

**AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ:  
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ  
DENEYİMİ**

**INTRAVENOUS THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE:  
THE EXPERIENCE OF THE NEUROLOGY DEPARTMENT OF ANKARA ATATÜRK  
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

Hesna BEKTAŞ, MD;<sup>1</sup> Gönül VURAL, MD;<sup>2</sup> Şadiye GÜMÜŞYAYLA, MD;<sup>2</sup> Orhan DENİZ, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilimdalı, Ankara

Geliş tarihi: 11/02/2016

Kabul tarihi: 07/04/2016

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

**ÖZ**

**AMAÇ:** Akut iskemik inmede intravenöz doku plazminojen aktivatörü (iv t-PA) semptomlar başladıktan sonraki ilk 3-4.5 saatte uygulanan tek tedavi yöntemidir. Çalışmamızın amacı kliniğimizin iv t-PA deneyimini paylaşmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** Temmuz 2014- Haziran 2015 tarihleri arasında kliniğimizde iv t-PA uygulanan 14 hastanın prospektif olarak biriktirilen verileri değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya yaş ortalaması  $62.2 \pm 15.3$  (43-86) olan 13'ü erkek (% 93) 1'i kadın (% 7) toplam 14 hasta alındı. Hastaların semptom- kapı zamanı ortalaması  $68.07 \pm 34.417$  dk (15-130), kapı- nöroloji konsultasyonu zamanı ortancası 22.50 dk (Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG: 20), kapı- beyin tomografi zamanı ortancası 16.50 dk (ÇAG:12) ve kapı- ilaç zamanı ortalaması  $87.57 \pm 26.129$  dk (53-130) idi. NIHSS ortalaması infüzyon öncesi  $14.57 \pm 5.983$  (4-25), infüzyon sonrası  $10.71 \pm 6.354$  (0-20), 1. ayda ortanca 2 (ÇAG: 6), 3.ayda 2 (ÇAG: 4) idi. 1 hastada ilk 12 saat içinde nörolojik kötüleşme oldu. Beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT) ciddi hematoma saptandı, takiplerde hasta ex oldu. 2 hastada 24 saat sonra çekilen BT'de hemorajik transformasyon gözlemlendi. Modifiye Rankin Skala ortancası 1.ayda 2 (ÇAG:2), 3.ayda 0 (ÇAG: 3) idi. Barthel indeksi ortancası 1.ayda 85(ÇAG:23) 3.ayda 100 (ÇAG:13) idi.

**SONUÇ:** Akut iskemik inmede iv t-PA ilk 3 ayda fonksiyon kaybını azaltmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** inme, iv t-PA, trombolitik tedavi

**Yazışma adresi / Correspondence Address:** Dr. Hesna BEKTAŞ, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: 0312 2912525,

e-mail: hesnabek-1@hotmail.com

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Intravenous tissue plasminogen activator (rt-PA) is the only treatment of acute ischemic stroke when given within 3-4.5 hours of symptom onset. The main aim of this study was to review our experience of iv t-PA treatment.

**MATERIAL AND METHODS:** The data of the 14 patients who were treated with iv t-PA in our clinic between July 2014-June 2015 were evaluated prospectively.

**RESULTS:** Fourteen patients (13 male (93%), 1 female (7%) were included to the study. The mean age was  $62.2 \pm 15.3$  (43-86). The mean time of the symptoms to door was  $68.07 \pm 34.417$  min (15-130). The median time of the door to neurology consultation was 22.50 min (Interquartile range – IQR: 20), the door to brain computerized tomography (CT) was 16.50 min (IQR:12). The mean time of the door to drug infusion was  $87.57 \pm 26.129$  min (53-130). The median of NIHSS before infusion and after infusion was respectively  $14.57 \pm 5.983$  (4-25) and  $10.71 \pm 6.354$  (0-20). The mean of NIHSS at 1. Month and 3. Month was respectively 2 (IQR: 6) and 2 (IQR: 4). One patient had neurological deterioration within the first 12 hours. Intracranial hemorrhage was detected on CT and he died after 10 days. Hemorrhagic transformation on CT scan was observed in 2 patients after 24 hours. The median of Modified Rankin Scale at 1.month and 3. Month was respectively 2 (IQR:2) and 0 (IQR: 3). The median of Barthel index at 1. Month and 3. Month was respectively 85 (IQR:23) and 100 (IQR:13).

