotektif ajanların trombolitik tedaviye ilave olarak kullanımı düşünülmektedir.

2.2. Penumbra Görüntüleme Yöntemleri Ve Akut İnmede Manyetik Rezonans İncelemenin Önemi

İskemik inme kompleks bir olaydır. Başlangıçta gecici gibi görülen bazı olaylar günler ve saatler içinde ilerleyerek kalıcı hasara neden olur. İskemik inmede; iskemiye maruz kalan dokuda hücre ölümünün kaçınılmaz olduğu çekirdek bir kısım vardır. Burada kan akımı yoktur (39). Enerji depoları tükenmiştir ve ATP seviyesi çok düşüktür. İyonik dağılım bozulmuştur, metabolik yetmezlik vardır ve dakikalar içinde hücre ölümü gerçekleşir. Bu çekirdek alanın çevresinde yer alan elektrik aktivitenin durduğu, orta derece geri dönüşebilen hasarın yer aldığı, kollateraller vasıtasıyla kan akımının az da olsa sağlandığı, kısıtlı perfüze olan bir alan vardır. Bu alana iskemik penumbra denir. İskeminin erken dönemlerinde penumbra lezyon volumunun yarısı ila üçte biri arasında değişen oranlarda bulunur ve aktif olarak glukozu metabolize eder.

Enfarkta uğramış dokunun çevresinde yer alan metabolik ve iyonik olarak yoksunluk içindeki dokuda dolaşımın azalması, metabolik ihtiyaçların karşılanamamasına bağlı olarak yavaş yavaş ölüm gerçekleşir ve penumbral doku merkezden çevreye doğru yer değiştirerek yerini çekirdeğe yani enfarkta bırakır. Eğer erken dönemde yeniden dokunun reperfüzyonu sağlanabilirse penumbra da yer alan doku kurtarılabilir ancak doku için ATP ve yeterli kan akımı bile sağlansa kurtarılmanın imkansız olduğu bir eşik değeri vardır ve doku geçen zamanla birlikte bu eşığe adım adım yaklaşır. Bu yüzden reperfüzyonun sağlanmasında aceleci davranmak gerekmektedir.

Hiper akut ve akut dönme inmede hücresel disfonksiyonla birlikte kan akımı azalır. Ve hücre yapısında bozukluklar oluşmaya başlar. Ekstrasellüler alanda azalmayla birlikte hücre içine sıvı geçişi ve hücresel şişmenin olduğu sitotoksik ödem oluşur. Buna eşlik eden ekstrasellüler alanda tortiozite ısı değişimi, yoğunluk değişimi gibi olayların net etkisi "Apparent Diffusion Coefficient" (ADC) haritalarında düşük dansitede görüntü oluşumu ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde

parlak görüntü oluşmasıdır. Sitotoksik ve vazojenik ödemin her ikisinde T2 ağırlıklı MRG'de parlak olarak görülür. "Diffusion-weighted MRI" (DWI) iskemik inmenin tanısında vazgeçilmezdir. Enfarktın patolojik seyri hakkında çok değerli bilgi verir. Akut infarktın kronik olandan ayırımını ve non-spesifik beyaz cevher lezyonlarının iskemik enfarktın ayırımını sağlar. DWI erken dönem akut serebral iskeminin tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (40,41).

DWI su moleküllerinin hareketine çok duyarlıdır. Suyun difüzyonunda bölgesel olarak meydana gelen azalma DWI'da hiperintensite olarak karşımıza çıkar. ADC haritasında ise bu lezyon hipointens olarak görülür. DWI iskeminin çok erken dönemlerinde bile pozitif sonuç verir. Çoklukla bu sırada diğer MRG sekanslarında ve BT'de enfarkta ait bir belirti tesbit edilemez. Bu süre yaklaşık olarak 30 dakika olarak belirtilmiştir. Trombolitik tedavi planı sırasında zamana karşı verilen uğraşta erken teşhisin önemi bu anlamda çok önemlidir. Ayrıca DWI lakuner enfarkt, punktat kortikal enfarkt hatta TIA'ya neden olabilen küçük enfarktları göstermektedir. Bu açıdan küçük embolilerin tanısına imkan vermekte birden çok sulama alanındaki watershaed embolilerde kardiyak orijin düşünülürken, tek bir arter alanındaki watershead embolilerde büyük damara ait aterotromboemboliler düşünülürken, böylece embolinin kaynağı hakkında da yönlendirici olmaktadır.

DWI suyun hareketini gösterirken perfüzyon ağırlıklı görüntüler kapiller düzeydeki mikroskobik kan akımını göstermektedir. Beyin parankimindeki kan akımı; birim zamanda beyin parankiminden geçen kan hacmidir. [Rejional serebral kan akımı (rCBF) = Rejional serebral kan volümü (rCBV) / r ortalama geçiş zamanı (MTT)]. Bunu göstermek için kullanılan yöntemler; pozitron emisyon tomografi (PET), Xenon BT, BT perfüzyon, "single photon emission computed tomografi" (SPECT), konvansiyonel bir tetkik olan kateter angiografi olarak sayılabilir (Tablo-1) (40,41).

Tablo-1: Penumbra Görüntüleme Yöntemleri (28)

Görüntüleme Yöntemi	Penumbranın tanısı	Avantajları	Dezavantajları
PET 15O2	CBF 7-22ml /100mgr/dk CMRO2> 65umol/100 g/dk OEF> 70 %	Biyolojik uygunluk, kalitatif, klinikde geçerli, tekrarlanabilir	Sınırlı ulaşılabilirlik yüksek fiyat, yavaş teknik, invazif
11C-FMZ	C15O2 Mismach yada erken flumazenil CBF ve flumazenilin bağlandığı 18FMISO tutulması	Gri-madde nöronal organizasyonunu gösterir Biyokimyasal	Beyaz cevher hakkında bilgi vermez, bazal ganglia rezolüzyonu zayıf, değerlendirme ve klinik güvenilirliği az
19FMISO	19FMISO tutulumu	tanımlama, direk ve basit bir yöntem	Değerlendirme zayıf,
99Tc HMPAO SPECT	Rölatif CBF 40-70%	Ucuz ve güvenilir	Eşik değer tartışmalı, çekirdek enfakt tanısı zor
CT Perfüzyon	Rölatif CBF 34-62% CBV>2-5ml/100	Ucuz, ulaşılabilir, hızlı Artan	Çekirdek enfakt tanısı zor, PET ile korelasyonu zayıf, sadece tek sekans, değerlendirme, zayıf Değerlendirme zayıf, teknik
Xe	CBF 7-20 ml/100 mg/dk	ulaşılabilirlik, Sayısal veri elde edilebilir	problemler, anestezi yan etkileri
MRI DW/ PW	Mismach DWI/ PWI Rölatif CBF %37 Rölatif ADC %56 Rölatif MTT %165	Artan ulaşılabilirlik, hızlı Giderek yaygınlaşmakta Klinikte uygulanabilir Tekrarlanabilir	Oligemi dışlanamaz, DWI da çekirdek enfarkt sınırı belirsiz Değerlendirme zayıf, Geçerliliği tam değil Sayısal veri sağlamaz

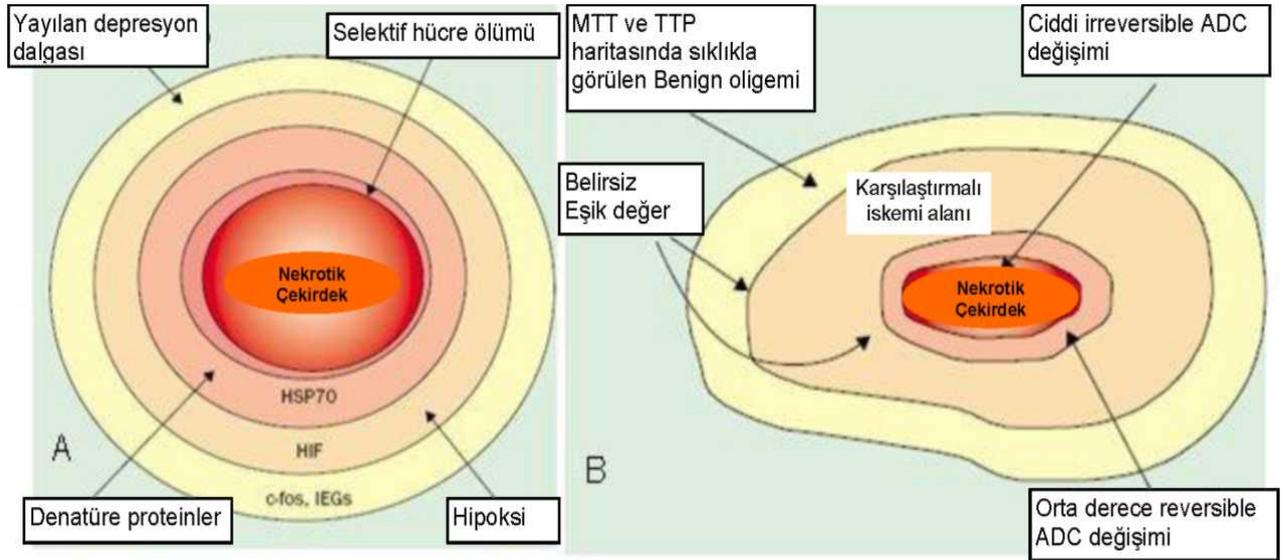
Normal bir insanda serebral kan akım hızı 45-100 ml / dakika / 100 gr dokudur. Asemptomatik hipoperfüzyon alanında oligemiden söz edilebilir ve bu yaklaşık olarak 10-40 ml / dakika / 100 gr dokudur. Aksiyon potansiyelinin oluşabilmesi için yeterli olan kan akım hızı 20 ml / dakika / 100 gr olarak belirlenmiştir. İrreversible doku hasarının ise 10 ml / dakika / 100 gr da olduğu öngörülmektedir. Risk altındaki doku hacmi > 50 ml ve CBF<12 ml / dakika / 100gr olması halinde DWI'daki lezyonun genişleyeceği ön görülmektedir (39). Shih ve ark. irreversible enfarkta uğrayan dokuyu penumbral dokudan ayırabilmek amacıyla perfüzyon eşiğini tesbit edebilmeyi planlamışlar. Çalışma kohortunu başarılı şekilde

rekanalizasyon işlemi yapılan 14 hasta oluşturmuş (39). Bunların IV ve/veya İA tromboliz işlemi öncesi perfüzyon MRG'ler yapılmış ve voxel olarak perfüzyon defekti olan alan ölçülmüş. Rezidüel fonksiyonun maksimuma ulaştığı zaman belirlenmiş. Rezidüel fonksiyonun maksimuma ulaştığı andaki voxel sayısı belirlenmiş. Rezidüel fonksiyonun maksimuma ulaştığı zamanın 6 saniyeden büyük olduğu durumlarda tesbit edilen vokselin yaklaşık olarak %71 inin takip eden 7 gün içinde DWI'de enfarkta dönüştüğü bulunmuş.

MRG uygulaması çok yaygınlaştığı takdirde BT'nin yerine geçebilir, ancak henüz MRG için trombolitik tedavi dışlanma kriteri geliştirilmemiştir. İnme başlangıcından itibaren 6 saat içinde çekilen MRG ve BT görüntüleri karşılaştırıldığında DWI sekansları enfarktın hacmini ve akut iskemik olayın yaygınlığını BT'den daha güvenilir şekilde ortaya koymaktadır (42). İlave olarak MR anjiyografik görüntüleme ile tromboemboli nedeniyle tıkanan damarı görüntülemek de mümkün olmaktadır (43). Difüzyon ağırlıklı görüntülerle perfüzyon görüntüleri bir arada değerlendirildiğinde kurtarılabilir doku varlığı dolayısıyla prognoz hakkında daha iyi tahminlerin yapılmasına imkan vermektedir (44). BT'de arteriel oklüzyon, dokunun perfüzyon seviyesi ve hasarın yaygınlığı hakkında bilgi verir ancak uygulanması daha zor görünmektedir. İntraserebral kanamanın gösterilmesinde MRG, gün geçtikçe daha önem kazanmaktadır. BT de elde edilen enfarkt alanı difüzyon sekans MRG'den genişse BT'de reversible iskemil alanın daha geniş olarak ifade edildiği düşünülmelidir(45,46). MRG T2 sekansda eski hemoraji alanlarının varlığı intra-arterial trombolizden sonra artmış kanama riskinin bir göstergesidir (26). Bu anlamda MRG trombolitik tedavi sonrası kötü prognoza sahip olacak hastaları belirlediği gibi iskemik penumbra varlığında iyi prognozu belirleme özelliğine sahiptir.

İskemik penumbranın serebral enfarktın gerçekleştiği alanın çevresinde yer alan, yaşamsal fonksiyonları bozulmuş ancak halen canlı olan doku olduğunu belirtmiştik (1,47,48). Serebral iskeminin deneysel modeli Astrup ve ark tarafından belirlenmiştir. Bu modelde serebral kan akımı hidrojen elektrot tekniği ile ölçülmüş

ve dokunun fonksiyonel kapasitesi ise somatosensory evoked potential ile ölçülerek penumbranın gelişimi izlenmeye çalışılmış (49,51,52). Baron penumbranın varlığını belirlemek için dokunun fizyolojik durumu, lokalizasyonu ve klinik yansımalarını içeren kriterler belirlemiş (52). Bu kriterler modifiye edilerek hipoksi markerleri olarak (53,54) ve iskemik penumbranın hayvan modellerindeki multiple moleküler tabakalanma gösteren yapısını açıklamak üzere kullanılmıştır (55). (ŞEKİL-9) İskeminin moleküler tabakalanma modeli insanlar üzerinde uygulanmamış olmakla birlikte insan beyni içinde benzer özelliklerin geçerli olabileceği düşünülmektedir.



