


■ Orijinal Makale

Akut iskemik inme hastalarının demografik özellikleri ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü tedavisi

Demographic characteristics and recombinant tissue plasminogen activator treatment in patients with acute ischemic stroke

Muzaffer Güneş¹ 

¹ Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Aksaray, Türkiye

* Sorumlu Yazar: Muzaffer Güneş E-posta: drmuzaffergunes@gmail.com ORCID: 0000-0002-9325-1292

Gönderim: 16 Eylül 2019 Kabul: 15 Ekim 2019

ÖZ

Amaç: İntravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (IV rt-PA), akut iskemik inme (Aİİ) tedavisinde çığır açmıştır. Aİİ tedavisinde IV rt-PA kullanımı hala beklenen düzeyde değildir. Türkiye’de ise kullanım oranlarına ilişkin veriler yetersizdir. Bu çalışmada, Aİİ hastalarının klinik ve demografik özelliklerini sunmak ve ek olarak IV rt-PA uygulama verilerini paylaşmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2017 ile Ocak 2019 tarihleri arasında hastanemizde Aİİ tanısı konulan 224 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 17’si bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra IV rt-PA tedavi uygulanmış hastalar idi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, risk faktörleri ve demografik özelliklerine ait bilgilere veri tabanımızdan ulaşılarak kaydedildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Bu çalışmada, tüm Aİİ hastaları içinde IV rt-PA uygulama oranı yaklaşık %7,6 (224 hastanın 17’si) idi. Oysa tüm Aİİ hastalarının içinde ($n=224$) klinik olarak (Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği [National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS] 5 ve üstü veya afazi veya homonim hemianopsi) IV rt-PA uygulanabilecek hastaların ($n=57$) oranı %25,4’dır. En sık IV rt-PA uygulamama nedeni (%72,5), semptom başlama zamanının belirsiz olması ya da terapötik zamanın 4.5 saati (80 yaş üstü ve geniş orta serebral arter infarktında 3 saat) geçmiş olması idi.

Sonuç: Aİİ tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan IV rt-PA’dan faydalanabilecek çok sayıda hasta vardır. Bu tedaviden faydalanabilecek hastaların sayısını arttırmak için toplumu inme konusunda bilinçlendirme çalışmaları, acil ve ambulans sağlık personelinin eğitimi de dahil olmak üzere çok yönlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akut iskemik inme, uygulama oranı, farkındalık, rekombinant doku plazminojen aktivatörü

ABSTRACT

Aim: Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV rt-PA) has revolutionized the treatment of acute ischemic stroke (AIS). The use of IV rt-PA in the treatment of AIS is still not at the expected level. Data regarding utilization rate in Turkey is inadequate. In this study, we aimed to present the clinical and demographic characteristics of AIS patients and to share IV rt-PA application data.

Material and Methods: 224 patients diagnosed with AIS between January 2017 and January 2019 were included in the study. Among these, 17 patients received IV rt-PA treatment after informed consent was obtained. Clinical and laboratory findings, risk factors and demographic characteristics of the patients were recorded from our database. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: In this study, the rate of IV rt-PA administration was 7.6% (17 of 224 patients) among all AIS patients. However, in all AIS patients ($n = 224$), the rate of patients ($n = 57$) who could application IV rt-PA clinically (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] of ≥ 5 or aphasia or homonymous hemianopsia) was 25.4%. The most common reason for not applying IV rt-PA (72.5%) was that the onset of symptoms was uncertain or the therapeutic time was over 4.5 hours (3 hours in patients over 80 years of age and wide middle cerebral artery infarction).

Conclusion: There are many patients who can benefit from IV rt-PA, which has proven efficacy in the treatment of AIS. In order to increase the number of patients who can benefit from this treatment, multi-faceted studies are needed, including awareness raising activities for the population and training of emergency and ambulance health personnel.

Keywords: acute ischemic stroke, application rate, awareness, recombinant tissue plasminogen activator

GİRİŞ

İnme, sakatlığın ve ölümün önemli nedenlerinden biridir [1]. Yapılan çalışmalarda genel popülasyonda tüm inmelerin yaklaşık %80-90'ını akut iskemik inme (Aİİ) oluşturur [2,3]. İntravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (IV rt-PA), son yıllarda Aİİ tedavisinde önemli bir yer edinmiştir [4]. Mekanik trombektomi yapılsın ya da yapılmıyın IV rt-PA tedavi kriterlerini sağlayan hastalarda ilk uygulanması gereken tedavidir [4]. Dünya'da IV rt-PA uygulama oranlarına ait veriler çok farklıdır [5-9]. Türkiye'de ise uygulama oranlarına ait veriler yetersizdir. Yapılan bazı çalışmalarda IV rt-PA tedavisinin en sık uygulamama nedeninin hastane öncesi gecikmelerden kaynaklandığı belirlenmiştir [10,11]. Son yıllarda IV rt-PA uygulama oranlarını arttırmaya yönelik çabalar sonucunda bu tedaviden faydalanan hastalarının oranında artış olduğu gösterilmiştir [12-14]. Ancak buna rağmen Aİİ hastaları içerisinde IV rt-PA tedavisinden yoksun kalan çok daha fazla sayıda hasta vardır.