**CONCLUSION:** Our analysis suggested that the administration of iv t-PA in acute ischemic stroke was associated with better functional outcome in the first 3-month period.

**Keywords:** stroke, iv t-PA, thrombolytic treatment

## GİRİŞ

İnme, tüm dünyada kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sıklıkta görülen ölüm ve erişkinlerdeki özürlülüğün ilk sırada gelen nedenidir. Beyin kan akımının kesilmesine bağlı gelişen iskemik inme tüm serebrovas-küler hastalıkların yaklaşık olarak % 85'ini içerir (1).

Nöronlar serebral kan akımındaki değişikliklere son derece hassastır. Beyin, gerekli sabit oksijen ve glikozu, kardiyak debinin %20'ini oluşturan kan akımından karşılar. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı (CBF) ihtiyacı, 100 gram beyin için dakikada 40-60 mililitredir. Beyin kan akımının kesilmesinden birkaç dakika sonra nöronların oksijen ve glukoz kaynakları tükenir. Erken dönemde hücre ölümü görülen bölge "kor" olarak adlandırılır. İskemik merkezin çevresinde bulunan, kan akımının azaldığı, ancak kalıcı hasarın henüz meydana gelmediği bölgeye ise "penumbra" denir. Enfarkt alanının kurtulma şansı olmadığından tedavide

hedef, çekirdeğin periferindeki iskemik penumbradır. Penumbra alanı genişleyerek infarkt dokusu içine katılabilir. Bu nedenle reperfüzyonun kısa sürede gerçekleşmesi gerekir (2,3).

Akut iskemik inmede intravenöz doku plazminojen aktivatörü (iv t-PA) semptomlar başladıktan sonraki ilk 3-4.5 saatte etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir (4). İlk olarak 1996 yılında yapılan The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) çalışmasında ilk 3 saatte gelen akut iskemik inme hastalarında iv t-PA'nın etkinliği kanıtlanmıştır (5). 2008 yılında tamamlanan The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS3) çalışmasının ardından tedaviye başlama süresi 4.5 saate uzatılmıştır (4). Ülkemizde ise iv Alteplaz 2006 yılında ruhsat alarak kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda iskemik inme nedeniyle ilk 3-4.5 saat içinde acil servise başvuran ve 0.9 mgr/kg iv t-PA uygulanan hastaların verilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2014- Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğininde iv t-PA uygulanan 14 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmişlerinde atrial fibrilasyon (AF), hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, kalp hastalığı olup olmadığı, ilaç kullanım öyküleri sorgulandı. Hastanemize inme geçiren ilk 4.5 saatte başvuran, ölçülebilir bir nörolojik defisiti olan ve çekilen kranial bilgisayarlı tomografisinde (BT) hemorajisi dışlanan hastalar trombolitik tedavi için değerlendirildi. İv t-PA uygulanacak hastalar için daha önce bildirilen uygulama ve dışlama kriterleri kullanıldı (6).

Semptom başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde gelmiş iskemik inme hastalarında;

### İntravenöz t-PA uygulama kriterleri

- Ölçülebilir nörolojik defisite neden olan iskemik inme tanısı
- Semptomların tedavi başlangıcından en fazla 3 saat önce başlamış olması
- Yaş  $\geq 18$

### İntravenöz t-PA dışlama kriterleri

- Önceki 3 ay içinde önemli kafa travması veya inme geçirme
- Subaraknoid kanama semptomları Önceki 7 gün içerisinde arter ponksiyonu
- İntrakraniyal kanama öyküsü
- İntrakraniyal neoplazma, arteriyovenöz malformasyon veya anevrizma
- Kısa süre önce geçirilmiş intrakraniyal veya intraspinal cerrahi
- Kan basıncı yüksekliği (SKB  $>185$  mmHg veya DKB  $>110$  mmHg)
- Aktif iç kanama
- Akut kanama diyetezi (aşağıdakiler dahil)
- Trombosit sayısı  $<100.000/mm^3$
- Son 48 saat içerisinde anormal aPTT yükselmesiyle (üst sınırın üstünde) sonuçlanan heparin kullanımı
- Antikoagülan kullanımı - INR $>1,3$  veya PT $>15$  sn
- Laboratuvar testlerinde (aPTT, INR, trombosit sayısı, ECT; TT veya faktor Xa aktivite testleri gibi) yüksel-

meye neden olan direkt trombin inhibitörü veya direkt faktör Xa inhibitörü kullanımı

