

Akut İskemik İnmenin İntravenöz Trombolitik Tedavisinde Muğla Deneyimleri

Experiences of Intravenous Thrombolytic Therapy of Mugla in Acute Ischemic Stroke

Turgay DÖLEK, Utku CENİKLİ, Semai BEK, Gülnihal KUTLU GÜNERGİN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Öz

Akut iskemik inmede ilk 4.5 saat içinde uygulanan rekombinan doku plazminojen aktivatörü etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada 01.01.2018-01.12.2021 tarihleri arasında trombolitik tedavi uygulanan 71 akut iskemik inme hastasının verilerini analiz etmeyi ve merkezimizin deneyimlerini paylaşmayı amaçladık. Hastaların nörolojik durumları Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Skalası (NIHSS), engellilikleri ise Modifiye Rankin Skalası (mRS) ile değerlendirildi. Trombolitik tedaviden 24 saat ve 7 gün sonraki NIHSS, geliş NIHSS'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (her ikisi için $p<0,001$). 3. ay mRS skoru, 24. saat mRS skorundan anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Kapıdan-iğneye veya semptomdan-iğneye zamanı ile rt-PA bitiş NIHSS, 24. saat NIHSS, 7. gün NIHSS, 24. saat mRS ve 3. ay mRS skorları arasında anlamlı ilişki bulunmadı. 24. saat NIHSS, 24. saat mRS ve 7. gün NIHSS ile 3. ay mRS skoru arasında güçlü korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0,77$, $0,907$ ve $0,857$, $p<0,001$). rt-PA bitiş NIHSS ile 3 aylık mRS skoru arasında orta düzeyde bir korelasyon vardı ($r=0,597$, $p<0,001$). Sonuç olarak trombolitik tedavi prognoza olumlu katkı sunmaktadır. Ayrıca 24. saat ve 7. gündeki klinik durum, 3. aydaki prognozu öngörmeye önemlidir ve 3. ay mRS ile NIHSS arasındaki korelasyon zamanla artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İntravenöz Trombolitik Tedavi, İskemik İnme, mRS, NIHSS

Abstract

Recombinant tissue plasminogen activator administered within the first 4.5 hours of acute ischemic stroke is a proven treatment method. In this study, we aimed to analyze the data of 71 patients with acute ischemic stroke who underwent thrombolytic therapy between 01.01.2018 and 01.12.2021 and to share the experience of our center. The neurological status of the patients was evaluated by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and their disability was evaluated by the Modified Rankin Scale (mRS). NIHSS score at the 24 hours and 7 days after administration of thrombolytic therapy was significantly lower than the initial NIHSS ($p<0.001$ for both). 3-month mRS score was significantly lower than the mRS score at 24 hours ($p<0.001$). No significant correlation was found between the door-to-needle time or the symptom-to-needle time and the initial NIHSS, 24-hour NIHSS, 7-day NIHSS, 24-hour mRS and 3-month mRS scores. The 3-month mRS score was strongly correlated with the 24-hour NIHSS, 24 hour-mRS and the 7-day NIHSS ($r=0.770$, 0.907 and 0.857 , respectively, $p<0.001$). There was a moderate correlation between the NIHSS at the end of the administration of rt-PA and the 3-month mRS score ($r=0.597$, $p<0.001$). As a result, thrombolytic therapy positively contributes to the prognosis. In addition, clinical status at 24 hours and 7 days predicts 3-month prognosis and correlation coefficients between NIHSS and the final mRS increase over time.

