

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ ALTEPLAZ
TEDAVİSİ KULLANIMI SONRASI GELİŞEN SEREBRAL
HEMORAJİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Uzmanlık Tezi

Dr. Öznur KIRBAŞOĞLU

TRABZON - 2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ ALTEPLAZ
TEDAVİSİ KULLANIMI SONRASI GELİŞEN SEREBRAL
HEMORAJİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Uzmanlık Tezi

Dr. Öznur KIRBAŞOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU

TRABZON - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici, her zaman yardımcı ve destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU'na,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Sibel VELİOĞLU, Prof. Dr. Cavit BOZ, Prof. Dr. Sibel GAZİOĞLU, Doç. Dr. Vildan ALTUNAYOĞLU ÇAKMAK'a ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum, deneyimlerinden faydalandığım Dr. Öğr. Üyesi Ramazan AKPINAR'a verdikleri emek ve destekleri için teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birçok şey paylaştığımız, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, nöroloji servis hemşireleri, sekreterleri ve teknisyenlerine teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, beni destekleyen canım aileme, değerli eşim Fevzi Kırbaşoğlu ve biricik kızım İnci Kırbaşoğlu'na sonsuz teşekkürler.

Dr.Öznur KIRBAŞOĞLU

ÖZET

Akut İskemik İnmede İntravenöz Alteplaz Tedavisi Kullanımı Sonrası Gelişen Serebral Hemoraji: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma

Amaç: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) olan alteplaz akut iskemik inmede etkin bir tedavi yöntemi olmasına rağmen alteplaz tedavisi sonrası yaygın olmayan fakat ciddi bir komplikasyon olan serebral hemoraji meydana gelebilmektedir. Bu çalışmanın amacı akut iskemik inme tanısı ile intravenöz (IV) alteplaz tedavisi verilen ve alteplaz tedavisi sonrası semptomatik serebral hemoraji başta olmak üzere serebral hemorajilerin gelişimini etkileyen faktörleri belirlemek, bu hastaların yönetilmelerine yönelik stratejiler geliştirilmesini sağlamak ve bu konuda yapılan diğer çalışmalara katkıda bulunmaktır.

Yöntem: Nisan 2007 ve Nisan 2022 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Farabi Hastanesi acil servisinde akut iskemik inme tanısı ile IV alteplaz tedavisi verilen 679 hasta retrospektif olarak incelenerek tedavi sonrası 48 saat içinde serebral hemoraji gelişen 111 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik, demografik, radyografik ve risk faktörleri incelendi. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) değerinde ≥ 4 puan artışa sebep olan serebral hemorajiler semptomatik serebral hemoraji olarak kabul edilerek, bu faktörlerin semptomatik serebral hemoraji ile ilişkisi değerlendirildi. Serebral hemoraji tiplerini belirlemek için Heidelberg kanama sınıflaması kullanıldı.

Bulgular: IV alteplaz verilen 679 hastanın 30'unda (%4,4) semptomatik, 81'inde (%11,9) asemptomatik olmak üzere toplamda 111(%16,3) hastada tedavi sonrası 48 saat içinde serebral hemoraji gelişti. Hastaların 25' inde (%23,6) olmak üzere en yüksek oranda konfluent peteşi içeren hemorajik infarkt (1b) geliştiği saptandı. Hastaların 6'sında (%5,4) fatal serebral hemoraji gözlemlendi. Yaş ≤ 80 ve >80 ; ≤ 60 , 61-70, 71-80 ve >80 şeklinde gruplandırıldığında bu yaş grupları arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,970, 0,991). Cinsiyetler arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,851). NIHSS değeri 0-4 arasında olan 3 (%18,8) hastada; 5-10 arasında olan 13 (%23,2) hastada; 11-15 arasında olan 11 (%50) hastada; 16-21 arasında olan 3 (%20) hastada semptomatik serebral hemoraji gelişmiş olup istatistiksel açıdan anlamlılık belirlenememiş olmakla birlikte NIHSS değeri 0-15 arasında NIHSS değeri arttıkça semptomatik serebral hemoraji oranının

arttığı, 16-21 arasında ise tekrar düştüğü saptandı. Semptom-enjeksiyon zamanı 90 dk olan 3 (%50) hastada; 91-180 dk olan 19 hastada (%35,2); 181-270 dk olan 7 (%14,9) hastada semptomatik serebral hemoraji gelişmiş olup istatistiksel açıdan anlamlılık belirlenememekle birlikte tedavi süresi geciktikçe semptomatik serebral hemoraji oranlarında azalma saptandı. Alteplaz tedavisi öncesi erken infarkt bulgusu olan 4 (%40) hastada, erken infarkt bulgusu olmayan 26 (%25,7) hastada semptomatik serebral hemoraji gelişmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmasa da, erken infarkt bulgusu olan hastalarda daha yüksek oranda semptomatik serebral hemoraji gelişti ($p=0,455$). Lökaryozis, önceden antiagregan/antikoagülan kullanımı, geçirilmiş iskemik inme, diyabet, hipertansiyon, atrial fibrilasyon (AF), iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 1,000, 0,799, 1,000, 0,726, 0,989, 0,361, 0,857, 1,000). Böbrek yetmezliği öyküsü olan 4 (%66,7) hastada, olmayan 26 (%24,8) hastada semptomatik serebral hemoraji gelişmiş olup, böbrek yetmezliği olan hastalarda semptomatik serebral gelişme oranı anlamlı yüksek saptandı ($p=0,045$). Sigara içen 2 (%22,2) hastada, içmeyen 3 (%37,5) hastada semptomatik serebral hemoraji gelişmiş olup, istatistiksel açıdan anlamlılık belirlenememekle birlikte sigara içenlerde daha düşük oranda semptomatik serebral hemoraji geliştiği gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızda, çoğu klinik, demografik, radyografik ve risk faktörleri ile akut iskemik inme hastalarında alteplaz tedavisi sonrası semptomatik serebral hemoraji gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak bu faktörlerin yapılan çalışmalarda semptomatik serebral hemorajiyi artırdığı gösterilmiştir. Bu faktörler önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilen posttrombolitik semptomatik serebral hemoraji gelişimini artırsa da alteplaz tedavisinin akut iskemik inmede etkinliği kanıtlanmıştır ve uygun akut iskemik inme hastalarında doku hasarının durdurulması ve yeniden perfüzyonun sağlanması için vakit kaybetmeden uygulanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Akut iskemik inme, Alteplaz tedavisi, Serebral hemoraji

SUMMARY

Cerebral Hemorrhage After Intravenous Alteplase Treatment in Acute Ischemic Stroke: A Single Center Retrospective Study

Aim: Although alteplase, a recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA), is an effective treatment for acute ischemic stroke, cerebral hemorrhage, an uncommon but serious complication, may occur after alteplase treatment. The aim of this study was to determine the factors affecting the development of cerebral hemorrhages, especially symptomatic cerebral hemorrhage, after intravenous (IV) alteplase treatment with a diagnosis of acute ischemic stroke, to develop strategies for the management of these patients and to contribute to other studies on this subject.

Method: Between April 2007 and April 2022, 679 patients who were diagnosed with acute ischemic stroke and given IV alteplase treatment in the emergency department of Karadeniz Technical University (KTU) Farabi Hospital were retrospectively analyzed and 111 patients who developed cerebral hemorrhage within 48 hours after the treatment were included in the study. The clinical, demographic, radiographic and risk factors of the patients included in the study were examined. Cerebral hemorrhages causing an increase of ≥ 4 points in the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) value were accepted as symptomatic cerebral hemorrhage, and the relationship of these factors with symptomatic cerebral hemorrhage was evaluated. Heidelberg classification of bleeding was used to identify cerebral hemorrhage types.

Results: Of 679 patients who received IV alteplase, cerebral hemorrhage developed within 48 hours after treatment in a total of 111 (%16,3) patients, 30 (%4,4) of whom were symptomatic and 81 (%11,9) of whom were asymptomatic. Hemorrhagic infarction with confluent petechiae (1b) developed in 25 patients (%23,6) with the highest rate. Fatal cerebral hemorrhage was observed in 6 patients (%5,4). When age was grouped as ≤ 80 and > 80 ; ≤ 60 , 61-70, 71-80 and > 80 , no significant difference was found between these age groups in terms of the development of symptomatic cerebral hemorrhage (p values 0,970, 0,991, respectively). No significant difference was found between genders in terms of the development of symptomatic cerebral hemorrhage (p= 0,851). Symptomatic cerebral hemorrhage developed in 3 (%18,8) patients with an NIHSS value between 0-4, 13 (%23,2) patients with an NIHSS value between 5-10, 11 (%50) patients with an NIHSS value between

11-15, and 3 (%20) patients with an NIHSS value between 16-21. Although statistical significance was not determined, it was found that the rate of symptomatic cerebral hemorrhage increased as the NIHSS value increased between 0-15 and decreased again between 16-21. Symptomatic cerebral hemorrhage developed in 3 (%50) patients with a symptom-injection time of 90 min, 19 (%35,2) patients with a symptom-injection time of 91-180 min, and 7 (%14,9) patients with a symptom-injection time of 181-270 min. Symptomatic cerebral hemorrhage developed in 4 (%40) patients with signs of early infarction and 26 (%25,7) patients without signs of early infarction before alteplase treatment. Although there was no statistically significant difference, symptomatic cerebral hemorrhage developed at a higher rate in patients with signs of early infarction ($p=0,455$). There was no significant difference in the development of symptomatic cerebral hemorrhage between patients with and without a history of leukaryosis, prior antiaggregant/anticoagulant use, previous ischemic stroke, diabetes, hypertension, atrial fibrillation (AF), ischemic heart disease and heart failure (p values 1,000, 0,799, 1,000, 0,726, 0,989, 0,361, 0,857, 1,000, respectively). Symptomatic cerebral hemorrhage developed in 4 (%66,7) patients with a history of renal failure and in 26 (%24,8) patients without renal failure, and the rate of symptomatic cerebral hemorrhage was found to be significantly higher in patients with renal failure ($p=0,045$). Symptomatic cerebral hemorrhage developed in 2 (%22,2) smokers and 3 (%37,5) non-smokers. Although statistical significance could not be determined, it was observed that symptomatic cerebral hemorrhage developed at a lower rate in smokers.

Conclusion: In our study, no significant association was found between most clinical, demographic, radiographic and risk factors and the development of symptomatic cerebral hemorrhage after alteplase treatment in acute ischemic stroke patients. However, these factors have been shown to increase symptomatic cerebral hemorrhage in studies. Although these factors increase the development of postthrombolytic symptomatic cerebral hemorrhage, which can be an important cause of morbidity and mortality, alteplase treatment has been proven to be effective in acute ischemic stroke and should be administered promptly to stop tissue damage and reperfusion in appropriate acute ischemic stroke patients.

Keywords: Acute ischemic stroke, Alteplase treatment, Cerebral hemorrhage

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnme ile İlgili Genel Bilgiler	3
2.1.1. İnme Tanımı	3
2.1.2. İnme Epidemiyolojisi	3
2.1.3. İnme Sınıflaması	4
2.1.4. İnme Risk Faktörleri	7
2.1.5. İskemik İnme Patofizyolojisi:	16
2.2. Akut İskemik İnme Hastasına Yaklaşım	17
2.2.1. Öykü ve Nörolojik Muayene:.....	18
2.2.2. Laboratuvar Testleri:	20
2.2.3. Görüntüleme Yöntemleri:	20
2.3. Akut İskemik İnmede Tedavi.....	23
2.3.1. İntravenöz Trombolitik Tedavi	23
2.3.1.1. Trombolitik Ajanlarla İlgili Genel Bilgiler	24
2.3.1.2. Alteplaz	25
2.3.1.3. Tenekteplaz	30
2.3.2. Girişimsel Tedavi	31
2.3.2.1. İntraarteriyel Trombolitik Tedavi	31
2.3.2.2. İntraarteriyel Mekanik Trombektomi.....	32
2.3.2.3 Akut İntraarteriyel Anjiyoplasti ve Stent Takılması	33
2.3.2.4 Revaskülarizasyonun Değerlendirilmesi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35

4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR.....	61
7. KAYNAKLAR	66
EKLER.....	80



KISALTMALAR DİZİNİ

AF	Atrial Fibrilasyon
APO	Apolipoprotein
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
ATP	Adenozin Trifosfat
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time
ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
APSAC	Anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator Complex
ASPECTS	Alberta Stroke Programme Early CT Score
BBT	Beyin Bilgisayarlı Tomografi
BMI	Body Mass Index
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CRP	C- Reaktif Protein
CMV	Citomegalovirus
DALY	Disability Adjusted Life Years
DM	Diyabetes Mellitus
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EEG	Elektroensefalogram
EKG	Elektrokardiyogram
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GİA	Geçici İskemik Atak
GWTG-S	Get With The Guidelines Stroke
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
Hi	Hemorajik İnfarkt
ICA	Internal Carotid Artery
INR	International Normalized Ratio
IV	İntravenöz

IMS	Interventional Management of Stroke
IST-3	International Stroke Trial-3
JNC-8	Joint National Committee-8
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
LACI	Laküner Serebral İnfarkt
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp (a)	Lipoprotein (a)
Lp-PLA2	Lipoproteinle ilişkili Fosfolipaz A2
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MI	Miyokard İnfarktüsü
MTHFR	Metilentetrahidrofolat Redüktaz
mRS	Modifiye Rankin Skalası
MCA	Middle Cerebral Artery
NINDS	National Institutes of Neurological Disorders and Stroke
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OCSP	Oxfordshire Community Stroke Project
OKS	Oral Kontraseptif
PACI	Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktı
POCI	Posterior Sirkülasyon İnfarktı
PH	Parankimal Hematom
PT	Protrombin Time
PROACT II	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
rt-PA	Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
SKA	Serebral Kan Akımı
SVR	Serebral Vasküler Rezistans
SPB	Serebral Perfüzyon Basıncı
STEMI	ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
SITS-MOST	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study
TACI	Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TICI	Trombolysis In Cerebral Infarction

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. İskemik inmede TOAST sınıflandırması (Adams', et al' dan, 15).....	5
Tablo 2. TOAST sınıflandırmasına göre yüksek ve orta riskli kardiyemboli kaynakları (Adams', et al' dan, 15).....	6
Tablo 3. İskemik inmeye neden olan diğer nedenler (Arsava' dan,17)	7
Tablo 4. İskemik inme risk faktörleri (Goldstein, et al' dan, 21).....	8
Tablo 5. CHA2DS2-VASc skoru (Kirchhof, et al' dan, 44).....	11
Tablo 6. Acil serviste değerlendirilen inme hastaları için belirlenen süre hedefleri (Jauch, et al' dan, 89)	18
Tablo 7. NIHSS (Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu Üyeleri'nden, 91)	19
Tablo 8. rt-PA endikasyonları ve kontrendikasyonları (Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu Üyeleri'nden, 106).....	26
Tablo 9. Modifiye Rankin skalası (mRS) (Sulter, et al' dan, 123)	31
Tablo 10. Serebral revaskülarizasyon değerlendirme skalası (TICI) (Gerber, et al' dan, 137).....	34
Tablo 11. Heidelberg kanama sınıflaması (von Kummer, et al' dan,138).....	36
Tablo 12. Hastaların demografik özellikleri	38
Tablo 13. Alteplaz tedavisi öncesi döneme ait klinik ve radyografik veriler	39
Tablo 14. Alteplaz tedavi uygulama süreleri ve serebral hemoraji gelişim zamanı ..	40
Tablo 15. Eski radyografik bulgular	40
Tablo 16. Alteplaz tedavisi sonrası gelişen serebral hemoraji tipleri	41
Tablo 17. Kanama ve ölümlere ait veriler.....	42
Tablo 18. Ölüm günü verileri.....	42
Tablo 19. Semptomatik serebral hemoraji ve ölüm ilişkisi.....	43
Tablo 20. Yaş grupları ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi-1	43
Tablo 21. Yaş grupları ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi-2	43
Tablo 22. Cinsiyet ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi.....	44
Tablo 23. NIHSS grupları ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi.....	45
Tablo 24. Semptom- enjeksiyon zamanı ve semptomatik serebral hemoraji ilişkisi ..	46
Tablo 25. BBT'de erken hipodansite varlığı ve semptomatik serebral hemoraji ilişkisi	46
Tablo 26. Eski radyografik bulgular ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi	47

Tablo 27. Önceden anitagregan/ antikoagölan kullanımı ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi.....	47
Tablo 28. Geçirilmiş iskemik inme ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi.....	48
Tablo 29. Sigara kullanımı ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi.....	48
Tablo 30. Diyabetes mellitus ve semptomatik serebral hemoraji ilişkisi.....	48
Tablo 31. Hipertansiyon ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi.....	49
Tablo 32. Atrial fibrilasyon ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi.....	49
Tablo 33. İskemik kalp hastalığı ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi.....	50
Tablo 34. Kalp yetmezliği ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi.....	50
Tablo 35. Böbrek yetmezliği ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi.....	50
Tablo 36. Semptomatik serebral hemorajide koagölapatiyi tersine çeviren ajanlarla tedavi.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ASPECT skorlamasında tanımlanan bölgeler (Barber, et al' dan, 95)	22
Şekil 2. Çalışma grubuna atanan ve dahil edilen hasta sayısı	37
Şekil 3. Semptomatik serebral hemoraji hastalarında yaş dağılımı	44
Şekil 4. Semptomatik serebral hemoraji hastalarında NIHSS değeri dağılımı	45



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalık, herhangi bir vasküler neden sonucu santral sinir sisteminin ani gelişen fokal hasarı olarak tanımlanmaktadır (1). İskemik inme, intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemoraji olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm inmeler arasında %88 oranında olmak üzere en sık iskemik inme görülmektedir (2).

İnme dünyada ve ülkemizde ikinci sırada ölüm sebebi olup aynı zamanda önemli morbidite ve sakatlık sebebidir. Ayrıca, hastaların yaşam kalitesini etkilemenin yanında aileleri ve sağlık kurumlarını da etkileyerek toplumsal ve sosyoekonomik sorunlara yol açmaktadır (3,4). Bu nedenle inme acil bir durum olup, beyindeki hasarın derecesini azaltmak ve yeniden perfüzyonun sağlanması için uygun akut iskemik inmeli hastalarda rekanalizasyonunu sağlamak üzere IV trombolitik tedavi uygulanabilmektedir. İlk olarak 1995 yılında NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) çalışmasıyla akut iskemik inmeli hastalarda semptomların başlangıcından sonraki 3 saat içerisinde intravenöz trombolitik ajan olan rt-PA verildiğinde klinik sonuçları (günlük yaşam aktivitelerini yerine getirme becerisi, sakatlık derecesi, global fonksiyonel değerlendirme, nörolojik defisit) iyileştirdiği gösterilmiş olup, 2008 yılında ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study) çalışmasıyla bu süre 4,5 saate çıkarılmıştır (5,6). Çalışmalar her ne kadar akut iskemik inmeli hastalarda IV rt-PA tedavisinin ilk 4,5 saat etkili olabileceğini gösterse de en üst düzeyde yararlılık sağlamak için en erken dönemde tedaviye başlanmalıdır.

rt-PA olan alteplaz inaktif endojen plazminojeni plazmine dönüştürerek, plazmin aracılığı ile tıkalı damardaki fibrini yıkım ürünlerine ayırarak pıhtı lizisi sağlamaktadır (7).

Alteplaz, akut iskemik inme tedavisinde kullanılmak üzere 1996 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olup ülkemizde ise 2006 yılında ruhsat alınıp uygulanmaya başlanmıştır.

Akut iskemik inmede IV alteplaz tedavisi, etkin bir tedavi yöntemi olmakla birlikte korkulan komplikasyonu serebral hemorajidir. Alteplaz tedavisi sonrası serebral hemoraji gelişme riski infüzyondan sonraki 7 güne kadar olabilse de çoğunlukla infüzyondan sonraki 36 saat içerisinde olur. Alteplaz tedavisi sonrası gelişen serebral hemorajilerin büyük kısmı asemptomatik olmakla birlikte semptomatik hemoraji riski %2-7 oranında değişmektedir. Semptomatik serebral

hemorajiler yaygın görülmesi de meydana geldiğinde sakatlık bırakabilmekte ve mortal olabilmektedir (7).

Bu çalışmanın amacı, KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi acil servisine, şikayetlerinin ilk 4,5 saatinde akut inme kliniği ile başvuran, iskemik inme tanısı konularak alteplaz tedavisi verilen ve alteplaz tedavisi sonrası serebral hemoraji gelişen hastaların demografik, klinik, risk faktörleri ve radyografik verilerini değerlendirmek, semptomatik serebral hemoraji başta olmak üzere trombolitik tedavi sonrası serebral hemoraji gelişimini etkileyen faktörleri belirlemek, bu hastaların yönetilmelerine yönelik stratejiler geliştirilmesini sağlamak ve bu konuda yapılan diğer çalışmalara katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme ile İlgili Genel Bilgiler

2.1.1. İnme Tanımı

Serebrovasküler hastalıklar, beynin bir bölgesinin, iskemi ya da hemorajiye bağlı geçici veya kalıcı olarak hasarlandığı aynı zamanda beyni besleyen damarları etkileyen tüm hastalıkları kapsamaktadır. Serebrovasküler hastalıklar klinik olarak asemptomatik serebrovasküler hastalıklar, fokal beyin disfonksiyonu ile giden serebrovasküler hastalıklar, hipertansif ensefalopati ve vasküler demans olarak sınıflandırılmaktadır. Fokal beyin disfonksiyonu ile giden serebrovasküler hastalıklar ise inme ve geçici iskemik ataktan oluşmaktadır (8).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre inme, 24 saatten uzun süren, ölüme yol açabilen, iskemik veya hemorajik vasküler bir nedenden kaynaklanan, ani gelişen fokal nörolojik disfonksiyondur (1).

İnme tanımı oldukça geniş olup, santral sinir sistemi enfarktüsü, iskemik inme, intraserebral hemoraji, subaraknoid hemoraji, serebral venöz trombozun neden olduğu inme gibi tanımlamaları içermektedir (1).

İskemik inme, beyin, omurilik veya retina enfarktüsünün neden olduğu bir nörolojik disfonksiyondur. İskemik inme diyebilmek için 24 saatten uzun süren klinik semptomlar ve tanımlanmış bir vasküler dağılım alanında patoloji/görüntüleme tetkikleri ile enfarktüsün varlığının gösterilmesi gerekmektedir. Bu kanıtların gösterilemediği akut nörolojik disfonksiyon tablosu geçici iskemik atak olarak tanımlanmaktadır (1).

2.1.2. İnme Epidemiyolojisi

İnme, dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni ve üçüncü önde gelen sakatlık nedenidir (9,10). İnmelerin %88'i iskemik inme, %12'si hemorajik inme (intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemoraji) olup iskemik inme daha sık görülmesine rağmen hemorajik inme daha mortal ve disability-adjusted life-years (DALY) sebebidir (2,9).

İnme dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. 2017 yılında yapılan Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması'nda inme insidansı 177/100.000, prevalansı 254/100.000 olarak belirlenmiştir. Başka bir deyişle yılda 132.000 yeni inme vakası, 191.000 yeni inme ve yaşamaya devam etmekte olan eski inme vakaları toplamı görülmektedir (3).

1990 yılından 2019 yılına kadar olan verilerin analiz edildiği Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda inme insidansı 12,2 milyon, prevalansı 101 milyon, inme nedeniyle DALY 143 milyon, inme nedeniyle ölüm 6,55 milyon olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre, inme insidansında %70, prevalansında %85, inmeye bağlı ölümlerde %43, inme nedenli DALY' de %32 artış saptanmıştır (10).

Yaşın artması ile birlikte inme insidansı artmaktadır. Ancak, gelir düzeyi düşük olan ve gelişmemiş ülkelerde inme yükü artışı genç nüfusa doğru kaymaktadır (9,11). 1990 yılından 2013 yılına kadar olan verilerin analiz edilerek yapıldığı Küresel Hastalık Yüğü çalışmasında yaş grubu belirtilmeksizin global iskemik inme prevalansı 299.1/100.000, hemorajik inme prevalansı 116,6 /100.000 olarak belirlenmiş olup, 20-64 yaş grubunda ise iskemik inme prevalansı 176/100.000, hemorajik inme prevalansı 90.3/100.000, şeklinde belirlenmiştir (11,12).

Dünya Sağlık Örgütü, 1990 ile 2006 yılları arasındaki verilerin analizi sonucunda, kadınlarda inmeye bağlı ölümlerin daha fazla olduğunu ve bu ölümlerinin %60'nın 75 yaş üstü kişilerde görüldüğünü bildirmiştir (9,13).

2.1.3. İnme Sınıflaması

İnme, iskemik inme, intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemoraji olarak üç gruba ayrılmıştır. Tüm inmelerin %88'ini iskemik inme, %10'unu intraserebral hemoraji, %2'sini subaraknoid hemoraji oluşturmaktadır (2).

Serebral infarkt için, 1991 yılında Bamford ve arkadaşları tarafından klinik bulgulara göre oluşturulan Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) sınıflaması yapılmış olup, bu sınıflamada etyolojiye yer verilmemiştir. Bu sınıflamaya göre, serebral infarktlar; laküner serebral infarkt (LACI), total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), posterior sirkülasyon infarktı (POCI) şeklinde dört gruba ayrılmıştır (14).

Laküner Serebral İnfarkt (LACI): Pür motor ve duyuşal inme, ataksik hemiparezi, sensorimotor inme gibi klinik tablolar içermektedir.

Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı (TACI): Motor ve/veya duyuşal defisit, homonim hemianopsi, yüksek kortikal bulguların (disfazi, diskalkuli, vizyospasyal bozukluk, ihmal gibi) kombinasyonundan oluşmaktadır.

Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktı (PACI): TACI sendromunu oluşturan üç bileşenden ikisinin varlığı veya izole kortikal disfonksiyon bulgusunun

varlığı veya LACI' dan daha sınırlı, motor ve duyuşsal bulguların bir vücut parçasında sınırlı kalması ile karakterizedir.

