



Akut İnme Tedavisinde İntravenöz Trombolitik Tedavi: Sorunlar ve Çözümler

Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Stroke: Problems and Solutions

M. Akif Topçuoğlu¹, E. Murat Arsava¹, A. Özcan Özdemir², Erdem Gürkaş³, Dilek Necioğlu Örken⁴, Şerefur Öztürk⁵

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Akut iskemik inme tedavisinin kritik elementlerinin başında gelen intravenöz doku plazminojen aktivatörü (tPA) kullanımının yirmi yılı aşkın süre içinde ülkemizde yeterince yaygınlaşmamasının başta gelen nedenlerinden biri, kullanımına dair birçok sorunun yanıtı kalmasıdır. Ancak, son gelişmeler ile bu soruların pek çoğuna yeterli açıklamanın getirilebilmiş olması önemli bir anlayış değişikliğine yol açmaktadır. Bu makalede akut inmede tPA tedavisi ile ilgili uzmanlarımızın yönelttiği birincil olarak nörolojik sorulara ilişkin yanıt ve açıklamalar mevcut literatür ışığında etraflıca ele alınmış ve herbiri için net tavsiyelerde bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Strok, trombektomi, kontrendikasyon, kaçınma, eğitim

Abstract

Use of intravenous tissue plasminogen activator (tPA) is one of the key elements of acute ischemic stroke management. Its use has not become widespread, and has faced significant problems in our country for more than a quarter of a century most probably due to many unanswered questions about issues related with daily practice. However, recent developments, which adequately focused and found solutions for most of these problems and questions, have led to a major change of point of view and understanding of the hyperacute management of stroke. This article, in the light of the relevant literature, discusses and provides clear recommendations for questions directed by neurologists practicing in Turkey mainly about typical neurologic issues faced in the setting of tPA use for acute stroke.

Keywords: Stroke, thrombectomy, contraindication, avoidance, training

Giriş

Akut iskemik inme tedavisindeki etkinliği ikna edici kanıtlara dayanan intravenöz (İV) doku plazminojen aktivatörünün (tPA) kullanımı çeyrek asırlık deneyime karşın bir türlü istenilen seviyede yaygınlaşmamıştır. Britanya'da 2013 yılında tüm inme olgularının %12'sini oluşturan İV

tPA'dan yarar görme olasılığı olan grubun ancak %15'inde ilaç uygulanabilmiştir (1). ABD'de ilk 2 saat içinde gelebilen ve kontrendikasyonu bulunmayan akut iskemik inme olgularının %25'ine tPA veril(e)memiştir (2). ABD'de 2008 yılı içinde değerlendirilen tüm akut iskemik inme olgularının ancak %3,5'inde İV tPA kullanılabilmektedir (3). Türkiye'deki durumu tam olarak bilmiyoruz; ancak uygulamanın yaygınlaşmadığı ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. M. Akif Topçuoğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 536 575 36 34 E-posta: mat@hacettepe.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7267-1431

Geliş Tarihi/Received: 21.08.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.10.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

bu konuda daha fazla farkındalık çalışması yapılması gerektiği kanısı hakimdir (4,5).

Akut inme tedavisinde İV tPA'nın kullanımının yaygınlaşmamasının nedenleri çok yönlüdür. İlk akla gelenler akut inme için tPA endikasyonlarının değerlendirilmesinin kompleks, terapötik pencerenin kısa (4,5 saat) ve klinik, görüntüleme ve laboratuvar dışlama ölçütlerinin karmaşık ve değerlendirmesinin zor olduğunun düşünülmesidir (Tablo 1). Doğrusu, tüm bu ölçütler seti 1995 sonunda yayınlanan "The National Institutes of Neurological Disorders and Stroke" (NINDS) Alteplase® çalışmasının dışlama ve dahil etme ölçütlerinin pratiğe ikamesidir (6). Bu kriterlere ek olarak kardiyoloji ve hematoloji literatüründen ve temel bilimlerden de kontrendikasyon eklemeleri yapılmıştır (7). İlginç olarak negatif sonuçlanan "The European Cooperative Acute Stroke Study-1" (ECASS-1) (8,9,10) grubu inmede trombolitik tedavi çalışmalarının dışlama kriterleri de bu bağlamda dahil edilmiş ve liste olabildiğince uzatılmıştır. Ever, bu kriterlerin hasta düzeyinde zamana karşı değerlendirilmesi ve karar verme sürecinin eğitim ve deneyim gerektirdiği açıktır. Aslında bu durum önemli bir pratik sonucu da doğurmuştur: O da İV trombolitik tedaviyi ancak ve sadece nörologların verebilmesinin mümkün olması gerçeğidir. Sonuçta bu noktanın yeterince kavranamamış olması da bir faktördür.

Düşük uygulama oranının nedenleri ülkeler arasında farklılık göstermektedir (11). 7/24 işlev gören inme merkezi ve sevk-triyaj-tedavi izleğinde hizmet sistemini kur(a)mamış, Türkiye gibi ülkelerde ana neden yapısal/lojistik faktörlerle ilgilidir. Ama bu sistemi kurmuş ve halen ve yıllardır başarı ile idame ettirmekte olan Avrupa ülkelerinde ana sorun bu değildir (1). Bu ülkelerde klinisyenlerin trombolitik tedavi hakkındaki algıları daha ön plandadır (1). Bu noktada özellikle ülkesel kullanım kılavuzları veya ilaç prospektüsünde yazılı olan kural ve kaidelerin güncel bilimsel bilgiye dayanıyor olmamasının önemli olduğu düşünülmektedir. Hemen hemen her ülkede akut inmede İV tPA için lisans kriterleri ile araştırma sonuçları arasında klinik pratiği olumsuz etkileyecek fark ve uyumsuzluklar bulunmaktadır (12). Bu saptama ülkemiz için de geçerlidir. Bu derlemenin ana hedefi sözü edilen farkları bilimsel veriler temel ve ışığında ortaya koyarak sahadaki meslektaşlarımızın güncel uygulamalarında dayanak sağlamaktır. Bu makalelerde Türk Nöroloji Derneği çalışma grubuna iletilen inmede tPA kullanımına dair sorular ve cevapları yer almaktadır. Okumakta olduğunuz bu makalelerin ilki olup İV tPA uygulamalarında karşımıza çıkan birinci dereceden nörolojik soru ve durumlar ele alınmaktadır.

Soru: tPA farmakolojisi hakkında neler bilinmelidir?

Cevap: tPA (İngilizce akronimi "tissue-type plasminogen activator"den) normalde endotel hücre tarafından sentezlenen ve endotel membranında bulunan bir serin proteazıdır. Plazminojenin plazmine dönüşümünü katalize eder. Plazmin de fibrini yıkar ve böylece intravasküler fibrinolitik (trombolitik) etki oluşur. Ayrıca doku içi tPA-plazmin sistemi bulunmaktadır. tPA fibrine bağlı plazminojene 1000 kat veya daha fazla afinite gösterdiği için örneğin; ürokinazdan farklı olarak "fibrin selektif" ve "lokal" trombolitik etki yapmaktadır. Rekombinant DNA teknolojisi ile

Tablo 1. İV tPA endikasyonları

Kesin dışlama kriteri: İV tPA verilmez.

Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise
Görüntüleme herhangi bir tip akut (intracerebral, subaraknoid, subdural) kanama
BT'de demarke ve geniş hipodansite
Sistolik kan basıncı >185 mmHg veya diastolik kan basıncı >110 mmHg
Trombositopeni <100 bin/mm³
INR >1,7
aPTT >40 saniye

Göreceli (bazı şart/durumlarda) dışlama kriteri, ama hastaların çoğu için İV tPA uygundur. İV tPA verilebilir.

Başlangıç zamanının belirlenememiş olması
Uyanma anında fark edilen inme
Son 3 ay içinde kranial/spinal cerrahi
Son 3 ay içinde kranial/spinal travma
Son 3 ay içinde iskemik inme
Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama
Son 3 hafta içinde genitouriner kanama
Son 3 hafta içinde majör cerrahi
Son 2 hafta içinde majör sistemik travma
Son 1 hafta içinde komprese edilemeyecek arterlere ponksiyon
İntrakranial kanama öyküsü
NOAK (non-vitamin K antagonisti oral anti-koagülan) kullanımı (son 48 saatte)
Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz
İleri karaciğer yetmezliği, siroz
Aort diseksiyonu
İnfektif endokardit
Sistemik malignite
İntrakranial intraaksiyel tümör veya kitle
İntrakranial AVM
Yaygın ön duvar ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ)
Perikardit
Son 7 gün içinde dural ponksiyon

Dışlama kriteri değildir. İV tPA verilebilir.

BT'de hiperdens arter işareti
Minör inme (NIHSS <5)
Majör inme (NIHSS >22)
Hızlı düzelen hasta
İnsidental intrakranial anevrizma
Ekstraaksiyel intrakranial tümör
Servikokranial arter diseksiyonu
İleri yaş (>80 yıl)
Demans
Epileptik nöbet
İnme öncesi mobilitiyi engellemeyen özürüllük
Hiperglisemi
Hipoglisemi
Menstrüel kanama
Hamilelik
Akut miyokard infarktüsü (non-STEMİ, posterior veya inferior STEMİ)
İntrakardiyak trombus
Son 7 gün içinde aspirin ve/veya klopidogrel kullanımı
İV heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT <40 saniye)
Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT <40 saniye, anti-faktör Xa normal)

İV: İntravenöz, tPA: Doku plazminojen aktivatörü, BT: Bilgisayarlı tomografi, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, aPTT: Aktif parsiyel tromboplastin zamanı, AVM: Arteriovenöz malformasyon, NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru

elde edilen tPA ilaç olarak birçok akut trombotik/tromboembolik olayda sistemik yolla kullanılır.