Keywords: Intravenous Thrombolytic Therapy, Ischemic Stroke, mRS, NIHSS

Giriş

Dünya Sağlık örgütü tanımına göre inme; hızlı başlayan, 24 saat veya daha uzun süren veya ölüme neden olan, yalnızca vasküler nedenden kaynaklanan fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğudur (1). İnme bütün ülkelerde engellilik ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Dünyadaki toplam ölümlerin %11.8'inde neden olarak saptanır ve ölüm nedenleri arasında koroner arter hastalığından sonra ikinci sırada yer alır. İnme aynı zamanda hastalıktan kaynaklanan kaybedilen yılları ifade eden DALY (Disability Adjusted Life Year; Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı) kayıplarının gelişmekte olan ülkelerde ikinci, gelişmiş ülkelerde

ise üçüncü sık nedenidir (2). Ülkemizde ise toplam ölüm oranında ikinci, DALY kayıplarında ise üçüncü sırada yer almaktadır (3).

İskemik olaylar inme hastalığının %80'ini teşkil eder. Akut iskemide, iskemik beyin dokusunun ciddi hipoperfüzyona uğrayan geri dönüşümsüz bölgesi kor, etrafındaki henüz nekroz gelişmemiş alan ise penumbra olarak adlandırılır. Normal şartlar altında beyin kan akımı 100 gr. doku için dakikada ortalama 60 ml'dir. Bu kan akımı dakikada 20 ml'den daha az olduğunda elektrofizyolojik sessizlik olur fakat geri dönüşümsüz hasar henüz başlamamıştır. Eğer beyin kan akımı 100 gr. doku için dakikada 10 ml'nin altına inerse geri dönüşümsüz hücre hasarı başlar (4). Akut iskemik inme tedavisinde hedef penumbra alanını kurtarmaktır.

Son 30 yılda inme tedavisinde trombolitik ve mekanik trombektomi tedavisi iki önemli reperfüzyon odaklı yaklaşım olmuştur. Akut iskemik inmede tek medikal tedavi seçeneği olan intravenöz rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ilk kez 1996 yılında Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Enstitüsü rt-PA Çalışma Grubu (NINDS) (5) çalışmasıyla akut iskemik inmenin ilk 3 saatinde uygulanmak üzere Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.

	ORCID No
Turgay DÖLEK	0000-0003-2124-2968
Utku CENİKLİ	0000-0001-8433-5657
Semai BEK	0000-0003-4913-976X
Gülnihal KUTLU GÜNERGİN	0000-0002-9325-4151

Başvuru Tarihi / Received: 11.09.2022
Kabul Tarihi / Accepted : 24.04.2023

Adres / Correspondence : Turgay DÖLEK
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye
e-posta / e-mail : turgaydolek@gmail.com

2008 yılında Avrupa Ortak Akut İnme Çalışması (ECASS-3) rt-PA'nın 4.5 saate kadar etkin olduğunu göstermiş (6), Amerikan Kalp Derneği (AHA) 2009 yılında rt-PA'nın 4.5 saate kadar kullanımını önermiştir (7). Endovasküler müdahale yöntemi olan trombektomi ise 2015 yılında akut inme kılavuzlarında sınıf 1a öneri olarak yer almaya başlamıştır (8).