Şekil-1: **A: Penumbradaki fizyopatolojik olaylar; B: Manyetik rezonans tabanlı penumbra modeli.**

Penumbranın tanısı için mükemmel bir yöntem bulunmamaktadır (Tablo-1). PET çalışmasında karbon 15 işaretli karbon dioksit ve oksijen 15 işaretli oksijen molekülü kullanılarak oksijen ekstraksiyon fraksiyonunda artışın olduğu alanla, kan akımının azaldığı alan arasında doku uyumsuzluğu mismatch'dır. PET çalışmasında karbon 15 işaretli karbon dioksit ve oksijen 15 işaretli oksijen molekülü kullanılarak oksijen ekstraksiyon fraksiyonunda artışın olduğu alan hesaplanarak difüzyon sekansda kan akımının azalmış olarak görüldüğü alan arasındaki mismatch alanına penumbra denir(51,56,57). Bunun yanında tüm PET teknikleri kullanışsız, pahalı ve pratikte uygulanması zor tetkiklerdir. Orijinal PET tetkikinde arterial damar yolu ve işaretli oksijenin verilmesi için oksijen maskesi uygulaması gerekli olup, oldukça külfetli bir yöntemdir. Bir istisna olarak Fluorine 18 işaretli fluoromisonidazole hipoksik dokuyu (penumbra) tespit etmek daha kolay ve

güvenlidir.(53,54,58).Single-photon emission BT ve BT'ye dayalı tetkikleri PET'e göre daha kısıtlı bilgi sağlamaktadır. Xenon BT hariç semikantitatif tetkiklerdir ya da sadece bir kesite sınırlıdır. Perfüzyon BT hasta seçimi için kullanılabilir bir yöntem olabilir. Belirlenen eşik değer için relatif olarak bölgesel kan akımı değerindeki azalma iskemik penumbranın göstergesi olabilir. Dezavantajı tek bir kesitle sınırlı olmasıdır (59,60). Tüm bu tetkikler kan akımının ve metabolizmanın daha hızlı olduğu gri cevherde yer alan penumbral değişiklikleri tespit etmekte görece olarak daha başarılıdır. Beyaz cevherde iskemi eşiği belirgin olarak daha düşük olup, bu nedenle penumbra tesbiti de daha zordur. Erken dönem inmede enfarkta ait çekirdeğin tanısı önemlidir ve en iyi şekilde PET ile yada semikuantitative olarak difüzyon MRG ile görüntülenebilir.

Penumbranın tesbiti için en yaygın olarak kullanılan yöntem difüzyon ağırlıklı görüntüler ile perfüzyon ağırlıklı görüntülerin karşılaştırılmasıyla konur (61-63). Görüntüler 1.5 tesle MRG ile elde edilir. T1, T2, Diffüzyon ağırlıklı ve perfüzyon ağırlıklı sekanslar yanında anjiyografik değerlendirmede yapılır ve tüm bu işlemler için gerekli zaman yaklaşık 30 dakikadır. En gerekli olan sekansların çekilmesiyle ortalama süre 15 dakikaya düşürülebilir. PET ile tekrarlayan karşılaştırmalı takipler yapmak çok zordur ve pratikte mümkün görünmemektedir.

Penumbranın ne kadar süre canlı kaldığı kesin olarak bilinmemektedir. Heiss ve ark. inme sonrası 6. saatte penumbral dokunun %20 ya da daha azının halen canlı kaldığını göstermişler. İnme sonrası ilk 6 saat içinde halen kurtarılabilir doku olduğuna göre, tedavinin hedefi de bu dokunun kurtarılması olmalıdır. Furlan ve ark. su ve oksijenin işaretlenerek kullanıldığı PET tekniğiyle inme sonrası 7-17 saat sonra bile kurtarılabilir dokunun varlığını göstermişler. Bu çalışma Read ve ark. Tarafından (54) ¹⁸F işaretli fluoromisonidazol işaretli PET kullanılarak konfirme edilmiş ve iskemi sonrası 20. saatte penumbral dokunun %30 kadarının halen kurtarılabilir özellikte olduğunu bulmuşlar. Royal Melbourne hastanesinde yapılan bir çalışmada MRG kullanılarak stroke sonrası %62 hastada mismacth varlığı bulunmuş. Bu hastalarında %44 kadarında inme sonrası 18. saatte kurtarılabilir dokunun varlığı gösterilmiş (64). PET tekniği kullanılarak 42 saat (54) ve 48 saat (65) sonra bile kurtarılabilir dokunun bulunduğunu gösterir çalışmalar var.

Çalışmalar çok çeşitli olmakla birlikte zamanla kurtarılabılır doku oranının giderek azaldığı tartışılmaz bir gerçektir. Bazı hastalarda penumbranın ömrü çok kısa olduğu halde bir grup hastada penumbranın ömrü daha uzun olabilmektedir. Kurtarılabılır dokunun varlığını belirlemek açısından tetkiklerin geliştirilmesi ve bu konuda kriterlerin belirlenmesi önemlidir. Hayvan deneylerindeki benzer şekilde progresyon merkezden perifere doğru olmaktadır. Tedavi açısından penumbranın topografik yerleşimi ve tedavi penceresini belirleyecek olan ne kadar süre canlı kaldığı önemlidir.

2.3. Doku Plasminojen Aktivatörleri ile İlgili Genel Bilgiler

Memelilerde iki tip plasminogen aktivatörünün olduğu bilinmektedir. Birincisi doku tipi doku plasminogen aktivatörü iken ikincisi urokinase tipi plasminojen aktivatörüdür. Plasminogen aktivatörleri plasminogen proteolitik zincirleme reaksiyonlar grubunda (trombolitik süreç) önemli rol alırlar. Plasminogen aktivatörleri serin proteaz özelliğindedir. Zimogen haldeki plasminogene bağlanarak proteolizle plasmin oluşumuna neden olurlar. Plasmin ise fibrin pıhtılarını eriterek vasküler açıklığı ve kan akımının sürekliliğini sağlar. Bu proteolitik yolak serin proteaz inhibitörü olan serpinler tarafından sıkı şekilde regüle edilir. Serpinler serin proteaz inhibitörüdür. Başlıca serpinler arasında plasminogen aktivator inhibitörü-1(PAI-1) ve nöroserpin sayılabilir. Serpinler dışında α 2-antiplasminde plasmini inhibe eden proteolitik enzimler arasında sayılabilir. Doku tipi plasminogen aktivatörü 70 kilodalton ağırlığında tek bir zincirden oluşmaktadır, Glikolize serin proteazdır. 4 adet bağlanma yeri içermektedir. COOH terminalinde plasminogeni parçalayan serin protease aktivitesi bulunur.

Alteplase etkisini endogen fibrinolitik sistem üzerinden plasminogeni plasmine dönüştürerek yapar. Plasminogendeki arginine-valine bağlarını kırar. Plasmin fibrin, fibrinogen, faktör V ve VIII'i parçalar. Streptokinase ve ürokinazdan farklı olarak alteplasin etki gösterebilmesi için fibrin mutlaka olmalıdır. Fibrinin olmadığı durumlarda çok küçük miktarda plasminogen plasmine dönüştürülür. Fibrin varlığında ise tek zincir formundaki t-PA, çift zincir formuna çevrilir. t-PA'nın her iki formunda benzer fibrinolitik ve plasminogen aktive etme özelliğine sahiptir. Ancak fibrinin olmadığı durumlarda tek zincir özelliği taşıyan t-PA düşük fibrinolitik

aktivite gösterir. Alteplazın fibrine yüksek affinite ile bağlanmasında plasminojenin ortamda var olması artırıcı etki göstermesi nedeniyle önemlidir.

Etkinliği anneksin-II yada pıhtı içindeki fibrine bağlanarak etkinliği artırılabilir. tPA'nın pıhtı içindeki etkinliği serumdaki etkinliğinden daha fazladır. Plasminogen aktivasyonu; tPA, plasminogen ve fibrin kompleksi tarafından artırılır. Rekombinant doku plasminogen aktivatörü (rt-PA) dolaşan fibrinogene göre daha büyük bir affiniteyle fibrine bağlanır. Bunun sonucu olarak da plasminogen plasmine dönüşümü ve fibrin parçalanması gerçekleşir (2). Erken akut miyokard enfarktüsünde intravenöz rtPA uygulamasının survey ve kardiyak fonksiyon üzerinde olumlu etkiler olduğunu gösteren birçok randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır (2,66) . Akut iskemik inmede intravenöz rt PA uygulamasının 12 aylık survey üzerinde olumlu etkileri olduğunu bilinmektedir (67). Kan viskozitesini hematokrit, kırmızı küre deformasyonu, kırmızı küre agregasyonu, plasma viskozitesi gibi faktörler oluşturur ve kan dolaşımına karşı bir direnç oluşturur (68). Fibrinolitik tedavi sonrası kan viskozitesinin zamana bağlı değişiminin ölçüldüğü bir çalışmada rt-PA'nın kan viskozitesini düşürerek dolaşımın devamlılığının sağlanmasında ikincil yararlı bir etki oluşturduğu bulunmuş.

2.4. Beyin fizyolojisi İçinde tPA /plasminogen Sisteminin Yeri

tPA erişkin fare beyinde öğrenme ve hafıza ile ilgili merkez olan hipokampusda, motor öğrenme merkezi olan serebellumda, anksiyete ve emosyonel merkez olan amigdalada , otonomik ve endokrin merkez olan hipotalamusda eksprese edilmektedir (69,70). Nöron ve mikrogial hücreler tarafından eksprese edilmektedir. Aynı zamanda plasminogen, PAI-1 ve nöroserpinler de sayılan beyin bölgelerinde yer almaktadır. Nöron içinde tPA'nın ekspresyonu translasyonel kontrol altındadır. Long term potentiation üzerinde etki oluşturarak öğrenme mekanizmalarını etkilediği, sinaptik plastisite üzerinde ve kan beyin bariyerinin düzenlenmesinde etkisi olduğu bilinmektedir. Yine NMDA reseptörleri üzerinden hipereksitasyon ve nöbet oluşumunda rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Görme yolları üzerinde sinaptik organizasyonda rol almaktadır. Alzheimer hastalığında suçlanan moleküller arasında yer almaktadır.

2.5. Rekombinant Doku Plasminojen Aktivatörü (Alteplase [Activase®]) Farmakolojik ve Diğer Bazı Özellikleri

Alteplase doku tipi plasminogen aktivatörünün rekombinat formudur. Genellikle tPA ya da rt-PA olarak gösterilir. Alteplase genetik olarak Çin hamsteri over hücrelerinde üretilerek modifiye edilmiştir. Bu yüzden streptokinaza göre daha pahalıdır ancak antijenik özelliği yok denecek kadar azdır. Klinikte akut pulmoner tromboemboli ve transmural miyokard enfarktüsünün eşlik ettiği akut koroner arter tromboembolisinin tedavisinde kullanılır. Unstable angina pectorisde kullanımı denenmektedir. Alteplase bu açıdan Kasım1987'de FDA onayı almıştır. Haziran 1996'da akut iskemik inmede kullanımı önerilmiştir. Eylül 2001'de FDA tarafından fonksiyonel kapasiteyi artırmak amaçlı santral venöz cihazların kullanımı sırasında alteplase uygulanabileceğini bildirmiştir. Akut inmede intravenöz trombolitik uygulaması 1996'da Amerika Bileşik Devletlerinde tedavi yöntemi olarak kabul edilmiş. Bundan kısa bir süre sonra da Kanada ve Almanya'da rutin tedavi yöntemi olarak kabul edilmiş. Alteplaz Türkiye'de 7.12.2004 yılında ilaç ruhsatı almıştır. Piyasada 10 mg, 20 mg, 50 mg, etken madde ve bunu çözmek için 10 mL, 20 mL, 50 mL steril enjeksiyonluk su içeren flakonlar halinde bulunmaktadır. Liyofilize özelliği nedeniyle ışıktan korumak ve 25°C'nin altında saklamak gerekmektedir.

Alteplase intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Plazma konsantrasyonu doza ve infüzyon hızına bağlıdır. Miyokard enfarktüsü geçirenlerde doz ve infüzyon hızına göre çok farklı plazma konsantrasyonlarında bulunmaktadır. MI'da infüzyon hızı 4-8,3 mcg /kg/ dk olup kararlı plazma seviyesi 0.52-1.4 mcg/ml dir. Ancak aynı infüzyon hızı ve doza rağmen farklı plazma seviyeleri oluşmaktadır. MI'da kademeli doz uygulaması yapılmaktadır. 15 mg alteplase IV bolus, 50mg 30 dakikada sonra 35 mg 60 dakikada uygulanır. Bu doz uygulamasında ortalama kararlı plazma seviyesi 3.2 mcg/ml olur. Alteplase plasentaya ve süte geçer. tPA Low-density lipoprotein receptör-related protein (LRP) aracılı endositoz ile hızlıca dolaşımdan uzaklaştırılır. Büyük oranda karaciğerde metabolize olur. İnfüzyon bittiğinde uygulanan dozunda yaklaşık %50'si plazmadan temizlenmiştir. İnfüzyon sonrası 10 dakika içinde ise uygulanan dozun %80'i plazmadan temizlenmiştir. Sınırlı sayıda çalışmada MI ve trombo-oklüzif hastalıkta yarı ömrü sırasıyla 45 ve 30 dakika bulunmuştur. Uzun

eliminasyon yarı ömrün hepatik hastalığı düşündürmelidir. Metabolitlerin vücuttan atılımı %80 idrarla olmaktadır.