1947'de Astrup tarafından keşfedilen tPA 68 kDa ağırlığında ve 527-530 aminoasit içeren glikopeptittir. Karbonhidrat oranı 13'dür. Dolaşımdaki tPA çok hızlı bir şekilde plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) tarafından inaktive edilir. Normal kişilerde serum tPA antijeni (inaktif, PAI-1 ile kompleks yapmış hali) 5 µg/L ve tPA aktivitesi (bağlanmamış, aktif) 1 µg/L seviyesindedir. Serum tPA antijeni ve PAI-1 yüksekliği diyabette sık görülür ve bir kardiyovasküler risk belirteci olarak kabul edilir. Diyabetik inme olgularının sistemik tPA cevabının biraz daha düşük olması bununla ilişkilendirilmektedir. tPA-PAI-1 kompleks düzeyi sabah saatlerinde en yüksek seviyededir ve gün içinde giderek düşme gösterir. Bu da inmenin diüurnal varyasyonu açıklamaları arasına katılmıştır.

Dolaşımdaki tPA karaciğer tarafından hızla temizlenir. Serbest tPA'nın plazma yarı ömrü yaklaşık 4 dakikadır. PAI-1 yüksek ise bu yarı ömür 3 dakika veya daha altına inebilir. tPA-PAI-1 kompleksinin plazma yarı ömrü ise yaklaşık 2 dakika kadardır. tPA infüzyonu kesildikten 5 dakika sonra kandaki miktarının %50'si ve 10 dakika sonra da %80'i temizlenmiş olur. Ancak tPA'nın hematolojik parametreler üzerinde yaptığı etkiler [az veya çok Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) uzaması, aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması, fibrinojen düzeyi azalması gibi] saatler sürer. Metabolitleri böbrekten atılır.

tPA vialleri (10, 20 ve 50 mg) sadece birlikte verilen steril su ile karıştırılarak hazırlanır (Sonuçta konsantrasyon 1 mg/cc olur). İlaç asla çalkalanmaz (köpürmemelidir). Diğer sıvılarla karıştırılmaz ve ayrı bir damar yolundan verilir. Hazırlandıktan sonra 8 saat içinde verilmiş olmalıdır.

İnmede tPA dozu 0,9 mg/kg'dir. 90 mg üst sınır olup, geçilmez. Hesaplanan dozun %10'u bolus, kalanı ise 1 saatlik infüzyon ile uygulanır.

Soru: İV tPA için Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru (NIHSS) üst sınırı var mı?

Cevap: İV tPA için tedaviye engel bir NIHSS üst sınırı yoktur. Ülkemizde geçerli ilaç kullanım talimatında "Ani damar tıkanıklığı sonucu gelişen inme tablosunda, ek olarak aşağıdaki durumlarda da kullanılmamalıdır" alt bölümünde "Klinik olarak (örneğin; NIHSS >25) ya da uygun görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği şekliyle, inme tablosunun ağır oluşu" ifadesi yer alır.

NINDS çalışmasında özellikle orta şiddetteki inme olgularının tPA'ya olumlu cevabının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak tedavi NIHSS yirmiden fazla olan hastalarda da plaseboda üstündür. Bu temel çalışmada yaş ile klinik ağırlık birlikte değerlendirildiğinde de tedavinin verilmemesini gerektiren yararsızlık veya zararın yararı geçtiği bir yaş-NIHSS eşik değeri tespit edilmemiştir (6). Aradan geçen sürede eklenen veriler de bu ilk değerlendirmeyi doğrulamıştır. Tedavi vermemek, yani kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NIHSS 22 ve üzerinde olan hastalarda İV tPA VISTA (13) (1,57 kat), STTCG (14) (3,25 kat) gibi çok sayıda analiz ve çalışmada hep istisnasız faydalı bulunmuştur. Ancak, beklenebileceği şekilde yararlılık düzeyi daha fazla olsa da inme şiddetinin daha hafif olduğu hastalarda ulaşılan yüzdelerden daha düşük olmuştur ve olacaktır. Örneğin; STTCG analizinde

NIHSS 22 ve daha fazla olan 309 olgunun sadece %7,1'i çok iyi derecede düzelirken (kontrol grubu %2,6), bu NIHSS 16 ile 21 arasında olanlarda %11,6 (kontrol %8,2) ve NIHSS 11-15 olanlarda %24,9'dur (kontrol %21,7)(14). İnmede randomize kontrollü İV tPA çalışmalarını kapsayan olgu temelli bir meta-analizde hastalarının %9'unun (n=622) giriş NIHSS 22 veya daha yüksektir (14). Bu hastalarda İV tPA grubunda üçüncü ayda mükemmel sonuç (mRS 0 veya 1) %0,5 iken kontrol grubunda %0,3'tür. Üçüncü ayda mRS 0-2 olan olgu oranı tPA ile %1 [%95 güven aralığı (GA): -%2,3-%4,1] ve mRS 5-6 ise %0,6 (%95 GA: -%2-%4,1) azalmıştır. Üçüncü ayda mortalite oranı tPA grubunda %46,2, kontrol grubunda %44,1'dir. Bu verilerden sonra tedavinin yararlığının klinik skorun yükselmesi ile kaybolmadığı aksine belirginleştiği (14,15) ve NIHSS >20 üzeri grupta tedavinin uygulanmasının bilimsel dayanağının yeterli olduğunu söyleyebiliriz. Dolayısıyla bu açıdan kullanma talimatında revizyon ihtiyacı bulunmaktadır.

Orijinal Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayında NIHSS >22 ise "dikkatle (with caution)" uyarısı konulmuş ama kontrendikasyondan bahsedilmemiştir. Bu uyarının olasılıkla nedeni yüksek NIHSS ile kanama oranlarında meydana gelen artıştır (6). Unutulmamalı ki kanama riskindeki artış eğilimi "tedavi etmeme" yönünde karar alınmasını haklı çıkaracak seviyede değildir.

Soru: Çok hafif inmelerde trombolitik tedavi kullanılmalı mı?

Cevap: Evet, hafif inmelerde İV trombolitik tedavi yararlıdır. NIHSS <5 olan olgularda İV tPA'nın oluşturabileceği riskleri engellemek için tedaviden kaçınma FDA'nın son kullanım talimatında kaldırılmıştır (16). 2013 Amerikan Kalp Birliği/Amerikan İnme Birliği (AHA/ASA) kılavuzunda ölçülebilir "measurable" nörolojik defisiti olan tüm olgulara İV tPA verilmesi gerektiği belirtilmiş (7) olup, bu zaten NINDS orijinal çalışmasında yer alan ifadedir (6). NINDS çalışmasının orijinal yöntem kitabında "minör" inme sadece duysal veya sadece ataksi semptomu olan ya da sadece NIHSS ekstremite motor kısımdan izole olarak tek ekstremiteden ancak 1 puan alma olarak tarif edilmiştir. Ama bu çalışmada NIHSS <5 olan sadece 58 hasta vardı. Üç bin kadar hasta ise hafif defisit veya hızlı düzelleme sebepleriyle zaten randomize edilmemişti (17). Dolayısıyla NINDS çalışmasından hafif hastalar için tPA kullanımına dair özel bir sonuç üretilmesi mümkün görünmemekle birlikte post-hoc analizlerde NIHSS 0-1 olan ama ilk maddeden 0 puan alan hastalar, küçük damar hastalığı olarak kategorize edilenler veya kortikal bulgu olmaksızın motor veya duysal defisit olanlar gibi gruplarda da tPA'nın etkin olduğu gösterilebilmiştir (18).

Bazı ülke kılavuzlarında minör inme semptomları olması göreceli dışlama kriteri olarak verilmektedir (19). Ülkemiz için yazılan talimatta "Ani damar tıkanıklığı sonucu gelişen inme tablosunda, ek olarak aşağıdaki durumlarda da kullanılmamalıdır" kısmında "İnfüzyonun başlatılmasından önce, ani damar tıkanıklığı sonucu gelişen inme belirtilerinin hızlı bir iyileşme göstermesi ya da sadece küçük/hafif belirtilerin varlığı" ifadesi vardır (20). Burada detay belirtilmemiş olup bu FDA'nın "ölçülebilir bir defisit olmaması" durumu ile özdeş olarak yorumlanmıştır, yani klinik skordardan (örneğin; NIHSS) puan almayan ve hiçbir

şekilde aktivite ve fonksiyon kısıtlaması yapmayacak olan olgular tPA almadan izlenebilir şekilde düşünülebilir.