Posterior Sirkülasyon İnfarktı (POCI): Hemianopsi, serebellar ve beyin sapı bulgularının varlığı ile karakterizedir.

İskemik inme için günümüzde kullanılan ve etyolojiye de yer verilen sınıflama, 1993 yılında yapılan Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) çalışmasında oluşturulan sınıflamadır (Tablo 1) (15).

Tablo 1. İskemik inmede TOAST sınıflandırması (Adams', et al'dan, 15)

1.Büyük arter ateroskleroðu (emboli/trombüs)
2.Kardiyoembolizm,
3.Küçük damar oklüzyonu (laküner infarkt),
4.Diğer nedenlere bağı iskemik inme,
5.Nedeni belirlenemeyen iskemik inme
a. Belirlenmiş iki veya daha fazla neden
b. İnceleme yapılmamış olma durumu
c. Yetersiz değerlendirme

Büyük Arter Ateroskleroðu: İskemik inme hastalarının %15-40'ından sorumludur. Vasküler görüntülemelerde iskemi bölgesini besleyen majör intrakranial veya ekstrakranial beyin arterlerinde ateroskleroza bağı %50'den fazla darlık veya stenoz olması durumunda iskemik inme etyolojisi muhtemelen büyük arter ateroskleroza bağıdır. Bunun yanında destekleyici bulgu olarak hastada kortikal, beyin sapı veya serebellar disfonksiyon bulguları olmalı, laküner sendrom bulguları olmamalı, radyolojik görüntülemelerde kortikal, serebellar, beyin sapı veya subkortikal infarkt boyutu >1,5 cm olmalı, etyolojide kardiyak emboli düşündürecek bulgular olmamalı ve diğer etyolojik tetkiklerde anormallik olmamalıdır (2,15-17).

Kardiyoembolizm: İskemik inme hastalarının %20-35'ini oluşturmaktadır. Beyin Bilgisayarlı Tomografi (BBT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme'de (MRG) birden fazla arter sulama alanında inme bulgusu olması veya bu alanlara işaret eden geçici iskemik atak (GİA) kliniğinin olması kardiyoembolik inme tanısını desteklemektedir. Kardiyoembolik inmenin tanısı için en az bir kardiyak kaynak tanımlanmalı ve diğer iskemik inmeye sebep olabilecek etyolojik nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Kardiyak emboli kaynakları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (Tablo 2) (2,15,16).

Orta riskli kardiyak emboli kaynağı olan ve diğer etyolojik nedenler dışlanan inme olası bir kardiyembolik inme olarak sınıflandırılır (15,16). Yüksek riskli olan kardiyemboli kaynakları geniş infarktlara sebep olabildiğinden en kötü prognoza sahip iskemik inme tipidir (17).

Tablo 2. TOAST sınıflandırmasına göre yüksek ve orta riskli kardiyemboli kaynakları (Adams', et al' dan, 15)

Yüksek riskli kaynaklar	Orta riskli kaynaklar
Mekanik protez kapak	Mitral kapak prolapsusu
AF (idiopatik olmayan)	Mitral annular kalsifikasyonu,
AF' nin eşlik ettiği mitral stenoz	AF' nin eşlik etmediği mitral
stenoz	
Sol atriyal apendiks trombüsü	Sol atriyal türbülans (duman)
Hasta sinüs Sendromu	Atriyal septal anevrizma
Yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü (MI)	Patent foramen ovale
(<4 hafta)	Atriyal flutter
Sol ventrikül trombüsü	İdipatik AF
Dilate kardiyomiopati	Biyoprotetik kalp kapağı
Akinetik sol ventrikül segmenti	Nonbakteriyel trombotik
endokardit	
Atriyal miksoma	Konjestif kalp yetmezliği
Enfektif endokardit	Hipokinetik sol ventrikül
segmenti	
	>4 hafta- <6 ay arasında
geçirilmiş MI	

Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner İnfarkt): Laküner infarkt olarak da adlandırılan bu grup iskemik inme hastalarının %15-30'undan sorumlu olup, BBT veya MRG' da, subkortikal hemisferik veya beyin sapı bölgelerinde çapı <1,5 cm olan lezyonlar şeklindedir. Tanı için radyolojik bulguların yanı sıra klinik olarak laküner sendromlardan birisi olmalı ve serebral kortikal disfonksiyon bulgusu olmamalı, kardiyemboli kaynağı olmamalı, ipsilateral arterde > %50 darlık olmamalıdır. Genellikle diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon hastalarında görülmektedir. Tekrarlama riski en düşük olan ve en iyi prognoza sahip iskemik inme tipidir (2,15-17).

Diğer Nedenlere Bağlı İskemik İnme: Kardiyembolizm ve büyük arter aterosklerozu dışında çok sayıda hastalık iskemik inme nedeni olup, temel olarak bu grupta nonaterosklerotik vaskülopati yapan hastalıklar, hiperkoagülasyon durumları

ve hematolojik hastalıklar yer almaktadır (Tablo 3). Bu grup iskemik inme hastalarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (16,17).

Tablo 3. İskemik inmeye neden olan diğer nedenler (Arsava' dan,17)

Antifosfolipid antikor sendromu
Arteriyel diseksiyon
Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)
Damar duvarı hastalıkları (dolikoektazi, anevrizma gibi)
Dissemine intravasküler koagülasyon
Fabry hastalığı
Fibromusküler displazi
Heparin ilişkili trombositopeni
Hiperviskozite sendromları
Hipoperfüzyon sendromları
İlaç kullanımı ilişkili inmeler
Menenjit, damar duvarı enfeksiyonları
Migren ilişkili inme
Mitokondrial hastalıklar
Moyamoya hastalığı
Orak hücreli anemi
Primer veya 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

Nedeni Belirlenemeyen İskemik İnme: İskemik inme hastalarının %15-40'ında herhangi bir neden belirlenemeyip, birden fazla etyolojinin aynı anda bulunması, yetersiz tetkik ve tüm araştırmalara rağmen etyoloji bulunamaması gibi durumlara bağlıdır (15-17).

2.1.4. İnme Risk Faktörleri

Son yıllarda, yaşam tarzı değişikliği, vasküler risk faktörlerinin erken teşhisi ve tedavisi sebebiyle serebrovasküler hastalığa bağlı ölüm oranı azalmış olsa da inme dünya çapında ciddi bir ölüm ve sakatlık sebebidir. İnmede en önemli tedavi yöntemi birincil korunmadır (18).

Çok merkezli, vaka kontrol çalışması olan INTERSTROKE I-II çalışmalarıyla, 10 değiştirilebilir risk faktörünün dünya çapında inme riskinin %90'ı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda hipertansiyon, DM, fiziksel aktivite, Apolipoprotein (Apo) B/A1 oranı, diyet, bel- kalça oranı, sigara, alkol, kardiyak sebepler ve

psikososyal faktörlerden oluşan 10 risk faktörünün iskemik inme ile ilişkili olduğu; hipertansiyon, fiziksel aktivite, diyet, bel-kalça oranı, alkol, kardiyak sebepler ve psikososyal faktörlerden oluşan risk faktörlerinin ise intraserebral hemoraji ile de ilişkili olduğu belirlenmiştir (19,20).

İnme risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak 2 gruptan oluşmaktadır. Değiştirilebilir risk faktörleri ise; tedavi edildiği takdirde inme riskinde azalma olduğunu gösteren iyi dökümente edilmiş risk faktörleri ve daha az nedensellik gösteren iyi dökümente edilmemiş risk faktörleri olarak 2 grupta incelenmektedir (Tablo 4) (21).

Tablo 4. İskemik inme risk faktörleri (Goldstein, et al' dan, 21)

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Yaş	İyi dökümente edilmiş risk faktörleri
Cinsiyet	Kardiyovasküler hastalık
İrk	Hipertansiyon
Aile öyküsü	Sigara
	DM
	Asemptomatik karotid stenozu
	Non-valvüler AF
	Orak hücreli anemi
	Dislipidemi
	Obezite
	Fiziksel inaktivite
	Postmenopozal hormon tedavisi
	İyi dökümente edilmemiş risk faktörleri
	Metabolik sendrom
	Alkol kullanımı
	Madde/ ilaç bağımlılığı
	Hiperhomosisteinemi
	Hiperkoagülasyon
	Oral kontraseptif kullanımı
	İnflamasyon
	Enfeksiyon
	Yüksek Lipoprotein (a) [Lp (a)]-
	Lipoproteinle ilişkili Fosfolipaz A2 (Lp-PLA2)
	Migren
	Uykuda solunum bozuklukları

Değiştirilemeyen risk faktörleri:

Yaş: Yaş ilerledikçe vasküler risk faktörlerinin artmasıyla birlikte inme riski artar. 55 yaşından sonra her 10 yılda bir inme riski iki katına çıkar (22).

Cinsiyet: İnme yaşa bağlı değişebilmekle birlikte genel olarak erkeklerde daha fazla görülmektedir. 35-44 yaş arasında gebelik ve oral kontraseptif (OKS) kullanımına bağlı, >85 yaşta ise erkeklerin daha kısa ömürlü olmasına bağlı bu yaş gruplarında kadınlarda inme insidansı daha yüksektir (21).

İrk: Hispaniklerde ve siyah ırkta iskemik inme insidansı beyaz ırka göre daha yüksektir. Bu durumun, hipertansiyon, DM, hiperkolesterolemi, sigara gibi vasküler risk faktörlerinin siyah ırk ve hispaniklerde daha yaygın olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (23,24).

Aile öyküsü/Genetik: Ailede inme, GİA öyküsünün varlığı inme riskini artırmaktadır (25). İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde, dizigot ikizlere göre inme riskinin 5 kat arttığı gösterilmiş olup, bu çalışmalar genetik faktörlerin, inme etyolojisinde önemli etken olduğunu düşündürmektedir (26). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, tespit edilen inme ile ilişkili gen ve mutasyon sayıları artmakla birlikte, inme riski ile ilişkili en az 35 bağımsız lokus belirlenmiştir. Bu lokusların keşfi ilaç hedefleri ve yeni tedaviler geliştirilmesinde önemli rol oynayacaktır (27).

Değiştirilebilir, iyi dökümente edilmiş risk faktörleri:

Kardiyovasküler hastalık: Çok sayıda kardiyovasküler hastalık inme riski ile ilişkilidir. Koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, sol ventrikül trombüsü, AF, patent foramen ovale (PFO) ve atrial septal anevrizma gibi konjenital kalp hastalıkları inme riski ile ilişkilidir (23). Loh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MI sonrası beş yıllık inme riskinin %8,1 olduğu, ejeksiyon fraksiyonundaki her %5'lik düşüşle birlikte inme riskinin %18 arttığı ve ejeksiyon fraksiyonu ≤ 28 olan hastaların inme riskinin, >28 olan hastalarla karşılaştırıldığında, yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (28).

Hipertansiyon: Hipertansiyon dünya çapında serebrovasküler olayların %54'ü ile ilişkili olan, en yaygın görülen değiştirilebilir inme risk faktörüdür. Hem hemorajik hem de iskemik inme için risk faktörüdür. Kan basıncındaki her artış ile birlikte inme riski ve inmeden ölüm riski artmaktadır. Yapılan çalışmalarda sistolik kan basıncındaki her 20 mm Hg artış ile inmeden ölüm riskinin 2 katına çıktığı gösterilmiştir. Joint National Committee-8 (JNC-8) klavuzuna göre inme riskini önlemek için hedef kan basıncı değerleri >60 yaş kişilerde <150/90 mm Hg, <60 yaş kişilerde <140/90 mm Hg şeklinde olmalıdır (23, 29-31)

Sigara: Sigara inme için önemli bir risk faktörüdür ve sigara inme riskini en az iki kat artırmaktadır (32). Sigara dumanına maruz kalmak da inme riskini artırmaktadır (33). Sigara bırakıldıktan sonra inme riski ilk 5 yıl yüksek olarak devam eder ancak 5 yıldan sonra hiç sigara kullanmayanlarla aynı seviyeye gelir (34,35).

Diyabetes mellitus: Glukoz metabolizma bozukluklarından olan DM ve prediyabet inme için majör risk faktörlerindendir. DM hem iskemik hem de hemorajik inme için bağımsız risk faktörüdür (36). İnme hastalarının %28'inde prediyabet, %25-45'inde DM mevcuttur (30). DM, inme riskini en az 2 kat artırmaktadır (32). Yaşlı hastalarda rekürren inme riskini de %60 oranında artırmaktadır (30). Diyabeti olan inme hastalarında inme sonrası sonuçlar ve mortalite oranları yüksek olup, hastaların %20'si inme sebebiyle ölmektedir (32,36). Bu nedenle inme ve GİA hastalarında açlık kan şekeri, hemoglobınA1c ve oral glukoz tolerans testi ile tarama yapılması önerilmektedir (30). DM, ateroskleroza yatkınlık oluşturur, aynı zamanda bu kişilerde hipertansiyon ve kan lipid profil bozukluğu prevalansında da artış mevcuttur. Bu faktörlerin kontrol edilmesi ilk inmenin yanı sıra inmenin tekrarlamasını da önlemektedir. Son yıllarda inme yükünü azaltmada ilerleme sağlansa da DM varlığı bu durumu tersine çevirebilecek bir tehdit unsuru olup, bu tehdidi ortadan kaldırmak için diyabetli bireylerin glukoz kontrolü sağlayacak tedavilerinin hızlı şekilde uygulanması ve gerekli yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması gerekmektedir (32, 36).

Asemptomatik karotid stenoza: İnternal karotid arterin (ICA) ekstrakranial parçası ve bulbus kısmındaki aterosklerotik stenoz inme riskini artırmaktadır (32). 65 yaş ve üstü kişilerin %5-10'unda >%50, %1'inde >%80 asemptomatik karotis darlığı bulunmaktadır (23). Mackey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada $\geq$ %80 karotis stenoza olan asemptomatik kişilerde yıllık inme oranı %4,2, <%80 stenoza olanlarda ise %1,4 olarak bulunmuştur (37). Abbott ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise >%50 karotid darlığı olan asemptomatik kişilerde yıllık ipsilateral inme riski %2,0- 3,3 olarak bulunmuştur (38). Tedaviye yönelik yapılan çalışmalarda, karotis stenozlu hastalarda profilaktik karotid endarterektomi, yalnızca medikal tedavi edilen hasta grubu ile karşılaştırıldığında endarterektomi grubunda medikal tedavi grubuna kıyasla inme riskinde %53 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (32).

Nonvalvüler atrial fibrilasyon: AF, inme riskini 5 kat, mortaliteyi 2 kat artıran, inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Valvüler olmayan AF kardiyoembolik inmenin en sık sebebidir. 80 yaş ve üzerindeki inmelerin %30'u AF kaynaklıdır. AF

kaynaklı inmelerin rekürrens oranı ve sebep olduğu fonksiyonel defisitinin şiddeti yüksektir. AF inme için önemli bir risk faktörü olup, kaynağı belli olmayan inme hastalarında AF'yi saptamak için uzun süreli izlem gerekebilmektedir. AF'de 1 yıllık iskemik inme riskini tahmin etmek için en sık kullanılan risk skoru, CHA₂DS₂-VASc skorudur (Tablo 5). CHA₂DS₂-VASc skoru 0-9 puan arasında puanlanıp, inme riski, 0 puan olan bireylerde %0,2, 9 puan olan bireylerde ise %14,4'tür (39- 44).

Tablo 5. CHA₂DS₂-VASc skoru (Kirchhof, et al' dan, 44)

Risk faktörü	Puan
Konjestif kalp yetmezliği	1
Hipertansiyon	1
Yaş >75	2
Diyabetes mellitus	1
Geçirilmiş inme, GİA veya tromboembolizm	2
Vasküler hastalık	1
(Geçirilmiş MI, periferik arter hastalığı veya aort plağı)	
Yaş 65-74	1
Kadın cinsiyet	1

Orak hücreli anemi: Otozomal resesif olarak kalıtılan bu hastalık, hemoglobin beta zincirinde değişikliklerle giden ve buna bağlı eritrositlerin damar duvarına yapışması ve oksijen taşıma kapasitesinde azalma ile karakterize olan, inme açısından risk oluşturan bir hastalıktır (23). 4000'den fazla hasta ile yapılan kohort çalışmasında orak hücreli anemi hastalarında inme prevalansı %3,75 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada 20 yaşa gelindiğinde inme geçirme riskinin %11 olduğu saptanmıştır (45,46). Orak hücreli anemi hastalarında sık kan transfüzyonu ile inme riskinin %90'dan fazla azalabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (47).

Dislipidemi: Artmış total kolesterol ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) iskemik inme riskini artırmaktadır. Bu duruma karşılık artmış total kolesterol düzeyi ile hemorajik inme arasında ters ilişki mevcut olup, azalmış total kolesterol, hemorajik inme riskini artırır (48-50). Bir çalışmada total kolesterol düzeyindeki her 1 mmol/L (38,7 mg/dL) artışın, iskemik inme riskini %25 artırdığı, hemorajik inmeye bağlı ölüm riskini %20 azalttığı saptanmıştır (51).

Obezite: Obezite, yağ dokusundaki inflamatuvar hücrelerin, hiperglisemi ve insülin direncine yol açmasıyla birlikte ateroskleroza eğilim yaratarak iskemik inmeye

zemin hazırlar (30,52). Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi (BMI) 20 kg/m²'nin üzerine çıktıktan sonra olan her 1 birimlik artışta, iskemik inme riskinin %5 arttığı gösterilmiştir (53,54). Bu nedenle American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) klavuzunda inme ve GİA hastalarında obezite taraması için BMI ölçümü yapılması önerilmektedir (55).

Fiziksel inaktivite: Hareketsiz yaşam, inme riskini artırmaktadır. 10 dakikadan uzun süreli hafif, orta veya şiddetli fiziksel aktivitenin olmaması durumu fiziksel inaktivite demektir (30). Yapılan çalışmalarda, erkeklerde %28,5, kadınlarda %31,7 oranında fiziksel hareketsizlik olduğu belirlenmiş olup bu oranların yaşla birlikte arttığı ve 75 yaşın üzerinde %51,1 olduğu saptanmıştır (56). Fiziksel aktivite inme riskini %25-30 oranında azaltmaktadır. Bu nedenle inme riskini azaltmak için haftada 3-4 gün, günde en az 40 dakika olmak üzere orta-şiddetli tempoda egzersiz yapılması önerilmektedir (32).

Postmenopozal hormon tedavisi: Postmenopozal hormon tedavisi sonrası inme tiplerinden sadece iskemik inme riski arttığı belirlenmiştir (57). Yapılan çalışmalar sonucunda östrojen ile hormon tedavisinin ilk 6 ay içinde inme riskini artırdığı saptanmıştır (58).

Değiştirilebilir, İyi Dökümente Edilmemiş Risk Faktörleri

Metabolik sendrom: İnsülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obezitenin kombinasyonu olan metabolik sendrom önemli bir inme risk faktörüdür (59). Metabolik sendrom tanısı; açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL veya kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olmak; trigliserid ≥ 150 mg/dL veya trigliserid yüksekliği için tedavi alıyor olmak; kadınlarda ≤ 50 mg/dL, erkeklerde ≤ 40 mg/dL HDL-C veya HDL-C düşüklüğü için tedavi alıyor olmak; bel çevresinin kadınlarda ≥ 88 cm, erkeklerde ≥ 102 cm olması (bel çevresi kriterleri etnik gruplar arasında farklılık gösterebilir); sistolik kan basıncı ≥ 130 mm Hg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mm Hg veya hipertansiyon için tedavi alıyor olmak şeklinde olan 5 kriterden 3'ünün varlığı ile konur (30,60). Metabolik sendrom; insülin direnci, endotel disfonksiyonu, inflamasyon, hiperkoagülasyon ardından tromboz ve ateroskleroz yoluyla inme için risk oluşturmaktadır. Metabolik sendrom, kadınlarda erkeklere göre inme riskini daha fazla artırmakta olup, kadınlarda inme nedenlerinin %30'unu, erkeklerde ise %4' ünü oluşturmaktadır (59, 61).

Alkol: Alkol tüketiminin inme riski ile ilişkisi, tüketilen alkol miktarı ve inme tipine göre değişmektedir. Alkol tüketimi ile iskemik inme riski arasında J şeklinde, hemorajik inme riski ile arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Hafif (<151 g/hafta) ve orta miktarda (151-300 g/hafta) alkol tüketimi iskemik inme açısından koruyucu iken, yüksek miktarda (>300 g/hafta) alkol tüketimi iskemik inme riskini artırmaktadır. Hemorajik inme riski ise az miktarda alkol tüketiminde dahi artmakta olup, tüketilen alkol miktarı arttıkça risk artmaktadır. Hafif ve orta derece alkol tüketimi, yüksek HDL-C, daha iyi endotel fonksiyonu, alkolün antienflamatuar etkileri, azalmış platelet agregasyonu, düşük fibrinojen düzeyleri ve primer hemostazda bozulma sayesinde iskemik inme riskini azaltırken, yüksek miktarda alkol tüketimi, alkol kullanımı sonrası gelişen kan basıncı yüksekliği, AF'ye eğilim, hiperkoagülabilite ve serebral kan akımında azalma sebebiyle iskemik inme riski artmaktadır. Hemorajik inme riski ise, alkol kullanımı sonrası gelişen kan basıncı yüksekliğine bağlı artmaktadır (32,35,62).

Madde/İlaç Bağımlılığı: Kokain, eroin, ekstazi, amfetamin, esrar, opiatlar, fensiklidin, liserjik asit dietilamid gibi yasadışı madde/ilaçlar hem iskemik hem de hemorajik inme riskini artırmaktadır. Bu risk artışının etyolojisinde yasadışı madde/ilaç kullanımı sonrası gelişen, vazospazm, hipertansif dalgalanmalar, artmış trombosit agregasyonu, aterosklerozda artış, kardiyembolizm ve serebral vaskülit gibi nedenler yer almaktadır (35, 63).

Hiperhomosisteinemi: Homosistein esansiyel aminoasit olan metionin metabolizmasından üretilen bir aminoasittir. Hiperhomosisteinemi, homosistein metabolizmasında görevli olan sistatinyonin β -sentaz ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gibi enzimlerdeki mutasyonlarda, homosistein metabolizmasında kofaktör olarak görev yapan B₁₂ (kobalamin), ve B₆ (pidoksin) eksikliklerinde ve renal klirensin azaldığı böbrek yetmezliği durumlarında gelişebilmektedir. Hiperhomosisteinemi, ateroskleroz ve tromboz gelişimini artırarak inme riskini 2-3 kat artırmaktadır (32). Bir çalışmada, homosistein düzeyindeki her 5 $\mu\text{mol/L}$ artışta, inme riskinde %59 artış olduğu, her 3 $\mu\text{mol/L}$ lik düşüşte ise inme riskinde %24 azalma olduğu gösterilmiştir (64). Yapılan çalışmalarda, etkinliği iyi belirlenememiş olmakla birlikte, hiperhomosisteinemili bireylerde, iskemik imenin önlenmesi için, B vitamini komplekslerinin (B₆, B₁₂ ve folik asit) verilebileceği, ancak bu vitamin

komplekslerinin iskemik inme rekürrensini azaltmada herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (32,65).

Hiperkoagülasyon: Edinilmiş veya herediter hiperkoagülasyon durumları genellikle venöz tromboz ile ilişkili olup, arteriyel serebral enfarktüs ile ilişkileri belirsizdir. En sık herediter hiperkoagülasyona yol açan nedenler, faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin G20210A mutasyonu olup diğer herediter sebepler; protein C, protein S, antitrombin III eksikliğidir (32,66). Edinilmiş hiperkoagülasyon nedeni olan antifosfolipit antikör sendromunun arteriyel tromboz ile ilişkisi güçlü olup, yapılan çalışmalarda iskemik inme ile ilişkisi değişkenlik göstermektedir (32,67,68).

Oral Kontraseptif Kullanımı: Erken çalışmalarda, yüksek doz (≥ 50 µg) östrodiol içeren birinci nesil OKS'lerin inme riskini artırdığı gösterilmiş olup, daha sonra, düşük doz östrojen içeren yeni nesil OKS'ler ile yapılan çalışmalarda inme riskinin artmadığı gösterilmiştir (21,69-71). Yaşlı kadınlar hariç, OKS'ye bağlı iskemik inme riski, hemorajik inme riskinden daha yüksek olarak saptanmıştır (21,72). Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu gibi herediter tromboza eğilimi olan, OKS kullanan kadınlarda venöz tromboz gelişebileceği belirlenmiştir. >35 yaş, hipertansiyon, DM, migren, sigara kullanımı ve geçirilmiş tromboembolik olayları olan kadınlarda inme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Her ne kadar düşük doz östrojen içeren yeni nesil OKS'lere bağlı inme riski düşük de olsa, özellikle ek risk faktörleri olan kadınlarda OKS kullanımı önerilmemektedir (21).

İnflamasyon: İnflamasyon; protrombotik etki, ateroskleroz ve AF gelişimine katkıda bulunarak inme riskini artırmaktadır (32). Bir inflamasyon markeri, akut faz reaktanı olan C-Reaktif Protein'in (CRP) yüksek düzeyleri ile inme riskinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (21,73).

Enfeksiyon: Özellikle son 1 hafta içerisinde geçirilen akut enfeksiyonların ve aynı zamanda kronik enfeksiyonların inme riskini artırdığı saptanmıştır (21,32,74,75). Enfeksiyonların, ateroskleroz ve aterosklerotik plak üzerinde tromboz gelişimine katkıda bulunmalarına bağlı inme riskini artırdıkları düşünülmektedir. Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, Helicobacter pylori, Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virüs ve Herpes simplex virus tip I- II mikroorganizmalarının aterosklerotik plak progresyonu ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Aterosklerotik plak ile ilişkili olan bakteriyel patojenler tespit

edilmesine rağmen bunlara yönelik verilebilecek antibiyoterapilerin inme riskini önleyeceği kanıtlanamamıştır (21,32).