- Kan glukoz konsantrasyonu  $<50$  mgr/dlt  $>400$  mgr/dlt
- BT'de multilobar infarktüs varlığı (hipodansite  $>1/3$  serebral hemisfer)
- Göreceli uygulamama kriterleri (risk-yarar oranı değerlendirilmeli)
- Minör veya hızla ilerleyen inme semptomları
- Gebelik
- Postiktal rezidüel nörolojik bozulmayla başlayan nöbet
- Önceki 14 gün içerisinde geçirilmiş majör cerrahi girişim veya ciddi travma
- Önceki 21 gün içerisinde geçirilmiş gastrointestinal veya üriner sistem kanaması
- Önceki 3 ay içerisinde geçirilmiş akut miyokard infarktüsü

### 3-4,5 saat aralığında olan iskemik inme hastaları için ek göreceli uygulamama kriterleri

- Yaş  $>80$
- Şiddetli inme (NIHSS $>25$ )
- Oral antikoagülan kullanımı (INR dikkate alınmaksızın)
- Diyabet ve geçirilmiş iskemik inme öyküsü (birlikte)

Tedavi için kontrendikasyonu olmayan hastaların yakınlarına trombolitik tedavinin yararları ve olası gelişebilecek komplikasyonlar açısından bilgi verildi. Hasta yakınlarından onam alınarak 0.9 mgr/kg iv t-PA dozunun %10'u bolus, geri kalanı 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulandı. Nörolojik açıdan kötüleşmesi olanlara hemen, nörolojik kötüleşmesi olmayanlara 24 saat sonra kontrol BT ve/veya Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çektilirdi.

İnme başlangıcından sonra kaç dakikada hastaneye geldikleri (semptom- kapı zamanı), kaç dakikada nöroloji konsültasyonun yapıldığı ( kapı-doktor zamanı), kaç dakikada BT çekildiği ( kapı- BBT), kaç dakikada tedaviye başlandığı (kapı- ilaç zamanı), ilaç infüzyonu öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay National Institute of Health Stroke Skalası (NIHSS) skorları; 1. ve 3. ay modifiye Rankin Skala (mRS) ve Barthel indeksi (BI) skorları, sistemik veya kranial kanama komplikasyonunun olup olmadığı kaydedildi.

### İstatistiksel Analiz

Normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma değerleri verildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG) kullanıldı. Ayrıca her değişken için minimum ve maksimum değerler belirtildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı.

### BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $62.2 \pm 15.3$  (43-86) olan 13'ü erkek (% 93) 1'i kadın (% 7) toplam 14 hasta alındı. Hastaların özgeçmişlerinde 2'sinde AF, 10'unda HT, 4'ünde DM, 3'ünde hiperlipidemi ve 5'inde koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu ( Tablo 1).

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri

Özellik	n	%
Yaş (ort + SD) (min, maks)	$62.2 \pm 15.3$ (43-86)	
Cinsiyet (K/E)	1/13	7/93
AF	2	14.3
HT	10	71.4
DM	4	28.6
Hiperlipidemi	3	21.8
KAH	5	35.7

Hastaların semptom- kapı zamanı ortalaması  $68.07 \pm 34.417$  dk ( 15-130), kapı- nöroloji konsültasyonu zamanı ortancası 22.50 dk (Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG: 20) , kapı-beyin tomografi zamanı ortancası 16.50 dk ( ÇAG:12) ve kapı- ilaç zamanı ortalaması  $87.57 \pm 26.129$  dk ( 53-130) idi. Hastaların hiç birinde infüzyon sırasında komplikasyon görülmedi.

NIHSS ortalaması infüzyon öncesi  $14.57 \pm 5.983$  ( 4-25), infüzyon sonrası  $10.71 \pm 6.354$  ( 0-20), 1. ayda ortanca 2 (ÇAG: 6), 3.ayda 2 ( ÇAG: 4) idi. 1. ay sonunda 3 hastada (

%21.4), 3.ay sonunda 6 hastada (%42.8) NIHSS 0 idi. Modifiye Rankin Skala ortancası 1.ayda 2 ( ÇAG:2), 3.ayda 0 ( ÇAG: 3) idi. Barthel indeksi ortancası 1.ayda 85( ÇAG:23) 3.ayda 100 ( ÇAG:13) idi (Tablo 2). 3.ay sonunda hastaların özürüllüklerinde düzelme saptandı.