İnmede randomize kontrollü İV tPA çalışmalarının tamamının meta-analizinde hastalarının %10'una denk gelen 666 tanesinde başlangıç NIHSS 4 veya daha düşüktür (14). Bu hastalarda İV tPA grubunda üçüncü ayda mükemmel sonuç (mRS 0 veya 1) %8 (GA: %4,5-%11,1) daha yüksektir. Üçüncü ayda mRS 0-1 olan olgu oranı sırası ile tPA ve kontrol grubu için %34,6'ya %26,8 ve mRS 0-2 olan olgu oranı %66,9'a %58,9'dur. Mortalite hızı tPA grubunda istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan %0,2 kadar bir yükseklik göstermiştir (%2,4'e %2,2). Ancak mRS 5 ve 6 olanların toplamının oranı İV tPA ile %0,1 daha azdır. Bu meta-analiz hafif defisitli hastalarda klinik sonuçların zaten daha iyi olduğunu ancak bu iyi sonucun tPA ile çok daha iyi hale getirilebileceğini net olarak ortaya koymaktadır. Semptomatik kanama, tPA uygulanan 345 hastanın altısında ve kontrol grubundaki 321 hastanın ise sadece birinde izlenmiş olup, düşük oranlar tPA'nın bu özellikli popülasyonda da güvenli olduğunu işaret eder.

Unutulmaması gereken unsur başlangıçta NIHSS düşük olan hastaların uzun dönem prognozunun sanıldığı kadar iyi olmadığıdır. Gelişte NIHSS <5 olan olgularda hastaneden bağımsız olarak yürüyemez durumda (%30) ve rehabilitasyon merkezine (%29) taburcu oluş oranı az değildir (21). Bu olgularda motor defisit (monoparezi), afazi, hemianopsi dışında NIHSS'nin kapsamadığı kognitif disfonksiyon, yorgunluk, depresyon, motor hüner ve becerilerin gerilemesi bu duruma katkı yapar. Diğer taraftan başta hafif olan defisit, tedavisiz bırakılan hastalarda daha sık rastlandığı gibi kötüleşmesi veya rekürrens nadir değildir. Hafif nörolojik defisiti olup majör damar oklüzyonu olan olgular özellikle kötüleşme açısından riskli bir grup olup bu olgularda İV tPA verilmesi ve trombektomi planlanması önerilir (16).

Soru: Tedaviden hemen önce “kısmen” düzelen hastalarda İV tPA uygulanabilir mi?

Cevap: Evet, kısmen düzelmiş inme hastalarında İV tPA kullanılmalıdır. İlk çıkan FDA paket notunda “hızla” ve “belirgin derecede” düzelen olgularda İV tPA uygulamasının risk/yarar oranının belli olmadığı belirtilerek tavsiye edilmemiştir. Ancak bu ibare daha sonraki yıllarda yapılan yenilemelerde tekrarlanmamıştır. ASA/AHA kılavuzunda “tPA ölçülebilir derecede defisiti olan hastaya verilmelidir” derken bu “hızla” ve “belirgin” derecede düzelen ama yine de “önemli” defisiti kalan hastaları tam olarak kapsamamış, bu olgular “göreceli dışlama kategorisi” içinde bırakılmıştır (7). Ancak açıklama ve tanımlamalar gözden geçirildiğinde bu olguların neredeyse tamamına İV tPA verilmesi gerektiği ortaya çıkar.

“Hızlı” ve “bariz”, yani dramatik, düzelme orijinal NINDS çalışmasında geçici iskemik atak (TIA) olgularını dışlamak için konulmuş bir kriter olup büyük ölçüde uygulanmıştır. Diğer bir deyişle, NINDS çalışmasında hızlı düzelen ve sonunda normal hale gelen ya da çok siliik semptomlarla kalan hastalar dışındaki tüm olgulara tPA verilmiştir. Hızlı düzelme rutinde en sık (%29-43) kullanılan dışlama kriteridir. Dramatik düzelme kriteri farklılık göstermekle birlikte literatürde NIHSS azalması 8-15 arasında ve ortalama 10 puan iyileşme olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda kalan defisit önemli olup olmadığı sorunu kalır. Bu soru “The Re-Examining Acute Eligibility for Thrombolysis” (22)

çalışma grubu tarafından ele alınmış ve önemli nörolojik defisit olarak homonim hemianopsi (NIHSS 3. maddeden 2 puan), afazi (NIHSS 9. maddeden 2 veya 3 puan), görsel veya duysal söndürme fenomeni (NIHSS 11. maddeden puan alma), belirgin motor kayıp (NIHSS 6. ve/veya 7. maddeden 2 veya daha yüksek puan) olması ve NIHSS'de 5 puandan fazla alma olarak kabul edilmiştir. Ancak tedavi eden nöroloğun bu konudaki kanaati de önemsenmiş olup bu bağlamda özellikle yutma, artikülasyon ve el fonksiyonları kritik önemde değerlendirilmiştir. Yani, NIHSS'nin dramatik azalması olan olgulardaki düzelme genellikle kısmi olup dramatik iyileşme de olsa belirgin sakatlık bıraktığı için tPA verilmelidir.

Soru: tPA infüzyonu sırasında hasta tam düzeldi, ne yapmalıyım?

Cevap: Nadiren tPA infüzyonu esnasında hastanın nörolojik kaybının “tam” olarak düzelmesi izlenebilir. Bu durumda infüzyon tamamlanmalıdır.

Bu olgularda NIHSS düşük (ortalama 5), yaş daha genç ve kardiyembolizm ile diyabet sıklığı daha azdır (23). İV tPA'yı takip eden ilk 24 saat içinde dramatik düzelme ise ortalama %25 olguda görülür (24,25). Dramatik düzelme için farklı kabuller olsa da NIHSS'nin en az %50 azalarak non-disabil olarak dördün altına inmesi olarak tanımlanması sık kullanılan kriterlerdendir (24). Bu olguların da yaklaşık yarısında (tPA uygulanan olguların %10-15'ine denk gelir) düzelme tamdır (25). Bu hastalarda difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) iskemi ile uyumu difüzyon kısıtlaması saptanmaz ise bunlara “TIA” değil “aborted stroke” karşılığı “durdurulmuş inme” adı verilir (25). “Aborted strok” tanımını için vasküler görüntüleme ile oklüzyonun litik tedavi öncesinde gösterilmiş olması gereklidir. Strok benzeri tabloların da dramatik düzelen olgular arasındaki payı yaklaşık %10 seviyesindedir (25).

Soru: Önceden iskemik inme geçirmiş hastalarda İV tPA kullanılabilir mi?

Cevap: Bu olguların bireysel olarak, örneğin lezyon boyutu ve nörolojik defisitini ağırlığı gibi özellikleri ile, değerlendirilmesi gerekmele birlikte çoğu hastada İV tPA uygulanabilir ve pozitif inme öyküsü tPA için peşin ve kesin bir dışlama kriteri değildir.

Güncellenmemiş kullanım ve reçeteleme kılavuzlarında son 3 ay içinde iskemik inme geçirmiş olmak dışlama kriteri olarak yazılıdır (7). Bu kriter yeni FDA reçeteleme kuralları içinde ise yer verilmemiştir (26). “Son 3 ayda inme geçirmemiş olmak” akut miyokart infarktüsünde tPA kullanım kurallarından doğrudan ikame edilerek NINDS çalışması kriterleri arasına alınmıştır (16). Bu literatürde karar vermek için yeterince veri üretilmiş bir konu değildir.

Hasta taburcu olduktan sonra ilk 3 ay içinde inme rekürrensi ile tekrar gelmiş ise İV tPA kullanımı kanama oranlarında hafif bir artma eğilimi yaratır. Bu konuda en çok hastayı içeren “Safe Implementation of Treatments in Stroke/East Registry” (SITS/EAST) veri bankasının 2003-2010 arasında dahil ettiği 5594 hastadan son 3 ay içinde iskemik inme geçirmiş olan 146'sında (%2,7) İV tPA ilişki kanama istatistiksel anlamlılığa ulaşmaya yakın bir seviyede artmıştır [OR=1,84 (%95 GA, 0,64-5,32)]. Diğer taraftan, bu ve diğer çalışmalarda son 3 ayda inme öyküsü varsa İV tPA ile daha düşük iyi fonksiyonel sonuç ve sağkalım

eğilimi olacağı belirtilmiş olmakla birlikte bu daha çok inmelerin birikici etkisi ile açıklanabilmektedir (12).

Literatürde İV tPA sonrası kötüleşme olan birçok olgu yayınlanmıştır. Bunların bir kısmı iyileşmeyi takiben ilk defisitini kötüleşmesi diğerleri ise farklı semptomlarla karakterize yani ataklardır. Hastanede “erken” rekürren iskemik inme (ERIS) görülme sıklığı %0,6-2,6 arasında verilmiştir (27). ERIS’in nedeni birçok olguda net bir şekilde gösterilemez. Teorik veya bazı olgu dökümlerinde intrakardiyak, valvüler, aortik veya intravasküler taze trombusun dissolüsyonu ile embolizmi mekanizma olarak öne sürülmüştür (28). Bu olgularda sıklıkla mekanik trombektomi yapılmaktadır. ERIS’li olgularda literatürde İV tPA kullanımı ile başarılı sonuçlar alınanlar (en az 13 olgu) (29,30,31) yanı sıra kanama ile kaybedilen olgular (en az 1 olgu) (32) da yer almaktadır. Bu kapsamda aradaki zaman intervali ile görüntüleme infarktın lokalizasyon, boyut ve yapısı önemlidir.

