

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRA-VENÖZ TROMBOLİTİK
TEDAVİYE BAĞLI GELİŞEN İNTRASEREBRAL
HEMORAJİDE RİSK FAKTÖRLERİNİN SAPTANMASI

Dr. Ezgi SEZER

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2014

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRA-VENÖZ TROMBOLİTİK
TEDAVİYE BAĞLI GELİŞEN İNTRASEREBRAL
HEMORAJİDE RİSK FAKTÖRLERİNİN SAPTANMASI

Dr. Ezgi SEZER

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç.Dr.Atilla Özcan ÖZDEMİR

ESKİŞEHİR
2014

TEZ KABUL ve ONAY SAYFASI
T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ezgi SEZER'e ait "Akut iskemik inmede intra-venöz trombolitik tedaviye bağı gelişen intraserebral hemorajide risk faktörlerinin saptanması" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:03.02.2014

Jüri Başkanı Doç. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Doç.Dr. Serhat ÖZKAN
Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu' nunTarih ve..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR'e, Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz ERDİNÇ'e, Sayın Prof. Dr. Nevzat UZUNER'e, Sayın Prof. Dr. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR'a, Sayın Doç. Dr. Ceyhan KUTLU'ya, Sayın Doç. Dr. Serhat ÖZKAN'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER'e, tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Doç. Dr. Fezan MUTLU'ya sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ezgi Sezer, A. Akut İskemik İnmede İntra-Venöz Trombolitik Tedaviye Bağlı Gelişen İntraserebral Hemorajide Risk Faktörlerinin Saptanması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2014. Akut iskemik inmede, semptom başlangıcı sonrası ilk 3-4,5 saat içinde uygulanan İV rt-PA tedavisinin etkinliği gösterilmiş olup, semptomatik intraserebral kanamalar (SİSK), bu tedavinin en korkulan komplikasyonudur. Bu çalışmadaki amacımız; akut orta serebral arter iskemik inmesi ile başvuran, semptom sonrası ilk 3-4,5 saat içerisinde İV rt-PA tedavisi verilen hastalarda, intraserebral kanama için risk oluşturabilecek olan faktörleri ve bu kanamaların klinik üzerine etkilerini değerlendirmek, bunun için alınabilecek önlemleri belirlemektir. Çalışmaya 02.11.2008-29.07.2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne semptom sonrası ilk 4,5 saat içerisinde başvuran, orta serebral arter iskemik inmesi tanısı konulan, rt-PA tedavisi için kontrendikasyonu olmayıp, tedavi uygulanan 18 yaş üzeri 100'ü kadın (% 45,2), 121'i erkek (% 54,8) olan, toplam 221 hasta dahil edildi. SİSK için SITS MOST'un tanımı kullanıldı. 221 hastanın 50'sinde (%22,6) asemptomatik intraserebral kanama (AİSK) gözlenirken, 9'unda (%4,1) SİSK gözlemlendi. SİSK'sı olan hastalarda, olmayanlara göre, başvuru anındaki ortalama ASPECT skoru, 5. gün ölçülen glukoz seviyeleri, 24 saat sonraki NIHSS puanı, 3. Ay mRS ortalaması ve mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Önceki çalışmalara göre beklenen sınırlar arasında saptanan SİSK'nın, kötü prognostik özellikte olduğu görüldü. Tedavi öncesi serebral BT'deki erken iskemik değişiklikler ve ölçülen kan glukoz yüksekliği; SİSK için risk faktörü olarak saptanmış olup, bunlara yönelik iyi değerlendirme ve müdahalelerin kanama oranını azaltabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, trombolitik tedavi, rt-PA, semptomatik intraserebral kanama, inme prognozu

ABSTRACT

Ezgi Sezer, A. Identifying The Risk Factors for Intra-Venous Thrombolysis-Related Intracerebral Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Neurology. Specialisation Thesis of Medicine, Eskişehir 2014. The efficacy of IV rt-PA administered between 3 and 4.5 hours after the onset of symptoms in acute ischemic stroke has been demonstrated but symptomatic intracerebral hemorrhage (SIH) is the most feared complication of this treatment. We aimed to identify the risk factors for intracerebral hemorrhages in acute middle cerebral artery stroke patients that treated with IV rt-PA between 3 and 4.5 hours after the onset of symptoms and the effects of these hemorrhages on clinical state, also to determine the countermeasures for them. 221 patients with acute middle cerebral artery stroke who admitted to Eskişehir Osmangazi University Department of Emergency Medicine within 4,5 hours of symptom onset between 2 November 2008 and 29 July 2013 enrolled in the study. They were over 18 years old and had no contraindication for rt-PA medication. 100 of 221 patients were female (% 45,2) and 121 of them were male (% 54,8). Definition of SITS MOST for SIH was used. 50 of 221 patients had asymptomatic intracerebral hemorrhage (%22,6) and 9 of 221 had SIH (%4,1). The average ASPECT score on admission, the NIHSS score of patients after 24 hours from baseline assessment, the mean mRS score at 3 months, mortality and the glucose levels measured after 5 day from the treatment were significantly higher in patients who showed SIH than in patients without SIH. According to previous studies, the rate of SIH was within the expected range. It was seen that SIH was a poor prognostic factor. In our study, early ischemic changes on cerebral CT and high glucose levels were independent risk factors for SIH. A good assessment of these factors and interventions for them can reduce the SIH rate.

Key Words: Ischemic stroke, thrombolytic therapy, rt-PA, symptomatic intracerebral hemorrhage, stroke prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.İnme Tanımı	3
2.2.Epidemiyoloji	3
2.3.Patofizyoloji	5
2.4.İnme Sınıflaması	7
2.4.1.Klinik Sınıflama	7
2.4.2.Etyolojik Sınıflama	7
2.5.İskemik İnmede Risk Faktörleri	11
2.6.Akut İskemik İnme Tedavisi	12
2.6.1.İntravenöz Trombolitik Tedavi	15
2.6.2.Trombolitik Tedavi Sonrası Görülen Kanamalar	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
4.BULGULAR	39
5.TARTIŞMA	49
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AF	Atriyal Fibrilasyon
AİSK	Asemptomatik İntraserebral Kanama
ASPECTS	The Alberta Stroke Program Early CT Score
ATLANTİS	The Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
ATP	Adenozin Trifosfat
AVM	Arteriyo-Venöz Malformasyon
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CADASIL	Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CAST	Chinese Acute Stroke Trial
CMV	Citomegalovirüs
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
ECASS	The European Cooperative Acute Stroke Study
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EMS	Emergency Management of Stroke
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
FDA	Food and Drug Administration
GİA	Geçici İskemik Atak
HAT	Hemorrhage After Thrombolysis
Hİ	Hemorajik İnfarkt
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IMS	The Interventional Management of Stroke
INR	İnternational Normalized Ratio
IST	The International Stroke Trial
İKD	İyi Klinik Deneyim

İV	İntra-Venöz
KB	Kan Basıncı
LACI	Laküner infarkt
Lp	Lipoprotein
MMP-9	Matrix Metalloproteinase-9
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRS	Modifiye Rankin Skalası
NIHSS	The National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NO	Nitrik Oksit
OCSP	Oxfordshire Community Stroke Project
OSA	Orta Serebral Arter
PACI	Parsiyel Anterior Dolaşım İnfarktları
PH	Parankimal Hematom
PLA2	Phospholipase A2
POCI	Posterior Dolaşım İnfarktları
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
PT	Protrombin Zamanı
rt-PA	Recombinant Tissue Plasminogen Activator
SAK	Subaraknoid Kanama
SC	Subcutaneous
SITS-ISTR	The Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register
SITS-MOST	The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study
SİSK	Semptomatik İntraserebral Kanama
SKA	Serebral Kan Akımı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SS	Standart Sapma
SVR	Serebral Vasküler Rezistans

TACI	Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı
TNF- α	Tümör Nekrozu Faktörü Alfa
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. ASPECT skorlaması için kullanılan kesitler.	23
4.1. SİSK gelişen hastaların BT görüntülerinden örnekler.	41

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Kardiyembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri.	9
2.2. İskemik inmeye Neden Olan Diğer Nedenler.	10
2.3. İnmenin nörolojik ve sistemik komplikasyonları.	15
2.4. Modifiye Rankin Skorlaması (mRS).	18
2.5. İV rt-PA öncesi uygulanan kan şekeri protokolü.	26
2.6. HAT skoru.	31
2.7. SITS SİSK skoru.	32
2.8. SEDAN Skoru.	34
4.1. Tedavi öncesi hastaların özelliklerinin ortalamaları.	39
4.2. Tedavi öncesi hastaların özelliklerinin sayı ve yüzdeleri.	40
4.3. Tedavi sonrası görülen kanama oranları ve tipleri.	40
4.4. Tedavi sonrası komplikasyon ve 3 aylık takip sonrası prognozları.	42
4.5. AİSK'sı olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası özelliklerin karşılaştırılması-1.	43
4.6. AİSK'sı olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası özelliklerin karşılaştırılması-2.	43
4.7. SİSK'sı olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası özelliklerin karşılaştırılması-1.	45
4.8. SİSK'sı olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası özelliklerin karşılaştırılması-2.	46
4.9. AİSK'sı olan hastalar için lojistik regresyon analizi sonuçları.	48
4.10. SİSK'sı olan hastalar için lojistik regresyon analizi sonuçları.	48

1 GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar, altmış yaş üstü popülasyonda, kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci sırada ölüm nedeni, sakatlık ve iş gücü kaybının ise birinci nedenidir (1, 2). Dünya genelinde, tüm inmelerin %80'i iskemik inmelerdir (3). İnmenin toplumsal yükü çok ağırdır. İnmeli hastaların %20'si erken dönemde olmak üzere, %30'u bir yıl içinde ölmekte, yaşayanların üçte biri de günlük işlerinde başkalarına muhtaç olarak yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Nüfusu giderek yaşlanan ülkemizde de inmenin çok önemli ve önlenbilir bir sağlık sorunu olduğu açıktır (4).

Yakın geçmişe kadar iskemik inme, tüm dünyada tedavi edilemez bir hastalık olarak görülmekteydi. Ancak, iskemik inmenin tedavisi 1995 yılında trombolitik tedavi ile tanışılması ile dramatik olarak değişmiştir. İntravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (İV rt-PA), akut iskemik inmede semptom başlangıcından sonra ilk 3 saat içerisinde uygulanan, 'Food and Drug Administration (FDA)' tarafından onaylanmış bir tedavidir (5). 'The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III' çalışmasının 2008 yılında sonuçlanması ile tedavinin 3-4,5 saat arasında da etkin olduğu gösterilmiştir (6). Akut iskemik inmede İV rt-PA, fonksiyonel nörolojik sonuçları iyileştirip, mortaliteyi azaltmaktadır (7).

Kısa zaman aralığı ve tedaviye dâhil etme kriterleri sebebiyle hastaların sadece %2-4'ü İV rt-PA alabilmektedir (8). Ayrıca semptomatik intraserebral kanama (SİSK), akut iskemik inme sonrası uygulanan sistemik trombolizisin en korkulan komplikasyonu olup, bu komplikasyona duyulan korku, hayat kurtaran, dizabiliteyi azaltan bu tedavinin yayılımına zarar vermiş ve yaygın kullanımını engellemiştir (9).

Farklı çalışmalarda trombolitik tedavi ile ilişkili intraserebral kanama (hemoraji) için risk faktörü olabilecek değişik klinik, radyolojik, farmakolojik ve tedavinin veriliş şekline dair faktörler tanımlanmıştır. İntraserebral kanama ile ilişkili faktörleri belirlemek, tedavi için uygun hastaları seçerek bu komplikasyonu azaltmak, kullanım yaygınlığını artırmak için önemlidir.

Tüm bunlar doğrultusunda, çalışmamızda, orta serebral arter (OSA) iskemik inmesi geçirmekte olup, semptom sonrası ilk 4,5 saat içerisinde İV rt-PA tedavisi verilen hastalarda, intraserebral kanama için risk oluşturabilecek olan faktörleri ve bu

kanamaların klinik üzerine etkilerini değerlendirmek, bunun için alınabilecek önlemleri belirlemek amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 İnme Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü, inmeyi; “hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümlle sonuçlanması” olarak tanımlamıştır (10). Bu tanıma göre, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmamalıdır. Tanım; serebral infarkt, primer intraserebral kanama ve subaraknoid kanamayı içermektedir (11).

Öncesinde, geçici iskemik ataklar (GİA); 24 saatten kısa süren semptomlarla giden, herhangi bir fokal serebral iskemi olarak tanımlanırken, son zamanlarda, dünya çapındaki birçok çalışmalarda, klasik olarak GİA olarak tanımlanan durumların %30-50'sinde, difüzyon ağırlıklı MRI'da beyin hasarı gösterilmiştir (12). 2002'de GİA için “beynin fokal rahatsızlığı ya da retinal iskemi ve 1 saatten kısa süren semptomlarla seyreden ama infarktla ilişkili hiçbir göstergenin olmadığı kısa süreli bir fonksiyon bozukluğu epizodu” tanımı yapılmıştır (13). 24 saatten kısa süreli semptomları olan ancak nöro-görüntüleme infarkt söz konusu olan hastalar, GİA yerine inme olarak sınıflandırılmaktadır (14).

2.2 Epidemiyoloji

İnme, Amerika Birleşik Devletleri 'nde (ABD) ölüm nedenleri içerisinde koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra 3. sırada yer almaktadır. Altmış yaş üstü popülasyonda kardiyovasküler hastalıklardan sonra serebrovasküler hastalıklar, dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir. Sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci nedenidir (2, 15). İnme prevalansı, belli bir popülasyonda özel bir zaman dilimindeki toplam olgu sayısıdır (16). ABD'de 18 yaştan büyükler için inme prevalans tahminleri; beyazlarda % 2,3, siyahlarda %3,4, Amerika yerlilerinde %5,8 ve Asya orijinlilerde %2 olarak bildirilmiştir (17, 18).

Her yıl 780000 kişi yeni veya tekrarlayan inme ile karşılaşmaktadır. Bunların yaklaşık dörtte biri yeni, dörtte üçü tekrarlayan inmedir. Her 40 saniyede bir kişi inme hastası olmaktadır (19). İnme subtipleri iskemik, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama (SAK) olarak ayrıldığında, dünya genelinde tüm inmelerin %80'ini iskemik inmelerin, %15'ini intraserebral kanamaların ve %5'ini SAK'ların oluşturduğu bildirilmiştir (20).

Ülkemizde serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ile ilgili olarak en son yapılan ve en geniş kapsamlı olan çalışma, Sağlık Bakanlığı ve Hıfzıssıhha Enstitüsü'nün 2002-2004 yılları arasında yapmış olduğu Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'dır. Türkiye'de ölüme neden olan ilk 10 hastalığın dağılımı araştırıldığında, kardiyovasküler hastalıklar %21,7 ile birinci sırada, serebrovasküler hastalıklar ise %15 ile ikinci sırada ölüm nedenidir (21). Toplumsal yük oluşturan hastalıklar 3 ana grupta incelenmiş ve ikinci grubu oluşturan kardiyovasküler hastalıklar ve diğer sistemik hastalıklar ülkemizde sırasıyla %63,9 ile, %76,2 yükle Avrupa Birliği ülkelerinden daha az bir değere sahipken, %40,1 ile gelişmekte olan ülkelerden daha yüksektir. Serebrovasküler hastalık nedeniyle ölüm; ülke genelinde erkeklerde %15,5, kadınlarda ise 15,7 olarak bulunmuştur. Kentsel alanda 60 yaş üzerinde bu oran; erkeklerde %20,8, kadınlarda ise %20,2'ye yükselmektedir (22).

Türkiye'de inme alt tiplerinin dağılımı Avrupa ve ABD'ye göre farklılık göstermektedir. Hemorajik inme ülkemizde, dünya genelinde bildirilen değerlerden daha yüksek sıklıkta olarak ortaya çıkmaktadır. Türk Çok Merkezli Strok Çalışması'nda bu sıklıklar %29 kanama, %71 iskemi olarak bildirilmiştir (23). Kumral ve arkadaşlarının çalışmalarında iskemik inme sıklığı % 77, kanamalı inme % 17 ve subaraknoid kanama sıklığı ise %4 olarak bildirilmiştir (24).

Serebrovasküler risk faktörlerinin dünyanın her yerinde değişen ve benzeşen yaşam tarzları ve beslenme alışkanlıkları ile çocukluk çağından başlayarak bir yük oluşturmaları ve gelecekte serebrovasküler olayların çok daha önemli boyutlar kazanabileceğini düşündürmektedir. Serebrovasküler olaylar için gelecek tahminlerine bakıldığında Avrupa için 2000 yılında 1,1 milyon/yıl olarak verilen inme vakasının, 2025 yılında sadece demografik değişiklikler bazında 1,5 milyona yükseleceği bildirilmiştir (25, 26). 2005-2050 yıllarında, İsveç gibi gelişmiş bir ülkede bile inme sıklığının %16 artacağı ileri sürülmüştür (25). Günümüze ait ve gelecekteki nüfus verileri ve risk faktörlerindeki artışlar göz önüne alındığında serebrovasküler hastalıklardan ölüm hızının 2015 yılında %10,19, 2030 yılında ise %10,63 olacağı tahmin edilmektedir (20).

Ülkemizde de benzer düzeylerde olan risk faktörleri ve serebrovasküler hastalıklara atfedilen ölüm ve sakatlık oranlarının yüksekliği nedeni ile zamanında

yapılan etkin önlemler ve tedaviler, hem toplum sağlığı hem de ülke ekonomisi için oldukça önemlidir.

2.3 Patofizyoloji

İnme hastasını tedavi etmek için, beyin kan akımı ve metabolizmasının nasıl sağlandığı, otoregülasyon mekanizmaları ve iskemik hasarlanmanın aşamaları iyi bilinmelidir.

İnsan beyni, istirahat halinde yaklaşık olarak vücuttaki oksijenin %20'sini, glukozun ise %25'ini tüketmektedir. Yine istirahat halindeki bir insanda global serebral kan akımı yaklaşık 50-55 ml/100 gr beyin dokusu/dakika'dır ve bu istirahattaki kalp debinsin %15-20'sidir (27).