**Tablo 2:** İV T-PA uygulanana kadar geçen zamanlar ve skorlar

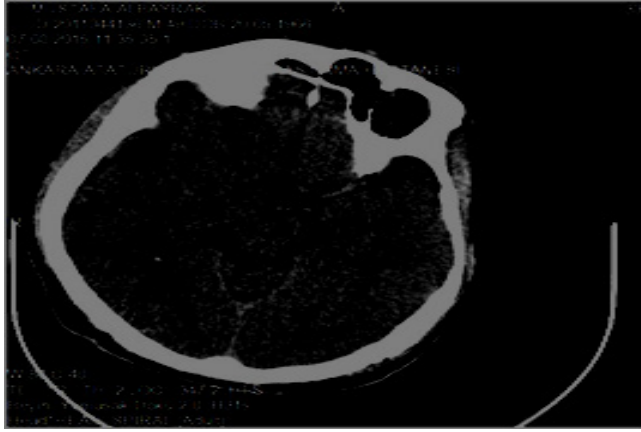
Özellik		(min,maks.)
Semptom-kapı zamanı ortanca	$68.07 \pm 34.417$ dk	15-130
Kapı-Nöroloji kons. zamanı ortanca	22.50 dk (ÇAG: 20)	7-74
Kapı-BBT zamanı ortanca	16.50 dk ( ÇAG:12)	5-73
Kapı-ilaç zamanı ortanca	$87.57 \pm 26.129$ dk	53-130
NIHSS ( infüzyon öncesi) ortanca	$14.57 \pm 5.983$	4-25
NIHSS (infüzyon sonrası)	$10.71 \pm 6.354$	0-20
NIHSS 1.ay	2 ( ÇAG: 6),	0-12
NIHSS 3.ay	2 ( ÇAG: 4)	0-10
mRS 1.ay	2 ( ÇAG:2)	1-4
mRS 3.ay	0 ( ÇAG: 3)	0-3
BI 1.ay	85( ÇAG:23)	30-90
BI 3.ay	100 ( ÇAG:13)	60-100

Hastaların 24. saatte çekilen kontrol BT ve/veya MRG'lerindeki infarkt lokalizasyonları Tablo 3' de özetlenmiştir. 1 hastada iv t-PA'dan 12 saat sonra nörolojik kötüleşme oldu. BT'de ciddi solda orta serebral arter alanında intraparan-kimal hematoma saptandı, takiplerde hasta 10 gün sonra kaybedildi (Resim 1,2). 2 hastada 24 saat sonra çekilen BT'de hemorajik transformasyon gözlemlendi ancak nörolojik kötüleşme saptanmadı. Hemorajik transformasyonu olan hastaların öyküsünde AF mevcuttu. Hastaneye başvurdıklarında oral antikoagülan kullanmalarına rağmen INR düzeyleri 1.3'un altındaydı. Diğer hastalarda iv t-PA'ya bağlı başka bir sistemden kanama komplikasyonu ya da anjiyodem gözlenmedi.

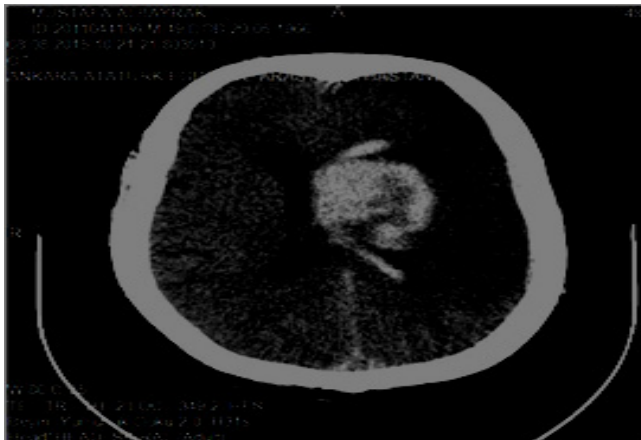
**Tablo 3:** İnfarkt lokalizasyonları

Lokalizasyon	n	%
Sağ kapsula interna	1	7.1
Sağ Orta Serebral Arter (OSA) total	2	14.3
Sol korona radiata	1	7.1
Sol kortikal	1	7.1
Sol lentikulostrat arter alanı	1	7.1
Sol OSA total	6	42.8
Sol OSA dal	1	7.1
Sol sentrum semiovale	1	7.1