Actilyse tedavisi sırasında en sık karşılaşılan ve en ciddi komplikasyon daha sonra inme özetinde detaylı olarak inceleyeceğimiz kanamadır. Heparin ile eş-zamanlı antikoagülasyon, kanamaya katkıda bulunabilir. Actilyse® 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 antikor oluşumu gözlenmemiştir. Özellikle eş zamanlı olarak ACE inhibitörleri almakta olan hastaların izlenmesi önerilir. Yakınlarda yapılmış intramusküler enjeksiyon ya da biyopsi, büyük damarlara ponksiyon, resussitasyon amacıyla kalp masajı gibi, yakınlarda geçirilmiş küçük travmalar, kontrendikasyonlar bölümünde bahsedilmemiş olan, kanama riskinin yükseldiği durumlardır. Akut miyokard enfarktüsü ve akut pulmoner embolizm tedavisinde ek olarak, aşağıdaki özel uyarılar ve önlemler de geçerlidir. Sistolik kan basıncı > 160 mmHg, ileri yaş, intraserebral kanama riskini artırabilir. aritmiler; reperfüzyon ile ilişkili aritmi, koroner tromboliz ile sonuçlanabilir. Gliko-Protein IIb/IIIa antagonistleri; tedavi başlangıcından itibaren ilk 24 saat içerisinde GPIIb/IIIa antagonistlerinin kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. Tromboembolizm; trombolitiklerin kullanımı, sağ kalp trombüsü olan hastalarda, tromboembolik olayların riskini artırabilir. Akut inme tedavisinde ek olarak, aşağıdaki özel uyarılar ve önlemler de geçerlidir. Diğer endikasyonlara kıyasla, Actilyse ile tedavi edilen akut iskemik inmeli hastalarda intrakraniyal kanama riski belirgin olarak yüksektir, çünkü kanama çok büyük bir oranda enfarktüs bölgesinde ortaya çıkar. Bu durum özellikle şu durumlarda geçerlidir; yüksek kanama riski taşıyan bütün tablolar, serebral damarlarda küçük asemptomatik anevrizmalar, önceden asetilsalisilik asit (ASA) ile tedavi edilen hastalarda, özellikle de Actilyse tedavisi geciktiğinde, intraserebral kanama riski daha yüksektir. Önceden inme geçirmiş hastalarda veya kontrol altına alınamayan diyabeti olanlarda, terapötik yarar azalır. İnmesi çok hafif olan hastalarda riskler, beklenen yarara karşı ağır basarlar ve bu hastalar Actilyse ile tedavi edilmemelidir. İnmenin çok şiddetli olduğu hastalar, daha yüksek bir intraserebral kanama ve ölüm

riski taşırlar ve Actilyse® ile tedavi edilmemelidirler. Seksen yaşın üzerindeki hastalar, inmenin siddetli olduğu hastalar (klinik ve/veya uygun görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği şekilde) ve başlangıçta kan glikoz düzeyleri <50 mg/dL ya da >400 mg/dL olan hastalar, Actilyse ile tedavi edilmemelidir. Alteplaz ile trombolizi izleyen ilk 24 saat içerisinde trombosit agregasyon inhibitörleriyle tedaviye başlanmamalıdır.

İlaç etkileşimlerine kısaca bakılacak olursa kısaca şu noktalar not edilebilir. Antifibrinolitik ajanlar; aminokaproik asit, aprotinin ve traneksamik asit trombolitik ajanların etkisini antagonize eder. Antifibrinolitik ajanlar trombolitiğe bağlı kanamada kullanılabilirsede beraber kullanımlarını araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Trombolitik tedavi öncesi yada trombolitik tedavi sırasında antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Özellikle methyhtiotetrazole yan zinciri olanlar sefamandol, sefaperazon gibi sefalosporinler hipoprotrombinemi yaparak kanama riskini artırmaktadır. Sefalosporinler K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini bozdukları için de kullanımı önerilmeyen antibiyotiklerdendir. Lorakarbefin protrombin zamanında uzamaya ve ciddi kanamaya neden olduğu gösterilmiştir. Nitrogliserinin alteplazın hepatik metabolizmasını artırmaktadır. Literatürde iki çalışma nitrogliserinle eş zamanlı alteplase uygulandığında alteplasın etkinliğini azattığını göstermiştir. Bir diğer çalışmada nitrogliserin alan grupta %91 oranında reperfüzyon hasarı gelişirken, almayan grupta reperfüzyon hasarı %44 olarak bulunmuş. Ancak bu çalışma kontrolsüz çalışma özelliğindedir. Hayvan deneylerinde yeşil çayın antiplatelet ve antifibrinolitik özelliği olduğu bulunmuş, bu açıdan dikkatli olunması önerilir. Platelet inhibitörleri, antikoagulanlar, NSAIDler ya da sulfinpirazon alteplase uygulaması sırasında ya da çok kısa bir zaman önce alınmuşsa kanama riskini artırmaktadır. Aditif risk heparin uygulamasında görölmektedir. 3-4 gr /gün gibi yüksek doz ASA kullanımı hipoprotrombinemiye neden olarak kanama riskinde artış yapmaktadır. Düşük doz ASA sıklıkla trombolitik tedaviyle birlikte verilmektedir. Ve kanamada artışa neden olmamaktadır. ACE inhibitörleriyle eşzamanlı tedavi, anaflaktoid reaksiyon gelişmesi riskini artırabilir. Actilyse®, aynı infüzyon flakonu ya da aynı venöz hat içerisinde, diğer ilaçlarla (heparin ile bile) karıştırılmamalıdır.

Alteplaz'ın genel kontrendikasyonları: Alteplazın atrial fibrilasyonu ya da atrial flutteri gibi kardiyak hastalığı olan hastalarda kullanımı artan serebral emboli riski nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Koroner trombolitik tedavi sonrası kardiyak aritmi ile, sinus bradikardisi, prematüre ventriküler depolarizasyon ve ventriküler taşikardi reperfüzyon hasarı nedeniyle gözlenmektedir. Alteplase sistolik kan basıncının 200 mmHg ve diastolik kan basıncının 110 mmHg dan yüksek olduğu durumlarda genellikle kontraendikedir. Var olan veya son 6 ay içerisinde geçirilmiş önemli kanama bozukluğu, var olduğu bilinen hemorajik diyatez, oral antikoagülan kullanımı, herhangi bir santral sinir sistemi harabiyeti öyküsü, sub-araknoidal kanama dahil, intrakranyal kanama öyküsü, kontrol altında olmayan şiddetli arteriyel hipertansiyon, son 10 gün içerisinde geçirilmiş büyük bir ameliyat ya da önemli bir travma, yakın dönemlerde geçirilmiş bir baş ya da kranyum travması, son 10 gün içerisinde geçirilmiş uzun ya da travmatik kardiyopulmoner resussitasyon (>2 dakika), obstetrik doğum, üzerine kompres uygulanamayan bir kan damarına yakınlarda girilmiş olması, karaciğer yetmezliği, siroz, portal hipertansiyon ve aktif hepatit gibi şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu, hemorajik retinopati, ya da başka hemorajik oftalmik tablolar, bakteriyel endokardit, perikardit, akut pankreatit, son 3 ay içerisinde belgelendirilmiş ülseratif gastrointestinal hastalık, arter anevrizmaları, arteriovenöz malformasyonlar, kanama riski yüksek olan neoplazmalar, etkin madde alteplaz ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık. Akut iskemik inme endikasyonu için, ek olarak aşağıdaki kontrendikasyonlar da geçerlidir. Iskemik atak semptomlarının infüzyonun başlatılmasından 3 saatten daha uzun süre önce ortaya çıkması ya da semptomların ortaya çıkış zamanının bilinmediği durumlar, infüzyonun başlatılmasından önce, akut iskemik inme semptomlarının hızlı bir iyileşme göstermesi ya da sadece minör semptomların varlığı, klinik olarak ya da uygun görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği şekliyle şiddetli inme, inme başlangıcında aynı zamanda atakların varlığı, son üç ay içerisinde inme ya da ağır kafa travması öyküsü, önceden geçirilmiş inme ve diabetes mellitus kombinasyonu, hastaneye başvuruda yükselmiş bir aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile birlikte, inme başlangıcından önceki 48 saat içerisinde heparin uygulaması, 100.000/mm³'ten daha düşük trombosit sayımları. sistolik kan basıncının >185 veya diastolik kan basıncının >110 mmHg olması ya da kan basıncını bu

limitlere düşürmek için agresif tedavi (i.v. ilaçlar) gerekliliği, kan glukozunun <50 ya da >400 mg/dL olması. Actilyse®, 18 yaşın altındaki çocuk ve adolesanlarda veya 80 yaşın üzerindeki erişkinlerde akut inmenin tedavisi için endike değildir.

2.6. Alteplazın Türkiye'de Onay Almış Olan Önerilen Kullanım Şekil Ve Dozları

Actilyse®, semptomların başlangıcından sonra mümkün olan en kısa zamanda verilmelidir.

İskemik inme: Önerilen doz, total dozun %10'u başlangıçta intravenöz bolus şeklinde uygulanmak üzere, 60 dakika boyunca infüze edilen 0.9 mg/kg'dir (en fazla 90 mg). Tedavi semptomların ortaya çıkmasından sonraki 3 saat içerisinde, mümkün olduğunca çabuk başlatılmalıdır.

Yan etkileri: Trombolitik tedaviye eşlik eden kanamalar "yüzeysel kanamalar" (Genellikle ponksiyon yerlerinde ya da hasar görmüş kan damarlarında ortaya çıkarlar) ve "iç kanamalar" (Gastrointestinal veya ürogenital kanallara, periton ardına ya da santral sinir sistemine olan kanamalar veya parenkimatöz organların kanamaları) olarak sınıflanır. Anafloktoid reaksiyonlar sıklıkla hafiftir, ancak izole olgularda yaşamı tehdit edici olabilir. Döküntü, ürtiker, bronkospazm, anjiyo-ödem, hipotansiyon, şok ya da allerjik reaksiyonlar ile ilişkili başka herhangi bir semptom olarak belirebilirler.

3. AKUT İNMELİ HASTAYA YAKLAŞIM

İnme kliniği ile başvuran hastada ilk yapılması gereken olayın enfarkt veya kanama olduğunun ayırımının yapılmasıdır. Klinik tabloya dayanarak bu ayırımın yapılması mümkün değildir. Spesifik tedavi yapılmadan önce mutlaka nörogörüntüleme yani MRG veya BT yapılmalıdır. Akut inmede ilk 6 saat içinde yapılan anjiyografi çalışmalarıyla %70-%80 hastada arterial okluzyon varlığı gösterilmiştir (71,72).

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi uygulaması dahil hipertansiyona yaklaşım özellikli bir konudur. Hipertansiyon iskemik ve hemorajik inmede müdahale ile değiştirilebilen risk faktörüdür. Tek atak ya da tekrarlayan ataklarda kan basıncı yüksekliği ile inme gelişim riski arasında doğrusal bir ilişki vardır. Serebrovasküler

olay ile acile başvuran hastaların üçte birinde tansiyon değeri normalden daha yüksektir. İnmenin primer ve sekonder profilaksisinde kan basıncının düşürülmesi stroke riskinde de düşmeye neden olmaktadır. İnme geçiren hastaların %80'inde ilk 24-48 saat kan basıncı yüksek seyretmektedir. Takip eden günlerde yada haftalar içinde kan basıncında düşme gözlenmektedir. Erken dönemde yüksek kan basıncı değerlerinin bulunmasının kötü prognoz göstergesi olduğu araştırmalarda ortaya konulmuştur. Orta şiddetteki iskemik olay sonrası ilk 4 saatte KB değerinde düşüş görülmekte buda iyi prognozla birliktelik göstermektedir. Sıklıkla tansiyonun uzun süreli yüksek seyrettiği iskemik inmeli hastalarda prognozda kötü olmaktadır. Mattle ve ark.na göre KB'daki düşüş spontan yada indüklemeye bağlı olarak rekanalizasyonun gelişmesinin klinik yansımasıdır (73). Ancak erken dönemde yükselen kan basıncı değerini normale getirmek beklendiği şekilde bu riski azaltmamakta hatta iskemik alanın artmasına ve beklenenden daha da kötü sonuçlara yol açmaktadır. İskemik beyinde oteregülasyon mekanizması bozulduğundan, serebral dolaşım ortalama arteriel basınca pasif olarak bağlıdır. Serebral arterlerin trombotik yada embolik oklüzyonu iskemik inme neden olur ve ilk değişiklik kan basıncında artış şeklinde olur. Eğer oklüde olan damar rekanalize olursa kan basıncı persiste oklüde damara göre daha çabuk düşme gösterir. Akut inmede tansiyon yüksekliğinin patofizyolojik mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla beraber bu konuda birkaç teori bulunmaktadır.

İnme hastası paralizi ve hastaneye kaldırılma gibi nedenlerle ciddi stres altındadır. Buna bağlı olarak tansiyonda artış olabilir. Ne varki tansiyon değerlerin inmenin ilk dakikalarından itibaren yüksek ölçülür. Buda strese bağlı yükselmeden bir ölçüde uzaklaşmamıza neden olmaktadır. İkinci teori; vaskuler oklüzyona bağlı gelişen enfarktın çevresinde, kurtarılabilir doku bulunmaktadır. Organizma kan basıncını yüksek tutarak, bu doku için gerekli olan perfüzyon basıncını sağlayarak iskemik hasarı minimize etmeye çalışır. Rekanalizasyon sonrası KB değerlerinin inme öncesi düzeye dönmesi bu teoriyi desteklemektedir. Trombolize bağlı rekanalizasyon sonrası 12 saat içinde KB değerlerinde düşüş gözlenmektedir. Rekanalizasyon aynı zamanda klinik düzelmeye de neden olmaktadır. Üçüncü teori cushing refleksine bağlı olarak KB'da yüksekliğin olabileceği yönündedir. Ancak

kafa içi basınç artışına bağlı oluşan bu refleks mekanizmanın devreye girebilmesi için kafa içi basıncının artmasına bağlı bir yanıt olduğu hatırlanırsa iskeminin ilk dakikalarında KİBAS artışı olmayacağından KB'da ki erken dönem artışı açıklamaktan uzak olduğu düşünülmektedir.

4. AKUT İSKEMİK İNME SPESİFİK TEDAVİSİ

NINDS çalışmasının sonuçları ve uygulama protokolü, bu konuda United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından akut inme tedavisinde kabul edilmiş ilk çalışmadır(1). t-PA akut iskemik inmede koruyucu ve tedavi edici özelliği uluslararası ve birçok ulusal inme tedavi merkezince kabul gören ve öncelikli olarak uygulanması önerilen tek medikal ajandır. İskemik inmede semptomların başlangıcından sonraki ilk üç saat içinde intravenöz olarak t-PA uygulamanın güvenilirliği ve etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (74,75)

Akut iskemik inme tedavisinde fonksiyon kaybını önlemenin tek yolu, öncelikli ve hızlı bir şekilde oklude damarın rekanalizasyonu ve buna bağlı serebral perfüzyonun yeniden sağlanması olmalıdır.

5. İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ İLE İLGİLİ SORUNLAR

5.1. Sistemik t-PA ile Rekanalizasyon Ve Reperfüzyon Oranları

Sistemik t-PA ile rekanalizasyon ve reperfüzyon oranları tatmin edici değildir.

Trombolitik uygulama her zaman rekanalizasyonla sonuçlanmamaktadır. Non invazif yöntemlerle, transkranyal doppler ultrasonografi ile IV rtPA uygulanan hastaların %30'unda tam rekanalizasyon görülürken, %48'inde kısmi rekanalizasyon ve %22'sinde değişiklik olmadığı görülmüş. Tam yada kısmi rekanalizasyon görülenlerin %34'ünde re-oklüzyon geliştiği bulunmuş (76). Ancak tedavi alanların %50'sinde klinik olarak bir değişim olmamış (76) Kısmi yada tam rekanalizasyon sağlanan hastaların ilk üç aylık fonksiyonel kapasitelerinin tedavi almayan gruba göre anlamlı şekilde daha iyi olduğu bulunmuş.