Serebral kan akımını (SKA) belirleyen faktörler, serebral vasküler yatağın kan akımına direnci, yani serebral vasküler rezistans (SVR) ve serebral vasküler yataktaki net basınç gradiyenti olan serebral perfüzyon basıncıdır (SPB). SVR'ı nöroeffektör sinirler, endotel hücrelerinin parakrin sekresyonu, dolaşan hormonal etki tarafından kontrol edilen küçük arter ve arteriyol çapı değişimleri belirler. SPB normal ve sabit olduğunda SKA değişiklikleri, SVR'daki bu değişimlerden kaynaklanır (28).

Otoregülasyon, serebral kan akımında önemli bir değişiklik olmadan iki arteriyel kan basıncının belirli değerler arasında dalgalanmasına imkan veren düzenleyici bir mekanizmadır. Bu regülasyon primer olarak prekapiller rezistanstaki değişikliklerle sağlanır ve inme veya subaraknoid kanama gibi durumlarda kısmen ya da tamamen bozulur (29). Ayrıca, kan akımının yerel kontrolünde vasküler tonus üzerinde etkileri olan nitrik oksit (NO), prostoglandinler, adenozin, potasyum ve kalsiyum gibi katyonlar ve endotelinin rolü önemlidir (28).

İskemi sırasında SPB'daki düşüş; SKA'da kademeli bir düşüşe yol açar. SKA, 20-25 ml/100 gr/dak değerine düşene kadar iskemi bulguları görülmez. SKA 10 ml/100 gr/dak altına düştüğünde; oksijen ve glukoz yetmezliği ile enerji yoksunluğu başlar, potasyumun hücre dışına çıkışı ve kalsiyumun hücre içine girişi ile nöronal depolarizasyon gerçekleşir. Bu depolarizasyon bir kez gerçekleştiğinde, SKA kısa süre içinde tekrar sağlanmazsa nöronlar ölürler (30). Oksijen ve glukoz düzeylerinde azalma, ATP yapımında bozulmaya neden olur, anaerobik glikoliz tetiklenir ve laktik asidoz gelişir (31). Enerji ve iyon pompa yetmezliği ve geri alım

mekanizmalarındaki bozuklukların sonucunda, ekstraselüler ortamda glutamat birikir, NMDA reseptörlerinin ve NMDA olmayan reseptörlerin aşırı uyarılmasına yol açar. Bu aşırı uyarılma ile hücre içine yüksek miktarda sodyum ve su girişi olup, dendritlerde şişme gerçekleşir, kalsiyum artışı ile fosfolipaz A2, kalpain, siklooksijenaz ve NO sentaz gibi kalsiyum bağımlı enzimler aktive olurlar. Bu aktivasyon sonucunda arasinoid asit metabolitleri, süperoksit ve NO gibi hücre ölümünde rol alan mediatörler oluşur (32). Serbest radikal oluşumu hücre ölümünü tetikler ve kalsiyumun ortamdaki uzaklaştırılmasını engelleyerek bir kısır döngü oluşturur (33). Özellikle toksik düzeylere gelen NO, eş zamanlı oluşan süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturur ve bu reaktif oksijen radikalleri ile birlikte hücre içindeki protein, karbonhidrat, lipitler ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hücre içi zararı artırır. Ayrıca, kan beyin bariyerini bozarak vazojenik ödeme neden olur, mikrodolaşımı bozup, lökositlerin iskemik dokuya geçişine yol açarak hasarı arttırırlar (34).

İskemi sonrası ilk aktive olan hücreler, mikroglialar ve astrositlerdir. Mikroglialar aktive olunca şekil değiştirirler, fagositik özellikler kazanırlar ve sitokinler salarlar. İskemiden 4-6 saat sonra dolaşımdaki lökositler, adezyon molekülleri vasıtası ile beyin dokusuna göç ederler. Bu adezyon moleküllerinden en önemli rol oynayanlar; E ve P selektin, interselüler adezyon molekülü -1 (ICAM-1) ve integrinlerdir. Ayrıca ortama salınan interlökin 1 ve tümör nekroz faktör - α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler, nötrofillerin beyne göçünü artırarak, kan beyin bariyerinin hasarında artışa sebep olurlar (34).

Kan akımındaki azalmanın, dolayısıyla iskeminin en belirgin olduğu bölge 'çekirdek' olarak adlandırılır. Burada kan akımı, bazal değerinin yaklaşık %16'sının altına düşmüştür (30). Çekirdek bölgesinin çevresinde ise kan akımı azalmasının daha az düzeyde olduğu 'iskemik penumbra' bölgesi mevcuttur. İskemik penumbra bölgesindeki hücreler, kollateral dolaşımdan sağlanan düşük düzeydeki perfüzyon sayesinde bazal ATP seviyelerini ve oksijen metabolizmalarını idame ettirebilmekte, hücre bütünlüklerini koruyabilmektedirler. Yine de elektriksel aktivitenin ve protein sentezinin baskılanması nedeni ile belirgin fonksiyonel bozukluk vardır. İskemik penumbra bölgesi enfarkta ilerleme riski yüksek, ancak rekanalizasyon/reperfüzyon

ile potansiyel olarak geri döndürülebilir bir dokudur. İskemik penumbra varlığında rekanalizasyon tedavileri büyük önem taşımaktadır (35).

2.4 İnme Sınıflaması

İnme; iskemi ve kanama kökenli olmak üzere iki başlıkta incelenir. Tüm inmelerin yaklaşık %80'i iskemiyeye, 20'si kanamaya bağlıdır (20). Çalışmamızın konusu sebebi ile burada iskemik inmeler ele alınacaktır.

2.4.1 Klinik Sınıflama

Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında önerilen Bamford Klinik Klasifikasyonu'na göre inmeli olgular; total anterior dolaşım infarktı (TACI), parsiyel anterior dolaşım infarktı (PACI), posteriyor dolaşım infarktı (POCI), laküner infarkt (LACI) olmak üzere 4 ana grupta toplanmıştır (36);

Bamford Klinik Klasifikasyonu:

LACI: Pür motor inme, pür duysal inme, ataksik hemiparezi, dizartri - beceriksiz el sendromu bu grupta yer alır.

TACI: Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalküli, vizyospasyal bozukluk), homonim hemianopsi ve motor / duysal defisit bulgularının bir arada olmasıdır.

PACI: Üç TACI komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontralateral motor/duysal defisitinin varlığını içerir.

POCI: Wallenberg sendromu, serebellar infarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, geniş beyin sapı tutulumu, baziler tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posteriyor sirkülasyon sendromları bu grup içinde değerlendirilir.

2.4.2 Etyolojik Sınıflama

İskemik inme için birçok sınıflandırma önerilmiş olsa da, uzun yıllardan bu yana en sık kullanılan yöntem; 1993 yılında TOAST "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" çalışmasında kullanılan etyolojik sınıflamadır. Etyolojik sınıflama, tedavi ve proflaksinin belirlenmesinde önemlidir. Adams ve arkadaşları, iskemik inmeli olguları, klinik bulguları, görüntüleme özellikleri, ekokardiyografi (EKO), Doppler ultrason, anjiyografi ve diğer laboratuvar verilerini göz önüne alarak sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırmaya göre iskemik inme 5 gruba ayrılır (37).

TOAST Sınıflaması;

- a) Büyük damar ateroskleroza (emboli/tromboz)
- b) Kardiyoembolizm
- c) Küçük damar oklüzyonu (lakün)
- d) Diğer bilinen nedenlere bağlı iskemik inme
- e) Nedeni belirlenemeyen iskemik inme

a) Büyük Damar Ateroskleroza

Hastanın kliniğinden sorumlu iskemi bölgesini sulayan intrakraniyel ve ekstrakraniyel damarlarda ateroskleroza bağlı %50'den fazla stenoz varlığında veya stenoz derecesinden bağımsız olarak plakta ülserasyon ya da plak üzerinde trombüs varlığında, etiyolojide ön planda büyük arter ateroskleroza düşünülmelidir. İskemik inmeli hastaların %15-40' ını oluşturur. Erken rekürrens riski en yüksek olan inme tipidir. Patofizyolojiden aterom plağından kaynaklanan emboliler, daha seyrek olarak stenozun yaratmış olduğu hemodinamik yetmezlik sorumlu olabilir. Aynı arter sulama sahasından daha önce geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak öyküsü, görüntülemelerde sınır bölgelerde infarkt saptanması ve aynı arter sulama alanında farklı dönemlere ait infarkt bulguları (akut, subakut, kronik) olması, inme etyolojisinde aterosklerotik bir süreci düşündürmelidir (38).

b) Kardiyo-Aortik Embolizm

Tüm iskemik inmelerin %20-35'inden sorumlu olup, EKO ve uzun dönem ritm monitorizasyonun daha sık kullanılması ile kardiyoembolik nedenler daha sık saptanmaya başlamıştır. Beyinde farklı arter sulama alanlarında çok sayıda infarkt varlığı veya eş zamanlı sistemik embolizm varlığı kardiyo-aortik bir kaynağı mutlaka düşündürmelidir. Bu grup, yüksek riskli kardiyak emboli kaynakları ve orta riskli kardiyak emboli kaynakları şeklinde ikiye ayrılır. Yüksek riskli kardiyoembolik nedenler geniş enfarktlara neden olmaktadır ve bu sebeple inme nedenleri arasında en olumsuz prognoza sahip olanlardır. Düşük riskli nedenler, diğer ana inme nedenlerinden biri mevcut olmadığı takdirde etyolojiden sorumlu tutulmalıdırlar (38). Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri tablo 2.1'de gösterilmiştir (37).

Tablo 2.1. Kardiyembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri.

Yüksek Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları	Orta Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları
Dilate kardiyomiyopati	Mitral anüler kalsifikasyon
Mekanik protez kapak	Patent foramen ovale
Atrial fibrilasyonlu mitral stenoz	Mitral valv proplapsusu
Atrial fibrilasyon (yalnız atrial fibrilasyon hariç)	Atrial fibrilasyonsuz mitral stenoz
Sol atrium/atrial apendikte trombus	Sol atrial türbülans
Hasta sinüs sendromu	Atrial septal anevrizma
Yeni miyokard infarktı <4 hafta	Atrial flutter
Sol ventrikülde trombüs	Yalnız atrial fibrilasyon
Akinetik sol ventriküler segment	Biyoprotez kalp kapağı
İnfektif endokardit	Bakteriyel olmayan trombotik endokardit
Sol atriyal miksoma	Konjestif kalp yetmezliği
	Hipokinetik sol ventriküler segment
	Miyokard enfarktı >4 hafta, <6 ay

c) Küçük Damar Hastalığı (Laküner Enfarkt)

Lipohyalinozis, mikroaterom plakları veya embolik nedenlere bağlı olarak özellikle bazal ganglia, beyin sapı ve internal kapsülün beslenmesinden sorumlu penetran arterlerde tıkanıklık olması sonucu gelişir. Diyabetes mellitus (DM) veya hipertansiyon öyküsü olması tanıyı destekler. Olguların bilgisayarlı tomografi (BT) / manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları normal sınırlarda veya saptanan lezyonlar 2 cm'den küçük olmalıdır. Klinik olarak saf motor, saf sensoryal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi gibi tablolarla başvururlar (38). Laküner tek veya çoklu, semptomatik veya asemptomatik olabilirler. Tanımlanan en az 20 tip laküner sendrom vardır (39).

d) Diğer nedenler

Özellikle aterosklerotik ve kardiyak risk faktörü olmayan genç bireylerdeki inmelerden sorumludurlar. Tablo 2.2’de gösterilmiştir (38).

Tablo 2.2. İskemik inmeye Neden Olan Diğer Nedenler.

İskemik İnmeye Neden Olan Diğer Nedenler
Antifosfolipid antikör sendromu
Arteriyel diseksiyon
CADASIL
Damar duvarı hastalıkları (dolikoektazi, anevrizma...)
Dissemine intravasküler koagülasyon
Fabry hastalığı
Fibromuskuler displazi
Heparin ile ilişkili trombositopeni
Hiperviskozite sendromları
Hipoperfüzyon sendromları
İlaç kullanımı ilişkili inmeler
İyatrojenik nedenler
Menenjit, damar duvarı enfeksiyonları
Migren ilişkili inme
Mitokondrial hastalıklar
Moyamoya hastalığı
Orak hücreli anemi
Primer ya da sekonder santral sinir sistemi vaskülitleri
Sinüs ven trombozu
Sneddon sendromu
Trombotik trombositopenik purpura / hemolitik üremik sendrom
Tromboz ve hemostaz ile ilgili bozukluklar
Vazokonstriksiyon / vazospazm
Diğer nedenler

e) Nedeni Belirlenemeyen Nedenler:

Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir (40).

2.5 İskemik İnmede Risk Faktörleri

Akut iskemik inmede, son yıllarda ilerlemekte olan tedavi uygulamalarına rağmen en etkin yaklaşım birincil korunmadır. İnmeye yol açan risk faktörlerinin belirlenmesinde başlıca veriler, çok merkezli, çok sayıda birey ile yapılmış, randomize epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır. Tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri 'kesinleşmiş risk faktörleri' başlığı altında incelenirken, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeni ile daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise 'kesinleşmemiş risk faktörleri' olarak ele alınır (41). Diğer bir ayırım ise, risk faktörünün değiştirilip değiştirilememesine dayandırılmıştır (42).

İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Cinsiyet
- c. Irk
- d. Aile öyküsü/genetik

2. Değiştirilebilen risk faktörleri

a. Kesinleşmiş faktörler

1. Hipertansiyon
2. Diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı
3. Kardiyovasküler hastalıklar
4. Dislipidemi
5. Sigara
6. Asemptomatik karotis stenozu
7. Atrial fibrilasyon
8. Orak hücreli anemi
9. Obezite

10. Diyet ve beslenme alışkanlıkları
11. Fiziksel inaktivite
12. Postmenapozal hormon tedavisi

b. Kesinleşmemiş faktörler

1. Metabolik sendrom
2. Alkol kullanımı
3. Hiperhomosisteinemi
4. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
5. Hiperkoagulabilite (antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagulanı, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin mutasyonu, protein C, protein S, antitrombin III eksikliği)
6. Oral kontraseptif kullanımı
7. İnflamasyon
8. Enfeksiyon [Klamidya pnömonia, Helikobakter pylori, Citomegalovirüs (CMV), periodontal hastalıklar]
9. Migren
10. Yüksek Lipoprotein (Lp) a, yüksek Lp-(PLA2)
11. Uykuda solunum bozuklukları

2.6 Akut İskemik İnme Tedavisi

1. Rekanalizasyon
2. Erken sekonder profilaksi
3. Nöroproteksiyon
4. Komplikasyonlara yönelik tedaviler

1. Rekanalizasyon

Rekanalizasyon tedavisi intravenöz trombolitik ajanlar, intra-arteriyel trombolitik ajanlar veya intra-arteriyel mekanik tromboliz yöntemleri ile tıkalı damarın açılmasına yönelik tedavileri kapsar.

a. İntra-Venöz (İV) Tromboliz: Çalışmanın içeriği gereği intravenöz tromboliz ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

b. İntra-Arteryel Tromboliz: Trombolitik ajanın direkt hedefe (tıkalı arter bölgesine) ve trombüsün içine verilebilmesini mümkün kılar. “Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT)” çalışmasında, anjiyografi ile OSA’da tıkanıklık gösterilmiş olan hastalarda intra-arteryel olarak mikrokaterden verilen pro-ürokinazın %66 oranında rekanalizasyon sağladığı ve 90 günlük iyi prognoz oranında plaseboya göre anlamlı derecede artış sağladığı gösterilmiştir (43). İV ve intra-arteryel tedavinin kombine uygulandığı Emergency Management of Stroke (EMS), the Interventional Management of Stroke (IMS) I ve II çalışmalarında kombine intra-venöz ve intra-arteryal tedavinin güvenli ve etkili olabileceği gösterilmiştir (44). Bu tedavi için donanımlı merkezlere, ekiplere ihtiyaç vardır ve FDA tarafından henüz onaylanmamıştır. Bu tedavinin olumlu tarafı, inme sonrası 3-6. saatler arasında gelen hastalar için bir fırsat olmasıdır (45).

c. İnra-Arteryel Mekanik Tromboliz: Özellikle distal karotis T oklüzyonu, proksimal OSA oklüzyonu gibi pıhtı yükünün fazla olduğu vakalarda intra-venöz trombolitik tedavi ile rekanalizasyon oranı düşüktür. Özellikle İV tedaviye dirençli ve farmakolojik tromboliz için kontrendike vakalarda mekanik trombektomi stratejileri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden ilki; pıhtının, mikrokater, balon anjiyoplasti, lazer ve ya ultrasonografi dalgaları ile damar içinde fragmente edilmesi olan tromboreksis, ikincisi; tıkaçıcı trombüsün cihazlar yardımı ile dışarı alınmasını hedefleyen endovasküler trombektomidir (46). Son olarak, geri çekilebilen stent sistemlerinin kullanıldığı mekanik yaklaşımlarda %90’a yakın rekanalizasyon oranı elde edilmiştir (44). Şu an için randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmedikleri için, seçilmiş vakalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılmaları gerekmektedir (46).