Bu çalışmada ilimiz genelinde iyi belirlenmiş bir semptom başlangıcından sonra ilk 4.5 saatte hastaneye başvuran ve rt-PA (alteplaz) tedavisi verilen akut iskemik inmeli hastaların verilerini incelemeyi ve merkezimizin deneyimini paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 01 Ocak 2018 - 01 Aralık 2021 tarihleri arasında trombolitik tedavi uygulanan ve Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesinde takibi yapılmış 71 hastanın retrospektif verileri alındı. İlk 4.5 saat içinde hastaneye başvuran, ölçülebilir nörolojik defisiti olan ve trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olmayan hastalara IV rt-PA uygulandı. IV rt-PA uygulaması ile birlikte trombektomi yapılan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların nörolojik durumları Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Skalası (NIHSS), engellilikleri Modifiye Rankin Skalası (mRS) ile değerlendirildi. İlk başvuru anında hemogram, biyokimya, parmak ucu kan şekeri, Uluslararası Normalize Edilmiş Oran (INR), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değerleri ölçüldü. Acil serviste beyin tomografileri (BT) elde edildi. Acil BT'de kanama, Alberta İnme Programı Erken BT Skoru (ASPECTS) <7, tansiyon arteriyel (TA) >185/110, platelet sayısı <100.000, INR >1.7, PT >15 sn, aPTT >40 sn olanlara rt-PA uygulanmadı. Nazogastrik ve idrar sondası rt-PA uygulamasının öncesinde takıldı. Hastanın kendisi veya yakınından imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı. 0.9 mg/kg dozunda rt-PA %10'u bolus, kalanı 1 saatte IV infüze edildi. Trombolitik uygulamasından sonraki ilk 24 saatte oral alım kesildi, antiagregan veya antikoagülan verilmedi. 24 saatlik takibin ilk 2 saatinde 15 dakika arayla, sonraki 4 saatte 30 dakika aralarla ve sonrasında saatlik TA ve NIHSS değerlendirmesi yapıldı. Trombolitik tedavi uygulamasının 24. saatinde kontrol beyin BT'leri elde edildi. Hastaların başvuru tarihleri ve başvuru şekilleri, ilk semptom saatinden trombolitik tedavi saatine kadar geçen süre (semptomdan-iğneye), acil servise girişi ile trombolitik aldığı saate kadar geçen süre (kapıdan-iğneye), geliş NIHSS, trombolitik tedavi bitiminden sonra, 24. saatte ve 7. gündeki NIHSS, 24. saat mRS ve 3. ay mRS skorları, acil servisteki ilk EKG, 24 saatlik ritim holter raporu, anti-koagülan bilgisi, ek hastalıkları, etkilenen vasküler sistem bilgisi, komplikasyon, endarterektomi ve dekompresyon

cerrahisi bilgileri kaydedildi. Çalışma, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Etik Kurulu'nun 4/I sayılı kararıyla 16.02.2022 tarihinde onaylandı.

İstatistiksel analizler için SPSS 25 (IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler (Ortalama, standart sapma, ortanca, sıklık, yüzde) elde edildi. Normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi açısından Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon'un işaretli sıralar testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikleri ortanca (25-75. persantil) şeklinde ifade edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırmasında bağımlı örneklem t testi kullanıldı ve demografik özelliklerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ± standart sapma ve minimum-maksimum olarak belirtildi. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman'ın korelasyon analizi kullanıldı. p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