İntra-venöz tromboliz uygulamasının yaygınlaşmasına rağmen proksimal MCA, ICA ve basiller arterde prognoz kötüdür. İntravenöz t-PA ile tam ya da

parsiyel rekanalizasyon ICA için oranı %10 ve MCA M1 segment için %25 bulunmuştur. Angiografi kontrollü çalışmalarda duteplase (çift zincirli rekombinant doku plasminojen aktivatörü) ile yapılan çalışmalarda infüzyondan 60 dakika sonra rekanalizasyon oranı ekstrakranial karotis için %8.7, M1-MCA için %32.5 bulunmuş. intravenöz trombolitik tedavinin en başarılı olduğu damarlar M2-MCA ve M3-MCA olup sırasıyla rekanalizasyon oranları % 53,8 ve %65.9 dur (77). Bu sonuçlar geniş ve uzun segment oklüzyonlarda iv trombolitik tedavinin çok başarılı olmadığını M2-M3 gibi distal dal oklüzyon tedavisinde daha başarılı olduğunu göstermektedir.

The prourokinase in Acute Stroke Trial -2 (PROACT-2) angiografi kontrollü çalışmasında (77) kök M1 -MCA ya da proksimal M2-MCA oklüzyonunda intra-arterial prourokinaz uygulamasıyla 90 günlük izlemde mRS < 3 yani kendi başına günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirebilecek yeterlilikte fonksiyonel düzelmeye bildirilmiş. Bu intra-venöz uygulamaya göre %15 daha iyi prognoz anlamına gelmektedir. İntra-arterial tromboliz uygulanan hastaların %66'sında tromboliz sonrası 2.saatte rekanalizasyon oranı TIMI myokard enfarkt gradeleme sistemine göre >2 bulunmuş (77). Bu da proksimal damar oklüzyonlarında intra arterial uygulamanın daha başarılı olduğunu göstermektedir.

Trombolitik tedavi ile ilgili bu kapsamda ele alınabilecek iki sorun "reoklüzyon" ve "geç iskemik hasar"dır. Trombolitik tedavi ile arterial oklüzyona neden olan tromboembolik materyal çözüldükten ve dokunun reperfüzyonu sağlandıktan sonra açılan damarın tekrar reoklüzyonu tedavinin etkinliğini ortadan kaldırmaktadır. İnme hastalarında erken RO klinik kötüleşme ve kötü prognoza neden olmaktadır. NINDS çalışması sonuçlarına göre trombolitik tedavi sonrası rekanalize olan hastaların %13'ünde klinik düzelmeyi takiben kötüleşme olmakta, ancak çekilen kontrol BT'de kanamaya ait bulgu tespit edilememektedir. Bir çalışmada trombolitik tedavi sonrası %34 hastada klinik kötüleşme gözlenmiş ve bunlara yapılan Transkranyal Doppler ultrasonografide bunların %14 ünde RO bulunmuş. Bu birçok akademik merkez tarafından yürütülen çalışmalarda bulunan semptomatik kanama oranından daha yüksek bir orandır (78). Ruberiye ve ark. MCA oklüzyonu olan ve intravenöz tPA alan 142 hastanın TCD ile değerlendirmesi sonrası %12 oranında RO gösterdiklerini bulmuşlar. İntravenöz tPA alan hastaların

başvuru anındaki nörolojik defisitlerinin ağır olması ve ciddi ipsilateral karotid arterlerinde hastalığının varlığı Reokluzyon için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuş. Diğer çalışmalarda da ciddi karotis hastalığının düşük rekanalizasyon oranı ve kötü klinik düzelme ile gittiği gösterilmiştir (72).

Deneyisel çalışmalarda tPA'nın etkin şekilde uygulanabilmesi ve pıhtı içine dağılabilmesi ve fibrinlerin parçalanma hızı ve süresinin pıhtının maruz kaldığı basınç gradientine bağlı olduğu öne sürülmektedir(33,76). Ciddi ekstrakranial darlık ya da oklüzyon olması durumunda gerekli olan basınç gradienti sağlanamayacağından pıhtının tam olarak parçalanması ya da çözülmesi mümkün olamamaktadır. Bu olay sadece pıhtının çözülmesinde değil, düşük kan akımının sağladığı staz nedeniyle yeniden pıhtı oluşumunu da kolaylaştırmaktadır. İnkomplet rekanalizasyon alanında özellikle retrombozis sıklıkla gözlenmektedir.

Karotid arterde ciddi stenozun yada oklüzyon varlığı diffuz aterosklerotik hastalığın göstergelerindedir. Bu anlamda aterosklerotik plaklı MCA 'da plak olması (tandem aterosklerotik plak) kısmi rekanalizasyona sonuçta da retromboz oluşumuna neden olur. Kısmi rekanalizasyon sıklıkla RO ile sonuçlanmaktadır (66,79). Pıhtının parsiyel, basamaklı yada yavaş parçalanması rekanalizasyon sonrası rezidüel pıhtı kalmasına neden olabilir. Rezidü olarak kalan pıhtı fibrinojen depositlerinin tutunması için uygun bir yüzey oluşturur. Ve RO gelişir.

5.2. Trombolitik Tedavi

Trombolitik tedavi hemorajik komplikasyon riski taşır.

tPA nın oklüde olan damarın açılmasında yararlı olduğu bilinmektedir. Ancak trombolitik uygulamaya bağlı rekanalizasyon sonrası sıklıkla hemorajik transformasyon (HT) gelişmektedir. tPA sonrası PH gelişimi için; BT'de hipoattenuasyon bulunması, konjestif kalp yetmezliği olması, ileri yaş ve baseline sistolik kan basıncının yüksek olması risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (Risk factors for severe hemorrhagic transformation). PH ve semptomatik intrakranial hemoraji gelişiminde tPA uygulaması etkili olmasına rağmen HI gelişiminde böyle bir etki gösterilememiştir.

Multi-Center Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) çalışmasında (streptokinaz ve aspirin kombinasyonunun etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma) inme öncesi aspirin tedavisi alan ve t-PA uygulanan hastalarda semptomatik intrakranial hemoraji ve PH yüksek oranda bulunmuş (80). Yine MAST-I çalışmasında aspirin ve streptokinaz kombinasyonu uygulanan hastalarda intrakranial hemoraji sonrası ölüm oranı daha yüksek bulunmuş (80). Bununla birlikte ECASS ve NINDS çalışmaları da aspirinin ciddi HT riskine yol açtığını gösteren bir kanıt bulunamamış (80). ECASS I ve II çalışmaları PH varlığının erken nörolojik kötüleşme ve mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bunun tam tersi bir yaklaşımla trombolitik tedavi sonrası ilk 24 saat içinde görülen HI 1 ve HI 2 erken ve başarılı reperfüzyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Trombolitik tedavi sonrası erken ve gecikmiş reperfüzyonun hemorajik konversiyon subtipleri üzerine etkilerini gösteren geniş ölçekli bir çalışma bulunmamaktadır.

HT için risk faktörleri; ileri yaş, BT'de erken enfarkt bulgularının olması, ciddi nörolojik defisitinin olması, hiperglisemi, normalde de hipertansif olmak şeklinde sayılabilir. Yaşın >80 olması hemorajik komplikasyonda artışa neden olmaktadır. Trombolitik tedavi öncesi MRG'de ufak kanama odaklarının varlığı yine trombolitik tedavi sonrası HT için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

5.3. Trombolitik Tedavi Öncesi Nöroradyolojik İnceleme

Trombolitik tedavi öncesi nöroradyolojik inceleme yapılması gerekliliği vardır.

Bu nedenle tedavi ancak bu teknik olanakların bulunduğu merkezlerde uygulanabilmektedir.

BT olmaksızın başarılı bir trombolitik tedavi planlamak mümkün görünmemektedir. BT serebral kanamayı göstermekte yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Serebrovasküler olayla başvuran hastada enfarktın kanamadan ayırımında BT en iyi yöntemdir. Hızlı ve kolay uygulanabilir olması yanında diğer yöntemlere göre daha ucuz olması da önemli bir avantajdır.

6. AKUT İSKEMİK İNMEDE INTRA-VENOZ TROMBOLİTİK UYGULAMA KURALLARI

Intra-venöz tPA uygulaması için NINDS tarafından uygulanan protokol günlük uygulamada kabul görmektedir. Bu çalışma bir faz 2B doz-tedavi ve güvenilirlik çalışması olmasına rağmen bu çalışmayla etkinliğinde gösterildiği kabul edilmiş ve faz 3 çalışması yapılmamıştır. Türkiye'de ve Avrupa'da rutin klinik kullanımda rtPA onaylanırken hep bu çalışmanın sonuçları, dışlama ve dahil edilme kriterleri göz önünde bulundurulmuş ve esas alınmıştır

Tedavi Protokolü

Hastalar inme başlangıcından sonraki ilk üç saat içinde başvurmuş olmalıdır. Trombolitik tedavi başlanmadan önce

1- İnme konusunda uzman bir doktor tarafından değerlendirilmeli

2- Beyin Tomografisi çekilmeli ve bu konuda deneyimli uzman tarafından değerlendirilmelidir.

Uygulanacak toplam doz; rekombinant t-PA 0.9 mg/ kg dozunda ve maksimal doz 90 mg aşmayacak şekilde hesaplanmalıdır. Toplam dozun %10'u bolus olarak verilmeli kalan %90'ı IV sürekli infüzyon şeklinde takip eden bir saat içinde verilmelidir.

NINDS ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:

- İnme semptomları başladıktan sonra 3 saatten daha önce başvurmuş olmak
- NIHSS ile nörolojik defisitinin ölçülmüş olması
- Gelişte çekilen BT ile kanamanın olmadığı gösterilmiş olması

NINDS DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Son 3 ay içinde inme geçirmiş olma
- Son 14 gün içinde major cerrahi geçirmiş olma
- Son 3 ay içinde ciddi kafa travması geçirmiş olma
- İntraserebral hemoraji geçirmiş olma

- Sistolik kan basıncının > 185 mmHg olması yada diastolik kan basıncının > 110 mmHg olması yada kan basıncını belirtilen bu limitlerin altında tutabilmek için agresif tedavi uygulamasının gerektiği durumlar

- Semptomların hızlı düzelmesi yada minör semptomlar
- Semptomların SAK'ı düşündürmesi
- Son 3 hafta içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama yada üriner kanama
- Son 7 günde kompresyon yapılamayacak bölgeden arterial girişim
- Semptomların başlangıcında eşlik eden epileptik nöbet

- Semptomların başlamasından 48 saat önce antikoagulan yada heparin uygulanması yada partial thromboplastin time(PTT) > 1.5 kat(>40 sn) ya da protrombin zamanının >15 sn olması veya INR > 1.7

- Trombosit sayısının < 100 bin olması
- Kan Şekerinin < 50 yada > 400 mg/ dl olması
- Bilinen kanama diatezi
- Periton diyalizi yada hemodiyaliz

Hamile olmak (post-partum 10 gün dahil) Hastaların etyolojik kategorizasyonu amacıyla TOAST sınıflamasının modifiye edilmiş şekli kullanılmıştır (TABLO-6).

Tablo-2: NIH İnme Skoru

1a. Bilinc durumu:

- 0: Uyanık
1: Hafif uyarana hemen cevap var.
2: İsrarlı veya güçlü veya sârlı uyarana cevap var.
3: Cevapsız veya sadece refleks cevap var.

1b. Sorular (Kaç yaşındasınız? Hangi aydınız?)

- 0: İki soruya doğru cevap
1: Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri)
2: İki soruya yanlış cevap (veya afazi, veya koma)

1c. Emirler (Gözlerini aç kapa Sağlam eli aç kapa)

- 0: İkisini de yapıyor
1: Birisini yapıyor
2: Hiçbirini yapamıyor.
2.

Bala

- 3
0:
Normal
1: Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi.
2: Gözlerde forse deviasyon, total parezi

3. Görme alanı

- 0: Kayıp yok
1: Parsiyel hemianopsi. 2: Komplet hemianopsi 3: Bilateral hemianopsi veya körlük.

4. Fasıval**Paralizi**

- 0: Yok
1: Hafif paralizi, nazolabial oluk silik, fasıval asimetri 2: Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın) 3: Yüzün üst veya altında tek veya çift taraflı tam paralizi, koma

5a. Motor kol sol (Oturarak 90° Yatarak 45° olarak

- 10-sn havada tutulur.) 0: Normal
1: Tutuyor ama vatağa çarpmadı.
2: Yerçekimine direnemedi (Tam kaldıracıldı veya tutabilse de vatağa çarptı)
3: Minimal hareket var (tam kaldıracmadı).
4: Hiç hareket yok
x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi.

5b. Motor kol sağ

- 0: Normal
1: Tutuyor ama vatağa çarpmadı.
2: Yerçekimine direnemedi (Tam kaldıracıldı veya tutabilse de vatağa çarptı)
3: Minimal hareket var (tam kaldıracmadı).

4: Hiç hareket yok

x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi.

6a. Motor bacak sol

- 0: Normal
1: Tutuyor ama vatağa çarpmadı.
2: Yerçekimine direnemedi (Tam kaldıracıldı veya tutabilse de vatağa çarptı)
3: Minimal hareket var (tam kaldıracmadı).
4: Hiç hareket yok

x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi.

6b. Motor bacak sağ

- 0: Normal
1: Tutuyor ama vatağa çarpmadı.
2: Yerçekimine direnemedi (Tam kaldıracıldı veya tutabilse de vatağa çarptı)
3: Minimal hareket var (tam kaldıracmadı).
4: Hiç hareket yok

x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi.

7. Ataksi

- 0: Yok (afazik veya hemiplejik)
1: Tek ekstremitede var.
2: Üst ekstremitede var.
x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi.

8. Duvu

- 0: Normal
1: Hafif/orta tek taraflı kayıp (dokunulduğunu hisseder) veya afazik/uyanıklık bozulduğu 2: Tam tek taraflı kayıp (dokunulduğunu hissedemiyor) veya iki taraflı duvu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadruplejik veya 1a=3.