2. Erken Sekonder Profilaksi

Amaç; emboli tekrarını engellemek, stabil olmayan intra-arteryel tromboza bağlı inmelerde pıhtı ilerlemesini sınırlandırmak ve kısmi tıkanıklıklarda lümen açıklığını devam ettirmektir. İV rt-PA sonrası ilk 24 saat kullanılmaları kontrendikedir (46).

a. Antikoagulan Tedavi: Kardiyoembolizme sekonder inme geliştiği düşünölen ve kanıtlanan hastalarda antikoagulan tedavi başlanmalıdır (45). AF hastalarında warfarinin inmeyi önlemede plaseboya ve aspirine kıyasla gösterilmiş belirgin üstünlüğü olmasına rağmen, koagölasyon yolundaki farklı faktörlere etki eden yeni oral antikoagölanlar (dabigatran, apixaban ve rivaroxaban gibi) ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların warfarine kıyasla benzer oranda etkili ve güvenli oldukları gösterilmiştir (47).

b. Antiagregan Tedavi: Büyük veya küçük arterlerin aterosklerozuna bağlı inme geçiren hastalarda profilaksi için antiagreganlar kullanılmalıdır. Türkiye’de en sık kullanılan antiagregan ilaçlar aspirin ve klopidogreldir (45). The International Stroke Trial (IST) ve Chinese Acute Stroke Trial (CAST) çalışmalarının birleşik analizlerine göre, akut iskemik inmeli hastalarda, ilk 48 saat içerisinde 160-325 mg aspirin başlanması ile inme mortalite ve morbiditesinde hafif ama anlamlı bir azalma meydana gelmektedir (46).

3. Nöroproteksiyon

Amaç, iskemik hasardan etkileniş ancak henüz ölmemiş dokuların rekanalizasyon/reperfüzyon elde edilinceye kadar sağ kalımlarının sağlanmasıdır (46). Nöroprotektif ajanların etki mekanizmaları, eksitator aminoasitlerin postsinaptik reseptörlerinin blokajı, glutamat salınımının inhibisyonu, kalsiyum ve serbest radikallerin etkilerinin azaltılması ve NO oluşumunun inhibisyonudur (48). Henüz yararlılığı kanıtlanmış bir ajan mevcut değildir. Ancak akut dönemde kan basıncı, vücut sıcaklığı, oksijenizasyon ve glisemi kontrolü doğrudan nöroproteksiyon ile ilgilidir ve akut iskemik inme hastalarında çok dikkatli düzenlenmelidir (46).

4. Komplikasyonlara Yönelik Tedaviler

İnmenin ciddiyeti ile orantılı olarak inme sonrası bazı komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi inme prognozunda önemlidir. Gelişebilecek nörolojik ve sistemik komplikasyonlar tablo 2.3’ de belirtilmiştir (49).

Tablo 2.3. İnmenin nörolojik ve sistemik komplikasyonları.

Nörolojik	Akciğer
Beyin ödemi	Hava yolu obstrüksiyonu
Hidrocefali	Hipoventilasyon
Konvülsiyon	Atelektazi
Hemorajik transformasyon	Aspirasyon
Tekrarlayıcı iskemik inme	Pnömoni
Akut konfüzyonel durum	
Depresyon	
Kardiyovasküler	Beslenme/Metabolik/Gastrointestinal
Miyokard infaktusu	Stres ülserlerine bağlı gastrointestinal
Kardiyak aritmiler	kanama
Periferik iskemi	Konstipasyon
Pulmoner ödem	Gastroparezi
Ortostatik hipotansiyon	Dehidratasyon
Derin ven trombozu	Elektrolit imbalansı
Pulmoner emboli	Beslenme bozukluğu
	Hiperglisemi
Üriner	Ortopedik/Dermatolojik
İnkontinans	Bası yarası
Üriner sistem infeksiyonu	Kontraktür
	Omuz subluksasyonu
	Düşme ve kırıklar

2.6.1 İntravenöz Trombolitik Tedavi

Akut iskemik inmede, tıkanan damar içinde oluşan fibrinin plazmin ile eritilmesi, trombolitik tedavinin temelidir. Amaç; penumbra dokusunu kurtarmaktır.

Normal hemostatik sürecin önemli bir parçası olan fibrinoliz, fibrin depozitlerinin ortadan kaldırılmasını, kan damarlarındaki dolaşımın düzeltilmesini sağlayan ve doku yaralanmasını izleyen onarım sürecini kolaylaştıran bir olaydır.

Fibrinolitik sistemin aktive olabilmesi için plazminojenin plazmine çevirilmesi, bunun için ise plazminojenin, endotel hücrelerinden salınan doku tipi plazminojen aktivatörü veya ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü ile aktive olması gerekmektedir (50). Plazminojenin aktive olması ile plazmin ortaya çıkar. Plazmin, kan pıhtısındaki fibrin liflerinin yıkımından sorumlu, tripsin benzeri bir serin proteaz olan en büyük enzimdir. Plazminojenin aktive edilmesi ise, ya dokunun kendi aktivatörleri (endojen) ya da eksojen aktivatörler ile mümkündür. Fibrinolitik sistem aktivatörleri tromboembolik olaylarda pıhtı erimesini hızlandırmak için sıklıkla kullanılırlar (51). Bu amaçla doğal bileşik ya da kimyasallardan farmakolojik ajanlar geliştirilmiştir.

Streptokinaz ve ürokinaz; fibrin selektif olmayan birinci jenerasyon ajanlardır (52, 53). İlk denenen ajan olan streptokinaz ile yapılan çalışmalar olumlu sonuçlar doğurmamıştır. Doku plazminojen aktivatörü (Alteplaz, rt-PA) ise plazma yarılanma ömrü 3,5 dk olan bir serin proteazdır. Rekombinan DNA teknolojisi ile insan melanoma hücre kültürlerinden üretilir. Serbest plazminojene afinitesi düşüktür, ancak oluşmuş trombüse bağlandığında plazminojeni aktive ederek pıhtıyı eritir. Doku plazminojen aktivatörü fibrin selektiftir (54).

‘The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS)’ çalışmasında semptom başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde İV rt-PA kullanımının 90 gün içindeki tedavi sonuçlarına bakıldığında, kontrol grubuna göre anlamlı oranda iyi sonuçlar elde edilmiştir (5). NINDS, ECASS ve ‘The Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTİS)’ çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, İV rt-PA, semptom başlangıcından sonra ilk 3 saat içerisinde başvuran ve kontrendikasyonu olmayan tüm iskemik inme hastalarında endikedir (46).

NINDS rt-PA çalışması hastalarına, diğer randomize çalışmaların hastaları eklenerek 2775 olgudan elde edilen verilerinin analiziyle, tedavi ne kadar erken verilirse etkinliğin o kadar arttığı görülmüştür (55). ECASS III çalışmasının 2008 yılında sonuçlanması ile tedavinin 3 – 4,5 saat arasında da etkin olduğu gösterilmiştir (6).

İV rt-PA tedavisinin etkinliğine bakıldığında, NINDS çalışmasının sonuçlarının analizlerine göre; ilaç alan her 100 kişiden 12’si semptomlarından kurtulmuştur. Buna göre bir kişiyi iyileştirmek için 8 kişiyi tedavi etmek yeterlidir.

Trombolitik tedavi çalışmalarının çoğunda “etkinlik”ten anlaşılan, hastaları tam iyileştirecek ilaç fonksiyonudur. Ancak ‘tam iyileşme’ değil de “iyileşme” ölçütü hedef alınır ise, bu durumda tedavi edilecek hasta sayısı sadece 3’tür. “İyileşme” ölçütü modifiye Rankin skorunda (mRS) 1 ya da daha fazla puanlık gerileme sağlanmasıdır. Özetle, İV rt-PA ile her 8 hastadan biri “tam iyileşir”, her 3 hastadan biri de “iyileşir” (56). Modifiye Rankin Skorlaması Tablo 2.4’de gösterilmiştir (57).

Güvenilirliğine bakıldığında, yine bu çalışmada bir kişiye zarar vermek için ise 30 hasta gerektiği belirtilmiştir. En çok korkulan yan etki olan SİSK, bu çalışmada % 6,4 oranında saptanmıştır. Sonrasında yapılan birçok çalışmada kanama oranı, bu oranın altında kalmıştır. SITS-MOST çalışması da, intravenöz trombolitik tedavinin, rutin klinik pratikte (randomize kontrollü çalışmalarda olduğu gibi) güvenli ve etkin olduğunu göstermiştir. 6483 hastanın katıldığı bu çalışmada hastalara ortalama 140. dakikada İV rt-PA uygulanmış, birincil sonuçlarda SİSK oranı %1,7 iken, mortalite oranı %11,3 saptanmıştır. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olma oranı %55 bulunmuş olup, diğer randomize kontrollü çalışmalara göre mortalite oranı daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ilginç olarak, çalışmaya katılan deneyimli merkezlerle az deneyimli merkezlerin sonuçları arasında önemli bir fark bulunmamıştır (58).

Bu çalışmanın konusu gereği tedavi sonrası görülen intraserebral kanamalardan ilerleyen kısımlarda daha ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Tablo 2.4. Modifiye Rankin Skorlaması (mRS).

SKOR	
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.

Zaman faktörü gibi kısıtlayıcılara rağmen, yararı kesin olarak kanıtlanmış ve onay almış tek tedavi olan İV rt-PA; ülkemizde de 18-80 yaş arası hastalar için ruhsatlıdır. Semptom başlangıcı sonrası ilk 3-4,5 saat içerisinde başvuran tüm akut iskemik inme hastalar trombolitik tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Trombolitik tedavi kararı öncesinde hastanın klinik durumunun ağırlığı tespit edilmelidir. Klinik bulguları kantitize etmek için genellikle Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün tanımlamış olduğu inme skalası kullanılmaktadır (The National Institutes of Health Stroke Scale:NIHSS) (57). Bu skalaya göre mevcut bulgular puanlandırılır ve tedavi öncesi NIHSS puanı hesaplanır. Bu skala aşağıda gösterilmiştir (59).

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)

1a. Bilinç durumu

0: Uyanık

1: Hafif uyarana hemen cevap var

2: Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap var

3: Cevapsız veya sadece refleks cevap var

1b. Sorular (Kaç yaşındasınız, hangi aydayız gibi)

0: İki soruya doğru cevap

1: Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri)

2: İki soruya yanlış cevap (veya afazi, koma)

1c. Emirler (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)

0: İkisini de yapıyor

1: Birisini yapıyor

2: Hiçbirini yapamıyor

2. Bakış

0: Normal

1: Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi

2: Gözlerde zorlu deviyasyon, total parezi

3. Görme alanı

0: Kayıp yok

1: Parsiyel hemianopsi

2: Komplet hemianopsi

3: Bilateral hemianopsi veya körlük

4. Fasyal Paralizi

0: Yok

1: Hafif paralizi, nazolabial oluk silik, fasyal asimetri

2: Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın)

3: Yüzün üst veya altında tek veya çift taraflı tam paralizi, koma

5. Motor kol (Oturarak 90 derece, yatarak 45 derece olarak 10 sn havada tutulur)

5a. Motor kol sağ

5b. Motor kol sol

0: Normal

1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı

2: Yerçekimine direnemedi (tutabilse de yatağa çarpar)

3: Minimal hareket var (tam kaldıramaz)

4: Hiç hareket yok

x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi

6. Motor bacak

6a. Motor bacak sağ

6b. Motor bacak sol

0: Normal

1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı

2: Yerçekimine direnemedi (tutabilse de yatağa çarpar)

3: Minimal hareket var (tam kaldıramaz)

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. Duyu

0: Normal

1: Hafif/orta tek taraflı kayıp (dokunulduğunu hisseder) veya afazik/uyanıklık bozukluğu

2: Tam tek taraflı kayıp (dokunulduğunu hissedemiyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3

9. Konuşma

0: Normal

1: Hafif-orta şiddette afazi (ama kısmen de olsa iletişimi var)

2: Ağır afazi (hiç iletişim kurulamıyor veya bilgi 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: Eş zamanlı iki uyarıyı bir modalitede söndürüyor (takdil veya vizuel).

2: Birden fazla modalitede ihmal

Tüm hastalardan başvuru anında temel biyokimya, tam kan sayımı, protrombin zamanı (PT), INR ve aPTT ile kardiyak enzimler için kan örnekleri alınmalıdır. Ancak amaç tedaviyi en kısa sürede vermek olduğu için sadece kan şekeri ve trombosit sayımının bakılmış olması tedaviye başlamak için yeterli görülebilir. İstisna olarak antikoagulan tedavi kullanımı olan hastalarda bu ikisine ek olarak PT, INR ve aPTT sonuçları da beklenmelidir (46).

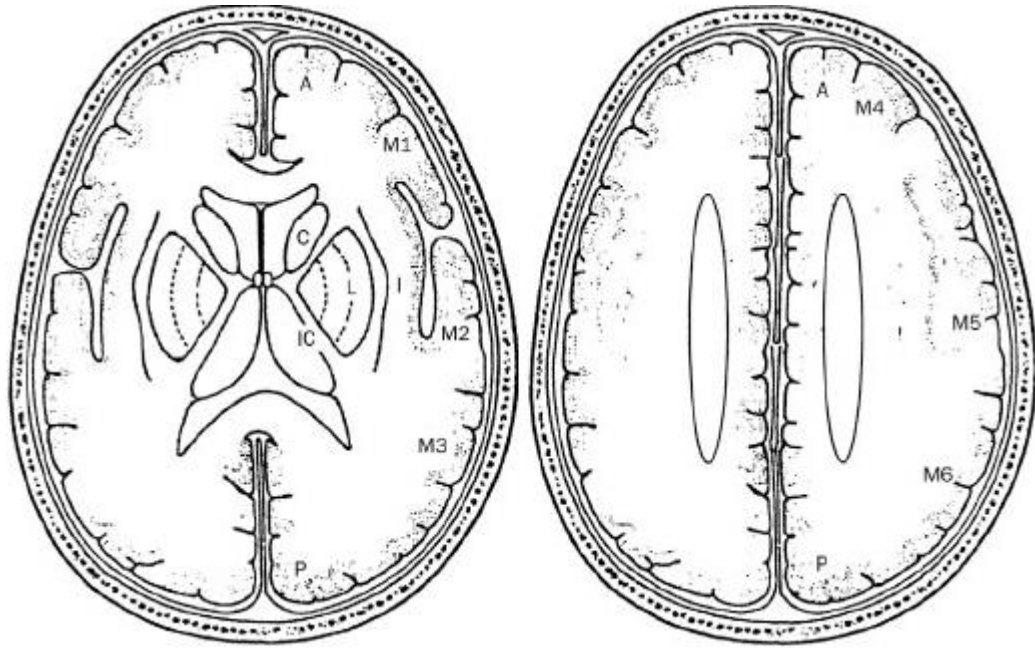
EKG, her hastada mutlaka değerlendirilmelidir (46). Muayeneye ek olarak, anamnezde inme risk faktörleri, kalp hastalığı, ilaçlar, kanamaya eğilim yaratabilecek durumlar, inmeyi taklit eden durumlara ipucu olabilecek özellikler (özellikle genç hastalarda uyuşturucu kullanımı, oral kontraseptif, infeksiyon, travma ve migren) sorgulanmalıdır.

Rutin tromboliz uygulamasına yol göstermek için genellikle beyin BT yeterlidir. Daha geç başvuran hastalar ise, tromboliz için uzamış zaman pencerelerini test eden klinik çalışmalara veya diğer deneysel reperfüzyon stratejilerine aday olabilirler. Kontrastsız BT, güvenilir olarak çoğu inme taklitçisini belirler ve ilk 5-7 günde akut iskemik inmeyi kanamalı inmeden ayırt eder (60). Acil beyin BT, akut inme hastalarının görüntülemesinde en uygun maliyetli yöntemdir. Akut inmede BT'de tipik erken bulgular;

1. Arterde hiperdens görünüm
2. Gri-beyaz cevher ayrımının kaybolması
3. Parankimal hipodansitenin başlaması
4. Sulkal silinme
5. Kitle etkisidir (61).

İskemik değişiklik ilerlediğinde sitotoksik ve vazojenik ödem gelişir ve bunun sonucunda parankim hipodens görünür. Geniş infarktlarda kitle etkisi, daha fazla olup, sulkuslarda silinme ve ventriküllere bası bulgusu oluşturur. ECASS kriterlerine göre; hipodansidite, OSA sulama alanının 1/3 veya daha fazlasını etkilemiş ise, bu hastaların trombolizden fayda görmesi beklenmeyeceği gibi, ölümcül kanama riskinde arttığı bildirilmektedir (61).

BT’de erken iskemik değişiklikler için skorlama sistemlerinin kullanılması, erken iskemik değişikliklerin saptanma başarısını arttırmaktadır. ‘The Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)’, değerlendirmede BT’yi temel alan bir sistem olup, iskemik inmede 1/3 OSA kuralına göre daha doğru ve pratik bir metoddur. ASPECT skoru, ön dolaşıma ait akut iskemik inmeli hastalarda erken iskemik değişiklikleri standardize etmek için geliştirilmiş bir derecelendirme sistemidir. İki aksiyel BT kesiti üzerinden tanımlanmış olup, bunlardan biri talamus ve bazal ganglionlar düzeyi, ikincisi ise ganglionik yapıların en üst seviyesinin komşuluğu (ilk görülmez oldukları) kesit düzeyidir. Bu iki kesit dâhilinde OSA sulama alanı 10 parçaya ayrılıp, her birine birer puan verilmiştir. Kortikal alanlar altı bölgeye ayrılmıştır (M1-M6). M1; ön OSA korteksini, M2; insular şerit lateralindeki OSA korteksini, M3; arka OSA korteksini, M4, M5, M6 ise sırasıyla M1, M2 ve M3’ün 2 cm üstündeki ön, lateral ve arka OSA korteksini temsil eder. Bunun dışında kaudat başı, lentiform çekirdek, internal kapsül ve insular şerite de birer puan verilerek toplam 10 puan elde edilir. Her bir bölgedeki fokal şişme, parankimal hipodansidite gibi erken iskemik değişiklikler için ayrı ayrı birer puan çıkarılır. Normal bir BT incelemesi ASPECT skorlamasından 10 puan alırken, 0 puan tüm OSA sulama alanının yaygın tutulumunu gösterir (62, 63). Puanın azalması erken iskemik değişikliklere uğramış olan alanın artışı ifade eder. Şekil 2.1’ de ASPECT skorlamasının kullanıldığı kesitler gösterilmiştir (64).



Şekil 2.1. ASPECT skorlaması için kullanılan kesitler.