Bu çalışmada Aİİ hastalarının klinik karakteristiklerini, demografik özelliklerini ve IV rt-PA uygulama verilerini paylaşmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER**Çalışma Popülasyonu**

Bu çalışma, Ocak 2017 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Aİİ tanısıyla tedavi edilen hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Onamları alınarak IV rt-PA uygulanmış 17 hasta ile birlikte, toplamda 224 Aİİ hastası çalışmaya alındı. Çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildi.

Acil servis birimine inme ön tanısıyla getirilen hastadan veya hasta yakınlarından öncelikli olarak hızlı bir şekilde klinik öykü alınır. Hastaların şikayetlerinin başlangıç saati, acil servise geliş saati ve IV rt-PA uygulama saati rutin olarak kaydedilir. Ardından hızlı bir şekilde vital bulguları (ateş, nabız, kan basıncı, arteriyel oksijen satürasyonu) ve parmaktan kan şekeri ölçümü yapılır. Bir taraftan hızlı nörolojik değerlendirme yapılırken diğer taraftan hemogram, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (activated partial thromboplastin time, aPTT), uluslararası normalleştirilmiş oran (International Normalized Ratio, INR) ve biyokimyasal değerlendirme için kan örnekleri alınır. Beyin Bilgisayarlı Tomografi veya Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme yapılır. Nörolojik değerlendirme ve beyin görüntüleme sonucunda Aİİ tanısı konulan ve tüm kontrendikasyonlar [3] dışlandıktan sonra IV rt-PA tedavi

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

		N	%
Cinsiyet	Erkek	118	52,7
	Kadın	106	47,3
Arteriyel Hipertansiyon	Var	180	80,4
	Yok	44	19,6
DM	Var	79	35,3
	Yok	145	64,7
Hiperlipidemi	Var	50	22,3
	Yok	174	77,7
AF	Var	45	20,1
	Yok	179	79,9
KAH	Var	53	23,7
	Yok	171	76,3
KKY	Var	16	7,1
	Yok	208	92,9
Kalp Kapak Hastalığı	Var	4	1,8
	Yok	220	98,2
Atrial Trombüs	Var	4	1,8
	Yok	220	98,2
NIHSS > 4 veya afazi veya homonim hemianopsi	Evet	57	25,4
	Hayır	167	74,6
IV rt-PA Tedavisi	Yapılanlar	17	7,6
	Yapılmayanlar	207	92,4
IV rt-PA yapılan hastalarda fonksiyonel sonuç	İyi fonksiyonel sonuç (mRS:0-2)	8	47,1
	Kötü fonksiyonel sonuç (mRS:3-6)	9	52,9

	Ortalama±SS	Med(min-max)
Yaş	70,69±11,86	72 (23-97)
IV rt-PA yapılanlarda		
Semptom-Kapı Zamanı (dakika)	70,82±36,36	83 (15-125)
Kapı-İğne Zamanı (dakika)	71,47±21,93	72 (40-105)
Semptom-İğne Zamanı (dakika)	142,29±47,25	165 (55-190)
Hastaneye ilk geliş sırasındaki mRS	4,53±1,01	5 (2-5)
3 ay sonraki mRS	3,06±2,3	3 (0-6)

DM, Diabetes mellitus; AF, atrial fibrilasyon; KAH, koroner arter hastalığı; KKY, konjestif kalp yetmezliği; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale (Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği); IV rt-PA, intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü; mRS, modifiye Rankin Skalası; SS, standart sapma

endikasyonu olan hastalara, hasta veya hasta yakınlarının da onayı alınarak, 0,9 mg/kg (maksimum doz 90 mg; total dozun %10'u IV bolus geri kalanı 1 saatte infüzyon olacak şekilde) IV rt-PA [1,3] tedavisi yapılır. Tedavi öncesi ve taburculuktan 3 ay sonra kontrole çağrılan tüm hastaların modifiye Rankin Skalası (mRS) skoru ve diğer klinik bulguları veri tabanımıza rutin olarak kaydedilir.