**Resim 1:** iv t-PA öncesi BBT: Hiperdens OSA



**Resim 2:** BBT: Solda orta serebral arter alanında hipodens alan ve sol lateral ventriküle açılmış hematoma



## TARTIŞMA

Akut iskemik inmede penumbra bölgesinin enfarkt dokusuna dönüşmemesi için, damarı tıkayan tıkaçın ortadan kaldırılması ve bu bölgeye kan akımının tekrar sağlanması gerekmektedir. Bu tıkaçtaki fibrin bağlarını parçalayan re-

kombinan t-PA ilk olarak 1996 yılında Amerika'da NINDS çalışması sonuçlarına göre onay almıştır. O tarihten itibaren de akut iskemik inmenin tek tedavisi olarak tedavi rehberlerinde yerini almıştır (5). rt-PA inaktif plazminojeni aktif plazmine çevirir. Plazmin fibrini parçalayıcı etki gösterir. Streptokinaz ve Ürokinaz fibrin selektif değilken Alteplase plazma yarılanma ömrü 3-5 dakika olan fibrin selektif bir serin proteazdır (7). Streptokinaz ile yapılan klinik çalışmalar kanama komplikasyonları nedeniyle durdurulmuştur. Ürokinaz, reteplaz, anistreplaz, tenecteplaz ise yeterince test edilmediği için şu an sadece Alteplaz akut inmede ruhsatlandırılmıştır (6).

Akut iskemik inmede rt-PA seçilmiş hastalarda semptom başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde uygulanırsa yararlıdır. Semptom başlangıcından itibaren 3-4.5 saat diliminde gelen hastalar da uygun bir şekilde seçilmek kaydıyla tedaviden yarar görebilir. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa klinik faydanın o kadar fazla olacağı unutulmamalıdır. NINDS tarafından, acil serviste değerlendirilen inme hastaları için bazı hedef süreleri belirlenmiştir (6), ( Tablo 4).

**Tablo 4:** iv t-PA verilmesi düşünülen hastalar için hedeflenen süreler

Acil serviste bakım	Süre
Kapı - hekim	≤10 dk
Kapı - inme takımı	≤15 dk
Kapı - BT çekilmesi	≤25 dk
Kapı - BT yorumlanması	≤45 dk
Kapı - ilaç (≥%80 uyum)	≤60 dk
Kapı - inme ünitesine yatış	≤3 saat

Bizim hastalarımızın sürelerine bakıldığında hastalardan nöroloji konsültasyonu istenme süresinin ve iv t-PA infüzyonuna başlanma süresinin hedeflenenden daha uzun olduğu görülmüştür. Acil servise ilk 3-4.5 saatte gelen akut inme hastaları için konsültasyon süreci hızlı işlemeli; gerekirse hastane öncesi dönemde ambulans ekipleri hastaneye akut inmeli hastanın getirileceğini önceden haber vermelidir. Bizim ilaç infüzyonuna geç başlamamızın nedeni ise laboratuvar tetkik sonuçlarının geç çıkması ve hasta yakınlarından onam alınma süresinin uzunluğu ile ilgili gibi görünmektedir.

Trombolitik tedavi alan hastaların %30'unda tam rekanalizasyon, %48'inde kısmi rekanalizasyon saptanırken %22'sinde değişiklik olmadığı, başlangıçta rekanalizasyon olanlarda reoklüzyonun %34 olduğu, ancak kısmi ya da tam rekanalizasyon görülen hastaların 3.aydaki klinik durumunun daha iyi olduğu görülmüştür (8). Çalışmamızda trombolitik tedavi sonrası hastaların NIHSS'da düşme,



3.ayda mRS ve BI skorlarında düzelme ve hastaların 3.aydaki özürsüzlüklerinde azalma saptanmıştır. Kliniğimizde uyguladığımız trombolitik tedavi ile literatürde bildirilene eşdeğer bir başarı oranı elde edilmiştir.

İnmeli hastalarda, trombolitik tedavi ile iskemik beyin dokusuna yeniden kan akımı sağlanabilmektedir ancak bazı hastalarda gelişen beyin ödemi ve kanamaların, morbidite ve mortaliteyi artırdığı görülmüştür. Kan akımının tekrar sağlanması ile ortaya çıkan bu duruma 'reperfüzyon hasarı' denmektedir. Reperfüzyon hasarının mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak yapılan çalışmalar kan beyin bariyeri yapısının bozulmasının önemli rol oynadığını göstermiştir (9). İv t-PA'ya bağlı intrakranial kanama ölümcül olabilmektedir. Kanama komplikasyonunun en aza indirilmesi hastanın uygun seçimi ve yakın tanisiyon monitörizasyonu ile mümkündür.