Ana arterlerde asimetrik hiperdensite, BT'deki en erken bulgulardan biri olup, arterin emboli ya da trombus ile tıkanması sonucu oluşur. 'Hiperdens OSA' tanısı için söz konusu OSA'nın karşı OSA'ya ve benzer çaptaki diğer vasküler yapılara göre kalsifikasyon olmadan daha dens olması gerekir. Proksimal OSA oklüzyonuna işaret eden bu bulgunun görüldüğü hastalarda fatal klinik seyir riski daha yüksektir. Hiperdens tromboze arter görünümünü taklit edebilecek durumlar arasında yüksek hematokrit değeri, damar duvar kalsifikasyonu sayılabilir (61).

MRG, özellikle atipik klinik prezantasyonu olan, yaygın olmayan etyolojilerde ya da BT ile ortaya konamayan inme taklitçisi şüphesi olan olgularda faydalıdır. Eğer MRG yapılıyorsa, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve T2 ağırlıklı gradient eko sekansını içermesi önerilir (Sınıf II, Düzey A). Arteriyal disseksiyon şüphesinde, intramural hematomu saptamak için boyun bölgesinin yağ baskılamalı T1 sekansı ile MRG'si yapılmalıdır. İskemik inmeli seçilmiş hastalarda (örn. belirsiz zaman penceresi olan veya geç başvuran), tromboliz uygulama kararının verilmesine yardımcı olmak için BT ya da MRG ile perfüzyon görüntülemesi veya anjiyografi kullanılabilir (65).

NINDS, ECASS ve ATLANTIS çalışmalarının ışığında semptom başlangıcı sonrası ilk 3-4,5 saat içerisinde tedaviye başlanılabilen, 18 yaş üstü ve belirgin

nörolojik defisite sebep olan iskemik inme tanılı hastalarda uygulanabilen İV rt-PA tedavisi için kontrendikasyonlar şunlardır (66);

A) Semptom başlangıcı sonrası ilk 3 saat içerisinde tedaviye başlanan hastalar için kontrendikasyonlar

Kesin Kontrendikasyonlar;

1. Son 3 ay içerisinde bilinen kafa travması ve inme öyküsü olması
2. SAK'ı destekleyen bulgular
3. Komprese edilemeyecek bölgelerde son 7 gün içerisinde yapılan arteryel ponksiyon
4. İntrakraniyal kanama öyküsü
5. İntrakraniyal neoplazi, arteriyo-venöz malformasyon (AVM) ya da anevrizma
6. Yakın zamanda geçirilmiş intrakraniyal ya da intraspinal cerrahi
7. Sistolik kan basıncı (SKB) >185 mmHg veya diyastolik kan basıncı (DKB) >110 mmHg olması
8. Aktif iç kanama
9. Akut kanama diatezi (Trombosit <100.000/mm³, son 48 saatte heparin alıyor olup, aPTT normalin üst sınırının üstünde ise, oral antikoagülan kullanımı olup, INR>1,7 ya da PT> 15 sn olması, duyarlı laboratuvar testlerinde yükselmeye sebep olan direk trombin inhibitörü ya da direk faktör Xa inhibitörü kullanımı)
10. Kan glukozunun 50 mg/dl'den düşük olması
11. BT'de OSA alanınının 1/3'ünü aşan infarkt bulguları

Göreceli Kontrendikasyonlar;

1. Hızlı düzelen nörolojik defisit, minör defisit (NIHSS<4)
2. Gebelik
3. İnme başlangıcında nöbet (postiktal kalıcı nörolojik etkilenime yol açan)
4. Son 14 gün içerisinde geçirilmiş majör cerrahi veya önemli travma
5. Son 21 gün içerisinde geçirilmiş gastrointestinal ya da üriner sistem kanaması
6. Son 3 ay içerisinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü

B) Semptom başlangıcı sonrası ilk 3-4,5 saat içerisinde tedaviye başlanan hastalar için kontrendikasyonlar (0-3 saat için olan kontrendikasyonlara ek olarak)

1. 80 yaş üstü olmak
2. Ciddi inme (NIHSS>25)
3. INR düzeyinden bağımsız olarak oral antikoagulan kullanımı
4. Önceden geçirilmiş inme ve DM kombinasyonu

rt-PA standart dozu 0,9 mg/kg (maksimum doz 90 mg) olup, hesaplanan miktarın %10'u bolus ve kalan % 90'ı bir saat içerisinde İV infüzyon şeklinde uygulanır. Kan basıncı (KB), vücut sıcaklığı, nabız ve solunum sayısı; ilk iki saatte 15 dakikada bir, altıncı saate kadar 30 dakikada bir ve kalan dönemde saatte bir olarak ölçülür. On dakika ara ile yapılan iki ya da daha fazla ölçümde sistolik 180-230 mmHg ve ya diastolik 105-120 mmHg arasında ise esmolol, sistolik >230 mmHg veya diastolik 121-140 mmHg ise esmolol veya sodyum nitroprussid ve diastolik >140 ise sodyum nitroprussid standart dozlarda uygulanarak kan basıncı kontrol altına alınmalıdır. Vücut sıcaklığı $\geq 37,5$ °C ise antipiretik ajanlar ve eksternal soğutma ile vücut sıcaklığı normotermik düzeylere getirilmelidir (46).

Trombolitik tedavi öncesi ve sonrası ilk iki saat için, 30 dakikada bir kan şekeri takibi yapılmalıdır. Tedavi öncesi hedef, kan şekerini 140-180 mg/dl arasında tutmaktır. Glukoz ≥ 140 mg/dl ise subkütan kristalize insülin protokolü uygulanır. Tablo 2.5'de bu tedavi protokolü gösterilmiştir (57). Bu protokol tromboliz öncesi ve sonrası ilk 24 saat içinde uygulanmalıdır.

Tablo 2.5. İV rt-PA öncesi uygulanan kan şekeri protokolü.

Kan Şekeri	Tedavi
140-179 mg/dl	4 U kristalize insülin SC
180-219 mg/dl	6 U kristalize insülin SC
220-260 mg/dl	8 U kristalize insülin SC
260-299 mg/dl	10 U kristalize insülin SC
300-349 mg/dl	12 U kristalize insülin SC
>350 mg/dl	IV insülin tedavisine başlanır

Trombolitik tedavi uygulanan her inme hastası, en azından ilk 24 saat boyunca yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Bu dönemde saatlik nörolojik muayene takibi yapılmalıdır. Tedavi esnasında veya sonrasında nörolojik muayene bulgularında kötüleşme olan veya baş ağrısı olan hasta, aksi ispat edilene kadar intraserebral kanama olarak kabul edilip, beyin BT çekilmeli, kan sayımı, protrombin zamanı, INR, aPTT, fibrinojen ve D-dimer düzeyi için örnek gönderilmelidir. Eğer nörolojik muayene bulgularında kötüleşme İV rt-PA infüzyonu sırasında ortaya çıktıysa, tedaviye hemen ara verilip, BT ile kanama dışlanmadan tedaviye devam edilmemelidir. İlk 24 saat sonunda nörolojik açıdan stabil seyreden hasta, kontrol beyin BT görüntülemesi sonrası normal servise transfer edilebilir. Trombolitik tedavi sonrası ilk 24 saat içinde kesin ve kritik kontrendikasyon olmadıkça foley sonda, nazogastrik tüp, arteryel veya santral katater gibi invazif uygulamalar yapılmamalı, yine ilk 24 saat içerisinde aspirin, varfarin, heparin gibi ilaçların verilmesi tavsiye edilmemektedir (46).

Akut inme, akut miyokard infarktüsü ve travma kadar acil bir durum olmakla birlikte, hastaneye yeterince erken ulaşamadıkları için, iskemik inme hastalarının çoğuna rt-PA verilememektedir (67, 68, 69, 70).

Organizasyona acil medikal hizmet ve acil servis ekibinin katılımının, tromboliz uygulanma oranını arttırdığı gösterilmiştir (71). Acil servis veya inme doktorlarının transport sırasında rutin olarak aranması, hastane içi gecikmenin azalması (72, 73), tromboliz uygulanmasının artması (71, 73) ile ilişkili bulunmuştur. Akut inme hastaları için hazır, yazılı bakım protokolleri olmalıdır. Bu

tür protokoller uygulandığında, yapılan tromboliz miktarının arttığı bulunmuştur (71).

2.6.2 Trombolitik Tedavi Sonrası Görülen Kanamalar

Serebral iskemi sonrası gelişen hasar, iskemik döneme sınırlı olmayıp, dokuya kan akımının tekrar sağlanması ile de dokuda ek hasar oluşabilir ki; bu 'reperfüzyon hasarı' dır (34). Hipoksinin neden olduğu endotel hücre yanıtlarının abartılı şekilde devamına ve mikrovasküler disfonksiyona neden olmaktadır (74, 75).

Reperfüzyon hasarının etiolojisinde 4 temel mekanizma yer alır. Bunlar hidrostastik zararlanma, immün sistem ve platelet kaynaklı mediatörlere bağlı zararlanma, peroksinitrit oluşumu ve ekzitotoksitedir. Hasarlı dokunun ortadan kaldırılması amacı ile ortaya çıkan makrofaj ve lökositlerin başını çektiği immün reaksiyonlarda, sitokinler, araşidonik asit deriveleri ve serbest oksijen radikalleri önemli rol oynarlar. Ayrıca serbest radikaller NO ile birleşerek peroksinitrit oluştururlar (76). İskemi/ reperfüzyonda, NO' in hem faydalı hem de zararlı yönleri vardır. Parankimde nöronal NO sentaz tarafından oluşturulan aşırı NO; sitotoksiktir. Endotel kaynaklı NO ise iskemi sırasında azalmış akan akımı artırmak ve trombosit, nötrofil agregasyonunu önlemek yolu ile mikrodolaşımı iyileştirirken, iskemi/reperfüzyon sırasında aşırı miktarda oluşup, peroksinitrit oluşturarak damar ve parankim hasarına katkıda bulunur (34).

Revaskülarizasyon tedavisi uygulanan ya da uygulanmayanlarda gelişen hemorajik transformasyonlara bakıldığında sıvı ve kan ekstravazasyonuna (vazojenik ödem, hemorajik transformasyon) neden olan temel mekanizma; kan ve beyin arasında bulunan, endotel hücre sıkı bağlantıları ve ekstraselüler matriks proteinlerini içeren bazal laminadan oluşan bariyerlerin geçirgenliğinin bozulmasıdır (77). İskemi/ reperfüzyon sırasında oluşan serbest radikaller, kan beyin bariyerinin bütünlüğünü direk ya da indirek olarak bozan inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna öncülük ederler. Son zamanlarda, iskemi ve reperfüzyon sırasında matriks metalloproteinaz ve bazal laminayı parçalayan proteolitik enzimlerin aktive oldukları gösterilmiştir. (78).

Eksojen rt-PA, beyin içinde direk vazoaktivite, artmış ekzitotoksite ve nörovasküler hasarı artıran matriks metalloproteinazların aktivasyonu gibi bazı pleotropik etkiler yapabilir. Bu etkileri nedeni ile trombolitik ajan olarak yararları

yanında, iskemik nörotoksisite, kan-beyin bariyeri hasarı, ödem ve serebral kanamayı artırabileceğine dair görüşler vardır (79). Revaskularizasyon pratiğinde temel soru hemorajik transformasyonun; ne oranda reperfüzyon ve biyokimyasal yollara bağlı geliştiği, ne oranda lizise bağlı olduğudur (80).

SİSK, akut iskemik inme sonrası uygulanan sistemik trombolizisin en korkulan komplikasyonudur. Bu komplikasyona duyulan korku, hayat kurtaran, dizabiliteyi azaltan bu tedavinin yayılımına zarar vermiş ve yaygın kullanımını engellemiştir (9). SİSK riskinin, bu tedavinin yararlı yanlarının önüne geçebileceği fikri en yaygın tartışma konusudur (81).

NINDS kontrollü çalışmasının raporunda, SİSK; klinisyenin gözlemi ile farkedilen klinik durumda bozulma ile ilişkili olan ve BT ile dokümente edilmiş herhangi bir kanama olarak tanımlanmıştır. Ayrıca çalışmada tedavi sonrası ilk 36 saat içerisindeki kanamalar hesaba katılmıştır. NINDS rt-PA çalışma grubu, kanamaları hemorajik infarkt (HI) ve parankimal hematoma (PH) olarak ikiye ayırmıştır. HI; vasküler bölge içerisinde belirsiz sınırları olan punktat ya da değişken hipo-hiperdansite alanları olan akut enfarkt olarak tanımlanmış, PH ise; ödem ya da kitle etkisi olsun ya da olmasın, keskin sınırlı tipik homojen hiperdens lezyon olarak tanımlanmıştır (82).

PROACT II çalışmasında SİSK; tedavi başlangıcından sonraki ilk 36 saat içerisinde, NIHSS skorunda 4 ya da daha fazla artışla ilişkili, BT'deki herhangi bir intraserebral kanama olarak tanımlanmıştır (82).

'The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST)' grubu ise SİSK'sı, NIHSS'de 4 ya da daha fazla artışa ya da ölüme yol açan tip 2 parankimal kanama olarak tanımlamıştır (83).

İskemik inmenin takibi sırasında meydana gelen klinik bozulmanın, başka bir iskemik inme, serebral perfüzyon basıncında azalma, iskemik ödemin kitle etkisi gibi çeşitli sebeplerle de ilişkili olabileceği, BT ya da MRG'de serebral kanamanın tespitinin klinik bozulmanın sebebi olmayabileceği, intraserebral kanamanın klinik bozulma saptanmadan öncesinde mevcut olabileceği, iskemik ve bu nedenle fonksiyonel olarak ölü olan beyin dokusundaki küçük miktardaki kanamaların hastanın klinik durumunu etkilemesinin çok olası olmadığı fikri ortaya atılmıştır (82). İlk olarak Pessin ve arkadaşları ile Hacke ve arkadaşları lezyonların radyolojik

anatomisine dayanarak hemorajik infarkt ve parankimal hematomların ayırımını önermişlerdir. ECASS araştırmacıları, semptomatik kavramından kuşku duyarak trombolitik sonrası hemorajik transformasyonları, Pessin ve arkadaşlarına uygun olarak radyolojik kriterlere göre kategorize etmişler ve bunları trombolitik ilişkili hemorajik transformasyon için güvenli sonlanım noktaları olarak kullanmışlardır (82, 84).

ECASS I ve II'nin tanımlamalarına göre kanamalar şöyle sınıflandırılmıştır (80, 82);

Hemorajik infarkt (HI): Yer kaplayıcı etkisi olmayan peteşial infarkt

HI Tip 1: Küçük peteşi (infarktın sınırlarında)

HI Tip 2: Daha birleşme eğiliminde olan peteşi (infarktın içinde)

Parankimal hematoma (PH) : Yer kaplayıcı etkisi olan kanama

PH Tip 1: İnfarkt alanının <%30'undan azını kaplayan, hafif düzeyde yer kaplayıcı etkisi olan kanama

PH Tip 2: Belirgin yer kaplayıcı etkisi olup, infarkt alanının %30'undan fazlasını kaplayan kanama

NINDS, tanımlamasında PH ya da HI tanısında, kitle etkisi hesaba katılmazken, aksine ECASS tanımlamasında, HI'ın hiçbir zaman yer kaplayıcı etkisi olmayıp, PH'un sistematik olarak yer kaplayıcı etkisi vardır (82). Ayrıca bu çalışmada, eğer hastada NIHSS'de 4 puanlık artışa yol açan klinik kötüleşme var ve intraserebral kanama bu kötüleşmenin olası sebebi gibi görünüyorsa ise, bu kanamalar; SİSK olarak kabul edilmiş ancak ödemin mi, kanamanın mı bu patolojiye yol açtığı konusunda şüphede kalındığında, kötüleşme ve kanama arasındaki ilişki tercih edilmiştir (85). ECASS III çalışmasında ise, bu tanım modifiye edilerek, SİSK tanımında, kanamanın nörolojik kötüleşmenin en baskın sebebi olması şartı konulmuştur (6).

Kanama oranlarına bakıldığında, NINDS çalışmasında İV rt-PA ile tedavi edilen hastalarda, ilk 36 saat içerisinde semptomatik intraserebral kanama (SİSK) görölme oranı kontrol grubuna göre daha fazladır. Bu çalışmada rt-PA ile tedavi edilen hastaların % 6,4'ünde, plasebo grubunun ise %0,6'sında tedavinin ilk 36 saatinde SİSK gelişmiştir (86). Bu hastaların başlangıç defisitleri, plasebo grubuna göre daha ciddi olup, tedavi öncesi BT'de ödem görölme oranı daha fazlaydı. SİSK

görülen hastaların % 61'inde 3 ay içinde ölüm gözlemlendi. Aynı çalışmada, asemptomatik intraserebral kanama oranı (AİSK), plasebo grubu ve rt-PA grubu arasında benzerlik göstermiştir (5) .

ECASS II çalışmasında ise, tüm hastaların %35,7'sinde Hİ, %7,6'sında PH, %6,2'sinde ise SİSK saptanmış olup, bu semptomatik kanamaların çoğu (%73,5'i) parankimal kanamalardı. Parankimal kanama ve SİSK'lar rt-PA grubunda plasebo grubundan daha sık iken, hemorajik infarktlar plasebo grubundan daha sık değildi (85). Yine güvenilir bir inceleme SİSK oranının %2,7-15,7 gibi bir aralıkta olabileceğini ortaya koymuş, ortalama oranı %5,2 bulmuştur (87).

Bu komplikasyonun gerçek sıklığı net olmayıp, farklı klinik çalışmalarda % 6,4-19,5 gibi geniş bir aralıkta bulunmuştur (88). SİSK oranı ile ilişkili bu tutarsızlıkların muhtemel sebebi, çalışmalarda SİSK'nın farklı klinik ve radyolojik tanımlarının kullanılmasıdır (89, 90).