Bu çalışmada hastaların IV rt-PA tedavisi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki mRS skorları; bazal Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS); semptom-kapı, kapı-iğne ve semptom başlangıcı-iğne zamanları; ASPECTS (Alberta Stroke Programe Early Computed Tomography Score) skorları; IV rt-PA uygulanan yada uygulanmayan tüm hastaların klinik ve laboratuvar bulguları; risk faktörleri ve diğer demografik özelliklerine ait

bilgilere veri tabanımızdan ulaşılarak istatistiksel analiz için kaydedildi. IV rt-PA tedavisi uygulanan hastalar, 3 ay sonraki mRS skoruna göre iyi fonksiyonel sonuç (mRS:0-2 arasında) ve kötü fonksiyonel sonuç (mRS:3-6 arasında) olarak iki gruba [15] ayrıldı. Verileri eksik olan ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistik Yöntemler

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum). Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare (uygun yerlerde Fisher Exact test) kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız ve normal dağılıma uygun olmayan iki değişken arasındaki kıyaslama Mann Whitney u testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 224 hasta dahil edildi. Hastaların 118'i (%52,7) erkek, 106'sı (%47,3) kadındı. Hastaların %80,4'ünde arteriyel hipertansiyon saptandı. Bu, hastalarda en sık görülen risk faktörüydü. Bu çalışmada IV rt-PA uygulama oranı %7,6 (224 hastanın 17'si) idi. Aslında tüm Aİİ hastaları içinde klinik olarak (NIHSS 5 ve üstünde olan veya afazi veya homonim hemianopsisi olan) IV rt-PA uygulanabilecek hastaların oranı %25,4 (224 hastanın 57'si) idi (**Tablo 1**). IV rt-PA uygulanan hastaların %47,1'i iyi fonksiyonel sonuca (3'üncü aydaki mRS:0-2 arasında) sahipti (**Tablo 1**). IV rt-PA tedavisi yapılanların yaş ortalaması (61,76±17,62) yapılmayanların yaş ortalaması (71,42±11)'ndan daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p = 0,022). Cinsiyet ve inme risk faktörleri açısından iki grup (IV rt-PA yapılan ve yapılmayanlar) arasında fark yoktu (**Tablo 2**). Klinik olarak IV rt-PA tedavisi uygulanabilecek 57 hastadan sadece 17'si bu tedaviyi aldı (%29,8). Başka bir ifadeyle klinik olarak IV rt-PA uygulanabilecek 57 hastadan 40'ı kriterleri tam karşılamadığından bu tedaviyi alamamıştır (%70,2). En sık IV rt-PA uygulamama nedeni, semptom başlama zamanının belirsiz olması ya da terapötik zamanın 4.5 saati (80 yaş üstü ve geniş orta serebral arter infarktında 3 saat) geçmiş olması (%72,5) idi (**Tablo 2**).

TARTIŞMA

IV rt-PA, Aİİ'nin tedavisinde son yıllarda çok en önemli hale gelmiştir. Dünya'da kullanımı gün geçtikçe artmasına rağmen, özellikle eğitim düzeyi düşük olan bölgelerde [6] kullanımı hala beklenen düzeyde değildir. Birçok faktöre

Tablo 2. IV rt-PA yapılan ve yapılmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		IV rt-PA Yapılanlar (N=17)		IV rt-PA Yapılmayanlar (N=207)		P*
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	8	47,1	110	53,1	0,801
	Kadın	9	52,9	97	46,9	
Arteriyel Hipertansiyon		13	76,5	167	80,7	0,750
DM		3	17,6	76	36,7	0,185
Hiperlipidemi		3	17,6	47	22,7	0,769
AF		3	17,6	42	20,3	1,000
KAH		4	23,5	49	23,7	1,000
KKY		0	0,0	16	7,7	0,617
Kalp Kapak Hastalığı		1	5,9	3	1,4	0,272
Atrial Trombüs		0	0,0	4	1,9	1,000
Önceki İnme veya GlA		2	11,8	19	9,2	0,665
Klinik olarak (NIHSS >4 veya afazi veya Homonim hemianopsi) IV rt-PA uygun hastaların kontrendikasyon nedenleri (N = 40)	Semptom başlangıç zamanı belli değil yada 4.5 saati geçmiş			29	72,5	
	KB (Sistolik>185, diastolik>110) yüksekliği			3	7,5	
	INR yada PT yüksekliği			2	5	
	Son 48 saat içinde heparin kullanımı			1	2,5	
	Diğer			5	12,5	
NIHSS > 4 veya Afazi veya Homonim hemianopsi	Evet (N=57)	17	29,8	40	70,2	
	Hayır (N=167)	0	0,0	167	100	
		IV rt-PA Yapılanlar (N=17)		IV rt-PA Yapılmayanlar (N=207)		P*
		(Ortalama±SS)		(Ortalama±SS)		
Yaş		61,76±17,62		71,42±11		0,022
Bazal NIHSS		12,53±4,86		3,29±4		<0,001