Bizim 2 hastamızda nörolojik iyileşme olmasına rağmen çekilen 24 saat sonraki BT'de hemorajik transformasyon saptandı. 1 hasta ise iv t-PA infüzyonundan 12 saat sonra epileptik nöbet geçirdi ve nörolojik açıdan kötüleşmesi oldu. Çekilen BT'de solda orta serebral arter alanında enfarkt içinde shift etkisi olan hemoraji saptandı. Takiplerinde hasta 10. gününde kaybedildi. MRG görüntülemelerin klinik yararı gösterilememiş olsa da BT perfüzyon, MRG perfüzyon ve difüzyon MRG incelemeleri infarkt kor ve penumbra değerlendirmesi için, iskemik inmenin ciddiyetini ve mekanizmasını anlamak için yol gösterebilir ve tedavi kararını etkileyebilir (6,10). Bu görüntüleme yöntemleriyle penumbrası olmayan ya da koru büyük olanları saptayarak iv t-PA sonrası oluşabilen intraserebral hemoraji komplikasyonları azaltılabilir.

## SONUÇ

Sonuç olarak; ilk 4.5 saatte akut inme ile başvuran uygun hastalarda iv t-PA uygulaması güvenilir bir yöntemdir. Burada en önemli sorun tedavi verilme zamanının kısıtlı olması ve ciddi komplikasyonların ortaya çıkabilmesidir. Bu nedenle halkın ve hastayı evden hastaneye getiren sağlık ekibinin inmenin önemi ve trombolitik tedavi hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Hastanın acil servise başvurduğu andan itibaren de mümkün olan en hızlı şekilde değerlendirilmesi, tetkiklerinin yapılması, laboratuvar tetkiklerinin hızlıca sonuçlanması, hasta yakınlarının bilgilendirilmesi ve hızlıca onam alınarak trombolitik tedavinin verilmesi amaçlanmalıdır. Endovasküler tedavilerle ilgili yeni çalışmalar ışığında hastalara beyin-boyun BT angiografi çekilerek özellikle orta serebral arter M1 tıkanıklıklarında rekanalizasyon tesbit edilmeyen vakalarda endovas-

küler tedavilerin uygulanması için gerekli multidisipliner çalışmaların yapılması gerekliliği unutulmamalıdır (11-15). Ancak bu şekilde multidisipliner yaklaşımlarla inmeli hastalardaki morbidite ve mortalite azalabilir.

## KAYNAKLAR

- 1)Wolf PA, Kannel WB, Mc Gee DL. Epidemiology of strokes in North America. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu M. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York: Churchill Livingstone. 1986; 19-29.
- 2)Pedro Ramos-Cabrer, Francisco Campos, Tomás Sobrino and José Castillo.Targeting the Ischemic Penumbra. Stroke. 2011; 42: 7-11.
- 3)Zeumer H, Freitag HJ, Knosp V. Intravascular thrombolysis in central nervous system cerebrovascular disease. Neurol Clin North Am. 1992; 2: 359-369.
- 4)Werner Hacke, Markku Kaste, Erich Bluhmki, et al, for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2008; 359: 1317-1329.
- 5)NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995; 333: 1581-7.
- 6)Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013; 44: 870-947.
- 7)Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. Stroke. 2002; 33: 2866-71.
- 8)Noser EA, Shaltoni HM, Hall CE, et al. Aggressive mechanical clot disruption: a safe adjunct to thrombolytic therapy in acute stroke? Stroke. 2005; 36: 292-6.
- 9)Gürsoy-Ozdemir Y, Can A, Dalkara T. Reperfusion-induced oxidative/nitrative injury to neurovascular unit after focal cerebral ischemia. Stroke. 2004; 35: 1449-53.
- 10)Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, doubleblind, placebo-controlled study. Lancet Neurol. 2009; 8: 141-150.
- 11)Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2015; 372: 11-20.
- 12)Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. REVASCAT Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med. 2015; 372: 2296-2306.
- 13)Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med. 2015; 372: 1019-1030.
- 14)Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med. 2015; 372: 1009-1018.
- 15)Saver JS, Goyal M, Bonafe A, et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med. 2015; 372: 2285-2295.