ECASS II'nin lojistik regresyon analizleri, kötü fonksiyonel sonuç ile rt-PA ve parankimal kanama arasında, yine kötü fonksiyonel sonuç ile rt-PA ve SİSK arasında belirgin ilişki bulunmuşken, tersine rt-PA tedavisi alıp, Hİ görülen hastalarda, kötü fonksiyonel sonuç oranı, plasebo grubuna göre belirgin az bulunmuştur (85). Hem NINDS ve ECASS II çalışmalarının post-hoc analizleri hem de NINDS ve ATLANTİS A ve B'nin kombine analizlerine göre asemptomatik kanamanın 3 aylık klinik fonksiyonel sonuç üzerine etkisi bulunmamıştır (80).

Yine ECASS I ve II'nin posthoc analizlerinde, PH'ın erken klinik bozulmaya ve mortaliteye neden olduğu saptanırken tersine; Hİ bulunan hastalarda ilk 24 saat içerisinde nörolojik düzelmelerin daha sık olduğu gözlenmiştir. Hİ'nin erken başarılı reperfüzyonun bir belirteci olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Ancak bu çalışmalar farklı inme alt tipleri ve farklı arteriyel oklüzyon paternleri olan, heterojen bir grup hastayı kapsamakta olup, inme sonrası farklı zamanlarda rekanalizasyon varlığı monitorize edilmemiştir. Ek olarak erken ya da gecikmiş reperfüzyonun, hemorajik transformasyonun alt tiplerinin gelişimi üzerindeki rolü henüz sistematik olarak değerlendirilmemiştir (91).

NINDS çalışmasında, SİSK için risk faktörleri; başlangıçtaki nörolojik defisitinin ciddiyeti, tedavi öncesi BT'de iskemik değişikliklerin varlığı ve rt-PA tedavisi iken (85), ECASS II'de SİSK için risk faktörleri, rt- PA, konjestif kalp

yetmezliği öyküsü, tedavi öncesi BT’de iskemik değişikliklerin varlığı ve ileri yaş olarak bulunmuştur (82).

Kanama riskini belirlemek üzere bazı çalışmalar yapılmış, İV rt-PA’ya bağlı oluşabilecek ciddi kanamaları tahmin amaçlı çeşitli skorlamalar oluşturulmuştur. Hemorrhage after thrombolysis (HAT) skoru bunlardan biri olup, tromboliz sonrası oluşabilecek kanamaları tahmin etmede kullanılan basit bir derecelendirme skorudur. Dört prediktif değer belirlenip, prognostik değerlerine göre, her biri için ayrı puanlar verilmiştir. Bu kombinasyonun, intraserebral kanama için en yüksek tahmin kapasitesine sahip kombinasyon olduğu öngörülmüştür. Buna göre; HAT skoru arttıkça İV rt-PA sonrası herhangi bir intraserebral kanama riski artmaktadır. Söz konusu çalışmaya göre HAT skoru >3 olan hastaların %78’inde intraserebral kanama gelişmiş olup, bunların %44’ü semptomatik, %33’ü ölümlü sonuçlanan kanamalardır. NINDS serisinde, HAT skor gruplamalarına göre rt-PA ve plasebo ile tedavi edilmiş kohortlarda fonksiyonel klinik sonuca bakıldığında, her iki kohortta HAT skorları arttıkça kötü sonuçlar (mRS:5 gibi) artmaktadır. Sonuçlara bakıldığında HAT skoru >3 olan hastalar, daha yüksek SİSK oranı ve 3 aylık takiplerde daha kötü fonksiyonel sonuçlara sahipken, HAT skoru ≤ 2 olan hastalar, düşük intraserebral kanama riski altındadır denilebilir. Tablo 2.6’da HAT skoru hesaplama sistemi gösterilmiştir (92).

Tablo 2.6. HAT skoru.

Karakteristik	Puan	
DM öyküsü ya da başvuru anında bazal kan glukozu >200 mg/dL	Hayır	0
	Evet	1
Tedavi öncesi NIHSS	<15	0
	15-20	1
	≥ 20	2
İlk beyin BT görüntülemesinde kolay görülebilir hipodansite varlığı	Hayır	0
	OSA sulama alanının < 1/3’ünden az	1
	OSA sulama alanının $\geq 1/3$ ’ünden çok	2

Başka bir skortlama sistemi ise; ‘The Safe Implementation of Treatments (SITS)’ skorudur. Bu çalışmada, İV rt-PA ile tedavi edilen 31627 hastanın verileri toplanmış ve sonuç ölçümü olarak da SITS-MOST çalışmasının SİSK tanımı kullanılmıştır (NIHSS’de 4 ya da daha fazla bozulma ya da ölüme yol açan tip 2 parankimal kanama). Bağımsız risk faktörlerine puanlar verilerek bir risk skoru oluşturulmaya çalışılmıştır. SİSK için 9 bağımsız risk faktörü belirlenmiştir. Bunlar; tedavi öncesi NIHSS, serum glukozu, sistolik kan basıncı, yaş, vücut ağırlığı, semptom başlangıcından tedavi başlangıcına kadar geçen süre, aspirin ya da kombine aspirin + klopidogrel kullanımı ve hipertansiyon öyküsü idi. Bunlara yönelik puanlar toplanarak skor hesaplanmıştır. Risk skor aralığı 1-12 arasında değişmekte olup, skoru 10 ya da daha büyük olanlar, skoru 0 olanlarla karşılaştırıldığında SİSK oranında 70 kat artış saptanmıştır. Sonuç olarak, SITS SİSK risk skoru, ciddi klinik bozulma ile ilişkili geniş serebral parankimal kanamaları tahmin eden bir skordur ve klinisyenlerin buna ilişkin düşük ve yüksek riski olan hastaları tahmin etmesinde yararlı olabilir. Tablo 2.7’de SITS skoru gösterilmiştir (83).

Tablo 2.7. SITS SİSK skoru.

Risk Faktörü	Puan
Aspirin +klopidogrel	3
Aspirin monoterapisi	2
NIHSS ≥ 13	2
NIHSS 7-12	1
Glukoz ≥ 180 mg/dL	2
Yaş ≥ 72	1
Sistolik kan basıncı ≥ 146 mmHg	1
Kilo ≥ 95 kg	1
Semptom başlangıcı-tedavi arası süre ≥ 180 dk	1
Hipertansiyon öyküsü	1

Tablo 2.7. SITS SİSK skoru (devamı)

Tüm Risk Seviyesi	Toplam Skor
Düşük	0-2 puan
Sıradan	3-5 puan
Orta	6-8 puan
Yüksek	≥9 puan

Yine İV rt-PA ile tedavi edilen hastalarda, SİSK riskini belirlemek için geliştirilmiş bir skor da, SEDAN skorudur. SEDAN skoru, tedavi öncesi kan şekeri, başvuruda çekilen BT'deki erken iskemi bulguları, BT'de hiperdens serebral arter işareti, yaş ve başvuru anındaki NIHSS gibi parametreleri içermektedir (93). ECASS II ve SITS-MOST'un tanımlarına göre SİSK riskini tahmin etmedeki performansını değerlendirmek amacı ile 'SITS-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR)' çalışmasında yer alan 34.251 hastanın SEDAN skoru değerlendirilmiştir. İki tanım içinde SİSK riski, skor kategorilerine göre hesaplanmıştır (94). 0-6 puan arası değişen bu skorda, eklenen her puan, SİSK için ek risk (0 puan için %1, 5 puan için %28 olan bir risk aralığında) oluşturmakta idi. Datadaki hiçbir hasta toplam 6 puan almamıştı (95). Bu geniş datada SEDAN skorununun prediktif ve ayırt edici performansı, ECASS II' ye göre tanımlanan SİSK'lar için makul olup, SITS-MOST'a göre tanımlanan SİSK'lar için düşük saptanmıştır (94). Asıl olarak ECASS II'nin tanımına uyan SİSK'ların riskinin kararı için bir tahmin skoru olup, İV rt-PA ile tedavi edilen hastalarda, kanama için yüksek riskli olanların kararını vermede klinisyene yardımcı olabilmektedir. SEDAN skora sistemi tablo 2.8'de gösterilmiştir (95).

Tablo 2.8. SEDAN Skoru.

Karakteristik	Değer	Puan
Kan şekeri	≤8.0 mmol/l (≤144 mg/dl)	0
	8.1-12.0 mmol/l (145-216 mg/dl)	1
	>12.0 mmol/l (216 mg/dl)	2
BT'de erken iskemi bulguları	Yok	0
	Var	1
Hiperdens arter bulgusu	Yok	0
	Var	1
Yaş	≤75	0
	>75	1
NIHSS	0-9 puan	0
	≥10	1

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, OSA iskemik inmesi tanısı olup, semptom sonrası ilk 4,5 saat içerisinde verilen İV rt-PA tedavisi sonrası intraserebral kanama gelişen hastalarda, intraserebral kanama için risk oluşturabilecek olan faktörleri ve bu kanamaların klinik üzerine etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmaya prospektif olarak 02.11.2008-29.07.2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne semptom sonrası ilk 4,5 saat içerisinde başvuran, klinik ve nörogörüntüleme sonrası OSA iskemik inmesi tanısı konulan, İV rt-PA tedavisi için kontrendikasyonu olmayıp, tedavi uygulanan hastalar dahil edilmiştir.

ESOGÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği ve Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğü arasında imzalanan resmi protokolle 'Beyin Krizi Protokolü' oluşturulmuş olup, bu protokol kapsamında 112 ilk yardım ekiplerine ve diğer acil servis çalışanlarına bu amaçla eğitimler verilmiş, bu tedaviye uygun hastaların tespiti için gerekli donanımları sağlanmıştır. Bunun için ayrı bir telefon hattı oluşturularak hekim ve paramediklerin ESOĞÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Hekimleri'ne hızlı bir şekilde ulaşmaları sağlanmış, bu yolla hem hastanın özelliklerinin uygunluğunu teyit edilmesi, hem de nakil işlemi hakkında tedaviyi verecek olan hekim ile iletişimleri sağlanmıştır. Bu protokol dahilinde tüm Eskişehir ve çevre illerden, tedaviye uygun olabilecek hastaların vakit kaybetmeksizin hastaneye ulaşımı sağlanmaya çalışılmıştır. Bunun dışında, hastane içi acil servis hekimlerine de gerekli eğitim verilmiş olup, bu tedaviye uygun olabilecek hastaların nöroloji hekimlerine olabildiğince hızlı haber verilmesi, kendiliğinden ya da protokol dahilinde gelen tüm hastaların beyin görüntüleme, temel biyokimya, kan sayımı ve hemostaz parametrelerinin yine hızlı bir şekilde çalışılması hedeflenmiştir.

Acil servise ilk 4,5 saat içerisinde başvuran 18-80 yaş arası tüm hastalar, nöroloji hekimlerince İV rt-PA tedavisi için değerlendirilmiş olup, tüm hastaların başvuru anında çekilen serebral BT'si değerlendirilerek, erken iskemi bulguları açısından ASPECT skoru hesaplanmış, yine başvuru anındaki muayene bulguları NIHSS'e göre hesaplanmıştır.

İlk 4,5 saat içerisinde akut OSA inmesi ile başvuran, çekilen acil beyin BT'de ASPECT puanı 4 ya da üstünde olan, yine NIHSS skoru 4 ya da üstünde olup,

kontrendikasyonu (genel bilgilerde anlatılmıştır) olmayan 221 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

4,5 saatten uzun sürede başvuran, 18-80 yaş aralığı dışında olan, serebral BT’de kolay seçilir infarkt bulgusu olan ya da ASPECT ve NIHSS skoru 4 altında olan ve trombolitik tedavi yönünden başka bir kontrendikasyonu olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca arka dolaşım ve anterior serebral arter ilişkili inmeye sahip hastalar da çalışmaya alınmamıştır. İlk 4,5 saat içerisinde başvurmuş ancak NIHSS’i 4 altında olan hastalar, semptomların progresyonu açısından tedavinin verilebileceği süre kapsamında gözlem altında tutulmuşlardır.

Çalışma için Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 13 Mayıs 2011 tarihli 120 sayılı yazı ile onay alınmıştır.

Hasta ve hasta yakınları tedavi ve komplikasyonları hakkında bilgilendirilerek, tedavi için kendilerinden onay alınmıştır.

Hastaların ilk muayenesi nöroloji araştırma görevlileri ve uzman nörolog tarafından yapılarak, NIHSS’leri hesaplanmıştır. Hastaların ilk serebral BT’lerindeki erken iskemik değişiklikler, ASPECT skorlamasına göre bu konuda uzman nörologlarca değerlendirilmiş, bu skor puanları forma kaydedilmiştir.

Hastalara trombolitik ajan olarak rt-PA, 0,9 mg/kg (maksimum doz 90 mg) standart dozdan verilmiş, hesaplanan miktarın %10’u bolus, kalan % 90’ı bir saat içerisinde İV infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Tedavi sırasında daha önceden bahsi geçen kan şekeri ve kan basıncı protokollerine göre ölçümler yapılarak gerekli müdahaleler (genel bilgilerde anlatılan protokoller gereğince) yapılmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, semptom başlangıç zamanı, acil servise geliş şekli ve ulaşım zamanı, serebral görüntülemenin elde edilme zamanı, trombolitik tedavi uygulanma zamanı, semptom başlangıcı ve acil servise başvuru arasında geçen süre, acil servise başvuru ve serebral görüntülemenin elde edilmesi arasında geçen süre, semptom başlangıcı ve İV rt-PA uygulaması arasında geçen süre, başvuru anında ölçülen kan şekeri, KB ve bunlara yönelik müdahaleler, özgeçmişlerinde sigara kullanımı, geçirilmiş inme, geçirilmiş GİA, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, atrial fibrilasyon (AF), kanser, karaciğer ya da böbrek yetmezliği varlığı, soy geçişleri, ilaç kullanımı (antihipertansif, statin, antiplatelet ve antikoagulan kullanımı) sorgulanıp, bu bilgiler

tarafımızca hazırlanan forma kaydedildi. Tedavi bitimi ve 24 saat sonraki nörolojik muayeneleri de NIHSS'leri hesaplanarak kaydedilmiştir.

Tedavi sonrası ilk 24 saat, hastalar nöroloji yoğun bakımda takip edilmiş olup, saatlik nörolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. 24 saat sonunda klinik durumu stabil olup, serebral BT'de kanama bulgusu olmayan hastalar inme ünitesine transfer edilmiştir. Tedavi sonrası ilk 2 saat; 15 dakikada bir, 6 saate kadar; 30 dakikada bir, sonrasında saat başı KB takibi yapılmıştır. Yine ilk 2 saat boyunca, 30 dakikada bir kan şekeri takibi yapılmış, bu ölçümlere göre gerekli müdahaleler yapılmıştır. Vücut sıcaklığı 37,5 derece üstü olanlar normotermik düzeye getirilmiştir. İlk 24 saat içinde antiplatelet ve antikoagulan etkinliği olan ilaçlar verilmemiştir.

Hastalarda klinik kötüleşme gözleendiği takdirde acil şartlarda, bunun dışında tedavi verilmesinden 24 saat sonra beyin BT çekilmiştir. Beyin BT görüntülemeleri uzman nörologlarca değerlendirilmiş olup, eğer kanama mevcut ise ECASS I ve II'nin tanımına göre kanama tipleri belirlenerek kaydedilmiştir. Yine kanamanın semptomatik olup olmadığı, SITS MOST kriterlerine göre belirlenmiştir.

Sonrasında hastaların inme etiyojisini belirlemek üzere gerekli incelemeler yapılmış [karotis doppler USG, gerekli durumda Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA), EKO, 24 saatlik Holter inceleme, hastanın koagülasyon bozukluklarına dair incelemeler] , hastaların etiyojileri TOAST sınıflamasına göre kaydedilmiştir. Yine yatışları sırasında boy-kilo-bel çevresi ölçümleri yapılarak kaydedilmiştir.

Hastalar taburculuktan bir ay sonra kontrole çağırılmış, 3 ay sonra ise mRS'leri bir kısmında ayaktan muayene ile, bir kısmında ise telefon görüşmesinde alınan bilgilerle hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz: Akut OSA iskemik inmesi olup, İV rt-PA uygulanan hastalar içerisinde intraserebral kanama gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik, demografik ve radyolojik verileri karşılaştırıldı. Tüm veri analizleri IBM SPSS Statistics 20 ve Minitab 16 paket programları ile yapıldı. Normal dağılan sürekli değişkenler için n, ortalama ve standart sapma kullanıldı, bağımsız örneklerde T testi ile analiz edildi. Normal dağılmayan değişkenler için ise ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdellik değerleri kullanıldı, Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler için yüzde değerleri verildi ve ki-kare testi ile analiz edildi. İntraserebral kanama

için risk oluşturan faktörleri belirlemek için lojistik regresyon analizi ile test edildi. $P < 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

Bu çalışmaya 02.11.2008-29.07.2013 tarihleri arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi acil servisine, semptom sonrası ilk 4,5 saat içerisinde başvuran, klinik ve nörogörüntüleme sonrası orta serebral arter iskemik inmesi tanısı konulan, 18-80 yaş arası İV rt-PA tedavisi için kontrendikasyonu olmayıp, bu tedavinin uygulandığı hastalar dahil edilmiştir. 100'ü (% 45,2) kadın, 121'i (% 54,8) erkek olan toplam 221 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların yaş ortalaması $65,2 \pm 11$ 'di.

Başvuru anındaki NIHSS ortalaması $15,36 \pm 4,5$ idi. Yine başvuru anındaki 184 hastanın ASPECT skorlamaları 8 ve üzerinde idi (%83,3). Semptom başlangıcı ve tedavi uygulanması arasında geçen süre ortalama $152,8 \pm 50,5$ dakika olup, 169 hastaya (%76,5) ilk 3 saat içerisinde, 50 hastaya (%22,6) ilk 3-4,5 saat arasında, 2 hastaya (%0,9) 4,5 saatin sonrasında İV rt-PA uygulandı. İki hastalarımızda semptom-iğne zamanı 4,5 saati aşmış olmakla birlikte, 4,5 saat diliminden yalnızca 10 dakikalık bir süreçte ilacın bolus dozunun uygulanmasında gecikme olduğu için bu hastalar analize dahil edilmişlerdir.