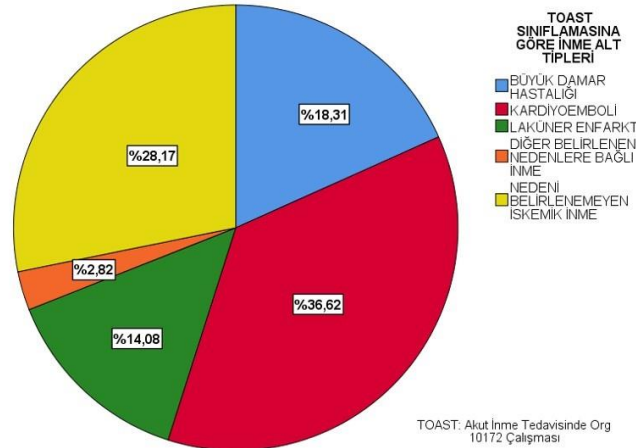
Çalışmaya alınan 71 hastanın %53.5'i (n=38) erkek, %46.5'i (n=33) kadın ve yaş ortalaması 66.46±14.68 (23-88) yıl idi. Bunların 44'ü (%62) hipertansiyon, 23'ü (%32.4) diabetes mellitusa sahipken sigara kullananlar 22 (%31) kişiydi. Kalp kapak hastalığı 6 kişide (%8.5) vardı (protez kapak, mitral yetmezlik, aort yetmezliği). Acil servise başvurularında çekilen ilk EKG'lerin 19'unda (%26.8) atriyal fibrilasyon (AF), ilk EKG'si sinüs ritminde olanların 24 saatlik ritim holter sonucuna göre 11'inde (%15.5) paroksizmal AF saptandı. Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması (TOAST) sınıflamasına göre inme alt gruplarında büyük damar hastalığı 13, kardiyemboli 26, diğer belirlenen nedenlere bağlı inme 2, kriptojenik inme 20, laküner enfarkt 10 hastada bulundu (Şekil 1). Enfarktüs lokalizasyonunda, ön sistem %77.5 (n=55), arka sistem %14.1 (n=10), ön ve arka sistemin kombine enfarktleri %8.5 (n=6) oranındaydı. Serebrovasküler sistemin baş-boyun BT anjiyografi ile değerlendirmesinde oklüzyon oranları; ipsilateral internal karotid arter (İKA) %4.2 (n=3), orta serebral arter (OSA) M1 ve M2 dalı %19.7 (n=14), OSA üst dal %14.1 (n=10), anterior serebral arter %1.4 (n=1), ipsilateral proksimal İKA ve OSA (tandem oklüzyon) %7 (n=5), ipsilateral posterior serebral arter (PSA) %1.4 (n=1) şeklindeydi. 37 hastada oklüzyona rastlanmadı. Sağ İKA'da %50'nin altında stenozu olan ya da hiç stenozu olmayan %90 (n=63), %50-70 arasında olan %2.9 (n=2), %70-100 arasında olan %7.1 (n=5) oranındaydı. Sol İKA'da stenozu %50'nin altında olan ya da hiç stenozu olmayan %84.5 (n=60), %50-70 arasında olan %5.7 (n=4), %70-100 arasında olan %8.6 (n=6) oranındaydı.

Hastaların hastanemize ulaşma şekilleri %50.7 (n=36) ambulans çağırısı, %18.3 (n=13) kendi aracı,

%15.5 (n=11) ilçede rt-PA aldıktan sonra sevk, %15.5 (n=11) ilçede rt-PA almadan ambulans ile sevk yoluyla idi. Hastanemizde trombolitik tedavi uygulanan hasta sayısı 60'dı. rt-PA sonrası 9 (%12.7) hastada hemorajik transformasyon gelişti. Hemorajik transformasyon gelişen hastaların 1'i inme, 1'i sepsis ve 2'si bakteriyel pnömoniden dolayı kaybedildi. Çalışmaya dahil edilen 71 hastanın ise 8'i (%11.3) kaybedildi (ölüm nedenleri:

inme 3, sepsis 2, pnömoni 3 hasta). Ortalama sağkalım süresi 17.50 (7.25-35.50) gün idi.

Üçü ön sistem, biri arka sistem enfarktılı 4 hastaya dekompresyon cerrahisi uygulandı. Dekompresyon cerrahisi uygulanan grupta bir hasta sepsis nedeni ile kaybedildi. Sağ İKA'da %70 ve %85 stenozu olan iki hastaya kalp ve damar cerrahisi kliniğinde başarılı endarterektomi uygulandı.



Şekil 1. İnmenin TOAST'a göre etyolojik alt grup dağılımı

Hastaların sekonder profilaksiste antikoagülan kullanım oranı %39.4 idi (n=28). Antikoagülan ajan seçiminde kardiyolog önerisi de alındı. Hastaların 18'i varfarin kullanıyordu. Varfarin kullanımına uyum sağlayamayan ve etkin INR değerine ulaşamayan hastalara yeni nesil oral antikoagülan başlandı. Apiksaban 5, dabigatran 1, edoksaban 2, rivaroksaban 2 hasta tarafından kullanılıyordu. Özellikle hasta grubunda atriyal flutter, hipertrofik kardiyomiopati, kardiyak pacemaker, patent foramen ovale, Takayasu arteriti olan 1'er hasta vardı.