Bu bağlamda özel bir grubu TIA olguları oluşturur. TIA sonrası hastalarda inme oluşunca tPA verilebilir. Bu olaydan sonra 72 saat geçmiş ise tartışmasıdır (33). TIA’yı takip eden ilk 24 saat içinde İV tPA verilen 22 olgunun incelendiği bir seride semptomatik kanama riskinde artma (%3,5’e %13,8) olduğu ancak mortalite ve iyi klinik sonuç oranının farksız olduğu not edilmiştir (34). Ortalama 9 saat sonra İV tPA verilen 23 olgunun incelendiği bir diğer çalışmada ise kanama oranlarında fark (%8,6) olmadığı görülmüşken (35), ilk gün tedavi edilen 25 olguyu içeren başka bir çalışmada hiç kanama görülmemiştir (36). Sonuçta geçen süre ile birlikte risk azalması olmakla birlikte TIA’yı takiben erken rekürrens olursa İV tPA eşit derecede güvenlidir ve daha yüksek derecede etkilidir, ve hastanın mutlaka bu açıdan değerlendirilmesi gereklidir. Bu hastalarda daha iyi klinik sonuçlar elde edilmesinin nedeni hastane içi süreçlerde tPA’nın çok daha kısa zaman diliminde uygulanabilmesidir.

Sonuçta, son 3 ay içinde inme geçirmiş olguların bir bölümünde rekürren iskemik inme için İV tPA kullanılabilir (37). Geniş infarktı olan ve bariz sakatlığa yol açmış inmelerde rekürrens olursa bu İV tPA kullanımına engel olarak düşünülebilir. Ancak başka kontrendikasyonu olmayan ve subakut infarktı küçük boyutlu olan hastalarda tPA’nın güvenli ve etkili olacağı düşünülebilir. Bu olguların bireysel olarak olası yeni ve eski lezyonların boyut, lokalizasyon ve yol açtığı sakatlığın derecesi temelinde değerlendirilmesi gerekir (12). Aradan geçen zaman ise belirleyici bir faktör değildir.

Soru: Daha önce tPA almış olguda inme tekrarlırsa bir kez daha İV tPA verilebilir mi?

Cevap: Literatürdeki değerlendirilen olgu sunum ve birleştirmeleri ile bu durumda tPA verilmesinin endike ve faydalı olduğu sonucuna varılır (37). tPA ile streptokinaz gibi antikor gelişimi ve mükerrer kullanımda alerjik yan etki olması beklenmez. Yani, inme için ikinci veya üçüncü kez İV tPA verilmesi ile elde edilebilecek olumlu veya olumsuz sonuçlar ilk kez verilen olgulardan farksız görünmektedir. Örneğin; en geniş serilerden birinde 3 saat ile 2280 gün arasında iki kez İV tPA verilen 22 olgunun analizinde üçüncü ay iyi klinik sonuç 16 olguda izlenirken intraserebral (asemptomatik) kanama sadece 2 olguda rapor edilmiştir. Bu seride son 3 ayda rekürrensi olan 9 olgunun beşinde de ikinci kez tPA kullanımı ile iyi sonuç elde edilmiştir (30).

Sistemik trombolitik tedavi almış olan olguda en erken ne zaman ikinci kez tedavinin güvenle uygulanabileceği sık karşılaşılan bir durum olmasa da önemli bir sorudur. tPA’nın yarattığı “erken fibrin yıkım (degradation) koagülopatisi” 36 saat içinde normale döndüğü için bu saatten sonra ikinci uygulamanın güvenle yapılabileceği düşünülür (38). Ancak ilk 36 saat içinde aPTT, INR, D-dimer ve fibrinojen düzeyinin kontrol edilerek yüksek derecede sistemik fibrinolizisin ekarte edilmesi gereklidir. tPA sonrası INR yükselmesi olmuş ise bu genellikle 3-6 saat arasında pik yapar; ve seviyesi %10 olguda 1,1-2 arasında ve ancak %1,5 olguda 2’yi geçer (39). Bu durumda standart uygulama eşik değerleri (INR <1,7, aPTT <40, D-dimer <2 nmg/mL, fibrinojen >100 mg/dL) İV tPA uygulaması için diğer kriterlerle birlikte geçerlidir.

Soru: Hemorajik inme öyküsü varsa İV tPA verilebilir mi?

Cevap: FDA, AHA ve Türkiye orijinal rehber ve kullanım talimatlarında intrakraniyal kanama geçirme hikayesi olan kişilerde akut inme için İV tPA verilmesi kontrendike olarak kabul edilmiştir (7,20,26). İntrakraniyal kanama intraparenkimal veya intraserebral kanama yanı sıra, subaraknoid ve subdural kanamalar ile spontan ya da travmatik tüm kanamaları kapsar. FDA en son ürün etiketinde bu kanama kategorisini yakında olan “recent” intrakraniyal kanama olarak değiştirmiştir. Ancak bu tanımlamaya dair detaylar verilmemiştir (16).

Literatürde geçirilmiş intrakraniyal kanama öyküsü olan olgularda İV tPA sonrası kanama olan (40) olgulardan daha fazla sayıda kanama olmayan (41) olgu yayınlanmıştır. Cerrahi uygulanmamış en az iki geçirilmiş subaraknoid kanama (SAK) olgusunda da İV tPA sonrası kanama izlenmemiştir (41). Ancak olgu sayısının azlığı net öneride bulunmamıza yetmez. Genellikle inanılan ensefalomalaziye yol açmış intrakraniyal kanamalarda İV tPA kullanılmaması yönündedir (16). Diğer olgularda ise kullanım gündeme getirilebilir.

Soru: Serebral mikrokanama (SMK) olan olgularda İV tPA verilebilir mi?

Cevap: Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) SMK varlığı bilinen olgularda kesin öneride bulunmaya yetecek veri bulunmaması nedeniyle İV tPA kullanımı tartışmalı konumdadır. Hasta başında risk ve faydanın bireyselleştirilmesi faydalıdır. Ancak bu açıdan net ölçüt de mevcut değildir. SMK trombolitik tedavi uygulanacak olguların %15-%35’inde bulunur, yani nadir değildir (42). SMK bulunması İV tPA sonrası semptomatik intraserebral kanama riskinde 2,5 kat kadar artışa yol açar (43). Ancak bu anlamlı derecedeki risk artışı tüm çalışmalarda da gösterilmiş değildir (44).

Post İV tPA semptomatik intraserebral kanama riski ile SMK sayısı ve lokalizasyonu arasında bağlantı olabilir. SMK sayısı arttıkça kanama riskinde artış olduğu sıklıkla gözlenirse de eşik değer net olarak ortaya konabilmiş değildir (45). Bir meta-analizde SMK sayısı 10 ve üzerinde ise semptomatik kanama riski 12,1 kat (%95 GA: 4,36-33,6) artmıştır (43). Bir başka meta-analizde sayının 5 ve üzerinde olması ile riskin 2,3 kat artışı tespit edilmiştir (46). Bir diğer çalışmada ise her bir SMK başına riskin 1,9 kat arttığı belirtilmiştir (47). Bazı çalışmalarda ise sayı ile risk artmamıştır (42).

Diğer taraftan SMK lokalizasyonunun bazal yani “hipertansif tip” veya kortiko-subkortikal yani “amiloid anjiyopati tipi” olması ile de risk artışı değişebilir. Kortikal siderozis ve parieto-okspital kortikal mikrokanamaların varlığı artmış riski işaret edebilir. Kıscası amiloid paterninde ve çok sayıda mikrokanama olan olgularda tPA normalden daha risklidir ve verilmemesi daha uygun görülebilir. Bununla birlikte SMK varlığı hafif derecede artmış kanama risk ortaya koyuyor olsa da genel ve kesin bir öneride bulunabilmek için SMK olan olgularda da İV tPA'nın etkinliği randomize kontrollü çalışma(lar) ile değerlendirilmelidir. Ayrıca şu nokta önemlidir: SMK bulunması İV tPA sonrası iyi klinik sonuçları sadece tPA sonrası serebral kanama gelişen hastalarda değil kanama gelişmeyen hastalarda da azaltır (42,44,45). Bu olasılıkla serebral küçük damar disfonksiyonu ve risk faktörü kontrol seviyesinin yetersizliği ile alakalıdır.

Soru: Acil serviste SAK kliniği olan bilgisayarlı tomografi (BT) normal bulunan olgularda İV tPA verilmesi mümkün müdür?

Cevap: Orijinal FDA kullanım etiketi ve AHA kılavuzunda “SAK şüphesi” bir dışlama kıstası olarak konulmuştur. Türkiye kullanım talimatında bu konuda ibare bulunmaz. SAK beyin BT'de dökümente edilmiş ise İV tPA'nın kontraendike olacağı bellidir. Ancak “SAK kliniğini düşündüren ani başlangıçlı ve şiddetli baş ağrısı olan olguda fokal nörolojik defisit varsa ve BT normal ise ne yapılmalıdır?” sorusu çok araştırılmamıştır. Önerilen bu durumda lomber ponksiyon (LP) yapılması ile İV tPA verilmesi uyuşmayacağı için, LP değil BT anjiyografi ve MR yapılması ile reversibile serebral vazokonstriksiyon sendromu, dural sinüs trombozu, diseksiyon, sentinel kanama ve benzeri durumların ekarte edilmesi ve sonra gerekirse İV tPA verilmesi şeklindedir (16).

Soru: Ağır derecede iskemik beyaz cevher hastalığı varsa İV tPA verebilir miyim?