221 hastanın 50'sinde (%22,6) AİSK gözlenirken, 9'unda (%4,07) SİSK gözlemlendi. Tüm intraserebral kanamaların 35'i (%59,3); tip 1 peteşiyel kanama, 12'si; (%20,3) tip 2 peteşiyel kanama, 3'ü (%5,1); parankimal hematoma tip 1, 9'u; (%15,3) parankimal hematoma tip 2 idi. Tablo 4.1, tablo 4.2 ve tablo 4.3'de bu bulgular gösterilmiştir. Ayrıca şekil 4.1'de çalışmamızdaki bazı SİSK olgularından örnekler gösterilmiştir. ECASS II çalışması kriterlerine göre 11 hastamızda (%4,9) SİSK saptamıştır. Bu hastaların 9'unda tip 2 hematoma, 2'sinde tip 1 hematoma mevcut olup, klinik olarak nörolojik kötüleşme kanamaya bağlı olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.1. Tedavi öncesi hastaların özelliklerinin ortalamaları.

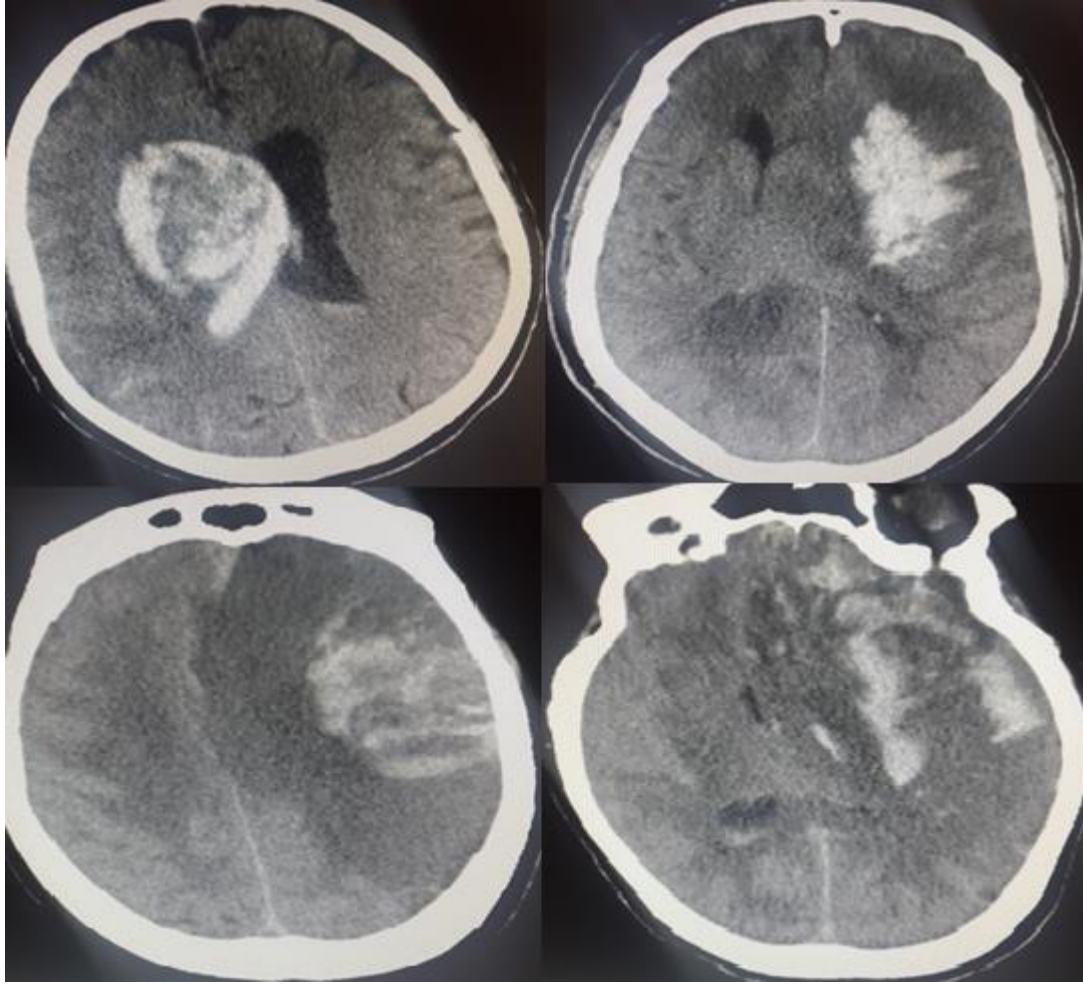
Değişkenler	Ortalama \pm standart sapma (ort \pm SS)
Yaş	$65,17 \pm 10,998$
NIHSS (başvuru anı)	$15,36 \pm 4,502$
Semptom- tedavi arası süre	$152,82 \pm 50,552$

Tablo 4.2. Tedavi öncesi hastaların özelliklerinin sayı ve yüzdeleri.

Değişkenler		n	%
Cinsiyet	Kadın	100	45,20
	Erkek	121	54,80
Tpa zaman dilimi	0-3 saat	169	76,50
	3-4,5 saat	50	22,60
	> 4,5 saat	2	0,90
ASPECT iyi (≥ 8)	Hayır	37	16,70
	Evet	184	83,30

Tablo 4.3. Tedavi sonrası görülen kanama oranları ve tipleri.

Değişkenler		n	%
Asemptomatik Kanama	Hayır	171	77,40
	Evet	50	22,60
Semptomatik Kanama	Hayır	212	95,93
	Evet	9	4,07
Kanama tipi	Peteşiyel tip 1	35	59,30
	Peteşiyel tip 2	12	20,30
	Hematom tip 1	3	5,10
	Hematom tip 2	9	15,30



Şekil 4.1. SİSK gelişen hastaların BT görüntülerinden örnekler.

Hastaların sadece 2 tanesinde (% 0,9) gastrointestinal kanama gözlenirken, anjiyoödem hiçbir hastada gözlenmedi. Tedavi sonrası 3.ay hastaların fonksiyonel sonuçları değerlendirildi. 3. ay hesaplanan mRS ortalaması $2.74 \pm 2,194$ olup, 92 (%41,6) hastada, mRS; 0-1 (çok iyi fonksiyonel sonuç) olup, 112 (%50,7) hastada mRS; 5-6 (kötü fonksiyonel sonuç) idi. 221 hastanın 33'ünde (%14,9) mortalite saptandı. Tablo 4.4'de bu bulgular gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Tedavi sonrası komplikasyon ve 3 aylık takip sonrası prognozları.

Değişkenler		n	%
Gis kanama	Hayır	219	99,1
	Evet	2	0,9
Anjiyoödem	Hayır	221	100
	Evet	0	0
Çok iyi sonuç (mRS: 0-1)	Hayır	128	58,4
	Evet	92	41,6
Kötü sonuç (mRS: 5-6)	Hayır	109	49,3
	Evet	112	50,7
Mortalite	Hayır	188	85,1
	Evet	33	14,9

AİSK'sı olan ve olmayan hastalar için yaş, cinsiyet, semptom başlangıcı ve tedavi arasında geçen süre (rt-PA zaman dilimi), başvuru sırasında NIHSS'in 10 ya da üstünde olması (NIHSS'in kötü olması), hipertansiyon ve DM varlığı, tedavi öncesi KB düzeyi, KB yüksekliği için tedavi verilmiş olması, antiplatelet ve varfarin kullanımının varlığı, 5. gün ölçülen glukoz düzeyi ve kötü fonksiyonel sonuç (mRS: 5-6 olması) varlığı, her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. Ancak tedavi öncesi hesaplanan ASPECT skoru, ASPECT skorunun iyi olup olmaması, tedavi öncesi ve 24. saatteki NIHSS, tedavi öncesi ölçülen glukoz düzeyi ve yüksek glukoz düzeyleri için tedavi verilmiş olması, tedavi sonrası 3. ayda değerlendirilen mRS, çok iyi fonksiyonel sonuç ve mortalite varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Bu bulgular, tablo 4.5 ve tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. AİSK'sı olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası özelliklerin karşılaştırılması-1.

Değişkenler	Aseptomatik İntraserebral Kanama (AİSK)		P
	Yok Medyan(%25_%75)	Var Medyan(%25_%75)	
Yaş	67 (58-73)	70 (62-75)	0,075
NIHSS başvuru	16 (12-18)	18 (12-20)	0,031
NIHSS 24. saat	7(2-14,25)	13(4-16,5)	0,029
ASPECT başvuru	9 (8-10)	8 (7-9)	0,001
Glukoz başvuru	122 (108-166)	141 (118-193)	0,034
Glukoz 5.gün	109,5 (89-146,7)	111,5 (90-134)	0,699
SKB başvuru	143 (130-160)	145 (130-160)	0,550
mRS 3. ay	2 (1-5)	4 (1-6)	0,006
	ort ± SS	ort ± SS	
Semptom-tedavi süre	154,39±50,985	147,48±49,168	0,397

Tablo 4.6. AİSK'sı olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası özelliklerin karşılaştırılması-2.

Değişken	AİSK yok		AİSK var		P	
	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	76	76,0	24	24,0	0,777
	Erkek	95	78,5	26	21,5	
NIHSS kötü	NIHSS<10	20	80,0	5	20,0	0,937
	NIHSS≥10	151	77,0	45	23,0	
Tpa zaman dilimi	0-3 saat	129	76,3	40	23,7	0,768
	3-4,5 saat	40	80,0	10	20,0	
	>4,5 saat	2	100,0	0	0,0	
ASPECT iyi	Hayır	23	62,2	14	37,8	0,027
	Evet	148	80,4	36	19,6	

Tablo 4.6. AİSK olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası özelliklerin karşılaştırılması-2 (devamı).

Değişken		AİSK yok		AİSK var		P
		n	%	n	%	
Tedavi KB	Hayır	119	77,8	34	22,2	0,968
	Evet	52	76,5	16	23,5	
Tedavi glukoz	Hayır	98	83,8	19	16,2	0,025
	Evet	73	70,2	31	29,8	
Diyabet	Hayır	112	75,7	36	24,3	0,491
	Evet	59	80,8	14	19,2	
Hipertansiyon	Hayır	60	77,9	17	22,1	1,000
	Evet	111	77,1	33	22,9	
Antiplatelet	Hayır	118	76,6	36	23,4	0,818
	Evet	53	79,1	14	20,9	
Warfarin	Hayır	165	78,2	46	21,8	0,239
	Evet	6	60,0	4	40,0	
Çok iyi sonuç	Hayır	92	71,9	36	28,1	0,037
	Evet	78	84,8	14	15,2	
Kötü sonuç	Hayır	88	81,5	20	18,5	0,193
	Evet	82	73,2	30	26,8	
Mortalite	Hayır	150	81,4	37	19,8	0,024
	Evet	20	60,6	13	39,4	

AİSK'sı olan hastalarda, başvuru sırasındaki NIHSS; ortalama 18 iken, olmayan hastalarda ortalama 16 idi. Başvuru sırasında NIHSS yüksekliği ve AİSK varlığı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,031$). Yine, AİSK gelişen hastaların 24 saat sonraki NIHSS'i, AİSK gelişmeyen hastalara göre daha fazla idi ($p=0,029$).

Tedaviye başlamadan önce hesaplanan ASPECT skoru, AİSK gelişen hastalarda, AİSK gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). ASPECT skorunun 8 ya da üstünde olması ASPECT'in iyi olması olarak değerlendirilmiş olup, ASPECT'i iyi olan 184 hastanın 36 'sında AİSK görülürken, ASPECT'i iyi olmayan 37 hastanın 14'ünde AİSK kanama gözlemlendi. ASPECT'i iyi

olmayan hastalarda AİSK, anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,027$). Tedavi öncesi ölçülen glukoz düzeyi, AİSK olan hastalarda 141 mg/dl ortalama ile kanaması olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,034$). Yine glukoz için tedavi verilen hastalarda, AİSK oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,025$). Hastaların prognozuna bakıldığında, AİSK olan hastalarda, 3 ay sonraki ortalama mRS 4 olup, kanaması olmayan hastalarda bu ortalama 2 idi. 3 ay sonraki mRS, AİSK gelişen hastalarda anlamlı olarak daha kötüydü ($p=0,006$). mRS skorunun 0 ya da 1 olması çalışmada çok iyi fonksiyonel sonuç olarak değerlendirilmiş olup, çok iyi sonuç görülme oranı, AİSK gelişen hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,037$). Yine mortalite oranı AİSK gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,024$).

SİSK'ler değerlendirildiğinde, SİSK'sı olan ve olmayan hastalar için; 24 saat sonraki NIHSS, tedavi öncesi ortalama ASPECT skoru ve bu skorun 7'in üstünde olup olmaması, 5. gün ölçülen glukoz düzeyi, tedavi sonrası 3. ay mRS'si, çok iyi fonksiyonel sonuç, kötü fonksiyonel sonuç ve mortalite açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Tablo 4.7 ve tablo 4.8'de bu bulgular gösterilmiştir.

Tablo 4.7. SİSK'sı olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası özelliklerin karşılaştırılması-1.

Değişkenler	Semptomatik İntraserebral Kanama (SİSK)		P
	Yok Medyan(%25_%75)	Var Medyan(%25_%75)	
Yaş	68 (59-74)	70 (61,5-74)	0,660
NIHSS başyuru	16 (12-19)	18 (16-19,5)	0,200
NIHSS 24. saat	8 (2-14)	20 (17,5-23)	<0,001

Tablo 4.7. SİSK'sı olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası özelliklerin karşılaştırılması-1 (devamı).

Değişkenler	Semptomatik İntraserebral Kanama (SİSK)		P
	Yok Medyan(%25_%75)	Var Medyan(%25_%75)	
ASPECT başvuru	9 (8-9)	8 (5,5-9)	0,014
Semptom-tedavi	150 (120-180)	140 (107,5-210)	0,998
Glukoz başvuru	125 (108,2-170)	151 (122-270,5)	0,072
Glukoz 5.gün	108,5 (89-141)	184 (121,2-218,2)	0,006
SKB başvuru	145 (130-160)	140 (130-168,5)	0,858
mRS 3. ay	2 (1-5)	5 (5-6)	<0,001

Tablo 4.8. SİSK'sı olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası özelliklerin karşılaştırılması-2.

Değişken		SİSK yok		SİSK var		P
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	97	97,0	3	3,0	0,517
	Erkek	115	95,0	6	5,0	
NIHSS kötü	NIHSS<10	24	96,0	1	4,0	1,000
	NIHSS≥10	188	95,9	8	4,1	
Tpa zaman dilimi	0-3 saat	162	95,9	7	4,1	1,000
	3-4,5 saat	48	96,0	2	4,0	
	>4,5 saat	2	100,0	0	0,0	
ASPECT iyi	Hayır	33	89,2	4	10,8	0,045
	Evet	179	97,3	5	2,7	

Tablo 4.8. SİSK olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası özelliklerin karşılaştırılması-2 (devamı).

Değişken		SİSK yok		SİSK var		P
		n	%	n	%	
Tedavi KB	Hayır	147	96,1	6	3,9	1,000
	Evet	65	95,6	3	4,4	
Tedavi glukoz	Hayır	113	96,6	4	3,4	0,738
	Evet	99	95,2	5	4,8	
Diyabet	Hayır	144	97,3	4	2,7	0,160
	Evet	68	93,2	5	6,8	
Hipertansiyon	Hayır	76	98,7	1	1,3	0,167
	Evet	136	94,4	8	5,6	
Antiplatelet	Hayır	150	97,4	4	2,6	0,134
	Evet	62	92,5	5	7,5	
Warfarin	Hayır	202	95,7	9	4,3	1,000
	Evet	10	100,0	0	0,0	
GİS kanama	Hayır	210	95,9	9	4,1	1,000
	Evet	2	100,0	0	0,0	
Çok iyi sonuç	Hayır	119	93,0	9	7,0	0,011
	Evet	92	100,0	0	0,0	
Kötü sonuç	Hayır	108	100,0	0	0,0	0,003
	Evet	103	92,0	9	8,0	
Mortalite	Hayır	182	97,3	5	2,7	0,031
	Evet	29	87,9	4	12,1	

SİSK'sı olan 9 hastada, başvuru sırasındaki ASPECT skoru ortalama 8 (5,5-9) olup, bu oran kanaması olmayan hastalarda 9 (8-9) idi. SİSK'sı olan hastalarda ortalama ASPECT skoru istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,014$). ASPECT skoru iyi olan 184 hastanın 5'inde SİSK görülürken, iyi olmayan 37 hastanın 4'ünde SİSK gözlendi. ASPECT skoru iyi olmayan hastalarda SİSK görülme oranı anlamlı yüksekti ($p=0,045$). 5.gün glukoz düzeylerine bakıldığında, SİSK'sı olan hastalarda ortalama 184 mg/dl, olmayan hastalarda ise 108,5 mg/dl bulunmuş olup bu fark

istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$). Prognoza bakıldığında SİSK'sı olan hastalarda 3 ay sonraki mRS ortalama 5 iken, olmayanlarda 2 idi. SİSK'sı olan hastalarda anlamlı olarak kötüydü ($p<0,001$). SİSK gelişen 9 hastanın hiçbirinde çok iyi fonksiyonel sonuç gözlenmezken, hepsinde kötü fonksiyonel sonuç gözlendi. SİSK'sı olan 9 hastanın 4'ünde görülen mortalite, SİSK'sı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,031$).

AİSK'sı olan 50 hastada yapılan lojistik regresyon analizlerine göre, tedavi öncesi hesaplanan ASPECT skoru bir birim arttığında; AİSK oranı 1,37 kat azalmakta idi. Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. AİSK'sı olan hastalar için lojistik regresyon analizi sonuçları.

Değişkenler	B (katsayılar)	OR	95% GA	P
Tedavi öncesi ASPECT	-0,674	0,509	0,284-0,915	0,024

SİSK'sı olan 9 hastada yapılan lojistik regresyon analizlerine göre, tedavi öncesi hesaplanan ASPECT skoru bir birim arttığında; SİSK oranı 4,65 kat azalmakta idi. Yine SİSK'sı olan hastalarda, tedavi öncesi ölçülen kan glukozu bir birim (1 mg/dl) arttığında; SİSK oranı 1,018 kat artmaktaydı. Tablo 4.9'da bu bulgular gösterilmiştir.