Ortalama kapıdan-iğneye, semptomdan-iğneye zamanları 55.50 (42.75-87.25) ve 137.50 (108.25-186.25) dk idi. Geliş, rt-PA bitiş, 24. saat ve 7. gün NIHSS ortalamaları sırasıyla 11 (7-16), 8 (4-13.25),

8 (3-12) ve 5.50 (2-9.75) idi. 24. saat ve 3. ay mRS skorları sırasıyla 3 (0.50-4.50) ve 2 (0-4) idi.

24. saat ve 7. gün NIHSS, geliş NIHSS'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (her ikisi için $p < 0.001$). 3. ay mRS skoru, 24. saat mRS skoruna göre anlamlı düşüktü ($p < 0.001$). Kapıdan-iğneye ve semptomdan-iğneye zamanı ile rt-PA bitiş NIHSS, 24. saat NIHSS, 7. gün NIHSS, 24. saat mRS ve 3. ay mRS skorları arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 1). 24. saat NIHSS, 7. gün NIHSS ve 24. saat mRS ile 3. ay mRS skoru arasında ayrı ayrı pozitif yönde güçlü ilişki saptandı (sırasıyla $r = 0.770$, 0.857 ve 0.907 , her biri için $p < 0.001$). 3. ay mRS skoru ile rt-PA bitiş NIHSS arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptandı ($r = 0.597$, $p < 0.001$). Trombolitik tedavinin 24. saatinde bağımsız (mRS: 0-2) hasta sayısı 29 (%40.8) iken 3. ayda bu sayı 35 (%49.3) idi

Tablo 1. Kapıdan-iğneye ve semptomdan-iğneye zamanları ile NIHSS ve mRS skorları arasındaki korelasyon analizi sonuçları

			rt-PA bitiş NIHSS	24. saat NIHSS	7. gün NIHSS	24. saat mRS	3. ay mRS
Spearman Korelasyon Analizi	Kapıdan-İğneye Zamanı (dk)	Korelasyon Katsayısı	-0.097	-0.096	-0.146	-0.140	-0.233
		p	0.423	0.426	0.234	0.266	0.064
	Semptomdan-İğneye Zamanı (dk)	Korelasyon Katsayısı	0.040	-0.073	-0.187	-0.185	-0.223
		p	0.742	0.545	0.126	0.141	0.077
		n	71	71	68	65	64

rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü, NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Skalası, mRS: Modifiye Rankin Skalası, dk: Dakika.

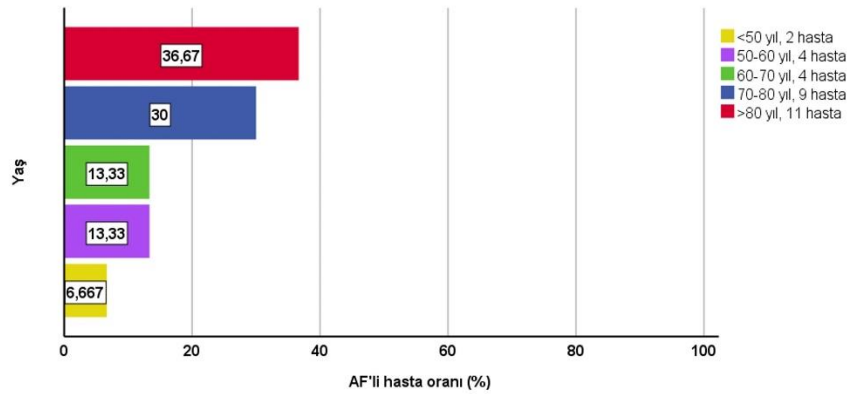
Tartışma

İnme bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Her yıl binlerce hasta inme nedeniyle hayatını kaybetmekte veya engelli yaşamak zorunda kalmaktadır. Akut iskemik inmede reperfüzyon tedavisi yaklaşımı öncelikle hastayı hayatta tutmayı ve ardından engelliliği azaltmayı hedeflemektedir. Reperfüzyon tedavisinde kullanılan rt-PA Avrupa'da 2001, ülkemizde ise 2006 yılında ruhsat almıştır. rt-PA uygulaması, birçok çalışmada iskemik inmeli hastaların prognozu üzerine olumlu etki göstermiştir (9,10). İlk 4.5 saat içinde başvuran belirgin nörolojik defisite sahip iskemik inmeli hastalara BT, nöroloji uzmanı ve uygun koşulları olan hastanelerde rt-PA uygulaması bir gerekliliktir.