Cevap: Evet, bu hastalar sistemik trombolitik tedaviden fayda görürler. tPA öncesi alınan BT'de ağır (Fazekas üçüncü derece) beyaz cevher hastalığı varsa tedavi sonrası kanama riski yaklaşık 2 kat artar (48). Konuyu ele alan ve 15 çalışmanın 6957 hastasını değerlendiren bir meta-analizde lökoaraiosis varlığı ile semptomatik intraserebral kanama riskinde 1,65 kat (ilave risk %2,5) artış olduğu belirlenmiştir. Eğer lökoaraiosis orta/ağır (Fazekas 2 ve 3) ise bu risk artışı 2,4 kattır (ilave risk %6,2). Buna ek olarak lökoaraiosis varlığında kötü prognoz 1,3 kat (ilave mutlak risk artışı %15,4) ve orta/ağır lökoaraiosis ile 1,31 kat (ilave risk %17,5) artar (49). Yani, küçük damar hastalığı varlığı ve derecesi sadece kanama riskini artırarak değil iyileşmeyi de engelleyerek İV tPA sonrası prognozu kötüleştirir. Ancak ve yine de bu hastalarda tPA ile sonuçlar kontrollere göre daha iyidir ve İV tPA verilmelidir (50).

Soru: Beyin tomografisinde tespit edilen erken infarkt bulgularının trombolitik tedavi bağlamında önemi nedir?

Cevap: Erken infarkt bulgularının BT'de tespiti zor olup deneyim gerektirir. En son FDA etiketinden erken infarkt bulguları ile ilgili ibareler kaldırılmıştır (26). AHA en son

rehberinde tam tersine bazı erken infarkt bulgularının varlığının İV tPA uygulaması için teşvik edici olması gerektiği yazılıdır (7). Bu bağlamda söz konusu olan erken infarkt işaretleri “hiperdens arter bulgusu”, “lentiform sınır silinmesi”, “insüler kenar işareti”, “kortikal şişme/hacim artışı” ve silik “hipodansite”dir. Diğer taraftan geç infarkt bulguları olarak “kitle etkisi yapan ödem”, “şift”, “belirgin şekilde demarke olmuş geniş hipodens infarkt” alanı varsa İV tPA yararlı olmaz ve uygulanmamalıdır.

“Hiperdens” veya kısaca “dens” arter bulgusu göreceli olarak kolay tanınan ve varsa İV tPA ve ardından da proksimalde ise trombektomiye hastayı yönlendirmek için yardımcıdır. Dens arter işaretinin MCA dallarında olmasına “MCA nokta işareti (dot sign)” denir. “Lentiform nükleusun lateral kenarının belirsizleşmesi” işareti erken infarkt bulgularından biridir. Bu terminal ICA, MCA M1 veya proksimal M2 oklüzyonlarında görülür. “İnsüler kenar işareti” bölgenin kollaterali biraz daha zayıf (veya uzak) olduğu için MCA proksimal oklüzyonlarında daha erken çıkan bir belirtidir. Her ikisi de İV tPA için dışlama kriteri değildir. İnfarktın en önemli belirtisi hipodansitedir. Beyin dokusunda su miktarı %1 artarsa görüntüde 2,5 HU parlaklık azalımı olur ve 5 HU fark göz tarafından fark edilir. Özellikle kortikal gri cevher beyaz cevher sınırının seçilememesi önemli bir bulgudur. Hipodansitenin belirgin olması yanı sıra yaygınlığı da önemlidir. Yaygın hipodansite varsa ilk yapılacak iş klinik inmenin oluş zamanını tekrar gözden geçirmektir. Zaman verisi doğru ise İV tPA verilmesi açısından olgunun değerlendirmesi yapılır.

Hipodansite yaygınlığı genellikle iki şekilde ele alınır. İlki “ECASS kriteri”dir (9). Bu kriter orta serebral arter (İngilizce akronimi: MCA) olası alanının üçte birinden fazla bir kısımda hipodansite olmasıdır. Kriter varsa hastanın İV tPA'dan yarar görme olasılığı daha düşük ve kanama gelişmesi ihtimali yüksektir. ECASS-1'de kriter pozitif olan hastalarda iyi prognoz Odds'u ancak 0,41 (%95 GA: 0,06-2,70) iken olmayanlarda 3,43'tür (%95 GA: 1,61-7,33). Yani kriter varsa tPA yararlı değil iken yok ise yararlıdır (51). Ancak bu post-hoc sonuç ECASS-2'de replike edilememiştir. Sonucu negatif olan ECASS çalışmasının bu kriteri sonucu pozitif olan NINDS çalışmasında da replike edilememiştir (52). Bu nedenle bu kriter klinik pratikte İV tPA vermemek için kullanılmamalıdır. Zaten, bu kriter ülkemiz dahil birçok ülkede geçerli olan kullanım talimatlarında yer almaz. Bizdeki ifade “... uygun görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği şekliyle, inme tablosunun ağır oluşu.” şeklindedir (20). ECASS kriteri bu maddeyi karşılamaz.

Diğer kriter ise daha kompleks olan ASPECTS sistemidir (53). “The Alberta Stroke Program Early CT Score” akronimi ile ifade isimlendirilen bu semikantitatif ölçekte MCA “olası” fonksiyonel rollerine göre 10 parsel ayrılmıştır. İnternal kapsül, bazal ganglia ve kaudatın daha küçük alan olduğu halde geniş hemisferik parsellere eşdeğer puana tabi tutulması bu fonksiyonellik iddiasından kaynaklanır. Bu 10 bölgeden her birine hipodansite yok ise 1 puan verilir. Normal olgular 10 puan alırken tam saha MCA infarktı 0 puan alır. Orijinal çalışmada 8-10 puan alanların prognozu ve tPA'ya cevabı 3-7 arasında puan alanlardan daha iyi bulunmuştur. Skoru 0-2 olanlar ise İV tPA'dan yararlanmazlar. Ancak bu görünüm NINDS çalışmasında incelendiği zaman önemli bulunmamıştır (54). NINDS çalışmasında ASPECTS'i 10 olmayan hasta oranı %57'dir. Bunlardan 8-10 olanların tPA'ya yanıtı 3-7 olanlardan daha iyidir (bir iyi prognoz için tedavi verilmesi gereken kişi sayısı: “number need to treat: NNT”

sırasıyla 5 ve 8). Ama ASPECTS'i düşük olanlarda da cevap gayet iyi olduğu için klinik önemin yüksek olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. ASPECTS'in 0-2 olduğu yaygın hipodansite olan hasta sayısı ise NINDS çalışmasında ancak %2,6 olduğu için ileri değerlendirmeye imkan vermemektedir. Dolayısıyla mevcut veriler ilk 3 saat içinde İV tPA vermek için hipodansiteye dayalı dışlama kriterleri kullanılmasının kanıta dayalı ve verimli olmadığını işaret etmektedir. Üç-4,5 saat zaman diliminde ise ECASS-3 çalışmasının dizaynına da ikame edildiği için ECASS kriterinin dikkate alınması düşünülebilir, ama birçok otorite bunun da gerekli olmadığını söylemektedir. ASPECTS 0-2 olan hastalarda ise daha fazla veriye gereksinim vardır.

Soru: Başlangıç zamanı belirlenemeyen bir akut iskemik inme hastasında İV tPA uygulanabilir mi?

Cevap: Bu hastaların bir bölümünde “görüntüleme” verilerine dayanarak İV tPA uygulanabilir. Sağlık otoriteleri İV tPA'ya akut iskemik inmede ilk 3 veya 4,5 saat içinde infüzyona başlanması halinde onay vermişlerdir (7,19,20,26). Dolayısı ile tPA uygulanabilmesi için başlangıç zamanı “net” ve bu zaman aralığında olmalıdır. Zaman “kesin” olarak belirlenemiyorsa hastanın “en son normal” görüldüğü an “başlangıç zamanı” olarak alınır. Başlangıç zamanının belirlenememesi tPA verilmemesi nedenlerinin dörtte birini oluşturur (55). Bunların da yaklaşık yarısı “uykudan uyanma” esnasında olduğu belirlenen inmelere aittir. Konuyu tartışmaya geçmeden evvel uyanma ile fark edilen inmelerin uyanma anına yakın dönemde olduğu kanısının yaygın olduğunu belirtmekte yarar vardır (16). Yani birçok hasta inme olunca uyanır. Uyanma inmeleri ile zamanı bilinen inme arasında BT/MR perfüzyon “mismatch”, lezyon volümü ve ana arter oklüzyonu açısından benzerlik olduğu gerçeği bu noktada destekleyicidir (56).

Hem başlangıç zamanı tam olarak belirlenemeyen, hem de 4,5 saati geçen olgularda görüntüleme verisi temelinde litik tedavi kararı verilebilir. Bu noktada değerlendirilmesi önerilen görüntüleme bulguları BT'de hipodansite görülmemesi; normal veya normale yakın BT olan hastada BT anjiyografide majör dal oklüzyonu olması; BT ile BT perfüzyon yapılan olgularda perfüzyon azalması alanının geniş ama hipodansitenin küçük olması; BT perfüzyonda serebral kan akımı düşük (<2 cc/100 gr veya sağlamanın %30'unun altında) olan alanın MTT uzaması (>%145 veya $t_{maks} \geq +6$ saniye) olan alandan küçük olması; MR yapılmışsa difüzyon lezyonunun klinik skora göre küçük olması [Klinik-difüzyon uyumsuzluğu veya DAWN kriteri (57)]; difüzyon lezyonu olan ama FLAIR lezyonu olmayan alanın geniş olması [MR-Witness kriteri (58)]; perfüzyon bozuk ve difüzyon negatif [perfüzyon difüzyon “mismatch”: PDM kriterleri (59)] olan bölgenin büyük olması şeklinde özetlenebilir. Bunların özellikle MR perfüzyon içeren yöntemleri ileri teknik ve organizasyonel altyapı gerektirir. PDM yanı sıra bu makalede DAWN ve MR-Witness kriteri olarak adlandırdığımız ölçütler de pratiğe uygulanması göreceli olarak daha kolay olduğu için ele alınmıştır. Bu görüntülemeye dayalı litik tedavi önerilerinin henüz rehber seviyesine gelmediği bu noktada not edilmelidir.