Yüksek Lipoprotein (a) [Lp (a)]- Lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA₂): Lp (a) protrombotik ve proaterojenik özelliklere sahip lipit-protein kompleksidir. Yüksek Lp (a)'nın, iskemik inme riskini artırdığı ve intrakranial büyük arter aterosklerozunda önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Diğer protrombotik faktörlerle birlikte, yüksek Lp (a), çocukluk çağında nadir görülen inme sebeplerindendir. Yüksek Lp (a) düzeyleri, niasin tedavisi ile %25 oranında azaltılabilmekteyken, diğer lipit düşürücü ajanlar herhangi bir etkiye bulunmamaktadır. Lp-PLA₂, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile ilişkili serin lipazdır. Yüksek Lp-PLA₂ düzeyleri inme riskini artıran bağımsız risk faktörlerindedir (21,76). Bir çalışmada, yüksek Lp-PLA₂ düzeyinin iskemik inme riskini 2 kat artırdığı gösterilmiştir (77). Yüksek Lp-PLA₂ seviyeleri statinler, fenofibrat ve β -blokörler ile düşürülebilmektedir (21).

Migren: Özellikle auralı migren olmak üzere, migren genç kadınlarda inme riskini artırmaktadır. Migren, vazospazma bağlı hipoperfüzyon, artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, vasküler prokoagülan faktörlerin artan konstrasyonu, migrenli hastalarda PFO prevalansının artması ve PFO'ya bağlı paradoksal emboli gibi yollarla inme riskini artırmaktadır (32,78). Bir çalışmada auralı migrende, atak sıklığı arttıkça inme riskinin arttığı ve bu inme riskinin tipik migren özelliklerini taşımayan bireylerde daha fazla olduğu saptanmıştır (32,79,80). Migren öyküsü olanlarla olmayanlar arasında intraserebral hemoraji gelişim riski açısından fark olmayıp; migren öyküsü olan bireylerde auralı ve aurasız migrene sahip hastalarda intraserebral hemoraji riski karşılaştırıldığında auralı migren grubunda riskin daha yüksek olduğu saptanmıştır (32,81). Migrenli hastaların MRI görüntülemelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, sessiz beyin infarktlarının migrenli hastalarda migreni olmayan hastalardan yaklaşık 7 kat daha fazla görüldüğü, migrenli hastalar arasında ise auralı migren grubunda daha fazla olduğu ve bu lezyonların posterior sistemde lokalize olduğu saptanmıştır (32,82).

Uykuda solunum bozuklukları: Uyku apnesi inme için bağımsız risk faktörü olup horlama da uykuda solunum bozukluğunun bir işareti olabilir ve inme riskini artırabilir. Uykuda solunum bozuklukları, serebral kan akışında azalma, aterogeneze artış, hiperkoagülasyon, desaturasyona bağlı kardiyak aritmi, AF ve atrioventriküler

blok, eşlik eden vasküler risk faktörü olan hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi ve abdominal obezite gibi nedenlere bağlı inme açısından risk oluşturmaktadır (21,83).

2.1.5. İskemik İnme Patofizyolojisi:

İnsan beyni, vücut kütlelerinin %3'ünden azını oluşturmaya rağmen, yüksek metabolik gereksinim ve kan akımına sahip olup, istirahat halinde, vücuttaki oksijenin %20'sini, glukozun %25'ini, kalp debisinin %15-20'sini kullanmaktadır (84). İstirahat halinde serebral kan akımı, 100 g beyin dokusu için 50-55 mL/dk, tüm beyin dokusu için 750-900 mL/dk'dır. Serebral kan akımını (SKA) belirleyen faktörler, serebral vasküler rezistans (SVR) ve serebral perfüzyon basıncıdır (SPB). SKA, otoregülasyon sayesinde bu faktörlerdeki değişikliklerden çok az etkilenmektedir. İskemi durumunda, otoregülasyonda bozulmaya bağlı, serebral perfüzyon basıncındaki değişiklikler serebral kan akımını değiştirir. SKA, 20 mL/100 g/dk düzeyine düştüğünde elektroensefalogramda (EEG) dalga frekansında düşme gözlenirken, 20 mL/100 g/dk'nın altına düştüğünde EEG dalgalarında baskılanma gözlenir, nörolojik semptomlar oluşur ancak yine de nöronlar anaerobik metabolizma ile yaşamaya çalışırlar. SKA, 10 mL/100 g/dk'nın altına düştüğünde ise hücre membran fonksiyonları bozulur, potasyum hücre dışına çıkar, kalsiyum hücre içine girer, iskemik depolarizasyon gelişir ve geri dönüşsüz hücre hasarı meydana gelir (85-87).

İskemik inme sırasında beyindeki kan akımında azalma homojen olarak dağılmayıp, iskemi bölgesi, iskemik çekirdek (kor) ve penumbra olmak üzere 2 tabakadan oluşmaktadır. Çekirdek, kan akımı bazal değerinin %10-25'inin altına düştüğü, geri dönüşsüz hücre hasarının olduğu bölgedir. Penumbra ise, iskemik çekirdeğin etrafında yer alan, henüz iskemik depolarizasyonun olmadığı, nöronlarda elektriksel sessizliğin olduğu bölgedir. Penumbra bölgesindeki nöronlar, kollateral dolaşım sayesinde yaşamlarını devam ettirebilmektedirler. Penumbra bölgesi rekanalizasyon ve/veya reperfüzyon sonucu kan akımı sağlanması halinde kurtarılabılır bölge olup, bir o kadar da kan akımı sağlanmaması halinde enfarktüse ilerleme riski yüksek olan bölgedir (85-87).

İskemide rol oynayan en önemli mekanizma, beyin kan akımının azalmasına bağlı, adenosin trifosfat (ATP) üretimi için gerekli olan oksijen ve glukozun sağlanamaması yani hücresel enerji azlığıdır. ATP yapımının bozulması sonucu, anaerobik yollara kayma, laktik asidoz gelişmesi ve artan laktat seviyesi sonrası

infarkt alanında büyüme ve klinikte kötüleşme meydana gelmektedir. Aynı zamanda enerji bağımlı iyon pompalarının fonksiyonlarında bozulma, buna bağlı iskemik depolarizasyon ve hücrenin şişmesi, ardından nekrotik/apoptotik hücre ölümü oluşmaktadır. Bu mekanizma dışında iskemide rol oynayan diğer mekanizmalar; enerji ve iyon pompa yetmezliği sonrası gelişen nöronlar için toksik olan eksitatör özellikli glutamat seviyelerinde artış, yıkıcı enzimlerin aktivasyonu ve serbest radikal oluşumuna neden olan hücre içi kalsiyum artışı, oksidatif hasar- serbest radikal oluşumu, inflamasyon, kortikal olarak yayılan hücre ölümüne ve penumbra bölgesinin infarkta ilerlemesinde neden olan ‘periinfarkt yayılan depresyon dalgası’ olarak adlandırılan depolarizasyon dalgasıdır (86,87).

İskemik inmede sitotoksik ve vazojenik ödem olmak üzere iki çeşit ödem meydana gelmektedir. Sitotoksik ödem, iske mi başladığı andan itibaren oluşur. Vazojenik ödem, iskemiden 4-6 saat sonra başlar, 24-72 saatte en üst düzeye çıkar. Sitotoksik ödem, ATP üretilmemesine bağlı, Na-K ATPaz pompasının fonksiyonlarının bozulması sonrası gelişen intrasellüler su artışı yani hücre şişmesidir. Sitotoksik ödemde intrasellüler su artarken, ekstrasellüler mesafe daralmasına bağlı kitle etkisi oluşmaz. İskeminin ilerleyen saatlerinde matriks metalloproteazların aktivasyonu ve kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı, kandan beyin dokusuna serum proteinleri ve beraberinde su geçişi olur. Bu durum vazojenik ödem olarak adlandırılır. Vazojenik ödemde ekstrasellüler alanda su birikimi olduğundan kitle etkisi olabilir (86,87).

2.2. Akut İskemik İnmeli Hastaya Yaklaşım

İnme acil bir durum ve dar terapötik pencereye sahip olup, yönetimindeki en önemli aşama, hastanın bir an önce hastaneye ulaştırılmasıdır. Akut inme yönetimindeki gecikme nedenlerinin en önemlisi hastane öncesi dönemde tanınması ve hastaneye ulaştırılmasıdır. Hastane öncesi gecikmenin en büyük kısmı şikayetlerin başlangıcından, ilk yardım çağrısına kadar olan zaman aralığı olup, semptomların tanınmaması, hastalığın reddedilmesi ve semptomların geçeceğinin düşünülmesi sebebiyledir. Bu sürenin azaltılması için toplum eğitime önem verilmesi gerekmektedir. İnme geçirdiği fark edilen hastalar hiç zaman kaybetmeden en yakın inme bakımı sağlayabilecek tıp merkezine ulaştırılmalıdır. Hastane içerisinde de gecikmeler yaşanabilmektedir. Bunun nedenleri, hastane içerisindeki transportta gecikme, tıbbi değerlendirmede gecikme, acil görüntüleme yöntemlerinin

çekilmesinde gecikme, akut tedavi uygulamadaki belirsizlik ve gecikmeden oluşmaktadır. Hastane içerisindeki gecikmelerin süresinin azaltılması için acil servis hekimi, nörologlar, radyologlar ve klinik çalışanlarının iletişim ve iş birliği içinde olması gerekmektedir (88).

Acil servisteki inme hastaları için, NINDS tarafından belirlenen süre hedefleri mevcuttur (Tablo 6) (89).

Tablo 6. Acil serviste değerlendirilen inme hastaları için belirlenen süre hedefleri (Jauch, et al' dan, 89)

Aşama	Süre
Kapı-Hekim	≤ 10 dk
Kapı-İnme Ekibi	≤ 15 dk
Kapı-BBT çekilmesi	≤ 25 dk
Kapı-BBT yorumlanması	≤ 45 dk
Kapı-İlaç (≥%80 uyum)	≤ 60 dk
Kapı-İnme ünitesine yatış	≤ 3 saat

İnme hastalarının değerlendirmesi öncelikle havayolu, solunum ve dolaşım stabilizasyonu sağlamak, ardından nörolojik defisiti tespit etmek, komorbid hastalıkları belirlemek, inme taklitçilerini dışlamak, sekonder koruma için inme etyolojisini belirlemek şeklindedir (89).

2.2.1. Öykü ve Nörolojik Muayene:

Akut inme kliniği ile acil servise başvuran hastalarda ilk önce sorgulanması gereken semptomların başlangıç zamanıdır. Bu zaman, hastanın semptomlarının olmadığı yani normal olduğu son durumu olarak tanımlanır. Bu bilgiyi veremeyen ya da inme semptomları ile uyanan (wake-up) hastalarda ise semptom başlangıç zamanı, en son uyanık ve semptomsuz olduğu zaman kabul edilir. Ayrıntılı ve yaratıcı sorgulama, başlangıç zamanı bilinmeyen kabul edilen hastalar için akut tedavi şansı bakımından önemlidir. Değerlendirildiğinde semptomları tamamen düzelmiş olan hastalarda teröpatik saat sıfırlanıp, semptom başlangıç zamanı yeniden başlamaktadır (89).

İnmeyi taklit eden durumlar çok sayıda olup, ayırıcı tanı açısından, hastada, epilepsi, DM, migren, hipertansiyon, psikiyatrik öykü, madde ve alkol kullanımı, ilaç kullanımı, enfeksiyon, travma ve hamilelik öyküsü sorgulanmalıdır (89).

Hastanın vital bulguları değerlendirildikten sonra ayrıntılı fizik muayene ve nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Nörolojik muayenenin hızlı ve tek tip şekilde yapılması, IV rt-PA veya endovasküler tedaviye uygun hasta seçimi ve iletişimi kolaylaştırmak için NIHSS kullanılmaktadır. NIHSS, bilinç düzeyi, göz hareketleri, görme alanı, yüz kaslarındaki parezi, üst ekstremitelerin motor gücü, alt ekstremitelerin motor gücü, duyu, ekstremitate ataksisi, afazi, dizartri ve ihmal muayenelerini içeren 11 başlıktan oluşmakta ve 0-42 arasında puanlanmaktadır (Tablo 7) (89, 90, 91). Bu inme ölçeği ayrıca inme sonrası iyileşmenin ve prognoz tahmin edilmesine olanak sağlamaktadır. Buna yönelik yapılan bir çalışmada geliş NIHSS $\geq$ 16 olan hastaların sakatlık ve ölüm riskinin yüksek olduğu, NIHSS $\leq$ 6 olanların ise inme sonrası iyileşme olasılıklarının yüksek olduğu gösterilmiştir (92).

Tablo 7. NIHSS (Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu Üyeleri'nden, 91)

1a. Bilinç düzeyi	Uyanık	0
	Hafif uyarıya hemen cevap veriyor	1
	Israrlı veya güçlü veya ağrılı uyarana cevap veriyor	2
	Cevapsız veya sadece refleks cevabı var	3
1b. Bilinç düzeyi soruları (Kaç yaşındasın? Hangi aydayız?)	İki soruya doğru cevap	0
	Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri, dilimizi bilmiyor)	1
	İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma	2
1c. Bilinç düzeyi emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)	İkisini de yapıyor	0
	Birisini yapıyor	1
	Hiçbirisini yapamıyor	2
2. Bakış	Normal	0
	Parsiyel bakış parezisi (bir veya iki gözde)	1
	Gözlerde zorlu deviasyon, total parezi	2
3. Görme alanı	Vizüel kayıp yok	0
	Parsiyel hemianopsi	1
	Komplet hemianopsi	2
	Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)	3
4. Fasiyal paralizi	Yok	0
	Hafif parezi, nazolabial oluk silik, asimetrik gülümseme	1
	Alt yüz parsiyel parezi (tam/tama yakın)	2
	Tam fasiyal paralizi (üst ve alt yüzde/ iki taraflı/ koma)	3
5. Motor (Sağ/sol kol) (Oturarak 90°, yatarak 45° 10 sn havada tutulur)	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Ampute	X

Tablo 7. (Devamı)

6. Motor (Sağ/sol bacak) (Yatarak 30 ^o de 5 saniye havada tutulur)	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Ampute	X
7. Ataksi	Yok	0
	Tek ekstremitede var	1
	Üst ve alt ekstremitede var	2
8. Duyu	Normal	0
	Hafif-orta tek taraflı kayıp (dokunuşu hissediyor)	
	/afazik/uyanıklık bozukluğu	1
	Tek veya iki taraflı tam kayıp/ yanıt vermiyor/ kuadriplejik/ bilinç düzeyi cevapsız	2
9.Konuşma	Normal	0
	Hafif-orta şiddette afazi (kısmen bilgi alışverişi var)	1
	Ağır afazi (hiç bilgi alışverişi yok)	2
	Sözel ifade ve anlama yok veya komada	3
10. Dizartri	Yok	0
	Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor	1
	Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm	2
11. İhmal	Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı)	0
	Tek modalitede söndürme	1
	Birden fazla modalitede ihmal	2

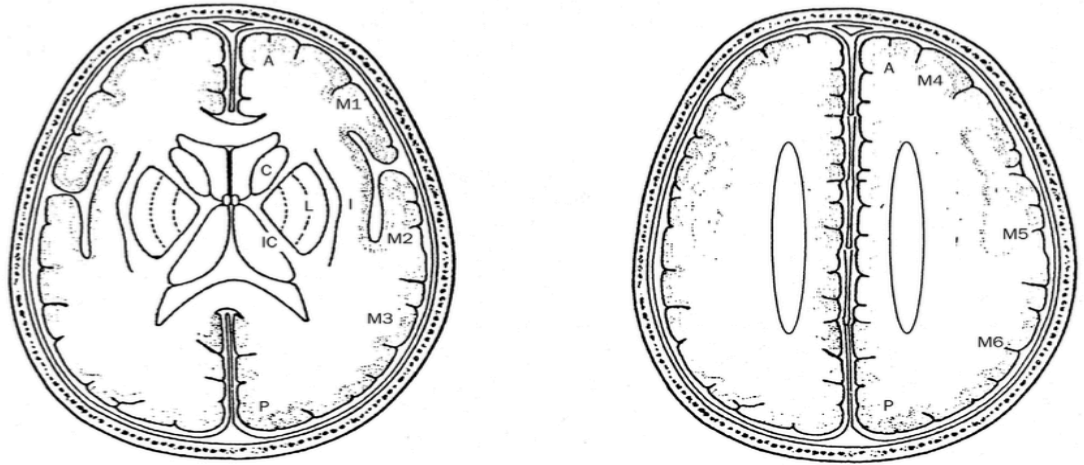
2.2.2. Laboratuvar Testleri:

İskemik inme şüphesi olan hastalarda, ayırıcı tanı yapmak, eşlik eden hastalıkları belirlemek, tedavi seçimine yardımcı olmak, olabilecek nörolojik veya tıbbi komplikasyonları belirlemek için bazı rutin tetkikler yapılmalıdır. İnme şüphesi olan bütün hastalarda beyin görüntülemesi (BBT veya MRG), elektrokardiyogram (EKG), oksijen saturasyonu, kan glukozu, tam kan sayımı, platelet düzeyi, elektrolitler, renal fonksiyon testleri, kardiyak iskemi markerleri, protrombin zamanı (PT), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT) tetkikleri yapılmalıdır (88,89). Ancak trombolitik tedavi için kritik bir zaman aralığı olduğundan kanama ve trombosit düşüklüğü şüphesi, warfarin ve heparin kullanımı yoksa, parmak ucu ölçüm cihazı ile de belirlenebilecek glukoz düzeyi dışında diğer laboratuvar tetkiklerinin beklenmesine gerek yoktur (89,93).

2.2.3. Görüntüleme Yöntemleri:

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Akut inme kliniği ile acil servise başvuran hastalarda ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. Yaygın bulunması, hızlı

olması, nispeten yorumlama kolaylığı olması avantajlarıdır. BT, intraserebral hemorajiyi, trombolitik tedavi için kontrendikasyon oluşturan yaygın parankimal hipodansiteyi ve vasküler kaynaklı olmayan beyin tümörü gibi taklitçileri dışlamaya yardımcı olur. Akut inme hastalarının değerlendirilmesi için kontrastsız çekim yeterlidir. Akut iskemik inmenin kontrastsız BT'deki ilk belirtisi serebral parankimdeki gri ve ak madde arasındaki sınırların silinmesi olup diğer erken infarkt bulguları, büyük damar okluzyonunu gösteren hiperdens orta serebral arter (MCA) işareti, bazal ganglionların çekirdekleri arasındaki silinme (lentiküler silinme), insular kortekste silinme (insular şerit işareti), silik hipodansite ve sulkal girusların şişmesidir. BT'de saptanan hipodansite iskemik ödemi, geri dönüşümsüz hasarı göstermektedir. Erken infarkt bulguları, hemoraji riski sebebiyle trombolitik tedavi kararında etkilidir (89). Bu amaçla iki görüntüleme ölçütü önerilmiştir. İlki ECASS kriteri olup, MCA sulama alanının 1/3'ünden fazla alanda hipodansite olan hastalara IV trombolitik verilmesi durumunda hemoraji riskinin arttığı belirtilerek, geniş hipodansite alanına sahip olmak, IV trombolitik tedavi için dışlama kriteri olarak belirlenmiştir (94). Diğer ölçüt ise The Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) olup, bu skorlamada anterior dolaşım infarktlarındaki erken hipodansite değerlendirilmektedir. ASPECT skorunda kaudat nükleus, insular korteks, internal kapsül, lentiform nükleus, anterior-lateral-posterior MCA korteksi ve anterior-lateral-posterior MCA kortekslerinin superioru değerlendirilir. ASPECT skoru toplam 10 puandan oluşmaktadır. Belirtilen bölgelerden her birindeki hipodansite için 1 puan düşürülür. Herhangi bir hipodansite olmayan yani normal bir BT'nin ASPECT skoru 10 puan olup, 0 puan total MCA alanında erken hipodansitenin varlığını göstermektedir (Şekil 1) (95).



Şekil 1. ASPECT skorlamasında tanımlanan bölgeler (Barber, et al' dan, 95)

A: anterior sirkülayon; P: posterior sirkülasyon; C: kaudat nükleus; I: insular korteks; IC: internal kapsül; L: lentiform nükleus; M1: anterior MCA korteksi; M2: insular korteks lateralindeki MCA korteksi; M3: posterior MCA korteksi; M4: M1 superior korteksi; M5: M2 superior bölgesi; M6: M3 superior bölgesi

BT anjiyografi: Ekstrakranial ve intrakranial damarları görüntülemek için kullanılan noninvaziv vasküler görüntüleme yöntemidir. Akut iskemik inme hastalarında öncelikle revaskülarizasyon tedavisi gerekliliği için kullanılmakta olup, bunun dışında inme etyolojisinin belirlenmesi için de kullanılmaktadır (89).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Akut iskemik inme için en sensitif ve spesifik görüntüleme yöntemi difüzyon ağırlıklı görüntülemedir (DAG). Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), T1 ve T2 ağırlıklı diğer MR sekansları akut iskemik değişikliklere nispeten duyarsızdır. DAG, semptom başlangıcından sonra dakikalar içinde akut iskemik değişiklikleri gösterebilmekte olup, sensitivitesi %88-100, spesifitesi %95-100'dür (96). DAG, lezyonların yerini, boyutunu ve yaşını tespit edebilmekte, BT ve diğer MR kesitleriyle gösterilmesi güç olan posterior sistemdeki lezyonları, küçük kortikal- subkortikal lezyonları gösterebilmektedir. MR, gradient eko sekansı sayesinde hiperakut intraparakimal hematomu ve kronik mikrohemorajileri tespit edebilmektedir. Bu sayede fibrinolitik tedavi değerlendirmesinde tek başına kullanılabilmektedir. MR'ın, BT ile karşılaştırıldığında avantajları; akut, küçük, kortikal-derin ve posterior fossa lezyonlarını tespit edebilmesi, radyasyon maruziyeti olmaması, yeni ve eski lezyonları ayırt edebilmesi, subklinik iskemik lezyonları göstererek inme mekanizması hakkında bilgi sahibi olmaya yardımcı olması, daha yüksek alansal çözünürlüğe sahip olmasıdır (89).

Perfüzyon BT ve MR: Perfüzyon görüntüleme, serebral kan akımı, serebral kan hacmi ve ortalama transit süresinden oluşan serebral hemodinami hakkında bilgi verir, beyinde kan akımının azaldığı bölgeleri gösterir ve endovasküler tedavi için hasta seçiminde kullanılır. Perfüzyon görüntülemeye kurtarılabılır bölge olan penumbra değerlendirilmektedir. Perfüzyon BT’de, ortalama transit süresi ve serebral kan hacmi arasındaki uyumsuzluk penumbraya işaret etmektedir. Perfüzyon MR’da ise, DAG ile beraber değerlendirilerek, perfüzyon defekti ile DAG’da tespit edilen iskemik alan arasındaki fark (difüzyon-perfüzyon mismatch) penumbra olarak tanımlanmaktadır. Perfüzyon BT’nin avantajları, daha hızlı ve kolay ulaşılabilir olması ve çekim süresinin daha kısa olması iken, dezavantajları ise iyonize radyasyon içermesi ve kontrast kullanımına bağlı nefrotoksititeye sebep olabilmesidir. Perfüzyon MR’ın avantajları ise parankimi daha ayrıntılı değerlendirmeye olanak sağlaması ve iyonize radyasyon içermemesi iken dezavantajları ise kolay ulaşılabilir olmaması, çekim süresinin uzun olması, klostrofobi, kalp pili, metal eşya gibi hastaya ait kontrendikasyonlardır (89).

2.3. Akut İskemik İnmede Tedavi

Akut iskemik inme hastaları, nörolojik hasarı durdurmak veya nörolojik hasar geri dönüşümlü ise düzeltmek amaçlı ilk görüldükleri andan itibaren tedavi edilmelidirler. Bu bağlamda temel ve ileri yaşam desteği uygulamaları yapıldıktan sonra IV trombolitik ajanlar, intraarteriyel trombolitik ajanlar, intrarteriyel mekanik tromboliz yöntemlerinden oluşan rekanalizasyon uygulamaları yapılmaktadır.

2.3.1. İntravenöz Trombolitik Tedavi

IV trombolitik tedavi, NINDS çalışmasının sonuçlarına dayanarak, akut iskemik inme hastalarında kullanılmak üzere, FDA tarafından 1996 yılında onaylanmıştır (5). 2006 yılında da ülkemizde kullanılmak üzere ruhsat almıştır. NINDS çalışması ve sonrasında yapılan ECASS I, ECASS II, Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) çalışmalarında kontrendikasyonu olmayan akut iskemik inme hastalarında semptomların başlangıcından sonraki 3 saat içerisinde IV trombolitik tedavi verilmesi önerilmektedir (5,94,97,98,99). Bu süre 2008 yılında yapılan ECASS III çalışması ile 4,5 saate çıkarılmıştır (6).

2.3.1.1. Trombolitik Ajanlarla İlgili Genel Bilgiler

Hemostaz ve tromboz, trombositlerin, pıhtılaşma faktörlerinin ve kan damarlarının kombine etkisinden kaynaklanmaktadır. Tromboz esnasında, aktif trombositler protrombini trombine dönüştürürlür. Trombin ise fibrinojeni fibrine dönüştürerek tromboz olayı gerçekleşmektedir. Trombolitik ajanlar ise oluşan bu fibrin matriksini parçalamak üzere, damar içerisinde inaktif halde bulunan plazminojeni, bir fibrinolitik olan plazmine dönüştürmektedir. Oluşan plazmin de fibrini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürmekte ve bu sayede fibrinoliz gerçekleşmektedir. Bu nedenle bu ajanlara plazminojen aktivatörleri de denmektedir. Akut iskemik inmede de uygun hastalarda trombolitik tedavi, tromboz olayı sonucu tıkanmış damarlardaki fibrin matriksini parçalayıp iskemik penumbra bölgesine yeniden kan akışını sağlayıp, iskemik hasarı önlemek ve azaltmak için kullanılmaktadır (100,101).