9. Konuşma

- 0: Normal
1: Hafif-orta şiddette afazi (ama kırsan de olsa iletiğimi var.)
2: Ağır afazi (Hiç iletiğim kurulamıyor veya bileli alışverişi sağlanamıyor)
3: Sözel ifade veya anlama yok veya komada.

10. Dizartri

- 0: Yok
1: Hafif-orta şiddette (Ama anlaşılabilir)
2: Anlaşılabilir artikülasyon veya anartri veya mutizm
x: Entübasyon veya mekanik engel.

11. İhmal

- 0: Normal veya değerlendirilemedi (Görme kaybı) 1: Eđ zamanlı iki uyarıcı bir modalitede söndürüyor (taktil veya vizuel). 2: Birden fazla modalitede ihmal

Tablo-3: Modifiye Rankin Skoru

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

Tablo-4: İnme sınıflamasında kullanılan yöntem (Modifiye TOAST SINIFLAMASI)**Kardiyoembolizm(Tüm kriterler)***

1-Ekokardiyografi (EKO) ve/veya EKG'de potansiyel kardiyoembolik odak** tespiti

2-İpsilateral karotid arterde %50'den fazla darlık olmaması

3-İpsilateral karotid arterde %50'den daha az darlık olması durumunda plağın ülser, tromboze veya heterojen eko'da olmaması

4-Başka bir etyolojik faktörün belirlenmemiş olması

Aterosklerotik büyük damar hastalığı (Tüm kriterler)

1-Ipsilateral karotid arterde %50 ve daha fazla daralma yapan aterom plağı tespiti

2-Ipsilateral karotid arterde %50'nin altında daralma yapan plağın ülser, tromboze ya da heterojen görünümde olması

3-EKG ve EKO'da kardiyoembolik odak bulunmaması

4-Kortikal, serebellar, beyin sapı veya subkortikal lokalizasyonlu enfarktın çapının 1,5 cm'den büyük olması

5-Serebral kortikal, serebellar ya da beyin sapı ile ilintili klinik defisit olması

Küçük damar hastalığı (Lakün)

1-Serebral kortikal disfonksiyon olmaksızın klasik laküner klinik sendromların (Pür motor veya sensory stroke, dizartri-"clumsy hand" sendromu, ataksik hemiparezi gibi) olması

2-BBT - MRI'nin normal olması ya da 1.5 cm'den küçük subkortikal veya beyin sapı lezyonu olması

3-EKG ve EKO'da kardioembolik odak bulunmaması

4-Ipsilateral karotid arterin normal olması veya aterom plağı varsa %50'den daha az çap daralması yapması

Mikst :(Üçünün birarada oluşu)

1- EKG ve EKO'da potansiyel kardiyembolik odak olması

2-Ipsilateral karotid arterde %50 veya daha fazla darlık olması

3-Ipsilateral karotid arterde %50'den az daralma yapan plağın tromboze, ülsere ya da heterojen EKODA olması

4-Hematolojik, immunolojik yada diğer bir stroke nedeninin bulunması

Neden bulunamayan

1-Hiçbir etyolojik faktörün belirlenememiş olması

2-Inceleminin tamamlanamamış olması

Nonaterosklerotik Vaskülopati

1-Inflamatuar: SLE, Behçet diğer sistemik vaskülitler, infektif vs. 2-Non-inflamatuar: diseksiyon, radyasyon, displazi, FMD, Moyamoya vs. 3-Reversibl: migren, toksemi, peripartum, ergotizm vs. Hematolojik: Hiperviskozite, koagülopati, anemi

* Başlangıçta bilinç kaybı, 10 dakika içinde klinik defisitinin maksimum oluşu, 1 saat içinde kısmi düzelme görülmesi ve "Wernicke afazisi", "izole homonim

hemianopsi" gibi klinik tabloların oluşu kardiyembolizm, antedadan aynı vasküler alandan TIA olması, "Broca afazisi" gibi klinik sendromlar ve fraksiyone üst ekstremitte defisiti saptanması aterosklerotik büyük damar hastalığı lehine ek kriter olarak alınmıştır. Yine BBT ve/veya MRI'da farklı vasküler alanlarda birden fazla tentoriyal infarkt oluşu kardiyembolizm için ve aynı vasküler alanda birden fazla teritoryal enfarkt oluşu ise aterosklerotik büyük damar hastalığı için ek kriter olarak kullanılmıştır. EKO ve EKG normal iken hipertansiyon, DM veya hiperlipidemi gibi ateroskleroz risk faktörleri belirlenmişse nöroradyolojik bulgulara göre doppler normal bile olsa aterosklerotik düşük damar hastalığı yada küçük damar hastalığı olarak sınıflanmıştır.

**** Yüksek Risk:** Mekanik kapak replasmanı, romatizmal kapak hastalığı, atrial fibrilasyon, sol atrial veya ventriküler trombus, 6 hafta içinde AMI, atrial miksoma, infektif endokardit, akinetik sol ventrikül duvar segmenti, septal diskinezi, hasta sinüs sendromu

Orta Risk: MVP, atrial septal anevrizma, sol ventrikül hipokinezik duvar segmenti olması, 6 haftadan sonra AMI, Non-bakteriyel endokardit, EF<%35 SVSD, sol atrial dilatasyon, kalsifik aort darlığı, mitral annuler kalsifikasyon.

6.1. İntra-Arterial Trombolitik Tedavi

Sistemik trombolitik tedavi uygulamasında süre 3 saatle sınırlıdır. Oysa çoğu hasta tedavi merkezlerine 3 saati aşan süreler içinde başvurmaktadır. Bu anlamda intra-arterial trombolitik tedavi (İAT), tedavi penceresinin 6 saat gibi daha uzun olması, azalmış trombolitik doz uygulaması ve diğer endovasküler yöntemlerle birlikte uygulanabilir olması gibi avantajlara sahiptir (76,81,82). İntra-arterial tromboliz (İAT) ile İVT'i direk karşılaştıran RCT bulunmamakla birlikte İAT için ön görülen rekanalizasyon oranı %70 olup İVT'den daha yüksektir(79,83,84,85).

Nöroendovasküler uygulamalar arasında yer alan lokal intra-arterial tromboliz ve pıhtının mekanik çıkarılması sistemik trombolizden fayda görmeyen hastalarda ya da sistemik trombolizin güvenle verilmesinin sorun olduğu hastalara

uygulanmaktadır. Buna göre İA tPA uygulaması için genellikle kabul edilen bazal kriterler tablo-5'da verilmiştir.

Tablo-5: IA t-PA uygulama kriterleri

- 1- İskemik inme tanısı konulmuş olmalı
- 2- Semptomların başlangıç zamanı tam olarak belirlenmeye çalışılmalı, hastayı en son sağlıklı olarak gören yakınının bildirdiği saat inmenin başlangıç zamanı olarak alınmalı
- 3- Baseline NIHSS > 4 puan ve izole hemianopi ve afazi dışlama kriteridir
- 4- İleri derece ve yaygın nörolojik defisitinin olması ve eşlik eden bilinç değişikliği olması kuvvetle intra-arteral tromboliz uygulaması gerekliliğini düşündürür
- 5- Büyük damarların oklüde olduğunun angiografik olarak gösterildiği durumlar
- 6- İnme septomlarının başlangıcından itibaren ilk altı saat içinde tedavinin uygulanabilir olması
- 7- PWI ile tesbit edilen patolojik alanın DVVI'daki alandan daha geniş olması
- 8- Hasta yada yakınından bilgilendirilmiş onam formu alınmalı

Endovasküler tedavi uygulamaları hakkında yeterince geniş randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle verilerin güvenilirliği tartışmalıdır. The Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT I ve II) çalışmaları bu konudaki en önemli çalışmalar olarak durmaktadır.

Araştırmacılar PROACT I ve PROACT II çalışmalarında plasebo grubuna göre yüksek oranda rekanalizasyon oranı bulmuşlar. PROACT I için rekanalizasyon oranı %58 ve plasebo grubu %14 bulmuşlar. PROACT II için rekanalizasyon oranı %66 ve plasebo grubu %18 bulunmuş. Geliştirilmiş modifiye Rankin Scalasına göre

PROACT II çalışmasında tedaviden 3 ay sonra pro-ürokinase ile tedavi edilen hastaların plasebo grubuyla karşılaştırılmasında pro-ürokinase grubunu %40 kadarının bağımsız olarak yaşamlarını sürdürebildiği (modifiye Rankin Scalası Skoru < 2), plasebo grubu için ise bu oranın %25 olduğu bulunmuş. (P =.043) Bu %15 absolute (%60 relatif) yarar olduğunu göstermektedir. PROACT II çalışması ciddi MCA oklüzyonunda ilk 6 saat içinde intra arterial trombolizis uygulamasının klinikte ciddi düzelme olduğunu gösteren ilk randomize kontrolü çalışma olması nedeniyle birçok uygulama için çıkış noktası olmuştur ve bu uygulama ile tedavi penceresi 3 saatten 6 saate çıkarılmıştır.

6.2. İntravenöz ve İntra-Arteriyel Tromboliz Kombinasyonu

İntravenöz trombolitik tedavinin hızını intraarteriyel tedavinin sağladığı yüksek rekanalizasyon oranı ile birleştirmek amacıyla gündeme gelmiştir. "Emergency Management of Stroke" (EMS) Çalışması NINDS çalışması sonuçlanmadan başlayan, faz I niteliğinde bir çalışma olup akut inme semptomları başladıktan sonra ilk 3 saat içinde uygulanan intravenöz ve intra-arterial birleştirilmiş tedavi şemasının etkinliğini göstermeyi amaçlamıştır. Çalışmada intravenöz alteplase verilmeyen ancak lokal intra-arterial tromboliz uygulanan (plasebo grubu) ve hem intra-arterial hemde intravenöz tromboliz uygulanan iki grup alınmış. Tromboliz sonrası 7-10 günlerde ya da 3 ay sonrasında klinik olarak fark bulunmazken ikili tedavi alan grupta yüksek rekanalizasyon oranı saptanmış. Ancak ikili tedavi alan grupta aynı zamanda yüksek major sistemik kanama şeklinde komplikasyon gözlenmiş.

7. AMAÇ

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı'nda akut iskemik inmede yapılan trombolitik tedavi uygulamalarının yatış süresi sonunda klinik etkinliğinin ortaya konulması ,3 ay sonundaki Rankin skalalarının kontrol grubu ile ve sonuçların literatür ile karşılaştırılması birincil amaçtır.

Sonuç farklılığına etkiyen faktörlerin tespiti amacıyla hasta karakteristikleri dökümente edilmiştir. Ayrıca Ülkemizde 2006 yılı başında Sağlık Bakanlığı'nın ilk 3 saat içinde tedaviye başlanması koşuluyla intravenöz trombolitik tedaviye onay

vermesi ile hemen eş zamanlı olarak hastanemizde nöroloji yoğun bakım ünitesinde tedavi verilmeye başlanmıştır. Bu iki önemli değişkenin trombolitik tedavi pratiğimize olan etkisinin belirlenmesi de diğer bir amaç olarak verilmiştir.

8. GEREÇ VE YÖNTEM:

Nisan 2005-Aralık 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında yatmış olan ve intravenöz trombolitik tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu hastalardan 2006 yılı başından itibaren tedavi edilenler prospektif olarak dosyalanmaktaydı. 2005 Nisan'dan 2006 yılına kadar tedavi edilen hastalar, tıbbi dosyaların retrospektif taraması ile tespit edildi. Kontrol grubu olarak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde yatan 43 iskemik inme hastası kontrol grubuna alındı. Kontrol grubuna ait bireylerin NIHSS skoru (tedavi öncesi, tedavi sonrası 24.saat 1.hafta ve 3.ay) belirlendi. Hastalar 3 ay boyunca takip edildi. 3 ay sonunda modifiye Rankin skorları belirlendi. Trombolitik dosyalama formundan yaş, cinsiyet, olay tarihi, yakınmaların başlangıç saati kısa yakınma ve öykü belirlendi.

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

Tedavi öncesi hastaların NIH inme skoru (Tablo-2) ve tedavi sonrası 24.saat ,1.hafta NIH İnme skorları ve 3.ay modifiye Rankin skoru (Tablo-3) ve NIH inme skoru belirlenmiştir.

Hastaların hastanede yatış sırasında elde olunan tüm radyolojik incelemelerinin raporları okunmuş ve patolojiler not edilmiştir.

Hasta grubunda hastaların inme başlangıcından sonra Acil servis'e ve Nöroloji Servisi veya Yoğun Bakım Ünitesi'ne geliş zamanı, trombolitik tedavi uygulama zamanı tedavi sonrası 72.saatte elde edilen nöroradyolojik inceleme tipi ve burada bulunan patolojiler not edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda intraserebral kanama komplikasyonları ve semptomatik olup olmadıkları belirlenmiş ve hastalarda trombolitik tedavi prosedürü ayrıca not edilmiştir.

Hastaların taburculuk zamanları ve taburcu olurken NIHSS dosyalarındaki notlardan yararlanarak hesaplanmıştır. Hasta yatış esnasında ölmüş ise ölüm nedeni

açısından dosya incelenmiş ve gerektiği takdirde bu hastaların radyolojik görüntüleri arşivimizden çıkartılarak tarafımızdan doğrudan incelenmiş ve ölümün tedavi ile ilişkisi kesinleştirilmeye çalışılmıştır.

Hastaların modifiye rankin skorlarına göre fonksiyonel kapasiteleri karşılaştırıldı. mRc 0,1 ve 2 olanlar bağımsız fonksiyonel kapasite mRc leri 3,4 ve 5 olanlar ise bağımlı fonksiyonel kapasite olarak not edildi.(Tablo 9)

9.1. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızın verileri SPSS (VER14) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi,,Man Whitney U testi kategorik değişkenler için Ki-kare testi sayısal verilerin karşılaştırılmasında t test,tekrarlayan ölçümlerin istatistiksel analizinde repeated measures anova ve post hoc bonferroni testi kullanılmıştır.Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma,denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

9. SONUÇLAR

Cumhuriyet Üniversitesinde akut iskemik inme tedavisi amacıyla trombolitik tedavi uygulanan hastalardan belirtilen yöntem ile tespit edilen 43 tanesi bu inceleme kapsamına alınmıştır.