MR-Witness kriteri DAG'de “parlak” görünen alan ile FLAIR'de hiperintens olan alan arasındaki farkın “geniş” olmasını ifade eder. Bu durumda FLAIR pozitif olan alan ile klinik defisit arasında da uyumsuzluk olması gereklidir. Burada önerilen bir kriter NIHSS ≥ 8

ise MRG-ASPECTS ≥ 8 veya MRG-lezyon volümü ≤ 25 cc olmasıdır (60). Literatürde bu fenomene “Difüzyon-FLAIR uyumsuzluğu” veya “DAG pozitif ama FLAIR negatif (DPFN) inme” gibi adlar da verilir. Bu bulgunun var olmasının olayın son 4,5 saat içinde geliştiğini işaret ettiğine inanılmaktadır. Ancak sensitivitesi %50 ve spesifitesi de %75 dolayında olup ölçülen intensite de zamanla orantılı değişiklik göstermemektedir (61,62). Diğer taraftan, bu MRG bulgusunun klinik olarak tahmin edilmesi de mümkün değildir (63). Haliyle, bu fenomenin zamanı belirlenememiş ya da uyanma stroklarında tek başına tedaviyi yönlendirmesi hasta başında bir dereceye kadar güvenli olsa da verimli gözükmemektedir. Ancak, henüz detayları bilinmeyen MR-Witness çalışmasında DPFN inmelerde ilk 24 saate kadar, ortalama 11,3 saat içinde, İV tPA uygulaması ile semptomatik kanama oranlarının cesaret verici (%1,5) ve 90. gün mRS 0-1 oranının da iyi (%44) olması akılda olmalıdır (58). Ayrıca MR-Witness çalışmasına NIHSS 25'in üzerinde, DAG lezyon volümü görsel olarak MCA üçte birinden fazla “modifiye ECASS kriteri” veya elipsoid ABC/2 formülüyle hesaplanan DAG infarktı volümü 100 cc üzerinde olan olgular alınmamıştır. Bu yöntemin faz-3 çalışma ile yararlılığının ortaya çıkarılmasına ihtiyaç bulunmaktadır (64).

Klinik ile iskemik kor (difüzyon) volümü uyumsuzluğu 2017'de pozitif sonuçları duyurulan DAWN çalışmasının konusu idi (57). Bu çalışmada MCA veya terminal ICA oklüzyonu gösterilen ve en son normal görülme anından beri 6-24 saat geçmiş şekilde uyanan hastalardan klinik-kor uyumsuzluğu olanlar [Kriteri: yaş ≥ 80 olanlarda NIHSS <10 ise difüzyon (veya CBV) hacminin ≤ 21 cc olması; yaş <80 olanlarda ise NIHSS >10 ise difüzyon (veya CBV) hacmi ≤ 31 cc ve NIHSS >20 ise difüzyon (veya CBV) hacminin ≤ 51 cc olması] trombektomiye alınmıştır. Bu olgularda trombektomi ile 90. gün mRS 0-2 olma oranı sayısal olarak %35,5 (trombektomi ve kontrol sırasıyla %48,6'ya %13,1) gibi oldukça dikkat çekici oranda yükselmiştir. Bu stratejinin mRS'de en az 2 puan iyileşme için 2 ve bir hastayı 90. günde mRS 0-2 yani “bağımsız” hale getirmek için ise 2,8 hastaya uygulanmasının yeterli olacağı belirtilmiştir. DAWN kriteri tüm olguların 1/3'ünde saptanmıştır. Bu çalışmanın yayınlanmasını takiben rehberlerin de üzerinde çalışacağı derecede güçlü sonuçları olduğu bu noktada not edilmelidir. Ancak bu pozitif sonuç sistemik trombolitik tedaviye ikame edilemeyecektir.

Son olarak geç gelen veya uyanma inmelerinde kullanılmak amacıyla “doku saati”ni ön plana çıkarmak için bu iki stratejiden de önce popülerize edilen ve gündemde olan metodun perfüzyon-difüzyon uyumsuzluğu [perfüzyon difüzyon mismatch (PDM)] olduğu belirtilmelidir. Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme ile belirlenen patolojik hipoperfüzyon alanı DAG'de parlak olan alandan ne kadar büyük ise ve DAG alanı ne kadar küçük ise hastanın reperfüzyona yanıtı o kadar iyi olmaktadır (Hedef “mismatch” paradigması). Bu amaçla perfüzyon/difüzyon hacimsel oranının minimum 1,2 ve volüm farkının minimum 10 cc olmasının gerektiği söylenmiştir. Ancak oran (2,6'ya kadar) ve volüm (50 cc'ye kadar) için literatürde çok farklı eşik değerler bulunmaktadır (59). DEFUSE (“The Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution”) (65) ve EPITHET (“Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial”) (66) çalışmalarında hedef PDM olanlarda infarkt büyümesinin engellenmesi klinik sonuçlarını tatmin edici derecede etkilemesi de “mismatch” olan hastalarda daha olumludur (67). Hemen değerlendirme yapmaya olanak sağlayan otomatik yazılımların

devreye alınması bu stratejinin yaygınlaşmayı kolaylaştırabilir. DEFUSE-III çalışmasında 6-16 saat arasında başvuran ve hedef BTP/ BT anjiyografi veya MR-perfüzyon/difüzyon/anjiyografi ile PDM olan (difüzyon hacmi <70 cc, “mismatch” oranı >1,8 ve “mismatch” volümü ≥ 15 cc) olan hastalar randomize edilmektedir.

Soru: Rüptüre olmamış intrakraniyal anevrizma varlığı İV tPA uygulaması ile bağdaşır mı?

Cevap: Toplumda rüptüre olmamış intrakraniyal sakküler anevrizma sıklığı %2-3 dolayındadır. Yani iskemik inme olgularında koinsidental olarak anevrizma görülmesinin nadir olmayacağı açıktır. BT anjiyografinin akut inme tanı ve tedavi planında giderek artan sıklıkta kullanılması sebebiyle koinsidental anevrizmaların görünürlüğü artmış; bu soru klinikteki karar verme süreçlerinde önem kazanmıştır.

Kanamamış anevrizma saptanan olgularda İV tPA kullanımına dair deneyim olgu serilerine dayanır. Örneğin; 22 kanamamış sakküler anevrizması olan (%27’si 5 mm’den büyük) ve akut inme için İV tPA kullanılmış olan olguyu içeren bir seride intraserebral kanama oranlarında artış görülmemiştir. Bu seride anevrizma olan olgularda İV tPA sonrası semptomatik intraserebral kanama hiç görülmez iken, anevrizmasız olgularda %5 saptanmış, görüntüleme SAK tanısı ise anevrizma olanlarda %5, anevrizmasız olgularda %6 olarak tespit edilmiştir (68). Bu serilerde anevrizma sıklığı %3-9,5 arasında olup İV tPA sonrası anevrizmanın rüptürü bildirilmemiştir (69), ancak anevrizmaların %15 kadarı 5 mm’den büyük olup sadece %6,3’ünün çapı 10 mm üzerindedir (70). AHA komisyonu 10 mm’den küçük çapı olan anevrizmaların BT anjiyografide görülmesinin İV tPA kararını değiştirmeyeceği, büyük anevrizmalar söz konusu olduğunda ise güvenlik açısından emin olunamayacağını ve daha fazla deneyime ihtiyaç olduğunu belirtmiştir (7). Literatürde biri AMI için heparin ile kombine ve 100 mg dozunda olmak üzere en az 3 inme olmayan olguda sistemik tPA sonrası anevrizmal rüptür (mortal) yayınlanmıştır (71,72,73). İnme için kullanılan dozda ise bu tip olgu bildirimini bulunmamaktadır. Biz koinsidental anevrizma varlığının inme olgularında İV tPA kullanımı için kontrendikasyon teşkil etmediği kanaatindeyiz. Diğer taraftan farklı bir soru olan embolizm veya bası ile prezente olan tromboze dev veya fusiform anevrizmalarda İV tPA kullanımı etkin veya güvenli mi sorusunun yanıtı da net değildir (74).

Soru: İntrakraniyal vasküler malformasyon varsa İV tPA verilebilir mi?

Cevap: İntrakraniyal tedavi edilmemiş veya yeni tespit edilen arteriovenöz malformasyon (AVM) varlığı AHA kılavuzunda “dışlama kriteri” ve FDA etiketinde “ciddi uyarı” olarak belirtilmiştir. Kavernöz anjiyom, kapiller telenjektazi, gelişimsel venöz anomali veya arteriovenöz fistüller (AVF) konusunda tPA literatüründe yeterince birikim olmadığı söylenebilir (75). Dolayısıyla tedavi edilmemiş AVM ve AVF başta olmak üzere vasküler malformasyon olgularında İV tPA kullanımı konusunda net bir öneride bulunulmaz. Risk muhtemelen malformasyonun doğal rüptür riski ile orantılıdır. Bu nedenle özgün çalışmalar yayınlanana kadar bu tandansta karar verilebilmesi için nöroşirurji ve girişimsel nöroloji ile birlikte olgu özelinde değerlendirilmesi tavsiye edilebilir.