Klinik kullanımı olan trombolitik ajanlar: Streptokinaz, alteplaz, reteplaz, tenekteplaz, ürokinaz, proürokinaz, anistreplazdır [Anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator Complex (APSAC)]. Bu ajanlar fibrin spesifik olanlar ve olmayanlar şeklinde iki grup olarak sınıflandırılmaktadır. Alteplaz, reteplaz ve tenekteplaz fibrin spesifik olup diğerleri fibrin spesifik değildir (100, 101).

Fibrin spesifik olmayan ajanların, trombolitik etki için fibrin varlığına ihtiyaçları yoktur. Yani hem dolaşımdaki serbest plazminojeni, hem de tıkalı damar bölgesindeki fibrin üzerinde bulunan plazminojeni plazmine dönüştürebilirler. Bu yüzden sistemik etki yapabilirler. Fibrin spesifik ajanlar ise, trombolitik etki için çoğunlukla fibrine ihtiyaç duyarlar ve tıkalı damar bölgesindeki fibrin üzerindeki plazminojene etki ederler. Buna bağlı da sıklıkla sistemik etki göstermezler (100,101).

Beta hemolitik streptokoklardan üretilen streptokinaz, yapılan çalışmalarda, infarkt bölgesindeki hemorajik düşüme bağlı ölüm oranlarını artırdığından akut iskemik inme tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Böbrek parankimi tarafından üretilen ve insan idrarından elde edilen ürokinaz, fibrin spesifik olmadığından sistemik yan etkilere sebep olabilmesi, kısa yarı ömürlü olmasına bağlı uygun dozaj belirleme zorluğu nedeniyle etkinlik ve güvenlik konusunda yetersiz veriye sahip olduğundan akut iskemik inme tedavisinde trombolitik olarak kullanımı önerilmemektedir (102,103). Streptokinaz ve plazminojen karışımı olan anistreplaz ve Escherichia Coli' den üretilen rekombinant plazminojen aktivatörü olan reteplazın akut iskemik inme

tedavisinde kullanımı kapsamlı bir şekilde test edilmediğinden ve yararlılığı konusunda kesin veri olmadığından kullanılmamaktadırlar (100,103).

2.3.1.2. Alteplaz

Akut iskemik inmede kullanılan bir trombolitik ajan olan alteplaz, insan melanom hücre hattındaki doğal doku plazminojen aktivatörünün tamamlayıcı deoksiribonükleik asitinden (DNA) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen, fibrine spesifik olan, 527 aminoasitten oluşan serin proteazdır. Alteplaz, parmak şeklinde olan N- terminal fibronektin alanı, epidermal growth faktör alanı, iki kringle alanı ve serin proteaz alanı olmak üzere 5 alandan oluşan bir proteindir. N-terminal fibronektin ve 2 kringle alanı fibrin afinitesinde rol oynamaktadır. Epidermal growth faktör alanı ise karbonhidrat yan zincirleri ile birlikte eliminasyonuna aracılık etmektedir. Serin proteaz alanı da katalitik bölgedir (100,101).

Alteplaz fibrin varlığında plazminojeni plazmine dönüştüren rekombinant doku plazminojen aktivatörüdür (100,101). Fibrin spesifik bir ajan olsa da, fibrin yokluğunda zayıf bir şekilde dolaşımdaki plazminojeni plazmine dönüştürürken, fibrin varlığı katalitik etkisini 550 kat artırmaktadır (104).

Alteplazın eliminasyonu 2 şekilde olmaktadır. Birincisi, hepatositlerdeki düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri ve karaciğer endotel hücrelerinde bulunan mannoz bağımlı reseptörler aracılığıyla karaciğer içerisine alım, yani hepatik klirens yoluyla, ikincisi ise Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 ile inhibisyon ardından hepatik klirens yoluyla olmaktadır. Yarı ömrü yaklaşık 4 dk olup, 8 dk içinde %75'i elimine olmaktadır (7,105).

Alteplaz, kontrendikasyonu olmayan akut iskemik inme hastalarında şikayetlerinin ilk 4,5 saatinde verilmektedir (Tablo 8). 0,9 mg/kg dozunda, maksimum 90 mg olacak şekilde, %10'u 1 dakikada bolus, geri kalan kısmı 60 dakikada infüzyon şeklinde verilmektedir (93,106).

Tablo 8. rt-PA endikasyonları ve kontrendikasyonları (Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu Üyeleri'nden, 106)

Kesin dışlama kriterleri
-Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise -Görüntüleme her hangi bir tip akut (intraserebral, subaraknoid, subdural) kanama -BT'de demarke ve geniş hipodansite -Sistolik kan basıncı >185 mm Hg veya diyastolik kan basınç >110 mm Hg -Trombositopeni (<100 bin/mm ³) -INR >1,7 -aPTT >40 saniye
Göreceli (Bazı şartlarda/ durumlarda) dışlama kriterleri
-Başlangıç zamanının belirlenememiş olması -Uyanma esnasında farkedilen inme -Son 3 ay içinde kranio/spinal cerrahi -Son 3 ay içinde kranio/spinal travma -Son 3 ay içinde iskemik inme -Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama -Son 3 hafta içinde genitoüriner kanama -Son 3 hafta içinde majör cerrahi -Son 2 hafta içinde majör sistemik travma -Son 1 hafta içinde komprese edilemeyecek arterlere ponksiyon -İntrakraniyal kanama öyküsü -Yeni oral antikoagülan kullanımı kullanımı (son 48 saatte) -Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz -İleri karaciğer yetmezliği, siroz -Aort diseksiyonu -İnfektif endokardit -Sistemik malignite -İntrakraniyal intraaksiyel tümör veya kitle -İntrakraniyal arteriovenöz malformasyon -Yaygın ön duvar ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) -Perikardit -Son 7 gün içinde dural ponksiyon

Tablo 8. (Devamı)

Dışlama kriteri değildir (IV rt- PA verilebilir)
-BT’de hiperdens arter işareti
-Minör inme (NIHSS <5)
-Majör inme (NIHSS >22)
-Hızlı düzelen hasta
-İnsidental intrakraniyal anevrizma
-Ekstra-aksiyel intrakraniyal tümör
-Serviko-kraniyal arter diseksiyonu
-İleri yaş (>80 yıl)
-Demans
-Epileptik nöbet
-Hiperглиsemi
-Hipoglisemi
-İnme öncesi mobilitayı engellemeyen özürllülük
-Menstrüel kanama
-Hamilelik
-Akut miyokard infarktüsü (non-STEMI, posterior veya inferior STEMI)
-İntrakardiyak trombus
-Son 7 gün içinde aspirin ve/veya klopidoğrel kullanımı
-IV heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT <40 saniye)
-Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT <40 saniye, anti-faktör Xa normal)

Alteplaz tedavisi sonrası yan etki olarak intrakranial veya sistemik kanama, anjiyoödem, anaflaktik reaksiyon ve alerjik reaksiyon gelişebilmektedir (105). Alteplaz akut iskemik inmede etkin bir tedavi olmasına rağmen kullanımı sınırlayan ve korkulan komplikasyonu intrakranial hemoraji gelişimidir. Alteplaz sonrası gelişen intrakranial hemorajiler çoğunlukla asemptomatik olup yapılan çalışmalarda semptomatik intrakranial hemoraji riskinin %2-7 olduğu saptanmıştır (7,107). Bu hemorajik dönüşümün patogeneğinde fibrinolitik etkiye bağlı gelişen tüketim koagülopatisi, kan-beyin bariyerinin bozulması ve reperfüzyon hasarı kombinasyonu yatmaktadır (7). Fibrinolitik etkiye bağlı gelişen tüketim koagülopatisinde, fibrinojen düzeylerinde azalma, PT ve aPTT’de uzama, INR değerinde yükselme meydana gelmektedir (7,108,109). Semptomatik intrakranial hemoraji ile en güçlü ilişkisi olan koagülopati durumu fibrinojen düzeyindeki düşüklüktür. Alteplaz infüzyonundan sonraki 6 saat içerisinde fibrinojen düzeyinde ≥ 200 mg/dL düşüklük veya infüzyonu takiben 2 saat içerisinde fibrinojen düzeyinin < 200 mg/dL olması semptomatik intrakranial hemoraji açısından yüksek risk teşkil etmektedir (7,108,110,111). Yapılan çalışmalarda semptomatik intrakranial hemoraji gelişen hastalarda fibrinojen düzeylerinde ciddi düşüklük (< 150 mg/dL) hematoma genişlemesi ile ilişkili olarak

bulunmuştur (7,112). Trombolitik sonrası tıkalı arterin rekanalizasyona bağlı yani reperfüzyon hasarına bağlı da intrakranial hemoraji meydana gelebilmektedir (7,113). Akut iskemik inmenin erken döneminde alteplazın doğrudan veya dolaylı etkisine ve serbest oksijen radikallerine bağlı matriks metalloproteinazların aktive olması sonucu bazal laminanın yıkılması ve neticede kan beyin bariyerinin bozulması da hemorajik dönüşümün önemli mekanizmalarından biridir (7,114).

Alteplaz kullanımı sonrası intrakranial hemorajiler 7 güne kadar olabirse de genellikle ilk 36 saat içerisinde gelişmektedir. Meydana gelen bu hemorajik dönüşümler, infarkt içerisinde peteşi tarzında hemoraji, infarkt içerisinde kitle etkisi yapan veya yapmayan hemoraji, infarkt dokusundan uzakta hematoma, subaraknoid kanama, subdural kanama ve intraventriküler hemoraji şeklinde olabilmektedir. Bu serebral hemoraji tiplerinden en sık görülen multifokal eritrosit ekstrevasyasyonuna bağlı infarkt dokusu içinde hemoraji olup; nadir görülen parankimal hematoma iskemik ve reperfüzyona bağlı tek damar hasarlanmasına bağlı gelişmektedir (7).

Yapılan çalışmalarda alteplaz sonrası gelişen semptomatik intrakranial hemoraji risk faktörleri, ileri yaş, yüksek inme şiddeti, hiperglisemi, DM, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, koroner kalp hastalığı, AF, önceden antiagregan veya antikoagülan kullanımı, BBT’de erken hipodansite, eski radyografik bulgular (lökaryozis, serebral mikrohemoraji, amiloid anjiyopati) olarak belirlenmiş olup semptom başlangıcından alteplaz verilmesine kadar geçen süre, semptomatik intrakranial hemoraji riski ile ilişkili olarak bulunmamıştır (7,115-118). Sigara içmenin ise semptomatik intrakranial hemoraji riskini azalttığı belirlenmiştir (7,115). Statin kullanımı ile semptomatik intrakranial hemoraji riskini değerlendiren çalışmalarda sonuçlar farklılık göstermektedir (7,115,119).

Alteplaz tedavisi sonrası hemoraji riskinden dolayı hastaların monitörize edilerek, inme ünitesi veya yoğun bakımda en az 24 saat yakın takip edilmesi önerilmektedir. İnfüzyonu takiben bu 24 saatlik süreçte ilk 2 saat 15 dakikada bir, sonraki 6 saat 30 dakikada bir, sonraki 16 saat saatte bir kan basıncı takibi yapılması, kan basıncının <180/105 mm Hg şeklinde tutulması, ilk 2 saat 15 dakikada bir sonrasında saatte bir olmak üzere nörolojik muayene takibi yapılması önerilmektedir. İnfüzyon esnasında yeni gelişen nörolojik defisit veya nörolojik defisitte kötüleşme, baş ağrısı, bulantı-kusma olması durumunda hemen infüzyonun durdurulması ve acil BBT alınması önerilmektedir. Kanama yoksa kalan infüzyona devam edilmesi önerilir.

İnfüzyon sonrasında da herhangi bir nörolojik semptom veya bulgu, kusma olması durumunda hemen kontrol BBT alınması önerilmektedir. Ayrıca bu hastalara kliniğinde bozulma olmasa da infüzyonu takiben 24. saatte kontrol BBT alınması önerilmektedir. Alteplaz kısa yarı ömürlü olmasına rağmen fibrinolitik etkisi en az 24 saat sürdüğünden hemoraji riskinden dolayı ilk 24 saat herhangi bir antiagregan veya antikoagulan tedavi önerilmemektedir (93).

Alteplaz sonrası meydana gelen semptomatik intrakranial hemorajide koagülopati durumunu tersine döndürmede yararı olduğu bilinen ajanlar kriyopresipitat ve antifibrinolitik (epsilon- aminokaproik asit, traneksamik asit) ajanlar olup bunun dışında trombositopenisi olan hastalar dışında yararı belirsiz olan trombosit transfüzyonu , warfarin kullanan hastalar dışında yararları belirsiz protrombin kompleks konsantresi, taze donmuş plazma, K vitamini ve yine yararı belirsiz olan faktör VII gibi ajanlar da kullanılabilmektedir (7).

Kriyopresipitat: Taze donmuş plazmanın +1-+6 derece sıcaklıkta yavaş eritilip ardından santrifüj edilmesi ve altta çöken kısmın dondurulması ile elde edilir. İçerisinde fibrinojen, faktör VIII, faktör XIII, von Willebrand faktörü bulunmaktadır (120). Semptomatik intrakranial hemorajide faydalı olduğu gösterilmiştir. Semptomatik intrakranial hemoraji gelişen hastada hemen fibrinojen düzeyi istenir. Ampirik olarak 10 ünite kriyopresipitat verilir. 1 saat sonrasında fibrinojen düzeyi <150 mg/dL olması halinde ek doz verilir. Transfüzyona bağlı akciğer hasarı, patojen inaktivasyonu olmaması ve çözülmesi için beklenmesi sebebiyle zaman kaybı dezavantajlarıdır (7, 93).

Antifibrinolitik ajanlar: Epsilon-aminokaproik asit ve traneksamik asit, alteplaz tarafından aktive edilen plazmini inhibe ederek antifibrinolitik etki yaparlar. Semptomatik intrakranial hemorajide faydalı oldukları gösterilmiştir. Kan ürünleri verilmesi kontrendike olduğunda veya temin edilemediğinde antifibrinolitik ajanların verilmesi önerilmektedir. Kolay ulaşılabilir olması ve çözülme bekleme gibi bir durum olmaması avantajlarıdır. Trombotik komplikasyonlara sebep olabilmektedir (7). Epsilon- aminokaproik asit 5 g, IV olarak 15-30 dakikada verilir, masif kanamada 10 g olarak 1 saatte verilir. Traneksamik asit ise, IV olarak 1 g 10 dakikada verildikten sonra idame tedavisi olarak 1 g 8 saatte verilir (121).

Protrombin kompleks konsantresi: İçerisinde K vitamini bağımlı olan, faktör II, faktör VII, faktör IX, faktör X, protein C, protein S bulunmaktadır. Semptomatik

intrakranial hemorajide yararı belirsiz olup warfarin kullanım öyküsü olan hastalarda kriyopresipitat tedavisine yardımcı olarak verilebilir. Trombotik komplikasyonlara sebep olabilmektedir (7).

Taze donmuş plazma: Tam kanın +2- +6 derecede santrifüj edildikten sonra plazma kısmının -18 derecede dondurulması ile elde edilir. İçerisinde tüm prokoagülan faktörler bulunur (120). Semptomatik intrakranial hemorajide yararı belirsiz olup warfarin kullanım öyküsü olan hastalarda kriyopresipitat tedavisine yardımcı olarak verilebilir. Yan etki olarak transfüzyon ilişkili akciğer hasarı, transfüzyon reaksiyonu ve volüm yüklenmesi görülebilmektedir (7).

K vitamini: Koagülasyon faktörlerinden faktör II, faktör VII, faktör IX, faktör X, protein C, protein S sentezini indükler. Semptomatik intrakranial hemorajide yararı belirsiz olup öyküsünde warfarin kullanımı olan hastalarda yardımcı tedavi olarak verilebilir. Yan etki olarak anafilaksiye sebep olabilmektedir (7).

Faktör VII: Aktif trombositler ve doku faktörü varlığında koagülasyon sistemini aktive eden, hemostazı arttıran güçlü bir prokoagülan ajandır. Semptomatik intrakranial hemorajide yararı belirsizdir. Trombotik komplikasyonlara sebep olabilmektedir (7).

Trombosit transfüzyonu: Trombolitik tedavi, glikoprotein IIb/IIIa reseptör ekspresyonu ve D-dimer artışı gibi mekanizmalar ve daha birçok mekanizma aracılığı ile trombosit inhibisyonuna neden olabilmektedir. Bu nedenle semptomatik intrakranial hemorajisi olan hastalarda rutin olarak 6-8 Ünite trombosit süspansiyonu önerilmektedir. Ancak semptomatik intrakranial hemorajisi olan hastalarda trombositopenisi ($<100 \text{ bin/mm}^3$) olanlar dışında yararı belirsizdir. Yan etki olarak transfüzyon ilişkili akciğer hasarı, transfüzyon reaksiyonu ve volüm yüklenmesi görülebilmektedir (7).

2.3.1.3. Tenekteplaz

Alteplaz'ın üç nokta mutasyonlu varyantı olup fibrin spesifik bir trombolitik ajandır. Uzun yarı ömüre sahip olması sebebiyle tek doz bolus olarak kullanılmaktadır (101). AHA/ ASA 2019 klavuzunda mekanik trombektomi yapılacak, trombolitik tedavi için kontrendikasyonu olmayan akut iskemik inme hastalarında alteplaz'ın yerine, IV bolus olarak 0,25 mg/kg (maksimum 25 mg) dozunda tenekteplaz seçilmesinin uygun olabileceği belirtilmiştir. 0,4 mg/ kg dozunda tenekteplaz ile alteplazın karşılaştırıldığı bir çalışmaya dayanarak, aralarında üstünlük farkı olmadığı,

majör intrakranial damar oklüzyonu olmayan ve minör düzey nörolojik bozukluğu olan hastalarda tenekteplazın alteplaza benzer etkinlik ve güvenliğe sahip olduğu yani alteplaz alternatifi olabileceği belirtilmiştir (Sınıf IIb, Kanıt düzeyi B) (93).

2.3.2. Girişimsel Tedavi

IV rt-PA tedavi penceresinin darlığı ve IV rt-PA tedavisinin proksimal büyük arterlerdeki rekanalizasyon başarısının düşük olması sebebiyle endovasküler tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir (122). Akut iskemik inme tedavisinde uygulanabilecek endovasküler tedavi yöntemleri, intraarteriyel tromboliz; Solitaire Akım Restorasyon, Merci Retrieval, Penumbra ve Trevo Retriever cihazları ile mekanik trombektomi; akut anjiyoplasti ve stentleme şeklindedir (89).

Endovasküler tedaviye uygunluk için hastanın; semptomlarının başlangıcından sonraki ilk 6 saat içerisinde olması, fonksiyonel durumu gösteren Modifiye Rankin skalasının (mRS) 0-1 arasında olması, vasküler görüntülemesinde ICA veya MCA M1 segmentte nedensel oklüzyon saptanması, yaşının ≥ 18 olması, NIHSS değerinin ≥ 6 olması ve ASPECT skorunun ≥ 6 olması olması gerekmektedir (Tablo 9) (93,123).

Tablo 9. Modifiye Rankin skalası (mRS) (Sulter, et al' dan, 123)

0	Semptom yok
1	Belirgin sakatlık yok; semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor
2	Hafif sakatlık; geçmişte yaptığı bütün aktiviteleri yapamasa da yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor
3	Orta derecede sakatlık; kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor.
4	Ağır sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor. ,
5	Çok ağır sakatlık; yatağa bağımlı, enkontinan ve sürekli hemşire bakımına ve dikkatine muhtaç
6	Ölüm

2.3.2.1. İntraarteriyel Trombolitik Tedavi

İntraarteriyel trombolitik tedavi, düşük doz trombolitiğin lokal olarak trombüs bölgesine uygulanması şeklinde yapılmaktadır (122). İntraarteriyel trombolitik tedavi verilebilirliği ile ilgili kanıtların olduğu ilk çalışma 2003 yılında yayınlanan PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) çalışmasıdır. Bu çalışmaya inme semptomlarının ilk 6 saati içinde olan, anjiyografi ile MCA M1 veya M2 dallarında oklüzyon saptanan hastalar alınmış ve bir gruba mikrokateret yardımıyla intraarteriyel proürokinaz ve IV heparin, bir gruba da (kontrol grubu) sadece IV heparin verilmiş olup çalışma sonucunda, proürokinaz grubunda nörolojik bozulmaya sebep olan

intrakranial hemoraji daha yüksek saptanmasına rağmen (proürokinaz grubunda %10, kontrol grubunda %2), proürokinaz grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek rekanalizasyon oranları (proürokinaz grubunda %66, kontrol grubunda %18) ve 3 ayda daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir (124).

IV rt-PA ile intraarteriyel trombolitik tedavinin karşılaştırıldığı yeterli sayıda çalışma bulunmamakta olup, semptomlarının başlangıcından sonraki ilk 6 saat içerisinde ve MCA oklüzyonu olan, IV rt-PA kullanımı kontrendike olan seçilmiş akut iskemi inme hastalarında intraarteriyel trombolitik tedavi verilebilmekte ancak sonuçlarını bilinmemektedir (93,125).

İntraarteriyel tromboliz için alteplaz tedavisi kullanılabilmekte olup, yararlı olabilecek bir doz belirlenememiş olması ve intraarteriyel alteplaz tedavisinin FDA tarafından onaylanmaması sebebiyle endovasküler tedavide birinci basamak olarak mekanik trombektomi (stent retriever) önerilmektedir (93,125).

Tek başına IV rt-PA tedavisi ile rekanalizasyon şansı düşük olan distal ICA, MCA, baziler arter gibi proksimal intrakranial damar oklüzyonlarında IV rt-PA tedavisi ile intraarteriyel tromboliz tedavisi kombinasyonunun rekanalizasyonda daha başarılı olabileceği düşünülerek kombinasyon tedavisine yönelik Interventional Management of Stroke-I (IMS I), IMS II ve IMS III çalışmaları yapılmıştır. 2004 ve 2007 yıllarında yayınlanan IMS-I ve II çalışmalarında IV alteplaz tedavisini takiben intraarteriyel alteplaz tedavisi verilmiş ve NINDS IV rt-PA çalışması verileri ile karşılaştırılmış olup, IV ve intraarteriyel alteplaz kombinasyon tedavi grubunda semptomatik intraserebral hemoraji ve 3 aylık mortalite oranlarında artış saptanmadığı ve bu grubun fonksiyonel iyileşme açısından daha iyi olduğu saptanmış, rekanalizasyon oranının IMS-I’ de %56, IMS II’ de %60 olduğu belirtilmiştir. 2013 yılında yayınlanan IMS-III çalışmasında ise IV ve intraarteriyel alteplaz kombinasyon tedavisini alan hastalar ile tek başına IV alteplaz tedavisi alan hastalar arasında karşılaştırma yapılmış olup her iki grup arasında fonksiyonel bağımsızlık, 3 aylık mortalite ve semptomatik intraserebral hemoraji açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (126-128).

2.3.2.2. İntraarteriyel Mekanik Trombektomi

Mekanik trombektomi, akut iskemik inme hastalarında reperfüzyon amacıyla tek başına veya IV trombolitik ile birlikte kullanılabilmektedir. Bu tedavide trombüsün

parçalanması, çıkarılması veya fibrinolitik penetrasyonunun artırılması yöntemleri uygulanabilmektedir (89).

2015 ve 2016 yıllarında yayınlanan, stent retriever aracılığıyla mekanik trombektominin uygulandığı MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND- IA, REVASCAT, SWIFT-PRIME, THRACE çalışmaları ile proksimal büyük arter oklüzyonu olan akut anterior sistem inme hastalarında mekanik trombektominin standart tedaviye (IV rt-PA dahil) göre fonksiyonel bağımsızlık sonuçlarının daha yüksek olduğu saptanmış olup bu çalışmalar neticesinde mekanik trombektomi büyük arter oklüzyonu olan akut anterior sirkülasyon inmelerinde standart tedavi yöntemi olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalara çoğunlukla semptomlarının başlangıcının ilk 6 saati içerisinde olan hastalar alınmış olup, ESCAPE çalışmasında semptomlarının 12 saati içerisinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (129-134).

2018 yılında yayınlanan DEFUSE 3 ve DAWN çalışmaları ile birlikte, beyin BT veya MR perfüzyon görüntülemeye penumbra bölgesi olan, büyük arter oklüzyonlu akut anterior sistem inme hastalarında DEFUSE 3 çalışmasında 16 saate kadar, DAWN çalışmasında 24 saate kadar mekanik trombektomi tedavisinin yapılabileceği, bu süreler içerisinde mekanik trombektominin medikal tedavi grubundan daha iyi fonksiyonel sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (135,136). Bu çalışmalar ışığında AHA/ASA 2018 klavuzunda semptomlarının 6-16 saati içerisinde olan uygun hastalara mekanik trombektominin önerildiği (Sınıf I, Kanıt düzeyi A), semptomlarının 16-24 saati içerisinde olan uygun hastalarda ise mekanik trombektomi tedavisinin mantıklı olduğu belirtilmiştir (Sınıf IIa, Kanıt düzeyi B) (125).

Mekanik trombektomi uygun hastalarda zaman kaybetmeden yapılmalı ancak hasta IV rt-PA tedavisi için de uygunsa rt-PA tedavisi kesinlikle atlanmadan verilmelidir (93,125).

2.3.2.3 Akut İntraarteriyel Anjiyoplasti ve Stent Takılması

Anjiyoplasti ve ekstrakranial damar stentlemesi çoğunlukla inmeyi önlemek amacıyla yapılmakta olup; inmenin primer nedeni ekstrakranial arter veya vertebral arter stenozu ise ve ekstrakranial arter stenozu intrakranial trombüse erişimi engelliyorsa akut anjiyoplasti veya stentleme yapılabilmektedir. Bu tedavi yöntemleri, mekanik trombektomi veya trombolitik tedavilerle birlikte uygulanabilmektedir (89).