Tablo 4.10. SİSK'sı olan hastalar için lojistik regresyon analizi sonuçları.

Değişkenler	B (katsayılar)	OR	95% GA	P
Tedavi öncesi ASPECT	-1,537	0,215	0,051-0,912	0,037
Tedavi öncesi kan glukozu	0,018	1,018	1,001-1,035	0,038

5 TARTIŞMA

Çalışmamızda akut OSA infarktı ile semptom sonrası ilk 4,5 saat içerisinde başvuran ve güncel klinik rehberlere uygun olarak İV rt-PA uygulanan hastalar, intraserebral kanama gelişimi açısından prospektif olarak izlendi. Çalışmada, SITS-MOST çalışma grubunun SİSK tanımı kullanıldı (83). Buna göre NIHSS’de 4 ya da daha fazla artışa, ya da ölüme yol açan tip 2 parankimal kanamalar, SİSK olarak değerlendirilirken, diğer kanamalar AİSK olarak değerlendirildi. SITS-MOST tanımlamasına göre SİSK saptanan hastalar çok değişkenli analizde incelendi.

Toplam 221 hastamızın 9 tanesinde SİSK (% 4,07) gözlemlendi. NINDS çalışmasının kanama oranlarına bakıldığında, İV rt-PA ile tedavi edilen hastaların % 6,4’ünde, plasebo grubunun ise % 0,6’sında tedavinin ilk 36 saatinde SİSK gelişmiştir (86). ECASS II çalışmasında, SİSK oranı % 6,2 iken, AİSK oranı % 37,8 saptanmıştır. SITS MOST çalışmasında ise, SITS MOST tanımına göre % 1,7 oranında SİSK gözlenmiştir. Bu çalışmaya semptom sonrası en çok 3 saat içerisindeki hastalar ve NIHSS’i 25 ya da altında olan hastalar (ort. 12) dâhil edilmiştir (58). Başka bir çalışma, SİSK oranının %2,7-15,7 gibi bir aralıkta olabileceğini ortaya koymuş, ortalama oranı %5,2 bulmuştur (87). SİSK sıklığı farklı çalışmalarda farklı saptanmış, net bir yüzde yoktur. Çalışmalardaki bu farklılıkların sebebi muhtemel SİSK tanımlarının farklılığı ve uygulama prosedürleri arasındaki farklılıklara dayanmaktadır. Bizim çalışmamızdaki %4,07’lik SİSK oranı, önceki çalışmalardaki kanama aralığı ile uyumludur.

ECASS II çalışmasında SİSK’ların %73,5’i parankimal kanamalardır (85). Bizim çalışmamızda SİSK’ya yol açan tip 2 parankimal kanamaların tümü NIHSS ‘de en az 4 puan artış ya da ölüme yol açmıştır. Akut iskemik inmede klinik kötüleşme, intraserebral kanama dışında, infarktın kitle ve ödem etkisi, yeni bir iskemik inme, intraserebral perfüzyon basıncında düşme gibi başka sebeplere de bağlı olabilir. Aynı zamanda inmeye bağlı non-konvulzif status ve araya giren ciddi akciğer enfeksiyonları ve pulmoner emboli klinik kötüleşmeye neden olabilir (82). Tip 2 parankimal hematoma; belirgin yer kaplayıcı etkisi olan, infarkt alanının %30’undan fazlasını kaplayan bir kanamadır. Klinik kötüleşmeye sebep olabilecek kanama olması dışında, kitle etkisi, ödem gibi durumları da tanımının içinde barındırmaktadır. Bu yüzden tip 2 parankimal kanama gözlenen bir hastada, klinik

kötüleşme beklenen bir durum gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda ECASS II kriterlerine göre bakıldığında ise; SİSK oranı %4,9 olup, bu oran mevcut literatüre göre daha düşüktür. Çalışmamızda tip 2 hematoma ek olarak tip 1 hematoma iki hastada klinik kötüleşmeyi açıklayacak kanama mevcuttur.

Çalışmamızda hastalar, tedavi sonrası 3. ay ayaktan takiplerle, ayaktan takibe gelemeyen hastalar telefon görüşmesi ile değerlendirilmiş olup, SİSK'i olan hastaların ortalama mRS'si, istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup, mortalite oranları da istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Yine, çalışmamızda SİSK ve kötü fonksiyonel sonuç (mRS; 5-6) arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Son zamanlarda SİSK'nin kötü fonksiyonel sonuç ile ilişkisi açıkça bilinmektedir. ECASS II çalışmasında da SİSK ve kötü fonksiyonel sonuç arasında benzer ilişki gözlenmiş olup, NINDS çalışmasının 2. kısmında SİSK ile ilişkili mortalite, plasebo grubuna göre 10 kat fazladır (82). Hem kendi çalışmamız hem de diğer çalışmaların ışığında, SİSK'nin kötü bir prognostik faktör olduğu ve mortaliteyi arttırdığı söylenebilir.

Çalışmamızda, 221 hastamızın 50 tanesinde (% 22,6), AİSK gözlenmiştir. ECASS I ve II'de bu oran sırasıyla % 30 ve % 29,5 idi (84, 95). NINDS çalışmasında ise, AİSK oranı, plasebo grubu ve rt-PA grubu arasında benzerdi (5). Çalışmamızda AİSK'si olan hastalar prognoz açısından değerlendirildiğinde, 3. ay mRS ortalaması, kanaması olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş olup, AİSK ile kötü fonksiyonel sonuç ile anlamlı ilişki bulunmazken, mortalite ile arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu sonuç ECASS II çalışması ile çelişmektedir. ECASS II çalışmasında çalışmamızın aksine, Hİ'si olan hastalarda kötü sonuç oranının azaldığı saptanmıştı. Molina ve arkadaşları bizim bulgularımızın aksine, çalışmalarında Hİ'nin erken reperfüzyonun bir belirteci olduğunu, infarkt volümünü azalttığını ve iyi fonksiyonel sonuç ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (91). Başka bir çalışmada da, 3 aylık fonksiyonel sonuç ve AİSK arasında belirgin ilişki bulunmamıştır (97). Bizim sonuçlarımız ile uyumlu bir çalışmada, hem Hİ tip 2, hem de PH tip 1'in, kanaması olmayan hastalar ile kıyaslandığında, fonksiyonel sonuçlar üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, mortalite ile ilişkili sonuçlara bakıldığında, AİSK; kötü bir prognostik faktör olarak görünmekle birlikte bu kanama; enfarktın ciddiyeti, perfüzyonun gecikmesi, oklüzyonun devamı, uzamış iskemi süresi gibi prognozu kötü etkileyen diğer sebeplerle ilişkili olabilir,

bunlar gibi diğer kötü prognostik faktörlerin bir belirtici de olabilir (84). Çalışmamızda intrakranial oklüzyon ve reperfüzyon varlığı, rekanalizasyon zamanı gibi faktörler değerlendirilmemiştir. Yine de, çalışmamızın sonuçlarına göre AİSK görülen hastalarda mortalite daha fazla gözlenmiştir. Diğer bir bakış açısı ile, daha ciddi infarktlarda AİSK'ların daha sık gözlenebileceği, daha az ciddi enfarktlarda ise fonksiyonel sonuçların etkilenmediği hipotezi ortaya atılabilir. Bununla uyumlu olarak çalışmamızda, AİSK gelişen hastaların tedavi öncesi ve 24 saat sonraki NIHSS'lerine bakıldığında, inme ciddiyetleri AİSK görülmeyen hastalara göre daha fazladır. AİSK'sı olan hastaların tedavi öncesi ortalama NIHSS'i, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Çalışmamızda inmenin ciddiyeti arttıkça AİSK riskinin arttığı görüldü. SİSK'larda ise kanama olan ve olmayan hastalar arasında, başvuru NIHSS'leri arasında fark saptanmamıştır. SİSK sadece 24 saat sonraki NIHSS yüksekliği ile ilişkili bulunmuş olup, bu hem SİSK'nın tanımı ile bağlantılı hem de SİSK'nın bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamıza göre AİSK'lı hastaların prognozları sıklıkla kanamanın kendisinden değil infarktın büyüklüğünden ve inmenin ciddiyetinden dolayı daha kötü olabilir. Tromboliz uygulanmayan iskemik inmeli hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında hastalığın doğal seyri sırasında özellikle embolik etyolojisi bulunan vakalarda %30-50 arası sıklıkla peteşiyal kanamalar gözlenmektedir. Bununla beraber hemarojik transformasyon görülme sıklığı için bu oran serebral BT'de % 6-43, MRG'de ise % 48'dir (98, 99, 100). Özellikle embolik infarktların doğal seyirlerinde hemarojik transformasyon oldukça sık gözlenir. Bu nedenle İV rt-PA sonrası oluşacak her kanamadan ziyade, nörolojik olarak klinikte kötüleşmeye sebep olan parankimal hematomları dikkate almak daha doğru olacaktır.

Hem SİSK için hem de AİSK risk faktörlerine bakıldığında, çalışmamızda tedavi öncesi beyin BT'deki erken iskemik değişiklikleri değerlendiren ASPECT skorunun ortalaması, kanama geçirmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. ASPECT skoru 7 ve altında olan hastalarda (tüm hastaların %20,1'i), hem SİSK hem de AİSK daha fazla görülmüştür. Yine lojistik regresyon analizlerinin sonucuna göre AİSK için anlamlı saptanan tek değişken tedavi öncesi ASPECT skoru iken, SİSK için bu durum daha belirgin saptanmıştır. ASPECT skorundaki 1 puanlık artış ile AİSK riski 1,37 kat azalırken, bu oran SİSK'ler için

4,65 kat azalmaktadır. Buna göre, BT'deki erken iskemik değişikliklerin düzeyi arttıkça, hem SİSK hem de AİSK oranı artmaktadır. NINDS, ECASS II gibi önceki çalışmalarda, erken iskemik değişiklikler, SİSK için risk faktörü olarak saptanmıştır. PROACT II çalışmasında da ASPECT skoru 7 ve altında olan hastalarda göreceli olarak SİSK daha fazla görülmüştür (101). İntraserebral kanamaları tahmin için geliştirilen HAT skoru ve SEDAN skorunda da erken iskemik değişiklikler, prediktif değerlerden biridir. Bu çalışmalar ışığında, İV rt-PA tedavisi öncesi serebral BT'nin hızlı ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, tedavi öncesi BT'de yaygın iskemik değişiklikleri olan hastalar için tedavinin yarar-zarar oranının ve semptom başlangıcının yeniden sorgulanması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (90).

Çalışmamızda, rt-PA verilmiş zaman dilimi 3 gruba ayrılmış olup, 169 hastaya (% 76,5) ilk 3 saat, 50 hastaya (% 22,6) 3-4,5 saat arası, 2 hastaya (% 0,9) 4,5 saat sonrası tedavi verildiği saptanmıştır. Ancak, rt-PA'nın verilmiş zaman dilimi ya da ortalama semptom-tedavi arası geçen sürenin artması ile herhangi bir kanama arasında ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç, rt-PA'nın 4,5 saate kadar etkinlik ve güvenilirliğini gösteren ECASS III çalışması ile uyumludur (6).

Hastaların inme ciddiyeti, NIHSS'e göre hesaplandı. NINDS çalışmasında SİSK ile başlangıçtaki inme ciddiyeti arasında ilişki bulunmuş olup, SITS-MOST çalışmasında, NIHSS ≥ 8 olması ile SİSK riskinin arttığı sonucu çıkmıştır. Hem SITS hem de HAT ve SEDAN skorlamasında, inme ciddiyeti bir risk faktörü olarak belirtilmişken, çalışmamızda başlangıç inme ciddiyeti ve SİSK arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda SİSK ile izlediğimiz vaka sayımızın diğer çalışmalara göre daha az olması da inme ciddiyeti ile SİSK oranı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptayamama nedeni olabilir. Ancak çalışmamızda AİSK'sı olan hastaların ortalama NIHSS skorunun olmayanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Daha öncede belirtildiği gibi inmenin ciddiyeti arttıkça, AİSK oranının da arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda AİSK'sı olan hastalarda tedavi öncesi ölçülen kan glukoz düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, SİSK 'ı olan hastalarda 5. gün ölçülen kan glukozu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. DM öyküsü ile kanamalar arasında ise ilişki saptanmamıştır. Diğer taraftan, SİSK'sı olan 9 hastada yapılan lojistik regresyon analizlerine göre, tedavi öncesi ölçülen kan glukozu bir

birim (1 mg/dl) arttığında, SİSK oranı 1,018 kat artmaktadır. Bu sonuç daha önceki birçok çalışma ile uyumludur.

Yüksek kan glukozu, randomize çalışmaların post hoc analizleri ile SİSK ile ilişkilendirilen değişkenlerden biridir (90). PROACT II'nin analizlerinde tedavi öncesi glukoz >200 mg/dl olması SİSK için tek risk faktörü olarak tanımlanmıştır (80). Ayrıca iki geniş çalışma da, hiperglisemiye SİSK için belirgin risk faktörü bulmuştur. (86, 102). SITS-ISTR çalışmasından 16049 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, tedavi öncesi ölçülen kan glukozları kategorilere ayrılmış ve çok değişkenli analizlerle yüksek kan glukozu daha yüksek mortalite, 3. ayda daha düşük bağımsızlık oranı ve artmış SİSK ile bağımsız olarak ilişkili, devamlı bir değişken olarak saptanmış, 181-200 mg/dl arası kan glukozu artmış SİSK oranı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada kan glukozu ve fonksiyonel sonuçlar arasındaki ilişki, DM öyküsü olan ve olmayanlar arasında benzer bulunmuştur (103). Yine başka bir çalışmada, 10 mmol/l'nin (180 mg/dl) eşit ve üstü kan glukoz yüksekliği, bağımsız olarak SİSK ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkinin bilinen DM'si olan ve kan glukoz düzeyi < 10 mmol/l olan hastalarla bulunmaması dikkate değerdir (83). Güncel rehberlerde, >180 mg/dl (>10 mmol/l) üzerindeki kan glukoz düzeylerinin insülin titrasyonu ile tedavi edilmesi önerilmektedir. (Sınıf IV, İKD) (65).

Belirgin hiperglisemi ve DM, mikrovaskülarite üzerine hasarlandırıcı etkiler yaratabilir ve bu reperfüzyon sonrası ödem ve hemorajik transfüzyonda artışa yol açabilir (86). Hipergliseminin iskemik beyin hasarına zararlı etkileri üzerine deneysel kanıtlar vardır. Hayvan modellerinde, hipergliseminin kan beyin bariyeri hasarını büyütürken, serebral infarktın hemorajik transformasyonuna yol açtığı görülmüştür (104). Ayrıca, glukoz, MMP-9 ekspresyonunu artırarak, kan beyin bariyeri bozulmasını artırabilir (80). Trombolitikler, bazal lamina hasarı ve sonrasında damar duvar bütünlüğünün kaybı ile iskemiye ağrıya edebilen ve takibinde kanama gelişebilen matriks metalloproteinazlardır (105). Bu zararlı etkinin, hiperglisemi varlığı ile potansiyalize olabileceği öne sürülmüştür (106). Tüm bu sebeplerle, rt-PA öncesi, sırası ve sonrasında kan glukozu ile ilgili protokollere mutlak suretle uyulmalı, ölçümler konusunda titiz davranılmalıdır.

Yaş, trombolitik uygulaması dışında, majör İV rt-PA çalışmalarının toplu analizlerinde, tek bağımsız risk faktörü olup, ECASS II'de de, hem PH hem de SİSK

için bağımsız risk oluşturan tek faktördür (80). Çalışmamızda, önceki çalışmalara benzer şekilde, 80 yaş üstü hastalar dışlanmıştır. Yaşı dışlama kriteri olarak almayan NINDS çalışmasının posthoc analizlerinde, yaş; SİSK için belirgin bağımsız prediktör değildir (107).

Yaş ile SİSK arasındaki ilişkili net olmayıp, özellikle, yaş ile birlikte dramatik artış gösteren serebral amiloid anjiyopati gibi bir durum da göz önünde bulundurulduğunda, bazı hastalar için bu ilişki olasıdır (108). Bizim çalışmamızda ise, bu ilişki saptanmamıştır. Bu durum, çalışmamızdaki yaş ortalamasının $65,17 \pm 10,998$ olması ile ilişkili olabilir. Bahsi geçen SİSK riski yanında, yaşlı hastalarda İV rt-PA'nın yararına yönelik çalışmalar da vardır (109, 110). Bu yüzden İV rt-PA kararı verilirken, riskler yanında faydalı etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda, tedavi öncesi ölçülen KB ve intraserebral kanamalar arasında bir ilişki bulunmadı. ECASS çalışmasında, hipertansiyon, ne hemorajik infarkt ne de parankimal hematoma için bir risk faktörü olmayıp, NINDS çalışmasında da SİSK için risk faktörü değildir. ECASS II'de ise, bazal SKB ile parankimal hematoma arasında ilişki bulunmuştur (85). Yine, çok merkezli retrospektif ve prospektif bir çalışmada, tedavi öncesi yüksek KB ile SİSK arasında ilişki bulunmuştur (86).

KB yüksekliği, İV rt-PA sonrası oluşan intraserebral kanamalar ile ilişkilendirilmektedir (111, 112). Çalışmamızda, hastaların başvuru anındaki değil, tedavi öncesi ölçülen KB'ları, yani ilk müdahale sonrasında, belirli bir değere kadar düşürülmüş KB'ları değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi değil de, başvuru anındaki KB'ları analiz edildiği takdirde sonuçlar farklı olabilir. İV rt-PA protokolünde de olduğu üzere, KB yüksekliğinde, ilgili prosödürün titizlikle uygulanması önemlidir.