Aterosklerotik damar hastalığı ya da AF gibi patolojiler iskemik inme risk faktörleridir. Etiyolojik bir neden saptanamayan inmeler kriptojenik inme olarak ifade edilir. Tüm inmelerin yaklaşık %30'unu nedeni belirlenemeyen grup oluşturur. Bizim çalışmamızda bu veriye benzer şekilde nedeni

belirlenemeyen inme oranı %28.17 idi. Kriptojenik inmede sebebin küçük damar hastalığından ziyade uzak bir emboli kaynağı olduğu ve subklinik AF ataklarının neden olarak saptanabileceği ifade edilmektedir (11).

İnme etyolojisinde AF'ye atfedilen önem her geçen gün artmaktadır. AF Avrupa'da %1-2 oranında saptanmıştır ve yaş ile prevalansı artmaktadır. İnme riskini yaklaşık 3-5 kat artırmakta ve inme etyolojisinde %25 oranında saptanmaktadır. Paroksizmal AF ile kronik AF'nin inme riski açısından farkı yoktur (12). Gelecek yıllarda kardiyobolinin inme etyolojisindeki payının daha da artacağı tahmin edilmektedir (13). Buna, değiştirilebilir risk faktörleri konusunda toplumsal bilinç düzeyindeki artış katkı sağlıyor olabilir. Bizim hastalarımızdaki AF oranı %36.62 ile literatür verilerine göre daha yüksek oranda bulundu. Ayrıca artan yaş ile birlikte toplam AF sıklığında artış saptandı (Şekil 2). Yıllık periyodlarla tekrarlanan ritim holter çalışmaları subklinik AF'nin ortaya çıkarılmasını sağlayabilir.



Şekil 2. Artan yaş ile atriyal fibrilasyon (AF) sıklığı arasındaki ilişki

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada rt-PA uygulanan hastalardaki intrakraniyal kanama oranı %22 idi ve ölümlerin %30'unun hemorajiden kaynaklandığı bildirildi (14). Bizim çalışmamızda toplam kaybedilen hasta sayısı 8'di. rt-PA sonrası intrakraniyal hemorajik transformasyon gelişen 9 hastanın ise 4'ü mortal seyretti. Hemorajik transformasyon gelişen gruptaki kaybedilen hasta sayısının genel mortalite içindeki oranı %50 (n=4) idi. Bununla birlikte intrakraniyal hemorajinin primer olarak ölüme neden olduğu yalnızca 1 hasta (%12.5) vardı.

Daha erken uygulanan rt-PA tedavisinin prognoz üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (15-17). Geniş kapsamlı bir meta-analizde semptomdan-igneye süresindeki her 15 dakikalık azalma, hastane içindeki mortalite ve semptomatik intrakraniyal hemoraji oranlarında daha fazla düşme, bağımsız yürüme ve eve taburculuk oranlarında ise daha fazla

artış ile ilişkili bulunmuştur (18). Biz çalışmamızda kapıdan-igneye ve semptomdan-igneye zamanları ile NIHSS ve mRS skorundaki zamansal değişimler arasında anlamlı ilişki saptamadık.