2.3.2.4 Revaskülarizasyonun Değerlendirilmesi

Serebral revaskülarizasyon için, 2003 yılında geliştirilen, tıkaçıcı arterin rekanalizasyonunu ve distal vasküler yatağın reperfüzyonunu değerlendiren Trombolysis In Cerebral Infarction (TICI) skoru kullanılmaktadır. Bu skarlama sistemi 0-3 puan arasında değışmekte olup, 0 puan perfüzyon olmamasını, 3 puan ise distal dalların da dolduğu tam perfüzyonu göstermektedir (Tablo 10) (89,137).

Tablo 10. Serebral revaskülarizasyon değlendirmme skalası (TICI) (Gerber, et al' dan, 137)

Grade 0	Perfüzyon yok
Grade 1	İlk obstrüksiyonu geçen ancak distal dallarda minimal veya yavaş dolum sağlanan perfüzyon mevcuttur
Grade 2a	Oklüde arter bölgesinin yarısından daha azında perfüzyon sağlanmıştır
Grade 2b	Oklüde arter bölgesinin yarısından daha fazlasında perfüzyon sağlanmıştır
Grade 3	Distal dalların tümünün dolduğu tam perfüzyon sağlanmıştır

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif bir araştırmadır. Nisan 2007 ve Nisan 2022 tarihleri arasında KTÜ Farabi Hastanesi acil servisine, şikayetlerinin ilk 4,5 saatinde akut inme kliniği ile başvuran, iskemik inme tanısı konulan ve IV trombolitik tedavi için kontrendikasyonu olmayıp alteplaz tedavisi verilen 679 hasta taranmış olup alteplaz tedavisi sonrası 48 saat içinde nörogörüntülemelerinde serebral hemoraji tespit edilen 111 hasta çalışmaya dahil edildi.

IV alteplaz tedavisi sonrası serebral hemoraji gelişmeyen, alteplaz tedavisi sonrası endovasküler tedavi yapılan ve alteplaz tedavisinden >48 saat sonra serebral hemoraji gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta verileri KTÜ Farabi Hastanesi sistem kayıtlarından ve KTÜ Nöroloji Anabilim Dalı tarafından oluşturulan trombolitik tedavi dosyalarından elde edildi (Ek 1).

Alteplaz tedavisi 0,9 mg/kg dozunda (maksimum 90 mg), % 10'luk kısmı 1 dakikada IV yolla bolus olarak, geri kalan kısmı 60 dakikada infüzyon şeklinde verildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, DM, AF, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, sigara, önceden antiagregan- antikoagülan kullanım öyküleri kaydedildi.

Hastaların acil servise geliş NIHSS değerleri, semptomların başlangıcından hastaneye başvurusuna kadar geçen süre (semptom-kapı zamanı), hastaneye başvuru süresinden alteplaz tedavisi verilene kadar geçen süre (kapı- enjeksiyon zamanı), semptomların başlangıcından alteplaz tedavisi verilene kadar geçen süre (semptom-enjeksiyon zamanı), alteplaz tedavisi verililişinden serebral hemoraji gelişene kadar geçen süre (enjeksiyon- serebral hemoraji zamanı), hastane başvurusunda trombolitik tedavi öncesi çekilen BBT'lerinde erken hipodansite varlığı, nörogörüntülemelerinde posttrombolitik serebral hemorajiye sebep olabilecek radyografik bulguların varlığı incelendi.

Alteplaz tedavisi sonrası gelişen serebral hemoraji tiplerini belirlemek için radyografik olarak Heidelberg kanama sınıflaması kullanıldı (Tablo 11) (7,138).

Tablo 11. Heidelberg kanama sınıflaması (von Kummer, et al' dan,138)

1a	Kitle etkisi yapmayan dağınık küçük peteşi tarzında hemorajik infarkt
1b	Kitle etkisi yapmayan konfluent peteşi içeren hemorajik infarkt
1c	Kitle etkisi yapmayan infarkt dokusunda %30' dan az yer kaplayan hemorajik infarkt
2	Kitle etkisi olan infarkt dokusunda %30 ve daha fazla yer kaplayan hemoraji
3a	İnfarkt dokusundan uzakta parankimal hematoma
3b	İntraventriküler hemoraji
3c	Subaraknoid hemoraji
3d	Subdural hemoraji

ECASS III çalışmasında olduğu gibi NIHSS değerinde ≥ 4 puan artışa sebep olan serebral hemorajiler semptomatik serebral hemoraji olarak kabul edildi (6). Tedavi sonrası ölüm varlığı ve semptomatik serebral hemorajiye bağlı ölümler kaydedildi. Alteplaz tedavisi sonrası sistemik kanama varlığı incelendi. Semptomatik serebral hemoraji gelişen hastalara verilen koagülopatiyi tersine çeviren ajanlar kaydedildi.

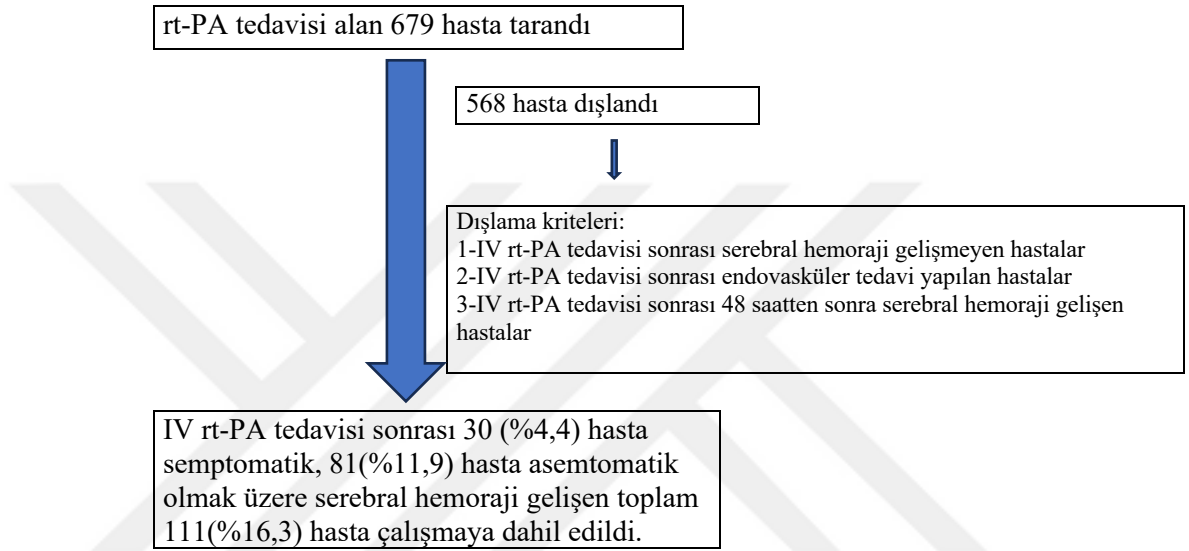
Hastaların yaşları ≤ 80 ve > 80 yaş; ≤ 60 , 61-70, 71-80 ve > 80 yaş şeklinde, NIHSS değerleri; 0-4, 5-10, 11-15, 16-21, ≥ 22 şeklinde, semptom- enjeksiyon zamanları ise 0-90 dk, 91-180 dk, 181-270 dk şeklinde gruplandırılarak bu grupların semptomatik serebral hemoraji ile ilişkisi incelendi. Aynı zamanda diğer tüm demografik, radyografik veriler ve risk faktörlerinin de semptomatik serebral hemoraji ile ilişkileri değerlendirildi.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare ve Fisher testi kullanılmıştır. Tüm istatistik analizlerde önemlilik değeri $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

Çalışma için KTÜ Etik Kurulundan 2022/110 protokol numarası ile 30.05.2022 tarihinde onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde Nisan 2007 ve Nisan 2022 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısıyla alteplaz tedavisi verilen 679 hasta retrospektif olarak taranarak, alteplaz tedavisi sonrası 48 saat içinde 30 (%4,4) hasta semptomatik ve 81(%11,9) hasta asemptomatik olmak üzere serebral hemoraji gelişen toplam 111(%16,3) hasta dahil edildi (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışma grubuna atanan ve dahil edilen hasta sayısı

Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde çalışmaya dahil edilen 111 hastanın, yaş ortalaması $74,2 \pm 10,8$ olup en genç hasta 32 yaşında, en yaşlı hasta 96 yaşında idi. Yaş, ≤ 80 , > 80 yaş şeklinde gruplandırıldığında; ≤ 80 yaş hasta sayısı 78 (%70,3), > 80 yaş hasta sayısı 33 (%29,7) idi. Yaş, ≤ 60 , 61-70, 71-80, > 80 yaş şeklinde gruplandırılıp hasta sayılarına bakıldığında ise; ≤ 60 yaş olan 10 (%9), 61-70 yaş arasında olan 28 (%25,2), 71-80 yaş arasında olan 40 (%36), > 80 yaş olan 33 (%29,7) hasta mevcuttu. Hastaların 65'i (%58,6) kadın, 46'sı (%41,4) erkekti.

Trombolitik tedavi sonrası serebral hemoraji gelişimde rol oynayan medikal hastalık öyküsü ve ilaç kullanımlarına bakıldığında 7'sinde (%6,3) geçirilmiş iskemik inme, 27'sinde (%24,3) DM, 85'inde (%76,6) hipertansiyon, 55'inde (%49,5) AF, 31'inde (%27,9) iskemik kalp hastalığı, 8'inde (%7,2) kalp yetmezliği, 6'sında (%5,4) böbrek yetmezliği mevcuttu. Sigara kullanımı ile ilgili veri eksikliği sebebiyle 94 hastanın sigara kullanımı bilinmemekte olup, kayıtlarda 9 (%8,1) hastanın sigara içtiği tespit edildi.

Antiagregan/ antikoagölan kullanımları sorgulandığında hastaların 36'sının (%32,4) asetilsalisilik asit, 5'inin (% 4,5) klopidoğrel, 4'ünün (%3,6) warfarin, 1'inin(%0,9) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), 1'inin (%0,9) silastazol, 5'inin (%4,5) asetilsalisilik asit ve klopidoğrel, 1'inin (%0,9) asetilsalisilik asit ve warfarin, 1'inin (%0,9) silastazol ve klopidoğrel kombinasyon tedavilerini kullandıkları saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların demografik özellikleri

Toplam hasta sayısı (n)		111
Ort. yaş ± SD		74,2±10,8
(Min, Max)		(32, 96)
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş grupları-1		
≤80	78	70,3
>80	33	29,7
Yaş grupları-2		
≤60	10	9
61-70	28	25,2
71-80	40	36
>80	33	29,7
Cinsiyet		
Kadın	65	58,6
Erkek	46	41,4
Risk faktörleri		
Geçirilmiş iskemik inme	7	6,3
Diyabetes mellitus	27	24,3
Hipertansiyon	85	76,6
Atrial fibrilasyon	55	49,5
İskemik kalp hastalığı	31	27,9
Kalp yetmezliği	8	7,2
Böbrek yetmezliği	6	5,4
Sigara	9	8,1
Önceden antiagregan/ antikoagülan kullanımı		
Asetilsalisilik asit	36	32,4
Klopidogrel	5	4,5

Tablo 12. (Devamı)

Warfarin	4	3,6
Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)	1	0,9
Silastazol	1	0,9
Asetil salisilik asit+ klopidoğrel	5	4,5
Asetilsalisilik asit+ warfarin	1	0,9
Silastazol+ klopidoğrel	1	0,9

Hastaların IV trombolitik tedavi öncesi verileri incelendiğinde 2 hasta nöroloji hekimi tarafından değerlendirildiğinde entübe ve anestezi etkisi altında olduğundan 109 hastanın NIHSS değerleri belirlenebilmiş olup, bu hastaların ortalama NIHSS değeri $9,1 \pm 4,6$ olarak saptandı. NIHSS değerleri gruplandırıldığında, hastaların 16'sının (%14,7) NIHSS değerinin 0-4, 56'sının (%51,4) 5-10, 22'sinin (%20,2) 11-15, 15'inin (%13,8) 16-21 arasında olduğu belirlenmiş olup $\text{NIHSS} \geq 22$ olan hasta yoktu. Hastaların 10'unun (%9) BT' sinde erken infarkt bulgusu olan hipodansite mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13. Alteplaz tedavisi öncesi döneme ait klinik ve radyografik veriler

Ort. NIHSS$\pm$ SD	9,1$\pm$4,6	
(Min, Max)	(1,21)	
	Sayı (n)	Yüzde(%)
NIHSS gruplama		
0-4	16	14,7
5-10	56	51,4
11-15	22	20,2
16-21	15	13,8
≥ 22	0	0
BBT'de erken hipodansite	10	9

Hastaların 4'ünün evde yalnız olması veya uyandığında şikayetlerinin fark edilmesi sebebiyle semptom başlangıç zamanları bilinmemekte olup, 2 hastanın da başka patoloji ile acil serviste takip edildiği sırada iskemik inme semptomlarının gelişmesi ve hekim tarafından hemen değerlendirilmesi sebebiyle semptom kapı zamanları 0 dk kabul edilmiş olup, ortalama semptom- kapı zamanı $118,2 \pm 55,7$ dk, ortalama kapı-enjeksiyon zamanı $58,5 \pm 27,6$ dk, ortalama semptom- enjeksiyon zamanı $177,1 \pm 52,4$ dk idi. Semptom başlangıç zamanı bilinen 107 hastanın 6'sına (%5,6) ilk 90 dk içinde, 54'üne (%50,5) 91-180 dk içinde, 47'sine (%43,9) 181-270

dk içinde alteplaz tedavisi verildiği görüldü. Alteplaz tedavisi sonrası serebral hemoraji gelişim zamanı ortalaması $14 \pm 11,4$ saat idi (Tablo 14).

Tablo 14. Alteplaz tedavi uygulama süreleri ve serebral hemoraji gelişim zamanı

Ort. Semptom- kapı zamanı(dk)± SD	118,2±55,7	
(Min, Max)	(0,250)	
Ort. kapı- enjeksiyon zamanı (dk)± SD	58,5±27,6	
(Min, Max)	(15,145)	
Ort. semptom- enjeksiyon zamanı (dk)± SD	177,1±52,4	
(Min, Max)	(55,270)	
Semptom- enjeksiyon zamanı(dk) gruplama	Sayı (n)	Yüzde (%)
0-90 dk	6	5,6
91-180 dk	54	50,5
181-270 dk	47	43,9
Ort. enjeksiyon- serebral hemoraji zamanı (saat) ± SD	14 ±11,4	
(Min, Max)	(1,47,5)	

Hastaların nörogörüntülemelerine retrospektif olarak bakıldığında 108 (%97,3) hastada alteplaz tedavisi sonrası serebral hemoraji gelişiminde altta yatan herhangi bir eski lezyon yokken, 3 (%2,7) hastada lökaryozis saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Eski radyografik bulgular

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Eski radyografik bulgu		
Yok	108	97,3
Lökaryozis	3	2,7

Alteplaz tedavisi sonrası gelişen serebral hemoraji tiplerine bakıldığında teknik problemler sebebiyle 5 hastanın nörogörüntülemeleri değerlendirilememiş olup, değerlendirilebilen 106 hastanın 14'ünde (%13,2) dağınık küçük peteşi tarzında

hemorajik infarkt (1a), 25'inde (%23,6) konfluent peteşi içeren hemorajik infarkt (1b), 22'sinde (% 20,8) kitle etkisi yapmayan infarkt dokusunda %30'dan az yer kaplayan hemorajik infarkt (1c), 10'unda (%9,4) kitle etkisi olan infarkt dokusunda %30 ve daha fazla yer kaplayan hemoraji (2), 13'ünde (%12,3) infarkt dokusundan uzakta parankimal hematoma (3a), 5'inde (%4,7) subaraknoid hemoraji (3c), 17'sinde (%16) birden fazla bölgede hemoraji saptandı. Birden fazla bölgede kanama görülen 17 hastada (%16) hemorajik infarkt, infarkt dokusundan uzakta parankimal hematoma, intraventriküler hemoraji, subaraknoid hemoraji ve subdural hemorajinin farklı kombinasyonları gözlemlendi. Hastalarda izole intraventriküler hemoraji veya subdural hemoraji görülmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Alteplaz tedavisi sonrası gelişen serebral hemoraji tipleri

Hemoraji tipi	Sayı (n)	Yüzde (%)
1a	14	13,2
1b	25	23,6
1c	22	20,8
2	10	9,4
3a	13	12,3
3b	0	0
3c	5	4,7
3d	0	0
Birden fazla beyin bölgesinde hemoraji	17	16

Kanama ve ölümlere ait veriler incelendiğinde, 1 (%0,9) hastada sistemik kanama görülmüş olup bu kanama tipinin de gastrointestinal sistem kanaması olduğu tespit edildi. Hastaların 30'unda (%27) serebral hemorajinin semptomatik, 81'inde (%73) ise asemptomatik olduğu saptandı. Hastane takip sürecinde 18 (%16,2) hastanın öldüğü belirlendi. Hastaların 6'sında (%5,4) ölüm sebebinin serebral hemoraji (fatal serebral hemoraji) olduğu tespit edildi. Serebral hemoraji dışında diğer ölüm nedenleri incelendiğinde; hastaların 3'ünde (%2,7) pnömoni, 4'ünde (%3,6) sepsis, 3'ünde (%2,7) ani gelişen kardiyak arreste bağlı ölüm gerçekleşmiş olup, 2 (%1,8) hastada ise serebral hemorajiye ek olarak sistemik enfeksiyon tablosu olduğundan nedeni net bilinmeyen ölüm olarak nitelendirildi. Hastaların etyolojisine bakılmaksızın ortalama ölüm günü $18,6 \pm 15,8$ (min 5, max 60), serebral hemorajiye bağlı ortalama ölüm günü ise $8,5 \pm 2,8$ (min 5, max 12) idi (Tablo 17, Tablo 18).

Tablo 17. Kanama ve ölümlere ait veriler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sistemik kanama		
Yok	110	99,1
Var (Gastrointestinal sistem kanaması)	1	0,9
Semptomatik serebral hemoraji		
Yok	81	73
Var	30	27
Ölüm		
Yok	93	83,8
Var	18	16,2
Ölüm nedenleri		
Yok	93	83,8
Fatal serebral hemoraji	6	5,4
Pnömoni	3	2,7
Sepsis	4	3,6
Ani gelişen kardiyak arrest	3	2,7
Nedeni net bilinmeyen ölüm	2	1,8

Tablo 18. Ölüm günü verileri

Ort. ölüm günü± SD	18,6±15,8
(Min, Max)	(5, 60)
Serebral hemorajiye bağlı ort. ölüm günü± SD	8,5±2,8
(Min, Max)	(5,12)

Semptomatik serebral hemoraji ile ölüm ilişkisi değerlendirildiğinde, semptomatik serebral hemorajisi olan 30 hastanın 10'unda (%33,3) hastane takip sürecinde ölüm gerçekleştiği, 20'sinde (%66,7) ölüm olmadığı; asemptomatik serebral hemorajisi olan 81 hastanın ise 8'inde (%9,9) hastane takip sürecinde ölüm gerçekleştiği, 73'ünde (%90,1) ölüm olmadığı belirlendi. Semptomatik serebral hemorajisi olan hastalarda hastane takip sürecinde ölüm oranı anlamlı yüksek bulundu ($p=0,007$) (Tablo 19).

Tablo 19. Semptomatik serebral hemoraji ve ölüm ilişkisi

	Ölüm		p
	Yok	Var	
Semptomatik serebral hemoraji			
Yok	73 (%90,1)	8 (%9,9)	
Var	20 (%66,7)	10 (%33,3)	0,007

≤ 80 yaş ile >80 yaş hastalarda semptomatik serebral hemoraji ilişkisine bakıldığında; ≤ 80 yaş olan 78 hastanın 21'inde (%26,9) semptomatik, 57'sinde (%73,1) asemptomatik; >80 yaş olan 33 hastanın 9'unda (%27,3) semptomatik, 24'ünde (%72,7) asemptomatik serebral hemoraji geliştiği olduğu görüldü. ≤ 80 yaş hastalar ile >80 yaş hastalar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,970$) (Tablo 20).

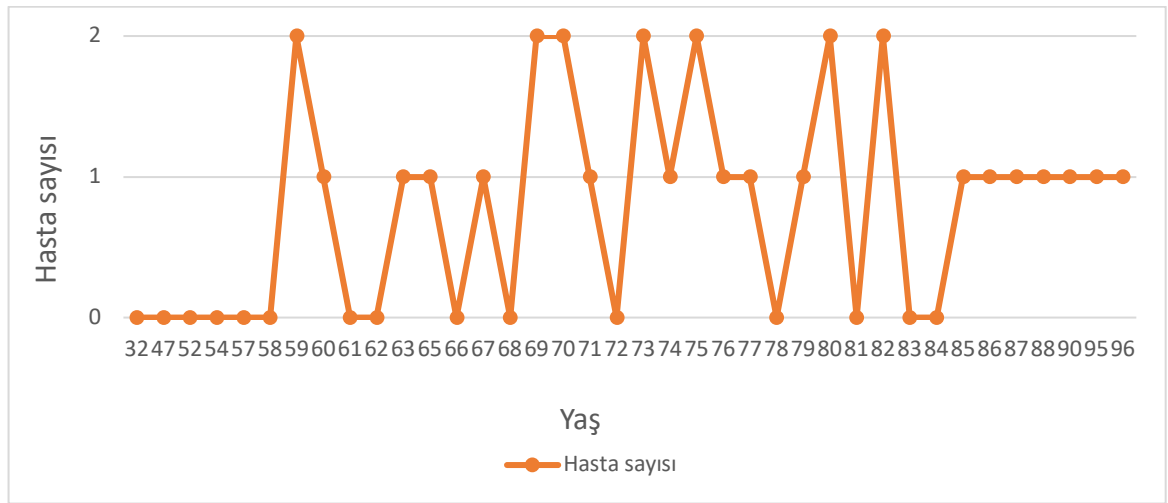
Tablo 20. Yaş grupları ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi-1

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Yaş grupları			
≤ 80	57 (%73,1)	21 (%26,9)	
>80	24 (%72,7)	9 (%27,3)	0,970

Yaş, ≤ 60 , 61-70, 71-80, >80 şeklinde gruplandırılarak semptomatik serebral hemoraji ile ilişkisine bakıldığında ise, ≤ 60 yaş olan 10 hastanın 3'ünde (%30) semptomatik, 7'sinde (%70) asemptomatik; 61-70 yaş arasında olan 28 hastanın 7'sinde (%25) semptomatik, 21'inde (%75) asemptomatik; 71-80 yaş arasındaki 40 hastanın 11'inde (%27,5) semptomatik, 29'unda (%72,5) asemptomatik; >80 yaş olan 33 hastanın 9'unda (%27,3) semptomatik, 24'ünde (%72,7) asemptomatik serebral hemoraji geliştiği görülmüş olup bu yaş grupları arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,991$) (Tablo 21).

Tablo 21. Yaş grupları ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi-2

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Yaş grupları			
≤ 60	7 (%70)	3 (%30)	
61-70	21 (%75)	7 (%25)	
71-80	29 (%72,5)	11 (%27,5)	
>80	24 (%72,7)	9 (%27,3)	0,991



Şekil 3. Semptomatik serebral hemoraji hastalarında yaş dağılımı

Cinsiyet ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi değerlendirildiğinde; 65 kadın hastanın 18’inde (%27,7) semptomatik, 47’sinde (%72,3) asemptomatik; 46 erkek hastanın ise 12’sinde (%26,1) semptomatik, 34’ünde (%73,9) asemptomatik serebral hemoraji saptandı. Cinsiyet grupları arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,851$) (Tablo 22).

Tablo 22. Cinsiyet ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

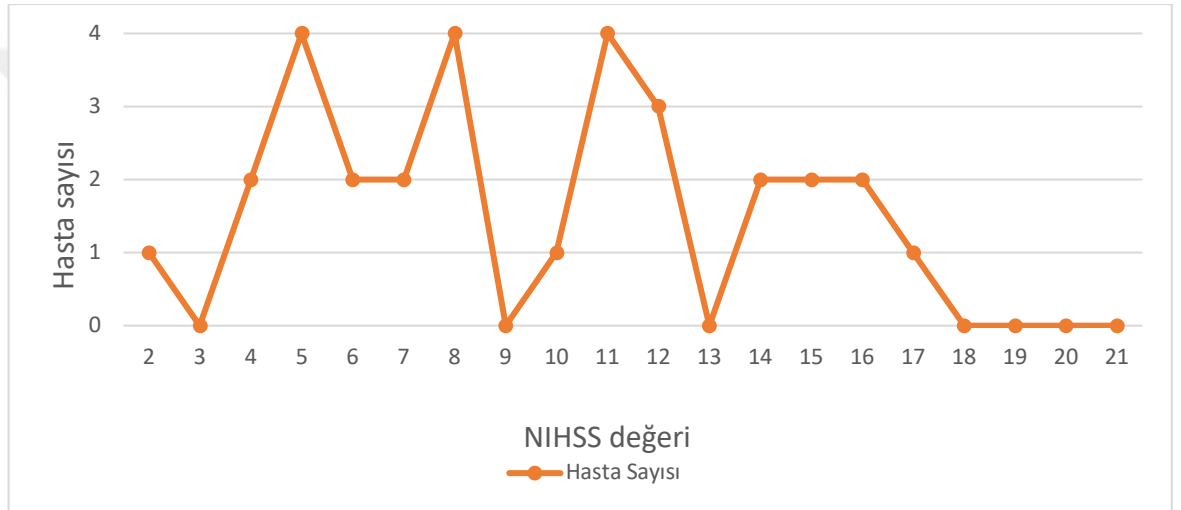
	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Cinsiyet			
Kadın	47 (%72,3)	18 (%27,7)	0,851
Erkek	34 (%73,9)	12 (%26,1)	

Alteplaz tedavisi öncesi hesaplanan NIHSS grupları ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisine bakıldığında, 2 hasta nöroloji hekimi tarafından değerlendirildiğinde entübe ve anestezi etkisi altında olduğundan NIHSS değerleri belirlenememiş olup, NIHSS değerleri belirlenebilen 109 hastada yapılan incelemede, NIHSS değeri 0-4 arasında olan 16 hastanın 3’ünde (%18,8) semptomatik, 13’ünde (%81,3) asemptomatik; 5-10 arasında olan 56 hastanın 13’ünde (%23,2) semptomatik, 43’ünde (%76,8) asemptomatik; 11-15 puan arasında olan 22 hastanın 11’inde (%50) semptomatik, 11’inde (%50) asemptomatik; 16-21 arasında olan 15 hastanın 3’ünde (%20) semptomatik, 12’sinde (%80) asemptomatik serebral hemoraji geliştiği görüldü. p değeri elde edilemedi (Tablo 23).