Tablo 6: Her İki Grupdaki Bireylerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımlarının Karşılaştırılması

	Tpa alan	Tpa almayan	Toplam
45-50 n(%)	4 (9.3)	6 (14)	10 (11.6)
51-56 n(%)	5 (11.6)	3 (7)	8 (9.3)
57-62 n(%)	6 (14.0)	6 (14)	12 (14)
63-68 n(%)	11 (25.6)	4 (9.3)	15 (17.4)
69-74 n(%)	11 (25.6)	13 (30.2)	24 (27.9)
75-80 n(%)	6 (14)	11 (25.6)	17 (19.8)
Toplam n(%)	43 (100)	43 (100)	86 (100)

p=0.305

Bu bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı tablo-6 de gösterilmiştir. Her iki gruptaki bireylerin yaş gruplarına göre dağılımındaki farklılık önemsizdir (p>0.05)

Tablo 7: Her İki Gruptaki Bireylerin Cinslere Göre Dağılımının Karşılaştırılması

	Tpa alan	Tpa almayan	Toplam
Erkek n(%)	25 (58.1)	25 (58.1)	50 (58.1)
Kadın n(%)	18 (41.9)	18 (41.9)	36 (41.9)
Toplam n(%)	43 (100)	43 (100)	86 (100)

p=0.101

t-pa alan 43 bireyin 18 i (%42.9) kadın, 25 i (%57.1) erkek, tpa almayan 43 bireyin 18 i (%41.9) kadın, 25 i (%58.1) erkektir (tablo 7). Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ($\chi^2=0.01$ p=0.001 p>0.05).

Tablo8:Her İki Gruptaki Bireylerin Lezyon Olan Bölgelerin Karşılaştırılması

	Tpa alan	Tpa almayan	Toplam
Sağ n (%)	14 (32.6)	14 (32.6)	28 (32.6)
Sol n (%)	14 (32.6)	14 (32.6)	28 (32.6)
Arka Sirkulasyon n (%)	15 (34.9)	15 (34.9)	30 (34.9)
Toplam n (%)	43 (100)	43 (100)	86 (100)

p=0.987

Yine tıkalı arter ve tutulan hemisfer açısından iki grup arasında fark yoktur

Tablo 9-Her iki grupta modifiye rankın skorlarına göre bağımsız fonksiyonel kapasitelerinin karşılaştırılması

	Tpa alan	Tpa almayan	Toplam
Bağımsız Fonksiyonel Kapasite n (%)	17 (68)	8 (32)	25 (50)
Bağımlı Fonksiyonel Kapasite n (%)	8 (32)	17 (68)	25 (50)
Toplam n (%)	25 (100)	25 (100)	50 (100)

p=0.11

Tablo 10-Her iki gruptaki kanama oranlarının karşılaştırılması

	Tpa alan	Tpa almayan	p
Kanama var n (%)	5 (11.6)	3 (7)	0.551

Trombolitik/revaskülarizasyon tedavisi uygulanan akut inmeli hastalarda kanama komplikasyonu gruplar arasında fark göstermemektedir.

Tablo 11-Her iki gruptaki ölüm oranlarının karşılaştırılması

	Tpa alan	Tpa almayan	p
Ölüm var n	17	17	1
%	39.5%	39.5%	

Trombolitik tedavi alan 43 hastada 8 kişi hastanede kalış süresinde , 9 kişi ise eve taburcu olduktan sonra ölmüştür. Hastanede yatış süresince 2 hasta kanama komplikasyonundan kaybedilmiş , 3 hasta klinik olarak düzelme olduğu halde aspirasyon pnömonisi nedeniyle kaybedilmiştir.3 hasta ise infarktın herniasyona gitmesi nedeniyle kaybedilmiştir. 9 hasta ise taburcu olduktan sonra 3 ay içinde evde kaybedilmiştir.

Hem tpa alan hemde tpa almayan gruplardaki ölen bireylerin NIHH skoru alınmadığından istatistiksel değerlendirme yapılırken yalnızca yaşayan bireylere ilişkin karşılaştırma yapılmıştır

Tablo-12 Gruplar arası NIHSS skorlarının karşılaştırılması

NIH ölçümleri	Tpa alan ort±SD	Tpa almayan ort±SD	p
Başvuru	13.24±4.92	9.93±4.46	0.012
1.Gün	10.48±4.61	10.22±5.73	0.45
1.Hafta	6.96±4.24	9.80±6.30	0.17
3.Ay	3.96±3.87	9.097±.03	<0.001

Trombolitik tedavi alan ve almayan grupların başvuru anında, inme başlangıcından 24 saat, 1 hafta ve 3 ay sonraki NIHSS skorları Tablo 12’de gösterilmektedir. Trombolitik tedavi alan hastaların başvuru anındaki ortalama NIHSS skorlarının trombolitik tedavi almayan hastalardan daha yüksek, 3. aydaki NIHSS skorlarının ise daha düşük olduğu saptanmıştır. 1.gün ve 1. hafta NIHSS skorları arasında farklılık saptanmamıştır.

Tablo-13 Trombolitik tedavi alan hastaların NIHSS skorlarının değişik zamanlarda karşılaştırılması

	NIHSS
Başvuru	13.24 ^{^°~}
1.Gün	10.48 ²³
1.Hafta	6.96 [”]
3.Ay	3.96

[^]:Başvuru ile 1.gün,p=0.001

² :1.gün ile 1.hafta p=0.002

[°]:Başvuru ile 1.hafta,p=0.000

³ :1.gün ile 3.ay p=0.000

[”]:Başvuru ile 3. ay,p=0.000

[”]:1.hafta ile 3.ay p=0.000

Tablo-14 Trombolitik tedavi almayan hastaların NIHSS skorlarının değişik zamanlarda karşılaştırılması

	NIHSS
Başvuru	9.93
1.Gün	10.22
1.Hafta	9.80
3.Ay	9.09

Tüm karşılaştırmalar için $p=1$

Trombolitik tedavi alan grubun başvuru anında,1.gün,1.hafta,3. ayda NIHSS skorlarının birbirinden anlamlı derecede farklılık gösterdiği saptanmıştır. Buna göre trombolitik tedavi alan hastaların NIHSS skorları izlem süresince anlamlı olarak düşüş göstermiştir ancak tpa almayan hastalarda değişik zamanlarda ölçülen NIHSS skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

10. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda 2005-2009 yılları arasında CÜTF'de akut iskemik inme nedeniyle trombolitik tedavi alan 43 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

.The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) tPA Çalışması'nda semptomların başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde 0,9 mg / kg intravenöz alteplase uygulaması plasebo ile karşılaştırılmış. tPA uygulanan grubun %30 oranında daha iyi prognoza sahip olduğu bulunmuş. Trombolitik tedavi verilen ve plasebo grubunun mortalite oranları ise sırasıyla %17 ve %21 bulunmuş (80). Bizim çalışmamızda ise trombolitik tedavi verilen hastaların hastanede kalış süresince ölüm oranları%18.6 iken 3 aylık süre içinde ölüm oranları %39.5 idi.Bizim çalışmamızda yaptığımız bu sonucun hastaların evde bakım koşullarının yetersizliği, düzensiz ilaç kullanımı,bakan kişinin deneyimsizliği, düzenli poliklinik takiplerine gelinmeyişine bağlı olabileceğini düşündük. NINDS çalışmasında ortalama NIH skoru 14, bizim çalışmamızda tpa alan hastaların ortalama NIH skoru 13 tpa almayan hastaların ortalama NIH skoru 10 dir. Yani bizim trombolitik tedavi uyguladığımız grup daha yüksek riske sahip hastalardan oluşmaktadır.

ECASS I çalışması randomize plasebo kontrollü bir çalışmadır (86). Trombolitik tedavi sonrası erken dönem yeti yitimi ve 3 ay sonrası fonksiyonel kapasitenin serebral enfarkt sonrası 36 saat içinde gelişen hemorajik transformasyonla ilgisini araştırmışlar. Çalışmaya iskemik inme sonrası ilk 6 saatte başvuran ve 1.1 mg/kg tPA alan 609 hasta alınmış. Bu hastaların başlangıç, 24 ve 36. saat BT'leri çekilmiş. Başlangıç ve tedavi sonrası NIHSS skorları not edilmiş. 4. ve 10. gün BT'leri çekilmiş. NIHSS'de başlangıç değerine göre 24 saat içinde > 4 puanlık artış olması detoriasyon olarak yani semptomatik kötüleşme olarak kabul edilmiş (86). 24 saatte klinik detoriasyon, 3 aylık ölüm oranı, 3 aylık fonksiyonel kapasite 24 ve 36. saatlerde BT'de hemorajik transformasyon (HT) varlığına göre karşılaştırılmış. Hemorajik enfarkt(HI) ve parankimal hemoraji (PH) için bir skala oluşturulmuş. Trombolitik tedavi sonrası HT olmayanlarla HI-1, HI-2 ve PH-1 olanlar arasında klinik detoriasyon, mortalite ve disabilite oranları açısından fark bulunamamış.

Erken klinik detoriasyon ve 3 aylık mortalite oranında artışın ilk 36 saatteki PH2 varlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiş. Sonuçta geniş parankimal kanamanın fonksiyonel kapasiteyi bozduğu ve artan mortaliteye neden olduğu bulunmuş.

ECASS II çalışmasında inme sonrası ilk 6 saatte iv 0.9 mg /kg tPA uygulamasının güvenilirliği araştırılmış. ECASS I çalışmasından farklı olarak 0.9mg/kg tPA uygulanmasının yanı sıra, BT'de enfarkt büyüklüğü daha az ve NIHSS skoru ECASS I'e göre daha düşük olan hastalar alınmış (87). Hastaların enfarkt büyüklüklerine göre seçiminde MCA sulama alanının tutulumu esas alınmış. MCA sulama alanında hipodens görünüm olmayanlar, hipodens görünümün tüm sulama alanın < %33 olanlar küçük, > %33 büyük olarak sınıflandırılmış. Toplamda 800 hasta bu çalışmaya katılmış. Plasebo (n: 391) alan gruba, tPA alan (n: 409) hasta karşılaştırılmış. 90 gün sonunda mRS'na göre tPA alan grubun daha iyi prognoza sahip olduğu bulunmuş. Mortalite oranı bakımından fark bulunmazken, tPA grubunda (%8.8), kontrol grubuna (%3.4) göre daha yüksek oranda semptomatik intrakranial kanama tesbit edilmiş. ECASSII çalışmasında, PH2; enfarkt alanın >%30 hemorajinin erken klinik detoriasyona neden olduğu ve uzun dönem prognozu kötü etkilediği ve ölüm riskini artırdığı bulunmuş. Aynı zamanda MCA alanının >%33 enfarktlarında PH2 görülme oranının yüksek olduğu gösterilmiş (87).

"The Alteplase Trombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Iskemik Stroke Study" (ATLANTIS) Akut iskemik inmede ilk 3-5 saat içinde uygulanan rt-PA'nın güvenilirliğini ve etkinliğini araştıran faz 3 çalışmasıdır. Plasebo kontrollü, çift kör, randomize yöntemle yapılmıştır. Çalışma 1993 ila 1998 tarihleri arasında Kuzey Amerika'da 140 üniversite ve toplum hastanesinde yapılmış. Çalışmaya 613 akut iskemik inmeli hasta alınmış. Bunlardan 547'si 3-5 saat içinde intravenöz trombolitik tedavi almış. 39 hasta ilk 3 saatte, 24 hasta 5 saatten sonra trombolitik tedavi alırken 4 tanesi herhangi bir tedavi almamış. Bu hastaların geliş, 30. ve 90 gün nörolojik fonksiyonları ölçülerek tedavinin başarısı belirlenmeye çalışılmış. Ayrıca gelişen ciddi yan etkiler açısından da hastalar değerlendirilmiş. ATLANTIS çalışması ilk kez 1991 yılında başlamış. 0-6 saat içinde IV t-PA uygulanan hastalarda tedavinin etkinliğine güvenilirliliğinin araştırılması planlanmış. Çalışmayı destekleyen firma (Genentech Inc, South San Francisco, Calif) t-PA'nın etkinliği hakkında daha

fazla bilgi edinmek amacıyla eş zamanlı olarak NINDS çalışmasına da destek vermiş. Aralık 1993'de çalışma ilk 5 saatte trombolitik tedavi alanlar şeklinde düzenlenmiş. Ve çalışma bundan sonraki dönem için part B olarak ayrılmış. Ancak şubat 1996'da NINDS çalışması sonuçlarına göre yeniden modifiye edilerek inme sonrası 3-5 saatler arasında trombolitik tedavi alan hastaların sonuçları çalışmaya alınmış. Çalışmanın part-b olarak adlandırılan bölümüne 140 hasta alınmış. Bu hastaların sonuçları NINDS çalışmasıyla karşılaştırıldığında hastaların 3-5 saat içinde iv rt-PA tedavisinden faydalanmadıkları bulunmuş. 3-5 saat arası t-PA alan hastalarda intraserebral kanama oranı daha yüksek bulunmuş. ATLANTIS çalışmasında semptomatik intrakranial kanama oranı %7, NINDS'de bu oran %6 olup aralarında anlamlı bir fark bulunamamış.

Post-marketing hastane serilerinin en büyüğü "Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study" (SITS- MOST)'dur. Daha öncede belirttiğimiz gibi alteplase akut iskemik inmede koruyucu ve tedavi edici özelliği uluslararası ve birçok ulusal inme tedavi merkezince kabul gören ve öncelikli olarak uygulanması önerilen tek medikal ajandır. İskemik inmede semptomların başlangıcından sonraki ilk üç saat içinde intravenöz olarak alteplase uygulamanın güvenilirliği ve etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (8). Yine daha önce belirttiğimiz gibi NINDS t-PA çalışmasına göre üç aylık izlemde alteplase ile tedavisi alan hastaların, alteplase tedavisi almayan hastalara göre %30 oranında ya çok az yada tamamen normale yakın bir fonksiyon kaybı gösterdikleri bulunmuş. Alteplase 1996'da Amerika'da ve 1999'da Kanada'da iskemik inmede etkin tedavi edici ajan olarak kabul edilmiş. Kuzey Amerika'da yapılan iki geniş ölçekli Faz IV çalışması ile ilacın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış. Alteplasın yaygın olarak kullanılmamasının bir sebebi de hastaların tedavi penceresi olarak belirtilen 3 saat içinde acil servislere ulaşamamalarıdır. Diğer sebepler arasında potansiyel intraserebral kanama ve artan ölüm riski sayılabilir. Semptomların başlangıcından itibaren ilk üç saat içinde başvuran akut iskemik inmeli hastalarda intravenöz trombolitik tedavinin etkinliğini gösteren 1990'lı yıllarda yapılmış geniş ölçekli randomize kontrollü metaanaliz çalışmaları bulunmaktadır. Birçok açık çalışmada elde edilen sonuçlar randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırılarak

risk ve yarar oranları belirlenmeye çalışılmışsada tPA uygulaması hep bir efsane olarak kalmıştır. Uygulama da bu işlemi yapacak olan merkezlerin deneyimlerinin olmayışı yada az oluşunun sorun olabileceği, rutindeki intraserebral kanama ve ölüm oranlarının seçilmiş eksperimental olguların olduğu randomize kontrollü çalışmalar (RCT)'dakinden daha yüksek olabileceği gibi çekinceler vardı.