Soru: Servikal arter diseksiyonu nedenli inme olgularında İV tPA kontrendike midir?

Cevap: Servikal ekstrakraniyal karotis ve vertebral arter travmatik ve non-travmatik diseksiyonları inmenin nadir olmayan nedenlerindedir. Yüz yirmi bir olgunun meta-analizinde servikal arter diseksiyonunun İV tPA uygulaması bağlamında ek risk yaratmadığı ve hasta prognozuna da belirgin etkisi olmadığı tespit edilmiştir (76). Bu tespit 234 olgunun incelendiği diğer meta-analiz ile 39 olgu içeren prospektif çalışma tarafından da desteklenmiştir (77). Buradan hareketle ekstrakraniyal arter diseksiyonu nedenli akut inmede İV tPA kullanılabilir diyebiliriz (69). İV tPA sonrası diseksiyonun genişlemesi, anevrizmanın rüptürü veya genişlemesi rapor edilmemiştir (78). Ancak İV uygulamanın güvenli olsa da etkinliğinin düşük olduğu, hemodinamik bozukluğa yol açacak derecede kritik darlığa yol açmış ekstrakraniyal diseksiyonlarda girişimsel tedavinin daha uygun olduğu görüşünde olanlar azınlıkta değildir (78). İntrakraniyal diseksiyonlarda ise kullanım deneyimi birkaç olgu sunumu ile kısıtlı olup kanama riski de zaten yüksek olduğu için araştırma kapsamı dışında “kesin kanıtlanmış” intrakraniyal diseksiyonlarda İV tPA verilmemelidir, ancak verilmiş ise de yayınlanmış kötüleşme olgusu olmadığını bilmek yerindedir (79).

Soru: Beyin tümörü varsa İV tPA uygulanabilir mi?

Cevap: Beyin tümörleri FDA tPA etiketinde “uyarı”, AHA 2013 kılavuzunda “kontrendikasyon” olarak yazılmıştır (7,26). Alta yatan ana düşüncenin glioblastoma multiforme (GBM) olgularındaki teorik kanama riski olduğu söylenebilir. Ancak literatürde daha sonradan GBM tanısı konulanlar da dahil olmak üzere birçok olguda İV tPA başarı ile kullanılabilmektedir (80). Bir GBM olgusunda ise iskemik inme için uygulanan İV tPA’dan 20 gün sonra tümör içine kanama olduğu rapor edilmiştir (81). Haliyle aradaki bağlantı netleşmemiştir. Literatürde yirmiyeye yakın GBM olgusunda AMI veya PTE için İV tPA kullanımı bildirilmiş olup tümör içi kanama bu olgularda da rapor edilmemiştir (16).

Ekstra-aksiyel tümörleri (akustik nörinom, menenjiom) olup iskemik inme için İV tPA verilen 30 üzerindeki olguda tümörde kanama görülmemiştir (82). Ekstra veya intra-aksiyel primer beyin tümörlerinde özel durumlar haricinde İV tPA verilmesi kontrendike değildir. Özellik insidental menenjiomlar hiçbir özellik arz etmez.

Metastatik sistemik kanserlerde inme riski yüksektir. Bu durumda İV tPA kullanımına dair bildirilmiş deneyim kısıtlıdır. Ancak hemoraji riski yüksek olan renal hücreli kanser, kolanjiokarsinom veya melanomun beyin metastazlarında İV tPA riskli olabilir. Bu olgularda kullanım hasta bazında değerlendirilmelidir. Tümör ilişkili trombofili (Trousseau sendromu) zemininde olan serebral/sistemik embolizmde de İV tPA kullanımı önerisi için daha fazla deneyime ihtiyaç vardır (83). Bu hastalarda dissemine intravasküler koagülasyon olması kanama için riskli olabileceğinden ekarte edilmiş olmalıdır.

Soru: Son 7 gün içinde duraya girilmiş olması İV tPA için kontraendikasyon mudur?

Cevap: LP veya diğer amaçlarla duramaterin geçilmesinden sonra sistemik trombolitik uygulaması kompresif miyelopatiye

yol açma riski olan epidural/subdural hematoma veya spinal subaraknoid kanamaya neden olabilir (84). Beyin omurilik sıvısı alınmasını gerektiren hastalık şüphesi, deneme sayısı, iğne kalınlığı ve tipi gibi faktörler girişim bölgesi kanamasının teorik riskinin hesap edilmesinde faydalıdır. Literatürde spinal kanamanın görüldüğü çok az sayıdaki hastada genellikle İV tPA ve heparin birlikte kullanılmıştır. Tek başına İV tPA sonrası gelişen spinal kanama olgusu bulunmamaktadır (16). Belli ki inme klinik pratiğinde çok nadir bir durum olup, LP yapılmış olması inme hastasında tPA uygulaması için tek başına mutlak kontrendikasyon kabul edilmemelidir.

Soru: Son 3 ay içinde intrakraniyal veya spinal cerrahi uygulanmış olan hastalarda İV tPA uygulanabilir mi?

Cevap: Bu durum FDA etiketi ve AHA kılavuzunda dışlama kriteri olarak yazılmıştır (7,26). Operasyonel bölgede kanaması korkusu nedeniyledir. Bu olgularda trombektominin tercih edilmesi genellikle önerilmektedir. Aslında literatürde bu riski ortaya koyan olgu çalışması da bulunmamaktadır.

Soru: Son 3 ay içinde majör kafa travması öyküsü olan hastalarda İV tPA uygulanabilir mi?

Cevap: FDA etiketinde son 3 ay içinde olan “ciddi” kafa travması İV tPA verilmesi için kontrendikasyon olarak not edilmiştir. Kafa travması olgularında serebral infarkt (post-travmatik infarkt) görülme sıklığı %2-10 arasındadır. Bu akut travmatik hastalarda İV tPA uygulaması genellikle önerilmemektedir. Bu olgularda koagülopati, sistemik veya kafatası kemik fraktürü, serebral kontüzyon, diffüz aksonal hasar ve travmatik intrakraniyal kanama seyrek olmayarak eşlikçi olup tPA kullanımı için risk oluşturur (69). Literatürde çok işlenmiş bir konu da değildir. Bir olguda ciddi kafa travması sonrası İV tPA ile fatal intraserebral kanama olduğu bildirilmiştir (85). Endikasyon dışı İV tPA serilerinde kafa travması olguları da bulunmakla birlikte bu hastaların detayları ayrıca derlenmediği için yorum yapmak mümkün değildir. Kafa travması nedeniyle hastanede yatan olgularda inme için İV tPA kullanımı hasta başında multidisipliner olarak değerlendirilmesi gereken ve literatürde karar vermemizi sağlayıcı verinin olmadığı bir sorudur.

Soru: İnme semptomlarının başlangıcında epileptik nöbet olması tPA kararını nasıl etkiler?

Cevap: Orijinal FDA kullanım etiketinde inme sendromunun başlangıcında nöbet olması kontrendikasyon iken bu 2013 AHA kılavuzunda “göreceli dışlama kriteri” olarak yer almıştır (7). Güncel FDA etiketinden ise tamamen çıkarılmıştır (26). Türkiye kullanım talimatında ise yenileme yapılmamış olup “Ani damar tıkanıklığı sonucu gelişen inme tablosunda, ek olarak aşağıdaki durumlarda da kullanılmamalıdır” başlığı altında “İnme başlangıcında aynı zamanda atakların varlığı” ifadesi yer almaktadır ve yoruma açıktır (20). Sonuçta bu tartışma nöbetin NINDS çalışmasındaki bir dışlama kriteri olmasından kaynaklanmakta olup, nöbet sonrası kafa travması olmuş olabileceği ve bunun kanama riskini artırabileceği ya da

inme sanılan semptomun aslında post-iktal parezi (Todd parezisi) olabileceği öngörülerinden kaynaklanmış olabilir. Afazi de post-iktal konfüzyon ile karışabilir. Aslında inmenin nöbet ile ortaya çıkması çok sık karşılaşılan bir durum değildir ve sıklığı %1’den azdır (86). Acil servise nöbet geçirme ve sonrasında fokal nörolojik defisit ile gelen olguların en az yarısında inme vardır. Literatürde inme başlangıcında (veya İV tPA öncesinde) nöbet geçirmiş olan 300 olguda İV tPA güvenle kullanılmıştır (16). Semptomatik intraserebral kanama 2 olguda görülmüş olup bunların birinde glial tümör rezeksiyonu bulunmaktadır. Klinik olarak net ayırım yapılamadığı durumlarda ileri görüntüleme ile iskemi ve epilepsi ayırımı yapılabilirse de bu zaman kaybettirici ve yararsız olduğu için önerilmez. Tam ayırım yapılamaz ise İV tPA verilmelidir (16).

Soru: Demans hastasında akut inme için İV tPA verilir mi?

Cevap: Demans FDA, AHA ve Türkiye tPA kullanım talimatlarında kontrendikasyon olarak yazılmamıştır. Demans olgularındaki akut inmenin prognozu kognisyonu normal olanlara kıyasla daha kötüdür. Birçok çalışmada İV tPA ile demanslı hastalarda semptomatik kanama ve mortalite oranlarının diğer hastalara benzer olduğu veya hafif bir artış gösterdiği belirtilmiştir (87). Ancak, hemen her çalışma İV tPA ile fonksiyonel düzelmeyen demans olgularında daha düşük seviyede gerçekleştiğini göstermiştir (87).