*Fisher's Exact test; †Mann-Whitney U test; DM, Diabetes mellitus; AF, atrial fibrilasyon; KAH, koroner arter hastalığı; KKY, konjestif kalp yetmezliği; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale (Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği); IV rt-PA, intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü; KB, kan basıncı; SS, standart sapma; GlA, geçici iskemik atak

bağlı olmakla birlikte IV rt-PA uygulamamanın en sık nedenin hastane öncesi gecikmelerden kaynaklandığı düşünülmektedir [10,11]. Bu çalışmada ilginç sonuçlardan birisi de kapı-iğne zamanının (hastane içi gecikme) semptom-kapı zamanından (hastane öncesi gecikme) daha uzun olması idi. Ayrıca bu çalışmada, tüm Alİ hastaları içinde IV rt-PA uygulama oranının yaklaşık %7,6 olduğu tespit edildi. Oysaki tüm Alİ hastaları içinde klinik olarak IV rt-PA uygulanabilecek hastaların oranı ise %25,4 idi. IV rt-PA tedavisi alan hastaların %47,1'i 3'üncü ayın sonuna iyi fonksiyonel sonuca sahipti (mRS:0-2). Elde ettiğimiz diğer bir sonuç ise, en sık IV rt-PA kontrendikasyon nedeninin semptom başlangıcı-iğne zamanının terapötik zaman sınırını aşması idi (%72,5).

ABD'de yapılan bir çalışmada Alİ tedavisinde IV rt-PA uygulama oranları ile ilgili önemli bölgesel farklılıklar (en yüksek %9,3 ve en düşük %0) olduğu tespit edilmiştir [6]. Aynı çalışmada daha yüksek IV rt-PA uygulama oranlarına sahip olan bölgelerin genellikle daha yüksek nüfus yoğunluğuna ve daha yüksek lisans derecelerine sahip olduğu bulunmuş [6]. Türkiye'de ise IV rt-PA uygulama oranlarına ait veriler yetersizdir. Bu çalışmada IV rt-PA

uygulanan hastalar tüm Alİ hastalarının yaklaşık %7,6'sını oluşturmaktadır. Bu oran bile beklenenin altındadır. Bu çalışma, klinik olarak IV rt-PA uygulanabilecek hastaların oranının IV rt-PA uygulanmış olan hastaların oranından çok daha fazla olduğunu ortaya koymuştur.

Gün geçtikçe IV rt-PA tedavisinden faydalanan hastaların sayısı artsa da yine de klinik olarak IV rt-PA uygulanabilecek hastaların sayısından çok daha düşük seviyededir. Hastane öncesi gecikmeler IV rt-PA uygulayamama nedenlerinin başında gelmektedir [10,11]. Bu çalışmada daha önceki çalışmalara [10,11,16] benzer şekilde en sık IV rt-PA uygulamama nedeni semptom başlangıcı-iğne zamanının terapötik zaman sınırını aşması idi. Toplumun inme konusunda yeterli bilgiye sahip olmaması hastane öncesi gecikmelerin önemli bir nedeni olduğu düşünülmektedir [17]. Ancak bu çalışmanın ilgi çekici sonuçlarından birisi de kapı-iğne zamanının semptom-kapı zamanından daha uzun olması idi. Bu da hastaların acil servise başvurduktan sonra işlemlerin gereksiz yere uzun sürdüğünü yada acil sağlık personelinin IV rt-PA konusunda yeterli bilgi sahibi olmadıklarını düşündürmektedir. Hastane öncesi gecikmeler kadar hastane içindeki gecikmelerin de önemli olduğu