Eylül 2002'de European Medicines Evaluation Agency (EMA) inme semptomları başladıktan sonra ilk üç saat içinde alteplase kullanımına yönelik bir lisans çıkarılmasını önerdi. Bu amaçla "Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke -Thrombolysis register" (SITS-ISTR) web sitesi yöneticileri tarafından üç yıl sürecek ve internet üzerinden yürütülecek bir çalışma tasarlandı ve adına " Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study" denildi. Avrupa topluluğu 2002 yılında alteplasın klinik kullanımını iki çalışma için onayladı. Bunlardan biri SITS-MOST çalışması diğeri ECASS III çalışmasıdır. SITS - MOST çalışmasına 2002 ila 2006 yılları arasında, 14 ülkede yer alan, 285 merkezden 6483 hasta katılmış. Çalışmaya katılan merkezlerden sadece %50'sinin bu konuda deneyimi varmış. Bu çalışma prospektif, monitörize açık bir faz 4 çalışmasıdır. Çalışmanın amacı; gerçek dünyada yani uygulanmada rt-PA'nın etkinliğini ve güvenilirliğini göstermekti. Bunun için çalışmaya sadece klinik deneyimi olan merkezlerde değil, hiç deneyimi olmayan yada çok az deneyimi olan merkezlerde alındı. Sonuçlar sistematik olarak gözden geçirilen RCT sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Bundan önceki çalışmalarda trombolitik tedavi genellikle ilk 90 dakika içinde uygulandığı halde bu çalışmada daha çok üçüncü saat içinde uygulandı. Tedavi protokolünde t-PA infüzyon dozu 0,9 mg /kg olarak ve maksimum doz 90 mg aşmamak kaydıyla, belirlenen dozun %10'u ilk 1 dakika içinde kalan dozun infüzyon şeklinde 1 saat içinde verilmesi önerildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri ECASS II dekiyle aynı olup ayrıca erken BT enfarkt bulgularının olması şartı çıkarıldı. Daha önce inme geçiren ve eşlik eden diabetin bulunması halinde çalışmaya alınmama kriteri çıkarıldı. Çok ağır inme geçiren (NIHSS>24), 80 yaşından büyük olanlar, ileri fonksiyonel kaybı olanlar çalışmaya alınmadı. Primer Sonuçlar ilk 36 saat içinde intraserebral kanama olması ve ilk üç ay içindeki ölümlere göre değerlendirildi. Primer sonuçlar arasında yer alan semptomatik

intraserebral hemorajiler tedaviden sonraki 22 - 36 saatler arasındaki görüntülemelerde bulunan lokal yada uzak parankimal hemorajiler PH-2 bulgularının nörolojik defisit ile kombine edilmesine dayandırılmış.

Baseline NIHSS skoruna yada en düşük NIHSS skoruna göre 4 puanlık artışa neden olan kanamalar değerlendirmeye alınmış. İkincil sonuçlar ise hastaların fonksiyonel kapasitesinin modifiye Rankin skalasına göre değerlendirilmesi böylece uzun döneme etkinliğinin araştırılması şeklindeydi. Web sitesinde her hasta için beş bloğu içeren bir sayfa düzenlenmiş ve blok kendi içinde alt sayfalar içermekte olup tedaviden önceki NIHSS skoru ve görüntüleme bulguları ilk sayfada yer alıyor. Tedavi başladıktan sonraki ikinci saat NIHSS skoru, 24. saat NIHSS skoru ve görüntüleme bulguları, 7. gün NIHSS skoru ve görüntüleme bulguları ve üç ay sonraki durumunu içeren alt sayfalar şeklinde düzenlenmiş. Sitede baseline, tedavi, 24 saat, 7 gün ve 3 ay gibi seçenek pencereleri bulunmakta olup bu pencerelerden birinin tıklanması ile sayfa açılıyor ve bilgilerin formlara doldurulması sağlanıyor. Görüntüleme seçenekleri arasında; ekstra görüntülemenin yapılması halinde kullanıcının düzenleyebileceği şekilde hazırlanmış olan sayfaya bilgiler giriliyor ve programın kendisi sonuçları analiz ediyor. Kullanıcı yada program yöneticisi bu sayfaları kilitleyebiliyor. Böylece bilgilerin değiştirilmesi engelleniyor. Eğer hasta ölmüşse program içinde " Ölümün alteplasa bağlı bir neden olduğunu düşünüyor musunuz? " şeklinde bir pencere beliriyor ve kullanıcı "evet" cevabını verirse kendisinden "Ciddi İlaç Yan Etki Reaksiyon" formunu doldurması isteniyor ve beraberinde kullandığı başka ilaçlar ve bilinen hastalık, konjenital anomaliler yada doğumsal hastalıklar sorgulanıyor. Bilgiler tam girilmişse grafikte yerini alıyor. Ancak bilgiler kısmen girildi yada girilmediyse sistem hata sinyali veriyor seçenekler tam olarak doldurulduğunda kutunun rengi yeşile dönüyor ve "OK" görülüyor.

SITS-MOST çalışmasına katılan 6483 hastanın çoğuna semptom başlangıcından sonraki ortalama 140. dakikada trombolitik tedavi uygulanmış. Sadece % 11'ine ilk 90 dakika içinde trombolitik tedavi uygulanmış. Primer sonuç olan semptomatik intraserebral kanama oranı %1,7 (NINDS çalışmasında bu oran %7,2) ve mortalite oranı %11,3 bulunmuş. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olma oranı %55 bulunmuş. İlginç olarak semptomatik intrakranial hemoraji (SIKH)

oranları açısından tromboliz deneyimi olan ve olmayan merkezler arasında fark bulunamazken, trombolitik deneyimi olmayan merkezlerde mortalite oranı (%13.3 e karşın % 10.6) daha yüksek bulunmuş. Bizim çalışmamızda intrakranial hemoraji oranı %11.6 olarak bulunmuştur.t-pa almayan grupta ise intrakraniyal hemoraji oranı %7 olarak bulunmuştur.Bu hastaların geriye dönük incelenmesinde hepsinin geliş NIHS skorunun yüksek olduğu görülmektedir (18) .

Non-randomize bir çalışma olduğu ve plasebo grubu bulunmadığı halde bu çalışmadaki sonuçlar diğer randomize kontrollü çalışmaların plasebo grublarının sonuçlarıyla karşılaştırıldıklarında gündelik yaşam aktivitelerinde bağımsız olma oranı SITS-MOST grubunda %55 ve plasebo grubunda %40 bulunmuş. SITS-MOST çalışması ve diğer randomize kontrollü çalışmaların SIKH ve mortalite oranları birbiriyle oldukça benzer bulunmuş. Hatta alteplase ile SITS-MOST çalışmasında bulunan mortalite oranı % 11,3 ile randomize kontrollü çalışmaların mortalitye oranı olan %17,3 'den daha düşük bulunmuş. Farklı olarak daha önceki RCT'lerde tromboliz ilk 90 dakika içinde yapılırken SITS-MOST'da ilk 3 saat içinde yapılmış olması yani tedavi penceresinin uzunluğuna rağmen benzer sonuçların elde edilmesi ve klinik deneyimi olmayan merkezlerde bile tromboliz işleminin güvenle uygulanabileceğinin ortaya konulmasıdır.

SITS-MOST çalışması şimdiye kadar strok alanında dünyada yapılmış en geniş ölçekli çalışmadır. Bu çalışmadan sonra daha önce tromboliz yapılamayan birçok merkezde tromboliz rutin uygulamaya girmiştir. Ve EU (European Union) alteplase uygulamasını kabul etmiştir. Çalışmanın bundan sonraki basamağı olan tedavi penceresinin 3 saattten 4,5 saate çıkarılması için yürütülen ECASS III çalışmasında alteplase kullanımı için destekleyici olmuştur. SITS-MOST çalışması bir çok ülkede internet destekli interaktif tromboliz yönetimi için model oluşturmaktadır. ECASS III çalışmasının amacı ise intravenöz alteplase etkinliğinin ve güvenliğinin inme sonrası 4.5 saatte de devam ettiğini göstererek tedavi penceresini 4.5 saate kadar uzatmaktır. Çalışma 2003 yılında başlamış olup 15 Avrupa ülkesinde halen devam etmektedir. Tahminen çalışmaya 800 hasta katılacaktır. Bu iki çalışmanın da finansal desteği The Boehringer Ingelheim tarafından sağlanmaktadır.

2005-2009 döneminde bulunma gibi değişkenler PH gelişimi ile korele bulunurken, Cochrane çalışması ve diğer çalışmalardan farklı olarak 75 yaş üstü hastalarda parankimal hematoma gelişimi riski bizim çalışmamızda daha az oranda bulunmuştur. Bunun nedeni ileri yaştaki hastalara invazif girişimlerde bulunulmamış olması olabilir. İnme risk faktörleri ile prognoz arasında ilişki araştırıldığında, gelişim NIH skorunun yüksek olması ve yaş > 75 kötü prognoz göstergesi olarak bulduk.

Trombolitik tedavinin Türkiye'de Sağlık Bakanlığı onayı aldığı tarih olan 2006 yılı itibarıyla gerek trombolitik uygulamanın yasallaşması sürecinin, gerek nöroloji yoğun bakım ünitesinin işlerliğinin ortaya konulması amacıyla hastaların dosyaları incelendi sonuçları karşılaştırıldı. T-pa alan hastaların kayıtların daha iyi tutulduğu, hastaya yoğun bakım şartlarında daha kısa süre içinde trombolitik tedavi uygulandığı ve yasal süre olan 3 saat dışında trombolitik tedavi verilmediği görüldü. Ayrıca trombolitik tedavi sonrası kan basıncı değişiklikleri, reperfüzyona bağlı erken dönme beyin ödemi, buna bağlı herniasyon riski ve kanama komplikasyonları açısından literatürde önerilen, trombolitik tedavi sonrası ilk 2 saat boyunca her 15 dakikada bir ve ilk 6 saat boyunca saat başı ve ilk 24 saat boyunca saat başı bilinç takibi, nörolojik muayene tekrarı ve tansiyon arterial takibi kurallarına yoğun bakım şartlarında genellikle uyulduğu dosya ve hemşire notlarının incelenmesi sonucu ortaya konuldu. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde her hastanın sürekli monitörizasyonu ve ventilasyon desteği ile olası komplikasyonları daha erken tespit etmek ve müdahale etme olanağı bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda tpa alan grup ve kontrol grubu oldukça heterojen bir gruptan oluşmaktadır. Hastaların 90.gündeki Rankin skalaları her iki grupta karşılaştırıldığında semptom olmayan mRc=0 (bağımsız gündelik yaşam aktiviteleri) olan hasta tpa alan hastalarda %36 olup kontrol grubunda bu oran %12dir. Yine tpa alan hastalarda mRc=5 (çok ağır defisit) olan hiç hasta bulunmazken kontrol grubunda bu oran %28 dir. T-pa alan hastaların gelişim ortalama NIH skoru 13 olup bu 1.günde 11 , 7.günde 7 , 3.ayda 4 e kadar düzelmiştir. Kontrol grubunun gelişim ortalama NIH skoru 10 olup klinik olarak daha hafif hastalardan oluşmasına rağmen 90.günde ortalama NIH skoru 1 puanlık düzelmeye göstermiş ve 9 a gerilemiştir.

Tüm bu uygulamaların dünyadaki gelişmelere paralel olarak ve literatürdeki kabul görmüş çalışmalardaki oranlara benzer şekilde CÜTF'de uygulandığını sevinerek görmekteyiz. Bizim çalışmamız trombolitik tedavi çalışmaları açısından merkezimizin nerede durduğunu görmemiz açısından da ve tpa nın uzun dönemde prognoz üzerine olumlu etkilerini görmek açısından amacına ulaşmıştır.

KAYNAKLAR

1. Eng H. Lo, Turgay Dalkara and Michael A.Moskowitz. MECHANISMS, CHALLENGES AND OPPORTUNITIES IN STROKE. **NEUROSCIENCE VOLUME 4 399,MAY2003**
2. John Perl II, MD and Stephen D. Samples, MD. Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. Techniques in Vascular and Interventional Radiology, Vol 4, No 2 (June), 2001
3. Ferri C, Desideri G, Valenti M, Bellini C, Pasin M, Santucci A, De Mattia G. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. Hypertension. ;34(4 Pt 1):568-73,1999 Oct.
4. Kawamura T, Umemura T, Kanai A, Uno T, Matsumae H, Sano T, Sakamoto N, Sakakibara T, Nakamura J, Hotta N. The incidence and characteristics of silent cerebral infarction in elderly diabetic patients: association with serum-soluble adhesion molecules. Diabetologia. 1998 Aug;41(8):911-7,1998 Aug.
5. Sacco RL. Vascular Disease. Ed: Rowland L, Merrit's Textbook of Neurology, 9th Edition, pp: 227-242, William and Wilkins, New York, 1995.
6. Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). Principles of Neurology. Cerebrovascular Disease 6th Edition, pp: 777-873, Mc Graw Hill Co, USA, 1997.
7. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No: 72, Yücesahil 4-446.
8. Nencini P, Intizari D, Baruffi MC. Incidence of Stroke in Young Adults in Florence, Italy. Stroke ; 19: 977-981,1988.
9. Shinkawa A, Veda K, Hasua Y: Seasonal Variation in Stroke Incidence In Hisayama, Japan. Stroke ; 21: 1262-1267,1988.
10. Kumral E, Kumral K: İnme Risk Faktörleri. Nöropsikiyatri Arşivi 1985; 28: 55-58.
11. Kuller LH. Incidence Rates of Strokes in the 80s. The end of the Decline in Stroke? (Editorial) Stroke 1989; 20: 841-843,1989.