Tablo 23. NIHSS grupları ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

NIHSS değeri	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
0-4	13 (%81,3)	3 (%18,8)	
5-10	43 (%76,8)	13 (%23,2)	
11-15	11 (%50)	11 (%50)	
16-21	12 (%80)	3 (%20)	
≥22	0	0	*

*: p değeri elde edilemedi



Şekil 4. Semptomatik serebral hemoraji hastalarında NIHSS değeri dağılımı

Semptom-enjeksiyon zamanı ve semptomatik serebral hemoraji ilişkisine bakıldığında, hastaların 4'ünün evde yalnız olması veya uyandığında şikayetlerinin fark edilmesi sebebiyle semptom başlangıç zamanları bilinmemekte olup, semptom başlangıç zamanları bilinen 107 hastada yapılan değerlendirmede, şikayetlerinin başlangıcından sonraki ilk 90 dk içinde alteplaz tedavisi verilen 6 hastanın 3'ünde (%50) semptomatik, 3'ünde (%50) asemptomatik; 91-180 dk içinde alteplaz tedavisi verilen 54 hastanın 19'unda (%35,2) semptomatik, 35'inde (%64,8) asemptomatik; 181-270 dk içinde alteplaz tedavisi verilen 47 hastanın ise 7'sinde (%14,9) semptomatik, 40'ında (%85,1) asemptomatik serebral hemoraji geliştiği görüldü. p değeri elde edilemedi (Tablo 24).

Tablo 24. Semptom- enjeksiyon zamanı ve semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Semptom-enjeksiyon zamanı (dk)			
0-90	3 (%50)	3 (%50)	
91-180	35 (%64,8)	19 (%35,2)	
181-270	40 (%85,1)	7 (%14,9)	*

*: p değeri elde edilemedi

Alteplaz tedavisi öncesi çekilen BBT' de erken hipodansite varlığı ve semptomatik serebral hemoraji ilişkisi incelendiğinde BBT' de erken hipodansite olan 10 hastanın 4' ünde (%40) semptomatik, 6'sında (%60) asemptomatik; BBT' de erken hipodansite olmayan 101 hastanın 26'sında (%25,7) semptomatik, 75'inde (%74,3) asemptomatik serebral hemoraji gözlemlendi. BBT' de erken hipodansitesi olan hastalarla olmayan hastalar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,455$) (Tablo 25).

Tablo 25. BBT' de erken hipodansite varlığı ve semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
BBT' de erken hipodansite			
Yok	75 (%74,3)	26 (%25,7)	
Var	6 (%60)	4 (%40)	
0,455			

Eski radyografik bulguların varlığı ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi incelendiğinde ise nörogörüntülemelere retrospektif olarak bakılarak, alteplaz tedavisi sonrası serebral hemoraji gelişiminde altta yatan lezyon (lökaryozis) olan 3 hastanın 1' inde (%33,3) semptomatik, 2'sinde (%66,7) asemptomatik; altta yatan lezyon olmayan 108 hastanın 29'unda (%26,9) semptomatik, 79'unda (%73,1) asemptomatik serebral hemoraji geliştiği görüldü. Nörogörüntülemesinde alteplaz tedavisi sonrası serebral hemoraji gelişiminde altta yatan lezyon olan hastalar ile olmayanlar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$) (Tablo 26).

Tablo 26. Eski radyografik bulgular ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Eski radyografik bulgular			
Yok	79 (%73,1)	29 (%26,9)	
Var (Lökyozis)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	
1,000			

Önceden antiagregan/antikoagülan kullanımı ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisine bakıldığında, önceden antiagregan/antikoagülan kullanımı olan 54 hastanın 14'ünde (%25,9) semptomatik, 40'ında (%74,1) asemptomatik; antiagregan/antikoagülan kullanımı olmayan 57 hastanın 16'sında (%28,1) semptomatik, 41'inde (%71,9) asemptomatik serebral hemoraji saptandı. Önceden antiagregan/antikoagülan kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,799$) (Tablo 27).

Tablo 27. Önceden antiagregan/ antikoagülan kullanımı ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Önceden antiagregan/ antikoagülan kullanımı			
Yok	41 (%71,9)	16 (%28,1)	
Var	40 (%74,1)	14 (%25,9)	
0,799			

Geçirilmiş iskemik inme ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi değerlendirildiğinde, geçirilmiş iskemik inme öyküsü olan 7 hastanın 2'sinde (%28,6) semptomatik, 5'inde (%71,4) asemptomatik; geçirilmiş iskemik inme öyküsü olmayan 104 hastanın 28'inde (%26,9) semptomatik, 76'sında (%73,1) asemptomatik serebral hemoraji geliştiği görüldü. Geçirilmiş iskemik inme öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$) (Tablo 28).

Tablo 28. Geçirilmiş iskemik inme ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Geçirilmiş iskemik inme			
Yok	76 (%73,1)	28 (%26,9)	
Var	5 (%71,4)	2 (%28,6)	
1,000			

Sigara kullanımı ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisine bakıldığında, 94 hastanın sigara kullanımı bilinmemekte olup, sigara içtiği bilinen 9 hastanın 2'sinde (%22,2) semptomatik, 7'sinde (%77,8) asemptomatik; sigara içmediği bilinen 8 hastanın 3'ünde (%37,5) semptomatik, 5'inde (%62,5) asemptomatik serebral hemoraji geliştiği saptandı. Sigara kullanımı bilinmeyen 94 hastanın ise 25'inde (%26,6) semptomatik, 69'unda (%73,4) asemptomatik serebral hemoraji geliştiği belirlendi. p değeri elde edilemedi (Tablo 29).

Tablo 29. Sigara kullanımı ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Sigara			
Yok	5 (%62,5)	3 (%37,5)	
Var	7 (%77,8)	2 (%22,2)	
Bilinmiyor	69 (%73,4)	25 (%26,6)	*

*: p değeri elde edilemedi

Diyabetes mellitus (DM) ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi incelendiğinde, DM öyküsü olan 27 hastanın 8 inde (%29,6) semptomatik, 19'unda (%70,4) asemptomatik; DM öyküsü olmayan 84 hastanın 22'sinde (%26,2) semptomatik, 62'sinde (%73,8) asemptomatik serebral hemoraji geliştiği görüldü. DM öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,726) (Tablo 30).

Tablo 30. Diyabetes mellitus ve semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Diyabetes mellitus			
Yok	62 (%73,8)	22 (%26,2)	
Var	19 (%70,4)	8 (%29,6)	0,726

Hipertansiyon ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi değerlendirildiğinde, hipertansiyon öyküsü olan 85 hastanın 23'ünde (%27,1) semptomatik, 62'sinde (%72,9) asemptomatik; hipertansiyon öyküsü olmayan 26 hastanın 7'sinde (%26,9) semptomatik, 19'unda (%73,1) asemptomatik serebral hemoraji saptandı. Hipertansiyon öyküsü olan hastalar ile olmayan hastalar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,989$) (Tablo 31).

Tablo 31. Hipertansiyon ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Hipertansiyon			
Yok	19 (%73,1)	7 (%26,9)	0,989
Var	62 (%72,9)	23 (%27,1)	

Atrial fibrilasyon ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisine bakıldığında, atrial fibrilasyonu olan 55 hastanın 17'sinde (%30,9) semptomatik, 38'inde (%69,1) asemptomatik; atrial fibrilasyonu olmayan 56 hastanın 13'ünde (%23,2) semptomatik, 43'ünde (%76,8) asemptomatik serebral hemoraji saptandı. Atrial fibrilasyonu olan ve olmayan hastalar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,361$) (Tablo 32).

Tablo 32. Atrial fibrilasyon ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Atrial fibrilasyon			
Yok	43 (%76,8)	13 (%23,2)	0,361
Var	38 (%69,1)	17 (%30,9)	

İskemik kalp hastalığı ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi incelendiğinde, iskemik kalp hastalığı öyküsü olan 31 hastanın 8'inde (%25,8) semptomatik, 23'ünde (%74,2) asemptomatik; iskemik kalp hastalığı öyküsü olmayan 80 hastanın 22'sinde (%27,5) semptomatik, 58'inde (%72,5) asemptomatik serebral hemoraji gelişti. İskemik kalp hastalığı öyküsü olan hastalar ile olmayan hastalar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,857$) (Tablo 33).

Tablo 33. İskemik kalp hastalığı ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
İskemik kalp hastalığı			
Yok	58 (%72,5)	22 (%27,5)	0,857
Var	23 (%74,2)	8 (%25,8)	

Kalp yetmezliği ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisine bakıldığında, kalp yetmezliği öyküsü olan 8 hastanın 2'sinde (%25) semptomatik, 6'sında (%75) asemptomatik; kalp yetmezliği öyküsü olmayan 103 hastanın 28'inde (%27,2) semptomatik, 75'inde (%72,8) asemptomatik serebral hemoraji saptandı. Kalp yetmezliği öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$) (Tablo 34).

Tablo 34. Kalp yetmezliği ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Kalp yetmezliği			
Yok	75 (%72,8)	28 (%27,2)	1,000
Var	6 (%75)	2 (%25)	

Böbrek yetmezliği ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi değerlendirildiğinde, böbrek yetmezliği öyküsü olan 6 hastanın 4'ünde (%66,7) semptomatik, 2'sinde (%33,3) asemptomatik; böbrek yetmezliği öyküsü olmayan 105 hastanın 26'sında (%24,8) semptomatik, 79'unda (%75,2) asemptomatik serebral hemoraji saptandı. Böbrek yetmezliği öyküsü olan hastalarda semptomatik serebral hemoraji oranı anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,045$) (Tablo 35).

Tablo 35. Böbrek yetmezliği ile semptomatik serebral hemoraji ilişkisi

	Semptomatik serebral hemoraji		p
	Yok	Var	
Böbrek yetmezliği			
Yok	79 (%75,2)	26 (%24,8)	0,045
Var	2 (%33,3)	4 (%66,7)	

Alteplaz tedavisi sonrası semptomatik serebral hemoraji gelişen 30 hastanın 7'sine (%23,3) traneksamik asit, 1'ine (%3,3) taze donmuş plazma verildiği, 22' sine (%73,3) ise kayıtlarda nedeni belirtilmemiş olmakla birlikte koagülopatiyi tersine çeviren herhangi bir ajan verilmediği saptandı (Tablo 36).

Tablo 36. Semptomatik serebral hemorajide koagülopatiyi tersine çeviren ajanlarla tedavi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Semptomatik serebral hemorajide koagülopatiyi tersine çeviren ajanlarla tedavi		
Yok	22	73,3
Traneksamik asit	7	23,3
Taze donmuş plazma	1	3,3

5. TARTIŞMA

İskemik inme, önemli morbidite, sakatlık ve mortalite nedeni olabilen acil bir durumdur (3,4). Bu nedenle hasarın derecesini azaltmak ve yeniden perfüzyonu sağlamak üzere endikasyonu olan ve kontrendikasyonu olmayan akut iskemik inme hastalarına IV rt-PA tedavisi uygulanmaktadır. İlk olarak, 1995 yılında yapılan NINDS çalışmasıyla akut iskemik inme hastalarında semptomların başlangıcından sonraki ilk 3saat içerisinde IV rt-PA tedavisi uygulandığında klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiş olup, bu süre ECASS III çalışması ile 4,5 saate çıkarılmıştır (5,6). rt-PA 1996 yılında FDA tarafından onaylanmış olup 2006 yılında ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır. rt-PA etkin bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, korkulan komplikasyonu serebral hemoraji olup özellikle semptomatik serebral hemorajidir. Semptomatik serebral hemorajiler sık görülmesine de ciddi düzeyde morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda IV rt-PA tedavisi sonrası gelişen serebral hemoraji gelişiminde, demografik, klinik, laboratuvar ve radyografik olmak üzere çok sayıda risk faktörü tespit edilmiştir (7).

Bu tez çalışmasında, Nisan 2007 ve Nisan 2022 tarihleri arasında KTÜ acil servise akut inme kliniği ile başvurup iskemik inme tanısı konulan, IV trombolitik tedavi alma endikasyonu olup herhangi bir kontrendikasyonu olmayan ve IV alteplaz tedavisi verilen, bu tedavi sonrasında ilk 48 saat içerisinde serebral hemoraji gelişen 111 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışma IV alteplaz tedavisi sonrası özellikle semptomatik serebral hemoraji olmak üzere tüm serebral hemorajilerin gelişimini etkileyen demografik, klinik, radyografik ve risk faktörlerini tartışmaktadır.

Literatürde IV rt-PA tedavisi sonrası gelişen semptomatik serebral hemoraji, NINDS, ECASS II, ECASS III, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST), Get With The Guidelines–Stroke (GWTG-S), The third international stroke trial of thrombolysis for acute ischaemic stroke (IST-3) ve Heidelberg Klasifikasyon Şeması çalışmalarında farklı şekillerde tanımlanmıştır (5, 6, 97,138- 141,). 1995 yılında yayınlanan, akut iskemik inme hastalarında IV rt-PA' nın semptomların başlangıcından sonraki ilk 3 saat içinde etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği NINDS çalışmasında, nörolojik tabloda herhangi bir kötüleşme yapan serebral hemoraji semptomatik serebral hemoraji olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada serebral hemorajiyi saptamak için tedaviden sonra 24. Saat ve 7-10. Günlerde ve herhangi bir yeni gelişen klinik bulgu durumunda BBT çekilmiştir (5).

Akut iskemik inme hastalarında semptomların başlangıcından sonraki ilk 6 saat içinde IV rt-PA tedavisinin etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği 1998 yılında yayınlanan ECASS II çalışmasında, NIHSS değerinde 4 puan ve daha fazla artış yapan veya klinik kötüleşmeyi gösteren uyuşukluk hemiparezi gibi klinik durumlara sebep olan serebral hemoraji semptomatik serebral hemoraji olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada serebral hemorajiyi saptamak için tedaviden sonraki 22-36. Saat ve 7. Günde BBT çekilmiştir (97). Akut iskemi hastalarında semptomların başlangıcından 3-4,5 saat sonra uygulanan IV rt-PA tedavisinin etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği, 2008 yılında yayınlanan ECASS III çalışmasında, NIHSS değerinde 4 puan ve daha fazla artışa sebep olan ve ölüme neden olan serebral hemoraji semptomatik serebral hemoraji olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada serebral hemorajiyi saptamak için tedaviden 22-36 saat sonra BBT/MRI çekilmiştir (6). Akut iskemi hastalarında semptomların başlangıcından sonra 3 saat içinde uygulanan IV rt-PA tedavisinin etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği ve diğer randomize kontrollü çalışmalarla karşılaştırıldığı 2008 yılında yayınlanan SITS-MOST çalışmasında 24 saat içinde NIHSS değerinde 4 puan ve daha fazla kötüleşme yapan veya ölüme yol açan, infarkt dokusunda %30'dan daha fazla yer kaplayan hematoma (PH2) semptomatik serebral hemoraji olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada semptomatik serebral hemorajiyi saptamak için tedaviden 22-36 saat sonra BBT/MRI çekilmiştir (139). Akut iskemik inme hastalarında semptomların başlangıcından sonraki ilk 3 saat içerisinde uygulanan IV rt-PA tedavisi sonrası gelişen semptomatik serebral hemoraji riskini tahmin etmek için yaş, NIHSS, kan basıncı, glukoz, etnik köken ve cinsiyetten oluşan 6 risk faktörünün kullanılarak skorlandığı, 2012 yılında yayınlanan GWTG-S çalışmasında, herhangi bir nörolojik bozulmaya sebep olan hemoraji semptomatik serebral hemoraji olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada serebral hemorajiyi saptamak için tedaviden sonra 24-36 saatte BBT/ MRI çekilmiştir (7,140). Akut iskemik inmeli hastalarda semptomların başlangıcından sonraki ilk 6 saat içinde uygulanan IV rt-PA tedavisinin etkinliğinin ve güvenliğinin daha geniş hasta popülasyonu üzerinde değerlendirildiği ve 80 yaş üzerinde daha fazla sayıda hasta içeren, 2012 yılında yayınlanan IST-3 çalışmasında tedaviden sonra 7 gün içinde inme ölçeğinde klinik anlamlı kötüleşme veya yeni gelişen klinik sendrom oluşturan serebral hemoraji semptomatik serebral hemoraji olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada serebral hemorajiyi saptamak için tedaviden sonraki 24-48 saatte ve herhangi bir klinik

değişiklikte BBT/MRI çekilmiştir (141). 2015 yılında yayınlanan serebral hemorajileri sınıflandırmak için yapılan Heidelberg Klasifikasyon Şeması çalışmasında ise, total NIHSS değerinde 4 puan ve daha fazla artışa sebep olan veya bir NIHSS kategorisinde 2 puan ve daha fazla artışa sebep olan veya entübasyon, ventriküler drenaj, hemikraniektomi veya diğer majör cerrahilere sebep olan serebral hemoraji semptomatik serebral hemoraji olarak tanımlanır. Bu çalışmada serebral hemorajiyi saptamak için tedaviden 24 saat sonra nörogörüntüleme alınmıştır (7,138). Çalışmamızda ise ECASS III çalışmasındaki, yani NIHSS değerinde 4 puan ve daha fazla artışa sebep olan serebral hemoraji semptomatik serebral hemoraji olarak kabul edilmiştir.

Yapılan bu çalışmalarda belirtilen tanımlara göre akut iskemik inme hastalarında IV rt-PA tedavisi sonrası semptomatik serebral hemoraji gelişme oranları, NINDS çalışmasında %7; ECASS II çalışmasında %8,8; ECASS III çalışmasında %2,4; SITS-MOST çalışmasında %1,7; GWTG-S çalışmasında %4,8; IST-3 çalışmasında %7 şeklindedir (5, 6, 97, 139-141). Bu çalışmalar dışında akut iskemik inme hastalarında semptomların başlangıcından sonraki 0-6 saat içerisinde IV rt-PA tedavisinin etkinlik ve güvenliğinin değerlendirildiği ATLANTIS A çalışmasında %11,3 oranında semptomatik serebral hemoraji gelişmiş olup, özellikle semptomların başlangıcından sonraki 5-6. saatlik dönemde bu oran belirgin artmış olup %18,2' dir. Yine bu çalışmada NIHSS>20 olan hastalarda %37,5 oranında semptomatik serebral hemoraji saptanmıştır. 5-6 saatlik tedavi pencere grubunda mortalite oranları da yüksektir. ATLANTIS A çalışmasındaki serebral hemoraji ve mortalite oranlarının yüksek olması sebebiyle çalışma durdurulmuş olup ATLANTIS B çalışması olarak devam edilmiştir. ATLANTIS B çalışmasında ise semptom başlangıcından sonraki 3-5 saat tedavi pencere dönemi olarak belirlenmiş olup hastaların %7'sinde semptomatik serebral hemoraji meydana gelmiştir. Ayrıca ATLANTIS B çalışmasında serebral hemoraji çoğunlukla tedaviden sonra 18-30 saatte meydana gelmiştir (98,99). Literatürde bu çalışmalar ışığında IV rt-PA tedavisi sonrası semptomatik serebral hemorajilerin çoğunlukla 36 saat içerisinde ve %2-7 oranında görüldüğü belirlenmiş olup; çalışmamızda da semptomatik serebral hemoraji oranı literatürle benzer şekilde %4,4 olarak saptanmıştır (7).

NINDS çalışmasında serebral hemorajiler, hemorajik infarkt [(HI), infarkt içerisinde punktat şekilde veya infarktta heterojen görünüme sebep olan hemoraji] ve

parankimal hematoma [(PH), kitle etkisi olan veya olmayan homojen lezyon]; ECASS II çalışmasında; HI1 (infarkt içerisinde infarkt kenarı boyunca yayılan küçük peteşi), HI2 (kitle etkisi yapmayan konfluent peteşi içeren hemorajik infarkt), PH1 (infarkt içerisinde %30 ve daha az yer kaplayan hematoma) ve PH2 (infarkt dokusunda %30'dan daha fazla yer kaplayan hematoma) şeklinde sınıflandırılmış olup çalışmamızda ise serebral hemoraji sınıflandırması olarak Heidelberg sınıflaması kullanılmıştır (5,97,138).

Literatüre bakıldığında alteplaz tedavisi sonrası en sık hemorajik infarkt görülmekte olup, çalışmamızda da en fazla (%23,6) konfluent peteşi içeren hemorajik infarkt (1b) görülmüştür (7).

Literatürde tüm iskemik inmelerinin yaklaşık %40'ı diyabet, %10'u AF ile ilişkilendirilmiştir. Hipertansiyon ise hem iskemik hem de hemorajik inme nedeni olup tüm inmelerin %54'ü ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (23,31,32). Çalışmamızdaki alteplaz tedavisi sonrası serebral hemoraji gelişen iskemik inme hastalarında ise %24,3 oranında diyabet, %49,5 oranında AF, %76,6 oranında hipertansiyon saptanmıştır.

Akut iskemik inme hastalarında IV rt-PA tedavisi sonrası semptomatik serebral hemoraji gelişimini etkileyen risk faktörlerine yönelik yapılan literatür çalışmaları incelendiğinde;

Emberson ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında tedavi gecikmesi (≤ 3 , $>3- \leq 4,5$, $>4,5$ saat) ve yaş grupları (≤ 80 yaş ve >80 yaş) ile fatal serebral hemoraji arasında anlamlı ilişki bulunamamış olup bu çalışmada aynı zamanda tedavi öncesi bakılan NIHSS değerinin fatal serebral hemoraji ile ilişkisi incelenmiş olup NIHSS değeri arttıkça ve özellikle ≥ 22 olan hastalarda fatal serebral hemoraji mutlak riskinin arttığı (NIHSS değeri 0-4 arasında %0,9, 5-10 arasında %1,6, 11-15 arasında %2,9, 16-21 arasında %3,6, ≥ 22 ise %6,8) saptanmıştır (117). 2016 yılında yayınlanan Whiteley ve arkadaşlarının yaptığı başka bir metaanaliz çalışmasında da tedavi gecikmesi (≤ 3 , $>3- \leq 4,5$, $>4,5$ saat) ve yaş grupları (≤ 80 yaş ve >80 yaş) ile semptomatik serebral hemoraji arasında anlamlı ilişki bulunamamış olup tedavi öncesi bakılan NIHSS değeri arttıkça semptomatik serebral hemorajinin mutlak riskinin arttığı (NIHSS değeri 0-4 arasında %1,5, 5-10 arasında %2,4, 11-15 arasında %3,3, 16-21 arasında %3,4, ≥ 22 %3,7) gösterilmiştir (118). Hacke ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz çalışmasında da semptom başlangıcından IV rt-PA tedavisine kadar geçen

sürenin IV rt-PA tedavisi sonrası gelişen serebral hemoraji ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (142). Berrouschot ve arkadaşlarının yaptığı 3 inme merkezinden elde edilen veriler ışığında <80 yaş ve ≥80 yaş akut iskemik inme hastalarında IV rt-PA tedavisinin etkinlik ve hemorajik komplikasyonlarının değerlendirildiği çalışmada tedavi öncesi bakılan NIHSS değeri ve tedavi başlangıç zamanları benzer olan <80 yaş ve ≥80 yaş hastalarda parankimal ve semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından farklılık saptanmamıştır (143). Simon ve arkadaşlarının IV rt-PA tedavisinin ≥80 yaş hastalarda güvenliğini değerlendirdiği çalışmada ≥80 yaş hastalarda %9,7 oranında semptomatik serebral hemorajinin meydana geldiği ve bunun literatürle uyumlu olduğu, bu nedenle IV rt- PA tedavisi için ileri yaşta olmanın dışlama kriteri olmaması gerektiği vurgulanmaktadır (144). Çalışmamızda ise literatürle uyumlu şekilde ≤80 yaş hastalar ile >80 yaş hastalar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bahsedildiği gibi literatürde tedavi gecikmesi ile semptomatik serebral hemoraji gelişimi arasında ilişki olmadığı belirtilmiş olup , çalışmamızda ise istatistiksel açıdan anlamlılık belirlenememiş olmakla birlikte, 0-90 dk içinde alteplaz tedavisi verilen hastaların %50' sinde; 91-180 dk içinde alteplaz tedavisi verilen hastaların %35,2'inde, 181-270 dk içinde alteplaz tedavisi verilen hastaların %14,9'unda semptomatik serebral hemoraji geliştiği ve tedavi süresi geciktikçe semptomatik serebral hemoraji oranının azaldığı saptandı. Çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamlılık belirlenememiş olup, tedavi öncesi bakılan NIHSS değeri 0-4 arasında olan hastaların %18,8'inde; 5-10 arasında olan hastaların %23,2'sinde; 11-15 puan arasında olan hastaların %50'sinde; 16-21 arasında olan hastaların %20'sinde semptomatik serebral hemoraji geliştiği, NIHSS değeri 0-15 arasında literatürle uyumlu şekilde NIHSS değeri arttıkça semptomatik serebral hemoraji oranının giderek arttığı, 16-21 arasında ise literatürle uyumsuz şekilde tekrar düştüğü saptandı.