açktır. IV rt-PA tedavi oranlarını arttırmak için ana hedef zaman faktörü olmalıdır. Bunun için toplumun olduğu kadar ambulans ve acil sağlık personelinin inme konusunda farkındalığının artırılmasına ihtiyaç vardır. Halk seminerleri, medyanın inme konusunda etkili kullanımı ve sağlık personeline yönelik eğitim seminerleri gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. Gerek sağlık personelinin ve gerekse de toplumun inme konusunda farkındalığının artırılması hastane öncesi ve hastane içindeki gecikmeleri azaltabilir. Bunun sonucunda da IV rt-PA'dan yararlanabilecek hastaların sayısı artırılabilir.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönlerinden biri retrospektif çalışma olmasıdır. Diğer kısıtlayıcı yönü de klinik olarak IV rt-PA uygulanabilecek hastaların oranı gerçekte IV rt-PA uygulanabilecek hastaların oranını vermemektedir. Klinik olarak IV rt-PA uygulanabilecek hastaların içinden bilgisayarlı beyin tomografisinde geniş hipodansite olanlar, görüntüleme herhangî bir kanama saptananlar, trombositopeni, INR yüksekliği, aPTT yüksekliği gibi değiştirilemez kesin kontrendikasyonları olan hastaların çıkarılması ile gerçekte IV rt-PA uygulanabilecek hastaların oranı belirlenebilecektir. IV rt-PA uygulama oranında ana hedef gerçekte IV rt-PA uygulanabilecek hastaların oranı olmalıdır.

SONUÇ

Bölgesel bazda hastane öncesi ve hastane kaynaklı IV rt-PA uygulamama nedenlerinin iyi belirlenmesi ve bu nedenlere yönelik yapılacak çok yönlü çalışmalar ile IV rt-PA'dan faydalanan hastaların sayısı istenen seviyelere ulaştırılabilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ozturk S. Epidemiology of cerebrovascular diseases and risk factors. Perspective of the world and Turkey. *Turk J Geriatr* 2009;13(1):51-8.
2. Radisauskas R, Tamosiunas A, Kranciukaite-Butylkiniene D, Milinaviciene E, ve ark. Long-term survival after stroke in Lithuania: Data from Kaunas population-based stroke registry. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219392. (doi: 10.1371/journal.pone.0219392).
3. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1998;19:1083-92.

4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, ve ark. American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e99. (doi: 10.1161/STR.000000000000158).
5. Kleindorfer D, Lindsell CJ, Brass L, Koroshetz W, Broderick JP. National US estimates of recombinant tissue plasminogen activator use: ICD-9 codes substantially underestimate. *Stroke*. 2008;39(3):924-8. (doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490375).
6. Skolarus LE, Meurer WJ, Shanmugasundaram K, ve ark. Marked Regional Variation in Acute Stroke Treatment Among Medicare Beneficiaries. *Stroke*. 2015;46(7):1890-6. (doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009163).
7. McDermott M, Skolarus LE, Burke JF. A systematic review and meta-analysis of interventions to increase stroke thrombolysis. *BMC Neurol*. 2019;19(1):86. (doi: 10.1186/s12883-019-1298-2).
8. Eissa A, Krass I, Levi C, Sturm J, Ibrahim R, Bajorek B. Understanding the reasons behind the low utilisation of thrombolysis in stroke. *Australas Med J*. 2013;6:152-167. (doi: 10.4066/AMJ.2013.1607).
9. Rudd AG, Hoffman A, Grant R, Campbell JT, Lowe D; Intercollegiate Working Party for Stroke. Stroke thrombolysis in England, Wales and Northern Ireland: how much do we do and how much do we need? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:14-19. (doi: 10.1136/jnnp.2009.203174).
10. Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, ve ark. REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke*. 2005;36(9):2018-20. (doi: 10.1161/01.STR.0000177534.02969.e4)
11. CASPR. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology*. 2005;64:654-9. (doi: 10.1212/01.WNL.0000151850.39648.51).
12. Dirks M, Niessen LW, van Wijngaarden JD, ve ark. Promoting thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1325-30. (doi: 10.1161/STROKE.AHA.110.596940).

13. Huang Q, Zhang JZ, Xu WD, Wu J. Generalization of the right acute stroke promotive strategies in reducing delays of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(25):e11205. (doi: 10.1097/MD.00000000000011205).
14. Kamal N, Smith EE, Jeerakathil T, Hill MD. Thrombolysis: Improving door-to-needle times for ischemic stroke treatment - A narrative review. *Int J Stroke*. 2018;13(3):268-76. (doi: 10.1177/1747493017743060).
15. Luan X, Qiu H, Hong X, Wu C, Zhao K, Chen H, ve ark. High serum nerve growth factor concentrations are associated with good functional outcome at 3 months following acute ischemic stroke. *Clin Chim Acta*. 2019;488:20-4. (doi: 10.1016/j.cca.2018.10.030).
16. Charipar R, Charipar E. Administration of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in a rural Wisconsin hospital. *WMJ*. 2008;107(4):176-80.
17. Teuschl Y, Brainin M. Stroke education: discrepancies among factors influencing prehospital delay and stroke knowledge. *Int J Stroke*. 2010;5(3):187-208. (doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00428.x).