mRS skorundaki zamanla azalmanın NIHSS'yle zamansal bağı gösterilmiştir. Buna göre 90. gündeki mRS skoru ile NIHSS arasındaki korelasyon katsayısının zaman ile paralel olarak arttığı saptanmıştır (19). Fakat bahsedilen çalışmada mRS skoru ile yalnızca periyodik ölçülen NIHSS ilişkisi değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda NIHSS'ın (rt-PA bitiş, 24. saat, 7. gün) yanında 24. saat mRS ile 3. ay mRS skorları arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik ve tüm değişkenlerde pozitif yönde anlamlı ilişki saptadık. Ayrıca bu ilişkinin zamanla arttığını saptadık (Tablo 2). Bu sonuçlara göre özellikle 24. saat NIHSS, 7. gün NIHSS ve 24. saat mRS skoru uzun dönem prognoz için iyi birer belirteci olabilir fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tablo 2. Üçüncü ay mRS skoru ile farklı zamanlardaki NIHSS değerlerinin uyum ilişkisi

Spearman Korelasyon Analizi	rt-PA bitiş NIHSS	24. saat NIHSS	7. gün NIHSS	3. ay mRS
<i>r</i>	0,597	0,770	0,857	

Bütün değişkenler için $p < 0,001$. rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü, NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnce Skalası, mRS: Modifiye Rankin Skalası

Sonuç olarak, akut inmede rt-PA tedavisi literatürle uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da mRS skorundaki düşmeye katkı sunmaktadır. Literatür, tedavinin zamanı ile faydalı olma olasılığı arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Biz çalışmamızda ilk 4.5 saatlik zaman dilimi içinde, daha erken uygulanan rt-PA zamanı ile hastalık prognozu arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bununla birlikte etkin ve güvenli olduğu kanıtlanan ilk 4.5 saatte rt-PA uygulamasının önemini düşündüğümüzde akut inmeye yaklaşımın multidisipliner ve zamanla yarışır şekilde olması gerekliliği aşikardır.

Ayrıca çalışmamızda saptadığımız üzere tedavi sonrası 3. ay prognozu tahmin etmede 1. ve 7. günlerdeki klinik durumun önemini vurgulamak isteriz. Bu çalışmada Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesinde akut inme nedeniyle tedavi edilen hastaların verileri literatür bilgileri göz önünde bulundurularak paylaşılmıştır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için etik kurul onayı Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Etik Kurulu'nun 4/I sayılı kararıyla 16.02.2022 tarihinde onaylandı.

Kaynaklar

1. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, et al. The definition of stroke. *J R Soc Med.* 2017;110:9.
2. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiol.* 2015;45:161-76.
3. Arsava M. Beyin damar hastalıkları ve demans. *Ulusal Hastalık Yükü Çalışması Sonuçları ve Çözümleri* 2017;9.
4. Bahar SZ, Bakaç G, Ekizoğlu E. Beyin kan dolaşımının anatomi ve fizyolojisi. *İçinde: İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji*

- Kitabı. Editörler: Öge AE, Betül B, Başar B. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2021. s: 301-302.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-8.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-29.
7. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2009;40:2945-8.
8. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. *Stroke.* 2015;46(10):3020-35.
9. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA.* 2015;313:1451-62.
10. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: A pooled analysis of 9 trials. *Stroke.* 2016;47:2373-9.
11. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13:429-38.
12. Ceomrodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and management of atrial fibrillation and stroke: Review of data from four European countries. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8593207.
13. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circ Res.* 2017;120:514-26.
14. Kutluk K, Kaya D, Afsar N, et al. Analyses of the Turkish National Intravenous Thrombolysis Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25:1041-7.
15. Goyal M, Almekhlafi M, Dippel DiW, et al. Rapid alteplase administration improves functional outcomes in patients with stroke due to large vessel occlusions. *Stroke.* 2019;50:645-51.
16. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:2364-72.
17. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384:1929-35.
18. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA.* 2013;309:2480-8.
19. Saver JL, Altman H. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengths during first hours after onset. *Stroke.* 2012;43:1537-41.