12.Kutluk K. Başlarken. Ed. Kutluk K. İskemik inme :1-4, Nobel tıp kitabevleri, İzmir,2004.

13.Kutluk K. Risk Faktörleri ve Primer Korunma. Ed. Kutluk K. İskemik inme :37-48, Nobel tıp kitabevleri, İzmir,2004.

14. Biller J, Love BB. Vascular Disease of the Nervous System. Ed: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, Neurology in Clinical Practice. 3rd Edition. Pp1125-1166, Butterwordt-Heinemann, USA, 2000.

15. Gilroy J. Cerebrovascular disease. Basic Neurology. pp: 225-277, 3rd Edition, Mc Graw Hill Co, USA, 2000.

16. Çoban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Ed: Öge AE, Nöroloji İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, pp: 193-197, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2004.

17. Barnett HM, Mohr RP, Bennett MS, Yatsu FM. Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management. Second edition. Epidemiology and stroke. ; 23-29 ,1998.

18. Barnet HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. Patophysiology, Diagnosis and management of stroke. pp54-56, 3rd Edition, Churchill Livingstone.

19. Kimura K, Miematsu K, Yasaka M, Wada K, Yamaguchi T. The duration of symptoms in transient ischemic attack. Neurology ; 52: 976-980,1999.

20. Tatemichi TK, Mohr JP. Migraine and Stroke. Ed: Mohr JP, Stein BM, Yatsu F. M. pp: 761-785, 2nd Edition, Churchill in Stroke Barnett H Livingstone New York 1992.

21. Tokgözoğlu L. Aterosklerozun Genetiği. Ed: Kumral E, İnce B. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. pp: 14-26, ARGOS A. Ş, İstanbul, Türkiye, 2003.

22.Özeren A. Klinik Yaklaşım ve Sınıflama. Ed. Kutluk K. İskemik inme:61-73, Nobel tıp kitabevleri, İzmir,2004.

23Faktörleri Serebrovasküler Hastalıklar Utku U. Çelik Y. İnmede etyoloji, Sınıflandırma ve Risk. Ed Balkan S:57-71. Güneş Kitabevi ,2005.

24. K.M.A. Welch; Louis R.Caplan; Donald J.Reis; Bryce Weir. Primer On Cerebrovascular Diseases. Text Book Chapter 80.

25. Doris D. M. Lin, Philippe Gailloud, Norman J. Beauchamp, Eric M. Aldrich, Robert J. Wityk, and Kieran J. Murphy. Combined Stent Placement and Thrombolysis in Acute Vertebrobasilar Ischemic Stroke. AJNR Am J Neuroradiol 24:1827-1833, October 2003

26. S.J. Kittner, MD, MPH; C.M. Sharkness, MD, MS; T.R. Price, MD; G.D. Plotnick, MD; J.M. Dambrosia, PhD; P.A. Wolf, MD; J.P. Mohr, MD; D.B. Hier, MD; C.S. Kase, MD; and S. Tuhim, MD. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank: Historical features;40;281,Neurology 1990.

27.Saatçi I. İnmede Görüntüleme Yöntemleri. Ed. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar : 217-243. Güneş Kitabevi,2005.

28.Osborn AG. Stroke. In: Diagnostic neuroradiology, pp 330-398,St Louis: Mosby,1994.

29.Shuaib A, Lee D, Pelz D et al. The impact of magnetic resonance imaging on the management of acute ischemic stroke. Neurol ;42:816-818,1992.

30.Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, et al. Diagnostic of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. AJNR 1991;12:611-620,1991.

31.Sorensen GA, Copen WA, Dawis TL. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. Radiology ;212:785-792,1999.

32. J.P.Mohr, Dennis W.Choi, James C.Grotta, Bryce Weir, Philip A.Wolf. STROKE Pathophysiology, Diagnosis and Management. 4th.Edition. Chapter 4.

33. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 54:773-782, 1981

34. Zivin JA, Grotta JC: Animal stroke models. They are relevant to human disease. *Stroke* 21:981-983, 1990

35. Marks MP. Cerebral ischemia and infarction. In: *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*, ed, Atlas SW, pp 919-979, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.

36. Marta Rubiera, MD; Jose' Alvarez-Sabido, MD, PhD; Marc Ribo, MD; Joan Montaner, MD, PhD; Esteban Santamarina, MD; Juan F. Arenillas, MD, PhD; Rafael Huertas, MD; Pilar Delgado, MD; Francisco Purroy, MD; Carlos A. Molina, MD, PhD. Predictors of Early Arterial Reocclusion After Tissue Plasminogen Activator-Induced Recanalization in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* DOI:10.1161/01.STR.0000170711.43405.8.

37. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. ;59:862-867,2002

38. Albanese MA, Clarke WR, Adams HP Jr, Woolson RF. Ensuring reliability of outcome measures in multicenter clinical trials of treatments for acute ischemic stroke: the program developed for the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Stroke*. ;25:1746-1751,1994.

39. N. Hjort, MD; K. Butcher, MD, PhD, FRCP(C); S.M. Davis, MD, FRACP; C.S. Kidwell, MD; on behalf of the UCLA Thrombolysis Investigators; W.J. Koroshetz, MD; J. Rothberg, MD; P.D. Schellinger, MD; S. Warach, MD, PhD; L. Ostergaard, MD, MSc, PhD. Magnetic Resonance Imaging Criteria for Thrombolysis in Acute Cerebral Infarct. *Stroke* DOI: 10.1161/01.STR.0000152268.47919.be

40. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted MRI. *Ann Neurol*; 37: 231-41,1995.

41. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999;210:155-62,1999.

42. Gonner F, Remonda L, Mattle H, Sturzenegger M, Ozdoba C, Lovblad KO, Baumgartner R, Bassetti C, Schroth G. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*.1998;29:1894-1900,1998.

43. Randall T. Higashida, MD; Anthony J. Furlan, MD; for the Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology. Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* DOI: 10.1161/01.STR.0000082721.62796.09

44. Imanuel Dzialowski, MD; Michael D. Hill, MD, MSc, FRCPC; Shelagh B. Coutts, MBChB; Andrew M. Demchuk, MD, FRCPC; David M. Kent, MD, MS; Olaf Wunderlich, MD; Ru'diger von Kummer, MD. Extent of Early Ischemic Changes on Computed Tomography (CT) Before Thrombolysis Prognostic Value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* DOI: 10.1161/01.STR.0000206215.62441.56

45. Kenneth S. Butcher, MD, PhD; Sang Bong Lee, PhD; Mark W. Parsons, PhD, FRACP; Louise Allport, FRACP; John Fink, FRACP; Brian Tress, FRACR; Geoffrey Donnan, MD, FRACP; Stephen M. Davis, MD, FRACP; for the EPITHET Investigators. Differential Prognosis of Isolated Cortical Swelling and Hypoattenuation on CT in Acute Stroke. *Stroke* DOI:10.1161/01.STR.0000258099.69995.b6

46. Victor J. Marder, MD; Dennis J. Chute, MD; Sidney Starkman, MD; Anna M. Abolian; Chelsea Kidwell, MD; David Liebeskind, MD; Bruce Ovbiagele, MD; Fernando Vinuela, MD; Gary Duckwiler, MD; Reza Jahan, MD; Paul M. Vespa, MD; Scott Selco, MD, PhD; Venkatakrishna Rajajee, MD; Doojin Kim, MD; Nerses Sanossian, MD; Jeffrey L. Saver, MD. Analysis of Thrombi Retrieved From Cerebral Arteries of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* DOI:10.1161/01.STR.0000230307.03438.94

47. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* ;28:754-762,1978
48. Itzhak Kronzon and Paul A. Tunick. Aortic Atherosclerotic Disease and Stroke. *Circulation* 2006;114:63-75
49. Caplan LR, Hier DB, D'Amico I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. *Stroke*;14:530-536,1983
50. Kilgo GR, Toole JF, McGhee TB. Cerebrovascular disease and neurologic manifestations of heart disease. In: Hurst JW, Logue RB, Rackley CE, et al, eds. *The heart*, 6th ed. New York McGraw-Hill, :1354-1363,1986.
51. McDowell FH. Cerebral embolism. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology*, vol 11. Vascular diseases of the nervous system. Amsterdam: North Holland, :386-414,1972.
52. Toole JF, Cole M. Ischemic cerebrovascular disease. In: Baker AB, Joynt RJ, eds. *Clinical neurology*, vol 2. Philadelphia: Harper & Row, 1987:36-38.
53. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser MG. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* .;331:1474-1479,1994.
54. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke*.;26:218 - 224,1995.
55. Caplan LR. Of birds and nests and brain emboli. *Rev Neurol (Paris)* ;147:265-273,1991.
- 56)** Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* ;28:973-7,1978.
- 57)** Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health study). *Am J Cardiol* ;74:236-41,1994.

58)Blackshear JL, Kopecky SL, Litin SC, Safford RE, Hammill SC. Management of atrial fibrillation in adults: prevention of thromboembolism and symptomatic treatment. *Mayo Clin.Proc.*16; 71:150-60,1996.

59.Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients. *Circulation* ;84:40-8,1991.

60. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* ;65:903- 8,1990.

61. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham study. *Arch Intern Med* ;147:1561- 4,1987.

62.Cairns JA, Connolly SJ. Nonrheumatic atrial fibrillation: risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* ;84:469-8,1991.

63.Lev M, McMillan JB. Aging changes in the heart. In: Bourne GH, editor. *Structural Aspects of Aging*. London: Pitman Medical, :325-49,1961.

64.Sievert H, Horvath K, Zadan E, Krumdordf U, Fach A, Merle H, Scherer D, Schrader R, Spies H, Nowak B, Libmann-Jensen H. Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemia attack/stroke. *J Interven Cardiol.* ;14:261-266,2001..

65.Khositseh A, Cabalka AK, Sweeney JP, Fortuin FD, Reeder GS, Connolly HM, Hagler DJ. Transcatheter Amplatzer device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale in patients with presumed paradoxical embolism. *Mayo Clin Proc.* ;79:15-20,2004.

66.Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology*;56: 1015-1020,2001.

67.Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a populationbased cohort: the Framingham Heart study. *J Am Med Assoc*;271:840-4,1994.

68. 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.

69. Stephen R. Ramee, MD; Rajesh Subramanian, MBBS; Robert A. Felberg, MD; Kevin L. McKinley, MD; J. Stephen Jenkins, MD; Tyrone J. Collins, MD; Robert C. Dawson, MD; Christopher J. White, MD. Catheter-Based Treatment for Patients With Acute Ischemic Stroke Ineligible for Intravenous Thrombolysis. *Stroke* DOI: 10.1161/01.STR.0000125711.94465.7

70. Bravata DM, Kim N, Concato J, Krumholz HM, Brass LM. Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. *Arch Intern Med.* 2002;162:1994-2001.

71. Jack W. Tsao, MD, DPhil; J. Claude Hemphill III, MD; S. Claiborne Johnston, MD, PhD; Wade S. Smith, MD, PhD; David C. Bonovich, MD. Initial Glasgow Coma Scale Score Predicts Outcome Following Thrombolysis for Posterior Circulation Stroke. *ARCH NEUROL/VOL 62, JULY 2005.*

72. Heinrich P. Mattle, MD; Liliane Kappeler, MD; Marcel Arnold, MD; Urs Fischer, MD; Krassen Nedeltchev, MD; Luca Remonda, MD; Stephan M. Jakob, MD; Gerhard Schroth, MD. Blood Pressure and Vessel Recanalization in the First Hours After Ischemic Stroke. *Stroke* DOI: 10.1161/01.STR.0000153052.59113.89.

73. Amit K. Mistri, MRCP; Thompson G. Robinson, FRCP; John F. Potter, FRCP. Pressor Therapy in Acute Ischemic Stroke Systematic Review *Stroke* DOI: 10.1161/01.STR.0000222002.57530.05

74. Del Zoppo G J, Zeumer H, Harker LA: Thrombolytic therapy in stroke: Possibilities and hazards. *Stroke* 17:595-607, 1986.

75. Brott TG, Haley ECJ, Levy DE, et al: Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 23:632-640, 1992

76. Elizabeth A. Noser, MD; Hashem M. Shaltoni, MD; Christiana E. Hall, MD; Andrei V. Alexandrov, MD; Zsolt Garami, MD; Edwin D. Cacayorin, MD; Joon K. Song, MD; James C. Grotta, MD; Morgan S. Campbell III, MD. Aggressive

Mechanical Clot Disruption A Safe Adjunct to Thrombolytic Therapy in Acute Stroke? Stroke DOI: 10.1161/01.STR.0000152331.93770.18

77. Michael D. Hill, MD; Philip A. Barber, BM; Andrew M. Demchuk, MD; Nancy J. Newcommon, MN;

Andrea Cole-Haskayne, RN; Karla Ryckborst, RN; Laurel Sopher, RN; Allison Button, RN; William Hu, MD; Mark E. Hudon, MD; William Morrish, MD; Richard Frayne, PhD; Robert J. Sevick, MD; Alastair M. Buchan, BM. Acute Intravenous-Intra-Arterial Revascularization Therapy for Severe Ischemic Stroke. Stroke. ;33:279-282,2002.

78. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. Arch Neurol. ;53:309 -315,1996.

79. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. Neurology.;59:862-867,2002.

80. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, Sacchetti ML, Sette G, Argentino C, Montinaro E, Bozzao L. Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. Neurology. ;46:341-345,1996.

81.. 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.

82. 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.

83. Alexandrov AV, Demchuk A, Felberg R, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner A, Grotta JC. High rate of complete recanalization and

dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring;31:610-614Stroke 2000.

84.Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D; Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. ;34:e109-e137,Stroke 2003.

85. Grotta JC, Alexandrov AV. tPA-associated reperfusion after acute stroke demonstrated by SPECT.;29:429-432 Stroke 1998.

86.Marco Fiorelli, MD; Stefano Bastianello, MD; Ru'diger von Kummer, MD; Gregory J. del Zoppo, MD; Vincent Larrue, MD; Emmanuel Lesaffre, PhD; Arthur P. Ringelb, MD; Svetlana Lorenzano, MD; Claude Manelfe, MD; Luigi Bozzao, MD; for the ECASS I Study Group. Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct Relationships With Early Clinical Deterioration and 3-Month Outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort.

87.Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, Ringelb AP, Lorenzano S, Manelfe C, Bozzao L. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. ;30:2280-2284,Stroke 1999.