Literatürde cinsiyet ile semptomatik serebral hemoraji arasında ilişki olduğuna dair herhangi bir kanıt olmayıp çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde cinsiyetler arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Whiteley ve arkadaşlarının yaptığı 55 çalışmanın metaanalizinde ileri yaş, tedavi öncesi bakılan NIHSS değerinde yükseklik, diyabet, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı öyküleri, daha önceden antiagregan

veya antikoagülan kullanımı, BBT’de erken hipodansite varlığı, lökaryozis gibi eski radyografik bulgulara sahip olmanın IV rt-PA tedavisi sonrası semptomatik serebral hemoraji riskini artırdığı, sigara içmenin ise bu riski azalttığı gösterilmiş olup tedavi gecikmesi ile semptomatik serebral hemoraji arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (7,115). GWTG-S çalışmasında ileri yaş (<60 yaş %2,6, >80 yaş %7), tedavi öncesi bakılan NIHSS değerinde yükseklik (NIHSS değeri 0-5 arasında %2,2, 20’nin üzerinde %9,3), HT, kan şekeri yüksekliği, önceden antiplatelet kullanımı, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve AF’nin semptomatik serebral hemoraji riskini artırdığı, sigara içmenin ise azalttığı saptanmıştır (140). SITS-MOST çalışmasında ileri yaş (semptomatik serebral hemorajisi olan hastaların yaş ortalaması 73, olmayanların ise 68), yüksek kan glukozu, hipertansiyon, AF, geçirilmiş inme, yüksek inme şiddeti, yüksek sistolik kan basıncı ve inme öncesinde aspirin kullanımının semptomatik serebral hemorajiyi artırdığı gösterilmiştir (139). Larrue ve arkadaşlarının yaptığı ECASS II çalışmasının sekonder analizinde konjestif kalp yetmezliği, ileri yaş, BBT’de erken hipodansite varlığı ve daha önceden aspirin kullanımının semptomatik serebral hemoraji için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen hastalar 18-80 yaş arasında olup, 71-80 yaş grubunda parankimal hematomun yüksek oranda görüldüğü dikkati çekmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada tedavi başlangıç süresinin ciddi serebral hemoraji ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (145). Tanne ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli çalışmada ise ileri yaş (semptomatik serebral hemorajisi olan hastaların yaş ortalaması 71 ± 11 , asemptomatik serebral hemorajisi olan hastaların 69 ± 12 , serebral hemorajisi olmayanların 66 ± 14 , $p=0,002$), tedavi öncesinde bakılan NIHSS değerinde yükseklik, kalp hastalığı, diyabet, önceden antiagregan kullanımı, tedavi öncesi kan basıncı yüksekliği, AF ve tedavi öncesi çekilen BBT’ de erken hipodansite varlığının IV rt-PA tedavisi sonrası gelişen semptomatik serebral hemoraji riskini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada özellikle $\text{NIHSS} \leq 10$ olan hastalarda ve <60 yaş hastalarda semptomatik serebral hemorajinin daha düşük oranlarda geliştiği belirtilmiştir. Yine bu çalışmada, BBT’de erken iskemik değişikliği olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, BBT’de MCA bölgesinin 1/3’ünden az bölgede erken iskemik değişikliği olan hastalarda 2 kattan fazla; MCA bölgesinin 1/3’ ünden fazla bölgede erken iskemik değişikliği olan hastalarda 4 kattan fazla semptomatik serebral hemoraji geliştiği saptanmıştır (146). Prabhakaran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

warfarin kullanımının IV rt- PA tedavisi sonrası gelişen semptomatik serebral hemorajiyi 10 kat artırdığı gösterilmiştir (147). Yapılan çalışmalarda serebral mikrohemoraji, beyaz cevher lezyonları gibi eski radyografik lezyonların IV rt-PA tedavisi sonrası infarkt dokusundan uzakta serebral hemoraji gelişiminde altta yatan lezyon olabildiği ve bu lezyonların artmış semptomatik serebral hemoraji ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (115,116,148). Demchuk ve arkadaşlarının serum glukoz düzeyi ve diyabet ile IV rt-PA tedavisi sonrası gelişen serebral hemoraji ilişkisini incelediği çalışmada, serum glukoz düzeyi arttıkça semptomatik serebral hemoraji oranının arttığı ve diyabet öyküsü olanlarda semptomatik serebral hemoraji %25 oranında görülürken, diyabeti olmayanlarda %5 oranında görüldüğü yani diyabetin semptomatik serebral hemoraji riskinin 5 kat artırdığı saptanmıştır (149). Çalışmamızda yaş, ≤ 60 , 61-70, 71-80 ve >80 yaş şeklinde gruplandırıldığında, bu gruplar arasında literatürle uyumsuz olarak semptomatik serebral hemoraji benzer oranlarda görülmüş olup, yaş artışı ile birlikte semptomatik serebral hemoraji gelişiminde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Ancak bu durumun ≤ 60 yaş hasta sayısının azlığı sebebiyle olabileceği düşünülmüştür. Literatürle uyumsuz şekilde, çalışmamızda, önceden antiagregan/ antikoagülan kullanımının, hipertansiyon, diyabet, AF, iskemik kalp hastalığı öykülerine sahip olmanın semptomatik serebral hemoraji gelişimi ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada geçirilmiş iskemik inme ve kalp yetmezliği ile semptomatik serebral hemoraji gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup bu sonucun geçirilmiş inme ve kalp yetmezliği öykülerine sahip hastaların sayısının azlığı sebebiyle olabileceği düşünüldü. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da literatürle uyumlu olarak, tedavi öncesi çekilen BBT’de erken hipodansitesi olan hastaların %40 ında, olmayan hastaların %25,7’sinde olacak şekilde BBT’de hipodansitesi olan hastalarda daha yüksek oranda semptomatik serebral hemoraji gelişmiştir. Ancak BBT’ de erken hipodansitesi olan hasta sayısının azlığına bağlı bu sonuç güvenilir olmayabilir. Çalışmamızda, literatürle uyumsuz şekilde, alteplaz tedavisi sonrası serebral hemoraji gelişiminde altta yatan lezyon olarak lökaryozis olmasının semptomatik serebral hemoraji gelişimi ile arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup bu durumun lökaryozisi olan hasta sayısının azlığına bağlı güvenilir olmayabileceği düşünüldü.

Böbrek yetmezliği ile IV rt-PA tedavisi sonrası gelişen semptomatik serebral hemoraji veya herhangi bir serebral hemoraji arasındaki ilişki ile ilgili çalışma

sonuçları çelişkilidir. Böbrek yetmezliği hastalarındaki IV rt-PA tedavisi sonrası gelişen serebral hemorajinin altında yatan mekanizmanın bu hastalardaki koagülasyon bozuklukları, büyük damar ateroskleroza ve küçük damar vaskülaritesindeki bozulmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Hao ve arkadaşlarının yaptığı metanaliz çalışmasında renal yetmezliği olan akut iskemik inme hastalarında renal yetmezliğin IV rt-PA tedavisi sonrası semptomatik veya herhangi bir serebral hemoraji gelişimi ile ilişkisi olmadığı belirlenmiştir (150). Lyrer ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise renal yetmezliğin akut iskemik inme hastalarında IV rt-PA tedavisi sonrası semptomatik serebral hemoraji gelişimini artırdığı gösterilmiştir (151). Çalışmamızda ise, böbrek yetmezliği öyküsü olan hastaların %66,7'sinde, böbrek yetmezliği öyküsü olmayan hastaların %24,8' inde olmak üzere böbrek yetmezliğinin semptomatik serebral hemorajiyi artırdığı saptanmış olup bu durum istatistiksel açıdan da anlamlı olarak bulunmuştur. Ancak böbrek yetmezliği olan hasta sayısı çok az olup bu sonuç güvenilir olmayabilir.

Literatürde sigara kullanım öyküsü olan akut iskemik inme hastalarında IV rt-PA tedavisi sonrası sigaranın herhangi bir serebral hemoraji ve semptomatik serebral hemoraji oranını azalttığı saptanmıştır. Sigara, inme riskinin artırırken, posttrombolitik iyi sonuçları artırmakta olup bu durum sigara paradoxu olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda sigaranın posttrombolitik iyi sonuçları artırmasının nedeninin sigara içenlerin içmeyenlere göre daha genç olması ve daha az vasküler risk faktörlerine sahip olması ile açıklanmaktadır. Sigaranın trombolitik tedavi sonrası herhangi bir serebral hemoraji veya semptomatik serebral hemoraji oranını azaltmasında öne sürülen teori olarak, nikotinin beyin endotelinden salgılanan Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 salgılanmasını artırması ile ilgili olduğu üzerinde durulmaktadır. Ancak sigaranın posttrombolitik tedavi sonrası gelişen serebral hemoraji üzerindeki etkisini açıklamak için daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir. Hussein ve arkadaşlarının yaptığı 5383 hastayı içeren metaanaliz çalışmasında, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içen akut iskemik inme hastalarında IV trombolitik tedavi sonrası semptomatik serebral hemoraji oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (152,153). Daha önce bahsedilen 2012 yılında yapılan 55 çalışmanın metaanalizinde de sigaranın semptomatik serebral hemorajiyi azalttığı gösterilmiştir (7,115). Yine NINDS çalışmasının subgrup analizinde de sigaranın trombolitik tedavi sonrası tüm serebral hemorajileri ve semptomatik serebral

hemorajiyi azalttığı gösterilmiştir (154). Çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlılık belirlenememiş olmakla birlikte, sadece 17 hastanın sigara içip içmediği bilinmekte olup, bu hastalar içerisinde sigara içenlerin %22'sinde, sigara içmeyenlerin %37,5'unda, sigara içtiği bilinmeyenlerin ise %26,6'sında olmak üzere sigara içenlerde, içmeyenlere kıyasla düşük oranda semptomatik serebral hemoraji geliştiği saptanmış olup, sigara içtiği bilinen hasta sayısının azlığı sebebiyle sonucun güvenilir olmayabileceği düşünüldü.



6. SONUÇLAR

1) Çalışmamıza retrospektif inceleme yapılarak, Nisan 2007 ve Nisan 2022 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı konulup, şikayetlerinin ilk 4,5 saatinde olan ve IV alteplaz tedavisi verilen 679 hasta taranıp, tedavi sonrası 48 saat içinde, 30'u (%4,4) semptomatik ve 81'i (%11,9) asemptomatik olmak üzere serebral hemoraji gelişen toplam 111(%16,3) hasta dahil edildi.

2) Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $74,2 \pm 10,8$ idi. ≤ 60 yaş hasta sayısı 10 (%9), 61-70 yaş arası hasta sayısı 28 (%25,2), 71-80 yaş arası hasta sayısı 40 (%36), >80 yaş hasta sayısı 33 (%29,7) şeklinde olup ≤ 80 yaş hasta sayısı 78 (%70,3) idi.

3) Hastaların 65'i (%58,6) kadın, 46'sı (%41,4) erkekti.

4) Hastaların 7'sinde (%6,3) geçirilmiş iskemik inme, 27'sinde (%24,3) diyabet, 85'inde (%76,6) hipertansiyon, 55'inde (%49,5) AF, 31'inde (%27,9) iskemik kalp hastalığı, 8'inde (%7,2) kalp yetmezliği, 6'sında (%5,4) böbrek yetmezliği mevcuttu. Sigara kullanımı ile ilgili veri eksikliği sebebiyle 94 hastanın sigara kullanımı bilinmemekte olup, kayıtlarda 9 (%8,1) hastanın sigara içtiği tespit edildi. Hastaların 36'sının (%32,4) asetilsalisilik asit, 5'inin (% 4,5) klopidoğrel, 4'ünün (%3,6) warfarin, 1'inin (%0,9) DMAH, 1'inin (%0,9) silastazol, 5'inin (%4,5) asetilsalisilik asit ve klopidoğrel, 1'inin (%0,9) asetilsalisilik asit ve warfarin, 1'inin (%0,9) silastazol ve klopidoğrel kombinasyon tedavi kullanımı mevcuttu.

5) 2 hasta nöroloji hekimi tarafından değerlendirildiğinde entübe ve anestezi etkisi altında olduğundan 109 hastanın NIHSS değerleri belirlenebilmiş olup, ortalama NIHSS değeri $9,1 \pm 4,6$ idi. Hastaların 16'sının (%14,7) NIHSS değerinin 0-4, 56'sının (%51,4) 5-10, 22'sinin (%20,2) 11-15, 15'inin (%13,8) 16-21 arasında olduğu belirlenmiş olup $\text{NIHSS} \geq 22$ olan hasta yoktu.

6) Hastaların 10'unun (%9) BBT'sinde erken infarkt bulgusu olan hipodansite mevcuttu.

7) Hastaların 4'ünün evde yalnız olması veya uyandığında şikayetlerinin fark edilmesi sebebiyle semptom başlangıç zamanları bilinmemekte olup, ayrıca 2 hastanın da başka patoloji ile acil serviste takip edildiği sırada iskemik inme semptomlarının gelişmesi ve hekim tarafından hemen değerlendirilmesi sebebiyle semptom kapı zamanları 0 dk kabul edilmiş olup, ortalama semptom- kapı zamanı $118,2 \pm 55,7$ dk, ortalama kapı-enjeksiyon zamanı $58,5 \pm 27,6$ dk, ortalama semptom- enjeksiyon

zamanı $177,1 \pm 52,4$ dk, ortalama enjeksiyon- serebral hemoraji zamanı $14 \pm 11,4$ saat idi. Semptom başlangıç zamanı bilinen 107 hastanın 6'sına (%5,6) ilk 90 dk içinde, 54'üne (%50,5) 91-180 dk içinde, 47' sine (%43,9) 181- 270 dk içinde alteplaz tedavisi verildiği saptandı.

8) Hastaların 108'inde (%97,3) tedavi sonrası serebral hemoraji gelişiminde altta yatan herhangi bir eski lezyon yokken, 3(%2,7) hastada lökaryozis mevcuttu.

9) 5 hastanın nörogörüntülemeleri teknik problemler sebebiyle değerlendirilememiş olup , değerlendirilebilen 106 hastanın 14'ünde (%13,2) dağınık küçük peteşi tarzında hemorajik infarkt (1a), 25'inde (%23,6) konfluent peteşi içeren hemorajik infarkt (1b), 22'sinde (% 20,8) kitle etkisi yapmayan infarkt dokusunda %30'dan az yer kaplayan hemorajik infarkt (1c), 10'unda (%9,4) kitle etkisi olan infarkt dokusunda %30 ve daha fazla yer kaplayan hemoraji (2), 13'ünde (%12,3) infarkt dokusundan uzakta parankimal hematoma (3a), 5'inde (%4,7) subaraknoid hemoraji (3c), 17'sinde (%16) birden fazla bölgede hemoraji gelişmiş olup bu bulgular neticesinde en yüksek oranda konfluent peteşi içeren hemorajik infarkt (1b) geliştiği saptandı. Hastalarda izole intraventriküler hemoraji veya subdural hemoraji görülmedi.

10) Hastaların 1'inde (%0,9) sistemik kanama görülmüş olup bu da gastrointestinal sistem kanaması idi. 30 (%27) hastada serebral hemorajinin semptomatik olduğu, 81 (%73) hastada ise asemptomatik olduğu saptandı.

11) Hastane takip sürecinde 18 (%16,2) hastanın öldüğü belirlendi. Hastaların 6'sında(%5,4) ölüm sebebinin serebral hemoraji (fatal serebral hemoraji), 3'ünde (%2,7) pnömoni, 4'ünde (%3,6) sepsis, 3'ünde (%2,7) ani gelişen kardiyak arrest olduğu saptanmış olup 2 (%1,8) hastada da nedeni net bilinmeyen ölüm mevcuttu. Hastaların ortalama ölüm günü $18,6 \pm 15,8$, serebral hemorajiye bağlı ortalama ölüm günü ise $8,5 \pm 2,8$ idi.

12) Semptomatik serebral hemorajisi olan 30 hastanın 10'unda (%33,3), asemptomatik serebral hemorajisi olan 81 hastanın ise 8'inde (%9,9) hastane takip sürecinde ölüm gerçekleşmiş olup semptomatik serebral hemorajisi olan hastalarda hastane takip sürecinde ölüm oranı anlamlı yüksek bulundu ($p=0,007$).

13) ≤ 80 yaş olan 78 hastanın 21'inde (%26,9), >80 yaş olan 33 hastanın 9'unda (%27,3) semptomatik serebral hemoraji gelişmiş olup iki grup arasında semptomatik

serebral hemoraji gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,970$).

14) ≤ 60 yaş olan 10 hastanın 3'ünde (%30); 61-70 yaş arasında olan 28 hastanın 7'sinde (%25); 71-80 yaş arasındaki 40 hastanın 11'inde (%27,5); >80 yaş olan 33 hastanın 9'unda (%27,3) semptomatik serebral hemoraji geliştiği görülmüş olup bu yaş grupları arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,991$).

15) 65 kadın hastanın 18'inde (%27,7), 46 erkek hastanın 12'sinde (%26,1) semptomatik serebral hemoraji saptanmış olup cinsiyet grupları arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,851$).

16) 2 hasta nöroloji hekimi tarafından değerlendirildiğinde entübe ve anestezi etkisi altında olduğundan tedavi öncesi 109 hastanın NIHSS değerleri belirlenebilmiş olup, NIHSS değeri 0-4 arasında olan 16 hastanın 3'ünde (%18,8); 5-10 arasında olan 56 hastanın 13'ünde (%23,2); 11-15 puan arasında olan 22 hastanın 11'inde (%50); 16-21 arasında olan 15 hastanın 3'ünde (%20) semptomatik serebral hemoraji geliştiği görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlılık belirlenememiş olup NIHSS değeri 0-15 arasında NIHSS değeri arttıkça semptomatik serebral hemoraji oranının arttığı, 16-21 arasında ise tekrar düştüğü saptandı.

17) Hastaların 4'ünün evde yalnız olması veya uyandığında şikayetlerinin fark edilmesi sebebiyle semptom başlangıç zamanları bilinmemekte olup, semptom başlangıç zamanları bilinen 107 hastada yapılan değerlendirmede, şikayetlerinin başlangıcından sonraki ilk 90 dk içinde alteplaz tedavisi verilen 6 hastanın 3'ünde (%50); 91-180 dk içinde alteplaz tedavisi verilen 54 hastanın 19'unda (%35,2); 181-270 dk içinde alteplaz tedavisi verilen 47 hastanın ise 7'sinde (%14,9) semptomatik serebral hemoraji görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlılık belirlenememiş olup, tedavi süresi geciktikçe semptomatik serebral hemoraji oranlarında azalma saptandı.

18) İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmasa da, alteplaz tedavisi öncesi çekilen BBT' de erken hipodansitesi olan 10 hastanın 4'ünde (%40), BBT' de erken hipodansitesi olmayan 101 hastanın 26'sında (%25,7) olacak şekilde BBT' de erken hipodansitesi olan hastalarda daha yüksek oranda semptomatik serebral hemoraji gelişti ($p=0,455$). Ancak bu sonuçların BBT'sinde erken hipodansite olan hasta sayısının azlığı sebebiyle güvenilir olmayabileceği düşünüldü.

19) Alteplaz tedavisi sonrası serebral hemoraji gelişiminde altta yatan lezyon (lökaryozis) olan 3 hastanın 1'inde(%33,3); altta yatan lezyon olmayan 108 hastanın 29'unda (%26,9) olacak şekilde lökaryozisi olan ile olmayan hastalar arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$). Ancak lökaryozis olan hasta sayısının azlığı sebebiyle bu sonucunun güvenilir olmayabileceği düşünüldü.

20) Önceden antiagregan/antikoagülan kullanımı olan 54 hastanın 14'ünde (%25,9), antiagregan/antikoagülan kullanımı olmayan 57 hastanın 16'sında (%28,1) semptomatik serebral hemoraji saptanmış olup iki grup arasında serebral hemoraji açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,799$).

21) Geçirilmiş iskemik inme öyküsü olan 7 hastanın 2'sinde (%28,6), geçirilmiş iskemik inme öyküsü olmayan 104 hastanın 28'inde(%26,9) semptomatik serebral hemoraji geliştiği görülmüş olup iki grup arasında serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=1,000$). Ancak geçirilmiş iskemi inme öyküsü olan hasta sayısının azlığı nedeniyle bu sonucun güvenilir olmayabileceği düşünüldü.

22) İstatistiksel açıdan anlamlılık belirlenememekle birlikte 94 hastanın sigara kullanımı bilinmemekte olup, sigara içtiği bilinen 9 hastanın 2'sinde (%22,2), sigara içmediği bilinen 8 hastanın 3'ünde (%37,5), sigara kullanımı bilinmeyen 94 hastanın ise 25'inde (%26,6) olacak şekilde, sigara içenlerde içmeyenlere göre düşük oranda semptomatik serebral hemoraji geliştiği saptanmış olup, sigara içtiği bilinen hasta sayısının azlığı sebebiyle sonucun güvenilir olmayabileceği düşünüldü.

23) Diyabet öyküsü olan 27 hastanın 8'inde (%29,6), diyabet öyküsü olmayan 84 hastanın 22'sinde (%26,2) semptomatik serebral hemoraji gelişmiş olup iki grup arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,726$).

24) Hipertansiyon öyküsü olan 85 hastanın 23'ünde (%27,1) hipertansiyon öyküsü olmayan 26 hastanın 7'sinde (%26,9) semptomatik serebral hemoraji gelişmiş olup iki grup arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,989$).

25) AF'si olan 55 hastanın 17'sinde (%30,9), AF'si olmayan 56 hastanın 13'ünde (%23,2) semptomatik serebral hemoraji gelişmiş olup iki grup arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,361$).

26) İskemik kalp hastalığı öyküsü olan 31 hastanın 8'inde (%25,8), iskemik kalp hastalığı öyküsü olmayan 80 hastanın 22'sinde (%27,5) semptomatik serebral hemoraji gelişmiş olup, iki grup arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,857$).

27) Kalp yetmezliği öyküsü olan 8 hastanın 2'sinde (%25), kalp yetmezliği öyküsü olmayan 103 hastanın 28'inde (%27,2) semptomatik serebral hemoraji saptanmış olup iki grup arasında semptomatik serebral hemoraji gelişimi açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=1,000$). Ancak kalp yetmezliği öyküsü olan hasta sayısının azlığı sebebiyle bu sonucun güvenilir olmayabileceği düşünüldü.

28) Böbrek yetmezliği öyküsü olan 6 hastanın 4'ünde (%66,7), böbrek yetmezliği öyküsü olmayan 105 hastanın 26'sında (%24,8) semptomatik serebral hemoraji saptanmış olup, böbrek yetmezliği olan hastalarda semptomatik serebral gelişme oranı böbrek yetmezliği olmayanlara göre anlamlı yüksekti ($p=0,045$). Ancak böbrek yetmezliği olan hasta sayısı çok az olup bu sonuç güvenilir olmayabilir.

29) Alteplaz tedavisi sonrası semptomatik serebral hemoraji gelişen 30 hastanın 7'sine (%23,3) traneksamik asit, 1'ine (%3,3) taze donmuş plazma verildiği, 22'sine (%73,3) ise kayıtlarda nedeni belirtilmemiş olmakla birlikte koagülopatiyi tersine çeviren herhangi bir ajan verilmediği saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7): 2064-89.
2. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021; 52(7): 364–467.
3. Arsava, M. Ulusal hastalık yükü çalışması sonuçları ve çözüm önerileri [İnternet]. 2017 [son güncelleme tarihi belirtilmemiş; 10 Nisan 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://silo.tips/download/ulusal-hastalk-yk-almas-2017#>.
4. Kumral E. Serebrovasküler hastalıkların epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Neur*. 2004;2(1):15-22.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13): 1317-29.
7. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association . *Stroke*. 2017;48(12):343-61.
8. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990;21(4):637-76.
9. Katan M, Luft A. Global burden of stroke. *Semin Neurol*. 2018;38 (2): 208–211.
10. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 ;20(10):795-820.
11. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, et al. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20-64 years in 1990-2013: data from the Global Burden of Disease 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190-202.

12. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.
13. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1424–31.
14. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337(8756):1521-6.
15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1):35-41.
16. Amarenco P, Bogousslavsky P, Caplan LR, et al. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):493-501.
17. Arsava EM. İnme sınıflandırması. In: Emre M, editor. *Nöroloji temel kitabı*. 1nd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 692-5.
18. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):295-308.
19. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735):112-23.
20. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388(10046):761-75.
21. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006 ;37(6):1583-633.

22. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham study. *Stroke*.1992; 23(11):1551-5.
23. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin*. 2008 ;26(4):871-95.
24. White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan study. *Circulation*. 2005; 111(10):1327-31.
25. Kiely DK, Wolff PA, Cupples LA, et al. Familial aggregation of stroke. The Framingham study. *Stroke*. 1993;24(9):1366-71.
26. Brass LM, Isaacson JL, Merikangas KR, Robinette CD. A study of twins and stroke. *Stroke*. 1992;23(2):221-3.
27. Dichgans M, Pulit SL, Rosand J. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *Lancet Neurol*.2019;18(6):587-99.
28. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*.1997;336(4):251-7.
29. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 ;311(5):507-20.
30. Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23(1):15-39.
31. Gaciong Z, Siński M, Lewandowski J. Blood pressure control and primary prevention of stroke: summary of the recent clinical trial data and meta-analyses. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6): 559–574.
32. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B,et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.2014 ;45(12):3754-832.
33. Malek AM, Cushman M, Lackland DT,et al: Secondhand smoke exposure and stroke: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Prev Med*. 2015;49(6):89-97.
34. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*.1989 ;298(6676):789-94.

35. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-95.
36. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci.* 2016 ;351(4):380-6.
37. Mackey AE, Abrahamowicz M, Langlois Y, et al. Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Neurology.* 1997;48(4):896-903.
38. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, et al. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study. *Stroke.* 2005;36(6):1128-33.
39. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial fibrillation and ischemic stroke: a clinical review. *Semin Neurol.* 2021;41(4):348-64.
40. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart study. *Circulation.* 1998 ;98(10):946-52.
41. Lubitz SA, Yin X, McManus DD, et al. Stroke as the initial manifestation of atrial fibrillation: The Framingham Heart study. *Stroke.* 2017 ;48(2):490-492.
42. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke.* 1991 ;22(8):983-8.
43. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham study. *Stroke.* 1996 ;27(10):1760-4.
44. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
45. Lawrence C, Webb J. Sickle cell disease and stroke: diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 ;16(3):27.
46. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998;91(1):288-94.
47. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial doppler ultrasound during the STOP study. *Blood.* 2004 ;103(10):3689-94.
48. Kurth T, Everett BM, Buring JE, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology.* 2007;68(8):556-62.

49. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke study. *JAMA*.2001 ;285(21):2729-35.
50. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M,et al. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? The Kaiser Permanente Medical Care Program. *Stroke*. 1996 ;27(11):1993-8.
51. Zhang X, Patel A, Horibe H,et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):563-72.
52. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C,et al. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*.2013 ;44(1):278-86.
53. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC,et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*.1997 ;277(19):1539-45.
54. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162(22):2557-62.
55. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.2014; 45(7):2160-236.
56. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*.2016 Jan 26;133(4):38-360.
57. Prentice RL. Postmenopausal hormone therapy and the risks of coronary heart disease, breast cancer, and stroke. *Semin Reprod Med*. 2014;32(6):419–25.
58. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001 ;345(17):1243-9.
59. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 ;45(5):1545-88.
60. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic syndrome: clinical and policy implications of the new silent killer. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 ;22(4):365-7.

61. van Rooy MJ, Pretorius E. Metabolic syndrome, platelet activation and the development of transient ischemic attack or thromboembolic stroke. *Thromb Res.* 2015 ;135(3):434-42.
62. Hillbom M, Saloheimo P, Juvela S. Alcohol Consumption, blood pressure, and the risk of stroke. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(3):208-13.
63. Esse K, Fossati-Bellani M, Traylor A, Martin-Schild S. Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. *Brain Behav.* 2011 ;1(1):44-54.
64. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002; 32 (7374):1202.
65. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(5): 565-75.
66. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, et al. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke.* 2001; 32(8):1793–9.
67. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1992; 117(12):997–1002.
68. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, et al. Beta(2)-glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu Heart Program. *Stroke.* 2001; 32(8):1701–6.
69. Hannaford PC, Croft PR, Kay CR. Oral contraception and stroke: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception study. *Stroke.* 1994; 25(5): 935–42.
70. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth WT, et al. Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med.* 1997; 127: 596–603.
71. Chan WS, Ray J, Wai EK, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med.* 2004; 164(7): 741–7.
72. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study: WHO collaborative study of

cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *Lancet*. 1996; 348 (9026): 505–10.

73. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, et al. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002; 144(2): 233–238.

74. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 1996; 27(12): 2204–6.

75. Grau AJ, Bugge F, Becher H, et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies. *Neurology*. 1998; 50(1): 196–203.

76. Guyton JR, Goldberg AC, Kreisberg RA, et al. Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1998; 82(6): 737–43.

77. Oei HHS, van der Meer IM, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam study. *Circulation*. 2005; 111(5): 570–5.

78. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010; 123(7):612–24.

79. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology*. 2009; 73(8):581–8.

80. Schürks M, Buring JE, Kurth T. Migraine, migraine features, and cardiovascular disease. *Headache*. 2010; 50(6):1031–40.

81. Kurth T, Kase CS, Schürks M, et al. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2010; 341: 3659.

82. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine: the population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005;128:2068–77.

83. Sharma S, Culebras A. Sleep apnoea and stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2016; 1(4):185–91.

84. Nortje J, Menon DK. Applied cerebrovascular physiology. *Anaesthesia & intensive care medicine* 2004;5 (10) :325–331.

85. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg*. 1992 ;77(2):169–84.

86. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010; 17(3): 197-218.
87. Yemişçi M, Gürsoy-Özdemir Y, Dalkara T. İnme patofizyolojisi. In: Emre M, editor. *Nöroloji temel kitabı*. 1nd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 687-92.
88. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25(5): 457–507.
89. Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3): 870-947.
90. Spilker J, Kongable G, Barch C, et al. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA stroke study group. *J Neurosci Nurs*. 1997; 29(6):384-92.
91. Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu Üyeleri. NIH İnme Ölçeği. *Akut İskemik İnmede İntravenöz Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) Kullanım Cep Kitabı*. 2nd ed. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2019. p. 10-17.
92. Adams HP, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999; 53(1) :126–31.
93. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019; 50(12): 344–418.
94. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274(13):1017-25.
95. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS study group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000 May 13;355(9216):1670-4.
96. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, et al. Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke*. 1999;30(10):2059–65.

97. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second European-Australasian acute stroke study investigators. *Lancet*. 1998;352 (9136):1245–51.
98. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000;31 (4):811–6.
99. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282 (21): 2019–26.
100. Baig, MU and Bodle, J. Thrombolytic therapy [İnternet]. 2022 [son güncelleme Eylül 2022; 15 Haziran 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557411/>.
101. Kumar A, Pulicherla KK, et al. Evolutionary trend of thrombolytics. *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*. 2010; 2(4): 51-68.
102. Hommel M, Cornu C, Boutitie F, Boissel JP. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;335(3):145-50.
103. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007 ;38(5):1655-711.
104. Bringmann P, Gruber D, Liese A, et al. Structural features mediating fibrin selectivity of vampire bat plasminogen activators. *J Biol Chem*. 1995;270(43):25596-603.
105. Meretoja A, Tatlisumak T. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke – basic concepts. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006;4(1):31-44.

106. Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu Üyeleri. IV tPA Endikasyon ve Kontrendikasyonları. Akut İskemik İnmede İntravenöz Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) Kullanım Cep Kitabı. 2nd ed. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2019. p. 19-21.
107. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(2):106-14.
108. Matosevic B, Knoflach M, Werner P, et al. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis. *Neurology.* 2013;80(13):1216-24.
109. Lee VH, Connors JJ, Cutting S, et al. Elevated international normalized ratio as a manifestation of post-thrombolytic coagulopathy in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(8):2139-44.
110. Vandelli L, Marietta M, Gambini M, et al. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(2):394-400.
111. Sun X, Berthiller J, Trouillas P, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy: a predictive factor of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis. *J Neurol Sci.* 2015;351(1-2):109-14.
112. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, et al. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1451-7.
113. Ogata J, Yutani C, Imakita M, et al. Hemorrhagic infarct of the brain without a reopening of the occluded arteries in cardioembolic stroke. *Stroke.* 1989 ;20(7):876-83.
114. Liu J, Jin X, Liu KJ, Liu W. Matrix metalloproteinase-2-mediated occludin degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage. *J Neurosci.* 2012 ;32(9):3044-57.
115. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke.* 2012;43(11):2904-9.

116. Drelon A, Kuchcinski G, Caparros F, et al. Remote brain hemorrhage after IV thrombolysis: role of preexisting lesions. *Neurology*. 2020;94(9):961-7.
117. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
118. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;925-33.
119. Messé SR, Pervez MA, Smith EE, et al. Lipid profile, lipid-lowering medications, and intracerebral hemorrhage after tPA in get with the guidelines-stroke. *Stroke*. 2013;44(5):1354-9.
120. Sarı, İ and Altuntaş, F. Transfüzyon ilkeleri ve erken komplikasyonlar. Türk Hematoloji Derneği-hematolojide destek tedavileri ve enfeksiyonlar kursu [İnternet]. 2007 [son güncelleme tarihi belirtilmemiş; 15 Haziran 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/HEM_DES_2007_16.pdf.
121. Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu Üyeleri. Trombolitik Sonrasında Takip. Akut İskemik İnmede İntravenöz Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) Kullanım Cep Kitabı. 2nd ed. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2019. p. 23- 31.
122. Arsava EM, Topçuoğlu MA, Dalkara T. Akut İskemik İnme Tedavisi. In: Emre M, editor. Nöroloji temel kitabı. 1nd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 740-7.
123. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999;30(8):1538-41.
124. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, 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(21):2003-11.
125. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:46– 99.

126. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke study. *Stroke*. 2004 ;35(4):904-11.
127. IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II study. *Stroke*. 2007;38(7):2127-35.
128. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903.
129. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.
130. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30.
131. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18.
132. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306.
133. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95.
134. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1138-47.
135. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21.
136. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-18.

137. Gerber JC, Miaux YJ, von Kummer R. Scoring flow restoration in cerebral angiograms after endovascular revascularization in acute ischemic stroke patients. *Neuroradiology*. 2015;57(3):227-40.
138. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The Heidelberg bleeding classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke*. 2015;46(10):2981-6.
139. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39(12):3316-22.
140. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43(9):2293-9.
141. IST-3 collaborative group; Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9834):2352-63.
142. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; 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(9411):768-74.
143. Berrouschot J, Röther J, Glahn J, et al. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (> or =80 years) stroke patients. *Stroke*. 2005;36(11):2421-5.
144. Simon JE, Sandler DL, Pexman JH, Hill MD, Buchan AM; Calgary Stroke Programme. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke? - The Calgary experience. *Age ageing*. 2004 ;33(2):143-9.
145. Larrue V, von Kummer R 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(2):438-41.

146. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. 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 stroke survey. *Circulation*. 2002;105(14):1679-85.
147. Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2010;67(5):559-63.
148. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016 ;73(6):675-83.
149. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30(1):34–9.
150. Hao Z, Yang C, Liu M, Wu B. Renal dysfunction and thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(28):286.
151. Lyrer PA, Fluri F, Gisler D, et al. Renal function and outcome among stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology*. 2008;71(19):1548-50.
152. Zidovetzki R, Chen P, Fisher M, Hofman FM. Nicotine increases Plasminogen Activator Inhibitor-1 production by human brain endothelial cells via protein kinase C-associated pathway. *Stroke*. 1999;30:651–5.
153. Hussein HM, Niemann N, Parker ED, Qureshi AI; VISTA Collaborators. Searching for the smoker's paradox in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Nicotine Tob Res*. 2017;19(7):871-6.
154. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA stroke study group. *Stroke*. 1997;28(11):2109-18.

EKLER

Ek 1. Trombolitik tedavi dosyası

TROMBOLİTİK TEDAVİ DOSYASI

Adı ve Soyadı:

Tarih... /.... /

Dosya No:

Yaş:

Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kadın

Adres:

Tlf:.....

Şikayetlerin başlama saati: ____:____

Hastaneye başvuru saati: ____:____

Beyin CT saati: ____:____

tPA uygulama saati: ____:____

tPA doz:

NIHSS SKOR:.....

	NIH SKORU	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI 1.SAAT	TEDAVİ SONRASI 24.SAAT	TABURCU VEYA 7.GÜN
1a- Bilinç Düzeyi	0-Uyanık				
	1-Hafif uyarıya hemen cevap veriyor				
	2-Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap veriyor				
	3-Cevapsız veya sadece refleks cevabı var				
1b- Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın ?, hangi aydayız?)	0-İki soruya doğru cevap				
	1-Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi bilmiyor)				
	2-İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma				
1c- Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)	0-İkisini de yapıyor				
	1-Birisini yapıyor				
	2-Hiçbirisini yapamıyor				
2- Bakış	0-Normal				
	1-Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi				
	2-Gözlerde zorlu deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)				
3-Görme Alanı	0-Vizüel kayıp yok				
	1-Parsiyel hemianopsi				
	2-Komplet hemianopsi				
	3-Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)				

	NIH SKORU (devam)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI 1.SAAT	TEDAVİ SONRASI 24.SAAT	TABURCU VEYA 7.GÜN
4- Fasiyal Parezi (Bilinç kapalı ise ağırlı uyarana grimas)	0-Yok, simetrik hareket ediyor				
	1-Hafif parezi, nazolabial oluk silik, asimetrik gülümseme				
	2-Alt yüz parsiyel parezi (tam/tama yakın)				
	3-Yüzün üst ve altında tek taraflı tam parezi veya çift taraflı parezi veya koma				
5a- Motor kol sol (Kollar oturarak 90°, yatarak 45° 10 sn. havada tutulur)	0-Normal				
	1-Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)				
	2-Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)				
	3-Minimal hareket var				
	4-Hiç hareket yok				
5b- Motor kol sağ (Kollar oturarak 90°, yatarak 45° 10 sn. havada tutulur)	x- Ampute				
	0-Normal				
	1-Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)				
	2-Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)				
	3-Minimal hareket var				
6a- Motor sol bacak (Bacaklar yatarak 30°'de 5 saniye havada tutulur)	4-Hiç hareket yok				
	X- Ampute				
	0-Normal				
	1-Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)				
	2-Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)				
6b- Motor sağ bacak (Bacaklar yatarak 30°'de 5 saniye havada tutulur)	3-Minimal hareket var				
	4-Hiç hareket yok				
	X- Ampute				
	0-Normal				
	1-Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)				
7- Ataksi	2-Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)				
	3-Minimal hareket var				
	4-Hiç hareket yok				
	X- Ampute				
8- Duyu	0-Yok				
	1-Tek ekstremitede var				
	2-Üst ve alt ekstremitede var				
	X-Değerlendirilemiyor				
8- Duyu	0-Normal				
	1-Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu 1				
	2-Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3				

	NIH SKORU (devam)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI 1.SAAT	TEDAVİ SONRASI 24.SAAT	TABURCU VEYA 7.GÜN
9-konuşma	0-Normal				
	1-Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var)				
	2-Ağır afazi (hiç bilgi alışverişi yok)				
	3-Sözel ifade ve anlama yok veya komada				
10- Dizartri	0-Yok				
	1-Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor				
	2-Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm				
11- İhmal	0-Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı)				
	1-Tek modalitede söndürme				
	2-Birden fazla modalitede ihmal				
Toplam puan					

NIHSS SKORU TOPLAMI:.....

MRS Skor:.....

IV tPA MUTLAK KONTRENDİKASYONLARI

İnme semptomlarının başlangıcı > 4.5 saat
Hafif ve sakatlık oluşturmeyan inme semptomlarının varlığı
Görüntülemelerde akut intrakraniyal kanama
İntrakranyal kanama öyküsü
Subaraknoid hemorajiyi düşündüren semptom ve bulgular
BT’de aşık ve geniş hipodansitesi
< 3 ay iskemik inme
İntra-aksiyel intrakranyal tümör
> 185/ 110 mmHg arteriyal kan basıncını
Trombosit sayısı < 100000 mm³
INR >1.7, aPTT >40 sn veya PT> 15 sn
Anormal PT, INR ve aPTT değerlerine sahip son dönem karaciğer hastalığı
Anormal aPTT değerlerine sahip son dönem böbrek hastalığı
Kan glukoz düzeyi < 50 mg/dl ve > 400 mg/dl (Hiperglisemide şeker düzeltilince uygulanır)
Son 24 saat içinde tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin veya son 48 saat içinde yeni oral antikoagulan tedavi kullanma
< 3 ay şiddetli kafa travması
< 3 ay posttravmatik serebral infarktüs
< 3 ay intrakranyal / spinal cerrahi
< 21 gün GIS veya genitoüriner sistem kanaması
Arkus aorta disseksiyonu
Enfektif endokardit
Yapısal gastrointestinal malignite

GÖRECELİ KONTRENDİKASYONLARI

(Tedavi düşünülebilir. Tedavi riskleri olası faydalara karşı tartılmalıdır)

	NIHSS skoru > 25 olan ve 3-4.5 saatlik pencerede başvurma
	Özürlülük (mRS skoru> 2)
	Yaş < 18
	Gebelik
	Postpartum dönem < 14 gün
	Demans
	Sistemik malignite
	Diyabetik hemorajik retinopati veya diğer hemorajik oftalmik hastalık öyküsü
	Klinik olarak potansiyel kanama diyatezi veya koagulopatisi hikayesi
	Aktif menoraji öyküsü
	< 3 ay sol anterior myokardiyumu kapsayan STEMI
	Akut perikardit
	Sol atriyal veya ventriküler trombüs
	Kardiyak miksoması ve papiller fibroelastomu
	< 14 gün içinde önemli bir ameliyat
	< 14 gün içinde önemli bir travma (Kafa travması hariç)
	< 7 gün lomber ponksiyon
	< 7 gün komprese edilemeyen bir kan damarına arteriyel girişim
	MRG’de >10 serebral mikrohemoraji
	> 10 mm rüptüre olmamış intrakranyal anevrizma
	İntrakraniyal arter diseksiyonu
	Rüptüre olmamış intrakranyal vasküler malformasyon



IV tPA DOZ NOMOGRAMI

Hasta ağırlığı	Toplam doz	Bolus dozu	İnfüzyon dozu
40	36	3,6	32,4
43	38,7	3,6	34,8
46	41,4	4,1	37,3
49	44,1	4,4	39,7
52	47,7	4,8	42,9
55	49,5	5,0	44,5
58	52,2	5,2	47
61	54,9	5,5	49,4
64	57,6	5,8	51,8
67	60,3	6,0	54,3
70	63	6,3	56,7
73	65,7	6,6	59,1
76	68,4	6,8	61,6
79	71,1	7,1	64
81	72,9	7,3	65,6
84	75,6	7,6	68
87	78,3	7,8	70,5
90	81	8,1	72,9
93	83,7	8,4	75,3
96	86,4	8,6	77,8
99	89,1	8,9	80,2
>100	90,0	9,0	81,0
Toplam doz=0,9 mg/kg (Uygulanacak dozu belirlemek için hastanın ağırlığını en yakın doza göre ayarlayın)			

	T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ		
	NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI		
	TROMBOLİTİK TEDAVİSİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU		
Dok. Kod:	Yayın Tar:	Revizyon No:	Sayfa No:2

Bu form size/hastanıza anlatılan işlemin “nasıl?” “neden?” gerçekleştirilmesi istendiğinin, bu “işlem gerçekleştirilmez ise hangi sonuçlara yol açabileceği”, “işlemin gerçekleştirilmesi sırasında ve ya sonrasında istenmeyen olaylar ve yan etki olabileceği”, bu “işlemin alternatifi olup olmadığı” konusunda sizi aydınlatılmak için hazırlanmıştır. Bu formu okuyup, imzalayarak işlem konusunda aydınlatıldığınızı ve işlemin yapılmasına rıza gösterdiğinizi beyan etmektesiniz. Form içinde anlamadığınız noktaları doktorunuza sorabilirsiniz.

Bu formu okuyup anlayıp imzaladıktan sonra rızanızı geri çekmekte özgürsünüz.

- İşlemin kimin tarafından yapılacağı:** Hekim ve hekim gözetiminde hemşire tarafından
- İşlemin beklenen faydaları:** Beyin damarlarındaki tıkanıklığa bağlı olarak felç meydana gelmektedir. Bu durum sonucunda hastanın hayati tehlikesi veya ağır bir sakatlık ile yaşama riski vardır. Hastanın olası ölüm veya ağır sakatlık riskini azaltmak ve ona düzelme şansını vermek için beyin damarlarındaki tıkanıklığın açılması önemlidir. Bu ilaç ile pıhtının eritilmesi yoluyla tıkanan damarın açılması sağlanmaktadır. Tıkanıklığa bağlı olarak kansız kalan beyin bölgesindeki hasarı en aza indirmek ve hastalığı mümkün olan en az kayıpla geçirilmesini sağlamak hedeflenmektedir
- İşlemin uygulanmaması durumunda karşılaşılabilecek sonuçlar:** İlacın uygulanması ile hastalığın tedavisinde %30 civarında düzelme gözlenmektedir. Uygulanmaması durumunda hastanın sakatlık oranında ve sakat kalma durumunda artış olmaktadır.
- Varsa işlemin alternatifleri:** Bu tedaviye alternatif bir tedavi yoktur.
- İşlemin riskleri ve komplikasyonları:** Bu ilaca bağlı beyinde veya vücudun başka bir yerinde ciddi bir kanama ve bu tedavi altında % 6 civarında durumu ağırlaştırabilecek bir kanama riski vardır. İlacın uygulanması sırasında/sonrasında baş ağrısı, bulantı hissi, sırtta ve karında ağrı hissi ve nadiren nefes darlığı, soluk verme zorluğu, dil ve boğazda şişme, göğüste sıkışma hissi, ciltte kızarma, tansiyon ve kalp hızı, değişiklikleri gözlenebilir. Ender vakalarda kolesterol kristal embolizasyonuna veya trombotik embolizasyona neden olabilir. Bu embolizasyonlar, cereyan ettikleri organa göre sonuçlar doğurabilir (örneğin böbrekteyse, böbrek yetmezliği yapabilir). Ender vakalarda ürtiker, bronkospazm, hipotansiyon şeklinde anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir.
- İşlemin tahmini süresi:** Trombolitik tedavi damar yolu ile 60 dakika infüzyon ile verilmektedir.
- Kullanılacak ilaçların önemli özellikleri:** Bu tedavi kullanıldığında pıhtı oluşumu/eritilmesi üzerine etkili ilaçlar 24 saat içerisinde kullanılmaz. Bu tedavi sadece hastane şartlarında uygulanır.
- Hastanın sağlığı için kritik olan yaşam tarzı önerileri:** İlk 24 saat kan basıncı, ateş, nabız ve nörolojik değerlendirme belirli aralıklarla yapılır

Bu bilgilendirme ve rıza formunu okudum/yakınım bana okudu. Doktorum önerilen işlemin risklerini, işlemi yaptırmadığım takdirde karşılaştığım riskler; ayrıca işlemin sonuçlarının başarılı olamayabileceğini bana anlattı. Tüm anlatılanları anladım. Bu bilgiler ışığında bana/yakınıma bu tedavinin/işlemin uygulanmasını hiçbir baskı altında kalmadan kendi irademle kabul ettiğimi beyan ederim.

Önerilen işlem konusunda aydınlatıldığınızı, işlemi kabul edip etmediğinizi yazarak belirtiniz ve imzalayınız:

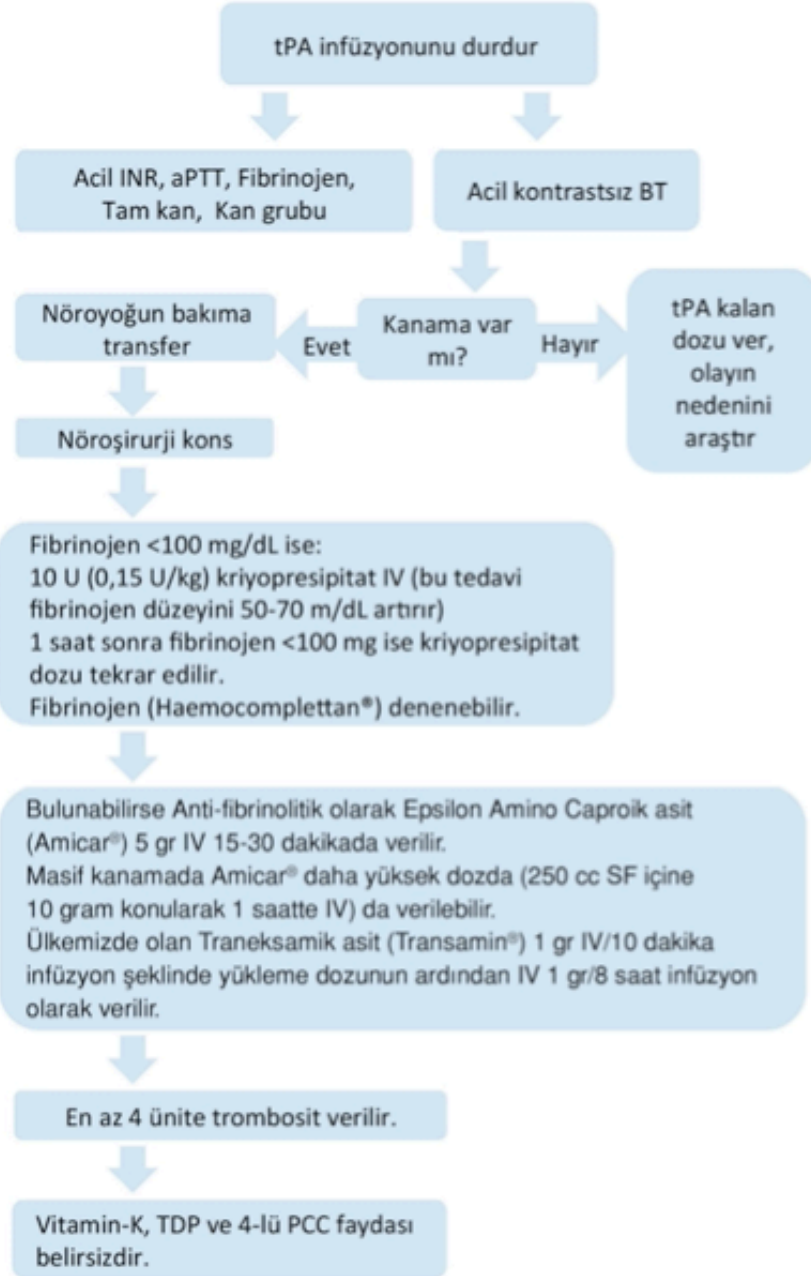
.....
.....
.....
.....
.....
.....

İş bu aydınlatılmış onam formu iki sayfadan ibaret olup, yukarıdaki boşluklar doldurulduktan sonra sesli olarak (tercüman var ise tercüman tarafından) okunarak taraflarca imzalanmıştır.

	Adı - Soyadı	Tarih Saat: .../.../... ...	İmza
Hasta/Hasta Yakını			
Tanıklık Eden			
Doktor			

1. Hasta 18 yaşında küçük, bilinci kapalı, yapılacak işlemi anlayabilecek durumda değil ya da imza yetkisi yoksa onay vekili tarafından verilir.
2. Bu form iki nüsha doldurulur, bir nüshası hasta/yakınında kalır

İntrakraniyal Kanama Şüphesi



Orolingual Anjiyo-Ödem

ACE inhibitörü alanlarda daha sıktır.

Profilaktik bir yaklaşım gerektirmez, ortaya çıkarsa tedavi edilir.