Sonuç olarak, hayat kurtarıcı ve dizabilyeti azaltıcı etkisi daha önce kanıtlanmış bu tedavinin en korku duyulan komplikasyonu olan SİSK, bizim çalışmamızda önceki çalışmalara göre beklenen sınırlar içerisinde (% 4,07) saptanmış olup, gerçekleştiği takdirde, kötü prognostik özelliktedir. Çalışmamızda tedavi öncesi beyin BT'deki erken iskemik değişiklikler ve ölçülen kan glukoz yüksekliği; SİSK için bağımsız risk faktörü olarak saptanmış olup, bu risk faktörlerine yönelik değerlendirme ve müdahalelerin öneminin tekrar altı çizilmelidir.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 100'ü (%45,2) kadın, 121'i (%54,8) erkek olan toplam 221 hasta çalışmaya alındı.
2. Tüm hastaların yaş ortalaması $65,2 \pm 11$ 'di.
3. Başvuru anındaki NIHSS ortalaması $15,36 \pm 4,5$ idi.
4. 184 hastanın başvuru anında ASPECT skorları 8 ve üzerinde idi.
5. Semptom başlangıcı ve tedavi uygulanması arasında geçen süre ortalama $152,8 \pm 50,5$ idi.
6. 221 hastanın 50'sinde (%22,6) AİSK gözlenirken, 9'unda (%4,07) SİSK gözlemlendi.
7. Tüm intraserebral kanamaların 35'i (%59,3); tip 1 peteşiyel kanama, 12'si; (%20,3) tip 2 peteşiyel kanama, 3'ü (%5,1); parankimal hematoma tip 1, 9'u; (%15,3) parankimal hematoma tip 2 idi.
8. Tip 2 parankimal kanamaların tümü NIHSS 'de en az 4 puan artış ya da ölüme yol açmıştır.
9. Hastaların 2 tanesinde (%0,9) gastrointestinal kanama gözlenirken, anjiyoödem hiçbir hastada gözlenmedi.
10. Tedavi sonrası 3. ay, 92 (%41,6) hastada mRS; 0-1 (çok iyi fonksiyonel sonuç) olup, 112 (%50,7) hastada mRS; 5-6 (kötü fonksiyonel sonuç) idi.
11. 221 hastanın 33'ünde (%14,9) mortalite saptandı.
12. SİSK'sı olan hastaların ortalama mRS'si ve mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.
13. SİSK ve kötü fonksiyonel sonuç (mRS; 5-6) arasında anlamlı bir ilişki bulundu.
14. AİSK ile kötü fonksiyonel sonuç ile anlamlı ilişki bulunmazken, mortalite ile arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.
15. ASPECT skoru 7 ve altında olan hastalarda hem SİSK hem de AİSK daha fazla görülmüştür.
16. AİSK'sı olanlarda tedavi öncesi hesaplanan ASPECT skoru bir birim arttığında; AİSK oranı 1,37 kat azalmakta idi.
17. SİSK'sı olan hastalarda tedavi öncesi hesaplanan ASPECT skoru bir birim arttığında; SİSK oranı 4,65 kat azalmakta idi.

18. İV rt-PA'nın verilif zaman dilimi ya da ortalama semptom-tedavi arası geçen sürenin artması ile herhangi bir kanama arasında iliŒki bulunmadı.
19. İnmenin ciddiyeti arttıa, AİSK oranının da arttığı grlmŒtr.
20. AİSK'sı olan hastalarda tedavi öncesi ölçülen kan glukoz düzeyi istatikselsel olarak anlamlı yüksek bulunurken, SİSK 'ı olan hastalarda 5. gün ölçülen kan glukozu istatikselsel olarak anlamlı yüksek bulunmuŒtur.
21. SİSK'sı olan hastalarda, tedavi öncesi ölçülen kan glukozu bir birim (1 mg/dl) arttığında; SİSK oranı 1,018 kat artmakta idi.
22. YaŒ ile SİSK arasındaki iliŒkili saptanmamıŒtır.
23. Tedavi ncesi ölçülen kan basıncı (KB) ve intraserebral kanamalar arasında bir iliŒki bulunmamıŒtır.
24. SİSK, gerekleŒtiėi takdirde, kötü prognostik özelliktedir.
25. Tedavi ncesi beyin BT'deki erken iskemik deėiŒiklikler ve ölçülen kan glukoz ykseklėi; SİSK için bağımsız birer risk faktörü olarak saptanmıŒ olup, bu risk faktörlerine yönelik değerlendirme ve müdahaleler tedavinin önemli birer parçasıdır.

KAYNAKLAR

1. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005; 365 (9478): 2160–1.
2. World.Health.Organization[online].WHO.http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf [10.12.2013].
3. Neurological disorders; a public health approach. In *Neurological disorders A Public Health Challenge*. WHO 2006, WHO Press Switzerland, chap. 3, pp: 151-163.
4. Çoban O. İnme epidemiyolojisi. Öge AE (Ed.). İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları-Nöroloji. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2004;ss:194-195.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke tPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1587.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-1329.
7. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD000213.
8. Aleu A, Mellado P, Lichy C, Köhrmann M, Schellinger PD. Hemorrhagic Complications After Off-Label Thrombolysis for Ischemic Stroke. *Stroke* 2007;38;417-422.
9. Köhrmann M, Schellinger PD. Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:83–84.
10. *Cerebrovascular Disorders. A clinical and research classification*. WHO Offset Publ. No:43 Ceneva, 1978.
11. *Stroke--1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders*. *Stroke*. 1989 Oct;20(10):1407-31.
12. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E,

- Sacco RL. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40:2276-2293.
13. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1713–1716.
 14. Elkind MSV, Sacco RL. Serebrovasküler Hastalığın Patogenezi, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. Doğu o.(Çeviri Ed.) Merritt's Neurology. 12. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri.2012; ss:250-263.
 15. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005; 365 (9478): 2160–1.
 16. Sacco RL. Serebrovasküler hastalığın patogenezi, sınıflandırılması ve epidemiyolojisi. Baslo B, Gürses C (Çeviri Ed.). Merritt's Neurology. 11. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2008;ss:275-290.
 17. Pleis JR, Lethbridge-Cejku M. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2005. *Vital Health Stat* 10. 2006;(232):1–153.
 18. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of stroke: United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:469–474.
 19. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2008 Update A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-e146.
 20. Neurological disorders; a public health approach. In *Neurological disorders A Public Health Challenge*. WHO 2006, WHO Press Switzerland, chap. 3, pp 151-163.
 21. Türkiye hastalık yükü Çalışması 2004- (Ed) Ünivar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. Ankara 2006, RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Aydoğdu Ofset Matbaacılık, 2007, pp 24-41.

22. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzıssıhha Merkezi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması, (Hastalık Yüğü Final Raporu), Ankara 2004,pp:138-152
<http://www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/nbd/raporlar/hastalikyukuTR.pdf> Erişim: Haziran 2009.
23. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N ve ark (İzmir, Ege Ünü. Hastanesi). Türkiye’de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli strok çalışması. Türk BDH Derg 2000;6:31-35.
24. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. Cerebrovasc Dis. 1998 Sep-Oct;8(5):278-88.
25. Hallström B, Jönsson A-C, Nerbrand C, Norrving B, Lindgren A. Stroke incidence and survival in the beginning of the 21st century in southern Sweden comparisons with the late 20th century and projections into the future. Stroke 2008;39:10-15.
26. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: A review of available data. Eur J Neurol 2006;13:581–598.
27. Nortje J, Menon DK. Applied cerebrovasculer physiology. Anaesthesia & intensive care medicine 2004;5 (10) :325-331.
28. Can U. Klinik serebrovasküler fizyoloji. Emre M (Ed.). Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:685-687
29. Aaslid R, Lindegaard K.F, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation Dynamics in humans. Stroke 1989;20:45-52.
30. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra Stroke 1981; 12:723-725.
31. Martin RL, Lloyd HG, Cowan A. The early events of oxygen and glukoz deprivation. Setting the scene for neuronal death? Trends Neurosci 1994;17:251-7.
32. Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. Ann Neurol 1994;35 :17-21.

33. Chen M, Lu TJ, Chen XJ, Zhou Y, Chen Q, Feng XY, et al. Differential roles of NMDA receptor subtypes in ischemic neuronal cell death and ischemic tolerance. *Stroke* 2008;39:3042-8.
34. Yemişçi M, Gürsoy-Özdemir Y, Dalkara T. İnme patofizyolojisi. *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:687-692.
35. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past,present and future. *Neuropharmacology* 2008 ;55:363-89).
36. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C, Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
37. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, The TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*.1993;24:35-41.
38. Arsava M. İnme Sınıflandırması. Emre M (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:692-695.
39. Gan R, Sacco RL, Kargman DE, Roberts JK, Boden-Albala B, Gu Q. Testing the validity of the lacuner hypothesis: the Northern Manhattan stroke study experience. *Neurology*. 1997;48(5):1204-1211.
40. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Kitabevi Yayınları 2002;5:51-52.
41. Utku U, Çelik Y. İnmede etyolojik sınıflandırma ve risk faktörleri Ed:Sevin Balkan.Güneş Tıp Kitapevleri 2009; s:51-62.
42. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel Lj, Brass LM, Bushnell CD, et al.Primary Prevention of İschemic Stroke. *Stroke* 2006;37:1583-1633.
43. Furlan A, Higashida R, Wechsler, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial, Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003-11.
44. Özdemir AÖ. Endovascular Treatment Strategies in Acute Ischemic Stroke. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(2):45-53
45. Işıkay CT. Akut İnmeye Yaklaşım. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3(4):225-235.
46. Arsava EM, Topçuoğlu MA, Dalkara T. Akut iskemik inme tedavisi. Emre M (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:740-747.

47. Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Yeni antikoagulanlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases* 2013; 19(2): 35-45.
48. Muir KW, Lees KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995;26: 503-13.
49. Krespi Y, Bahar SZ. İskemik beyin damar hastalıklarında tanı ve tedavi yaklaşımları. Öge AE (Ed.). İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları-Nöroloji. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2004;ss:261-277.
50. Tutar E, Tokuç G, Öktem S. Hemostaz. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2000; 11: 946-949.
51. Collen D, Lijnen HR. Recent developments in thrombolytic therapy. *Fibrinolysis Proteolysis* 2000; 14: 66-72.
52. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MUST-I) Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1998; 346: 1509-1514.
53. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data. *AJNR* 2009; 30: 649-661.
54. Karaalp A. Trombolitik (Fibrinolitik) İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(26):35-41)
55. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774.
56. Kutluk K. (Trombolitik tedavi çalışma grubu adına). Akut iskemik inmede trombolitik tedavi. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2009 15:2; 35-39).
57. Türk.Nöroloji.Derneği [online].<http://www.noroloji.org.tr/html/file/TND%20kila%20vuz%202002-2007.pdf> [16.01.2014].
58. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275-282.
59. Ninds [online] National Institute of Neurological Disorders and Stroke <http://www.ninds.nih.gov/>[20.12.2013]

60. Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP* 2003;74:77-81.
61. Saatci I. İnmede görüntüleme. Emre M (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:725-740.
62. Scott JN, Buchan AM, Sevick RJ. Correlation of neurological dysfunction with CT findings in early acute stroke. *Can J Neurol Sci* 1999;26:182-189
63. Pexmana JHW, Barbera PA, Hilla MD, Sevicka RJ, Demchuka AM, Hudona ME, Hua WY, Buchana AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *AJNR* 2001 22: 1534-1542.
64. ASPECTS [online] Understanding Alberta Stroke program Early CT Score <http://www.aspectsinstroke.com/training-for-aspects/test/>[18.12.2013]
65. İskemik İnme ve Geçici İskemik Atağa Yaklaşım Rehberi 2008, The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee.
66. Jauch EC at al. Guidelines for early management of patients with acute ischemic stroke (AHA/ASA).*Stroke*. 2013;44(3):870-947.
67. Ferro JM, Melo TP, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto AN: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
68. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325:17-21.
69. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
70. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020).
71. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-427).

72. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, GarcíaBargo MD, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta JL: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
73. Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J: ["Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke]. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-483.
74. Teke Z, Kabay B, Özden A. İskemi-reperfüzyon hasarınının patofizyolojisi. *Pau Med J.* 2008;1:65-72.
75. Parvums DV: The pathology of ischemia-reperfusion. In: Grace PA, Mathie RT, eds. *Ischemia-Reperfusion Injury*. London, Blackwell Science, pp: 3-19, 1999.
76. Demirci İ, Delibaşı T, Kayaan İK, Demirci EBS. Akut iskemik serebrovasküler olayda reperfüzyon hasarı engellenebilir mi? Moleküler mekanizmalara yönelik yeni gelişmeler. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004;2 (3):53-56.
77. Wang X, Lo EH. Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia. *Mol Neurobiol.* 2003;28:229 –244.
78. Gasche Y, Copin JC, Sugawara T, Fujimura M, Chan PH. Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress-associated blood-brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:1393–1400.
79. Wang X, Tsuji K, Lee SR, Ning M, Furie KL, Buchan AM, Lo EH. Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35:2726–2730.
80. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial Hemorrhage Associated With Revascularization Therapies. *Stroke* 2007;38:431-440.
81. Von Kummer R. Brain Hemorrhage After Thrombolysis: Good or Bad? *Stroke* 2002;33:1446-1447.
82. Trouillas P, Von Kummer R. Classification and Pathogenesis of Cerebral Hemorrhages After Thrombolysis in Ischemic Stroke. *Stroke* 2006;37:556-561.
83. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, Wahlgren N, Ahmed N ; for the SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase:

- safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012;43:00-00.
84. Dzialowski I, Pexman JHW, Barber PA, Demchuk AM, Buchan AM, Hill MD and on behalf of the CASES Investigators. Asymptomatic Hemorrhage After Thrombolysis May Not Be Benign: Prognosis by Hemorrhage Type in the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study Registry. *Stroke* 2007;38:75-79.
 85. Larrue V, von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk Factors for Severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Secondary Analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001;32:438-441.
 86. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, Levine SR and the Multicenter rt-PA Stroke Survey Group. Markers of Increased Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy for Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice The Multicenter rt-PA Acute Stroke Survey. *Circulation* 2002;105:1679-1685.
 87. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34: 2847–2850.
 88. Wardlaw J, Berge E, Del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 2914–2915.
 89. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Disc* 2012;34(2):106-14.
 90. Fàbregas JM, Bravo Y, Cocho D, Martí-Vilalta J-L, Díaz-Manera J, Román LS, Puig M, Blanco M, Castellanos M, Millán M, Roquer J, Obach V, Maestre J. Frequency and Predictors of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patients with Ischemic Stroke Treated with Recombinant Tissue Plasminogen Activator outside Clinical Trials. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:85–90.
 91. Molina CA, Alvarez-Sabín J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, Romero F, Codina A. Thrombolysis-Related Hemorrhagic Infarction A Marker of Early Reperfusion, Reduced Infarct Size, and Improved Outcome in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke* 2002;33:1551-1556.

92. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, Searls D, Selim M. The HAT Score A simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008;71:1417–1423.
93. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, Mustanoja S, Kuzmanovic I, Sairanen T, Forss N, Cordier M, Lyrer P, Kaste M, Tatlisumak T. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score, *Ann Neurol*. 2012 May;71(5):634-41).
94. Mazya MV, Bovi P, Castillo J, Jatuzis D, Kobayashi A, Wahlgren N, Ahmed N. External Validation of the SEDAN Score for Prediction of Intracerebral Hemorrhage in Stroke Thrombolysis. *Stroke*. 2013;44:1595-1600.
95. Lyden PD. Haemorrhage risk after thrombolysis—the SEDAN score. *Nat. Rev. Neurol*. 8, 246–247.
96. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995 Oct 4;274(13):1017-25.
97. Kent DM, Hinchey J, Price LL, Levine SR, Selker HP. In acute ischemic stroke, are asymptomatic intracranial hemorrhages clinically innocuous? *Stroke*. 2004;35:1141–1146.
98. Jorgensen L, Torvik A. Ischaemic cerebrovascular diseases in an autopsy series, 2: prevalence, location, pathogenesis, and clinical course of cerebral infarcts. *J Neurol Sci*. 1969;9:285–320.
99. Pessin MS, Del Zoppo GJ, Estol CJ. Thrombolytic agents in the treatment of stroke. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13:271–289.
100. Arnould MC, Grandin CB, Peeters A, Cosnard G, Duprez TP. Comparison of CT and three MR sequences for detecting and categorizing early (48 hours) hemorrhagic transformation in hyperacute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:939–944.
101. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM, PROACT-II Investigators. Selection of acute ischemic stroke patients for intra-

- arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke*. 2003;34:1925–1931.
102. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, Hardy RJ, Grotta JC, Buchan AM. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:34–39.
103. Ahmed N, Da'valos A, Eriksson N, Ford GA, Glahn J, Hennerici M, et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol*. 2010;67:1123–1130.
104. Gisselsson L, Smith ML, Siesjo BK. Hyperglycemia and focal brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:288–97 (101) Hamann GF, del Zoppo GJ, von Kummer R. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction: possible mechanisms. *Thromb Haemos* 1999;82(suppl 1):92–4.
105. Hamann GF, del Zoppo GJ, von Kummer R. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction: possible mechanisms. *Thromb Haemost* 1999;82(suppl 1):92–4.
106. Derex L, Hermier M, Adeleine P, Pialat JB, Wiart M, Berthezène Y, Philippeau F, Honnorat J, Froment JC, Trouillas P, Nighoghossian N. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jan;76(1):70-5.
107. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke*. 1997;28: 2109–2118.)
108. McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2004 Aug;3(8):484-92.
109. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD. Thrombolysis for acute ischemic stroke patients aged 80 years and older: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006.
110. Berrouschot J, Rother J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue

- plasminogen activator in very old (80 years) stroke patients. *Stroke*. 2005;36:2421–2425.
111. Bowes MP, Zivin JA, Thomas GR, Thibodeaux H, Fagan SC. Acute hypertension but not thrombolysis increases the incidence and severity of hemorrhagic transformation following experimental stroke in rabbits. *Exp Neurol*. 1996;141:40–46.
112. Levy DE, Brott T, Haley EC, Marler J. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke*. 1994;25:291–297.