Soru: Onam veremeyen hastada İV tPA kullanılabilir mi?

Cevap: Yan etki sıklık ve şiddeti ihmal edilebilir olmaktan uzak olduğu için İV tPA öncesi ameliyat iznine benzer konumda aydınlatılmış onam alınmalıdır. Yine yaşamsal ameliyatlara analoğu bir durum olarak hastanın tedaviyi reddetme pozisyonu vardır. Ancak bu durumda hastanın neyi reddettiği konusunu anladığından emin olunmalıdır.

Hastanın bilinç durumu veya nörolojik defisitinin (afazi vs.) tedavi kararı vermesine engel teşkil ettiği durumlarda yakınına ihtiyaç vardır. Yakının bulunmamasının tedavi uygulamasına etik ve legal olarak engel olması söz konusu değildir (16). Tedaviye başlama süresinin göreceli olarak kısa olması onam süreçlerinin hızla gerçekleştirilmesini zorunlu kılar. Bu da karar verme sırasında sorun oluşturur. İV tPA onam formunun çok anlaşılır olması ve açıklayıcı şekil içermesi faydalıdır. Onam süreci sağlık personeli tarafından her yönüyle çalışılmış olmalıdır. Ameliyat notu örneğinde olduğu gibi dosyaya kaydedilecek doktorun durumla ilgili verilen bilgileri ve kararları özetleyen notu da yeterlidir. Ancak varsa hazır formlar daha pratiktir. Bu noktada birçok ülkede akut inmede İV tPA uygulayabilmek için “özel” onam istenmediği, etkinliği kanıtlanmış bir tedavi olarak antibiyotikler gibi hastaneye yatışta imzalanan genel onam içinde kabul edildiği ve bunun yaygınlaşmada faydalı olduğu not edilmelidir.

Soru: İV tPA sonrası intraserebral kanama gelişirse ne yapılmalı?

Cevap: İntraserebral kanama ve buna bağlı klinik kötüleşme İV tPA’nın nadir ama en kritik ve korkulan yan etkisidir. tPA

hastasında yeni başlayan veya karakter değiştiren baş ağrısı, bulantı, kusma veya nörolojik defisitın kötüleşmesi veya yeni defisit çıkması durumunda, almaya devam ediyorsa hemen tPA infüzyonu durdurulup görüntüleme (tercihen BT) elde olunmalı ve bu arada hızla tam kan, PT, aPTT, trombosit, fibrinojen ve D-dimer için kan örneği gönderilmelidir. Kan basıncı yüksek ise derhal kontrol altına alınmalıdır.

Post-trombolitik serebral kanama için risk faktörleri ileri yaş, BT'de erken infarkt bulgularının masif şekilde bulunması (sıklıkla geç olgular), patolojik derecede yüksek kan glukozu, trombositopeni ve diğer eşlikçi koagülopatiler ile kontrolsüz kan basıncı yüksekliğidir (88). tPA ile ilişki intraserebral kanamanın en sık görüldüğü zaman İV tedavi başlangıcından sonraki ilk saatler olup bir çalışmada 470. dakika ortalama kanama zamanı olarak verilmiştir (89). Sadece tedavi sonrası ilk 36 saatteki kanamalar tPA ile ilişkilendirilebilir (89).

NINDS tPA çalışmasında tedavi öncesi BT'de olmayan ve zamansal olarak bağlı herhangi bir derecede klinik kötüleşmeye eşlik eden kanama "semptomatik" post-trombolitik intraserebral kanama olarak tanımlanmıştır (90). Bu tanımla orijinal NINDS çalışmasında kanama oranı %6,4'tür (6). ECASS çalışmalarında klinik kötüleşme tanısı için NIHSS'de en az 4 birim artma olması şartı getirilmiştir (88). ECASS-3'te buna kanamanın ancak klinik kötüleşmeyi açıklayıcı olması durumunda semptomatik kanama denilebileceği kuralı eklenmiştir. ECASS sisteminde post/peritromboliz kanamalar radyolojik olarak 4 kategoriye ayılır [Fiorelli sınıflaması (91)]: "hemorajik transformasyon (HT) tip-1'de" hipodens alanın kenarında soliter peteşial kanama vardır. Kanama soliter ve punktat değil birleşik yapıda, daha büyük ve hipodens alanın içinde yerleşik ise "HT tip-2" denir. Eğer konfluens gösteren hiperdansite hipodens alanın 1/3'ünden azını dolduruyor ve minimalden öte kitle etkisi yapmamışsa bu tip hafif intra-infarkt hematoma "parenkimal hematoma (PH) tip-1" denir. Bu intra-infarkt hematoma hipodens alanın 1/3'ünden daha geniş alana yayılmış, ventriküle geçmiş, infarkt alanı dışındaki kısımlarda yer almış veya yayılmış ya da kitle etkisi yapmışsa "PH tip-2" denir. Tip-2 PH hemen daima semptomatik olup kötü prognozla ilişkilidir. SITS çalışmasında ise ECASS PH tip-2 ve NIHSS'nin en az 4 puan kötüleşmesi kriterleri kombine edilmiştir. Hem ECASS hem de SITS semptomatik (ya da klinik olarak önemli) intraserebral hematoma kriterleri orijinal NINDS'de kullanılan daha sıklıdır. NINDS çalışmasında kanama ECASS kriteri ile %3,4 ve SITS kriteri ile %1,9'dur (90). PH tip 2 kanamaların mortalitesi %50'den fazladır (92). Kontrol görüntülemelerde genişleme ve klinik kötüleşme ilk 24 saat içinde ortalama %50 olguda görülür (89). Bu sebeple ilk gün 4-6 saat aralarla kontrol BT alınır. Bu arada nöroşirurji konsültasyonu yapılmış olmalıdır.

Sistemik tPA'yı takiben fibrinojen seviyesinin belirgin şekilde düşmesi [<150 mg/dL'nin altına inmesi veya 200 mg/dL ve daha fazla azalması (89)] post-trombolitik intraserebral hematoma gelişmesi ve ekspansiyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle tedavi protokolleri anti-fibrinolitik ve kriyopresipitat (veya fibrinojen) içermelidir (93). Trombolitik ile ilişkili intraserebral kanamaların tedavi tarz ve yaklaşımı çok geniş farklılık gösterir (92).

Anti-fibrinolitik olarak en sık kullanılan epsilon amino kaproik asit (EACA, Amicar®) olup 5 gram İV bolus şeklinde $15-30$ dakikada verilmesi tavsiye edilir. EACA doğrudan tPA'nın yaptığının tersini yapar ve plazminin proteolitik aktivitesini

inhibe eder. Aktivitesinin maksimum seviyeye çıkması 3 saat civarındadır. Çok masif kanamalarda Amicar® daha yüksek dozda (250 cc SF içine 10 gram konularak 1 saatte İV) da verilebilir (92,93). Ülkemizde bulunmayan bu ajan yerine traneksamik asit önerilebilir, ama yeterli deneyim bulunmamaktadır. Traneksamik asit (Transamin®) 1 gr İV/ 10 dakika infüzyon şeklinde yükleme dozunun ardından İV 1 gr/ 8 saat infüzyon olarak önerilebilir (94).

Fibrinojen 100 mg/dL altında ise genellikle 10 ünite ($0,15$ ünite/kg) kriyopresipitat İV verilir. Bir saat sonra fibrinojen hala 100 mg'nin altında ise kriyopresipitat dozu tekrar edilir. Kriyopresipitat taze plazmanın soğuk presipitatıdır. Faktör 8 (1 ünite kriyopresipitat içinde 100 ünite), von Willebrand faktörü ve fibrinojen (1 ünite kriyopresipitat içinde 200 mg) içerir. On ünite kriyopresipitat ile fibrinojen düzeyi $50-70$ mg/dL artar. Bu noktada doğrudan fibrinojen preparatı (Haemocomplettan® 1 gram flakon) verilmesi iyi bir alternatiftir. tPA ile trombositi disfonksiyonu da olduğundan 4 ünite trombositi solüsyonu genellikle önerilir. Ancak vitamin K, taze donmuş plazma ve 4 'lü kombine faktör preparatları ile deneyim azdır (95).

Soru: İnme başlangıcını takiben 3-4,5 saat arasında İV tPA uygulanacak ise hangi ek kriterlerin kontrol edilmesi gereklidir?

Cevap: 2008 yılında ECASS-3 çalışmasının pozitif sonuçları ile İV tPA uygulama süresi 3-4,5 saat arasında da içerecek şekilde genişlemiştir. Bu çalışmada standart dozda İV tPA kullanımı ile 418 tPA olgusunda iyi fonksiyonel sonuç (mRS 0-1: %52,4'e %45,2; OR: 1,34-%95 GA: 1,01-1,76), kanama oranlarında gözlenen hafif artışa (semptomatik intraserebral kanama; tPA %2,4, plasebo: %0,2) karşın sağlanabilmiştir. Mortalite hızında ise değişme gözlenmemiştir (%7,7'ye %8,4) (8).

Bu çalışmada hasta seçiminde bazı ek dışlama kriterleri uygulanmıştır. Öncelikle bu hasta grubunun ilk 3 saatte tedavi edilen hastalardan daha hafif olgular olduğu belirtilmelidir. Kontrol grubunda NIHSS ortalaması $11,6$ olup $3.$ ay mRS 0-1 oranı %45,2 ve mRS 0-2 oranı %62,3'tür. Ek kriterlerin ilki de budur. Yani ağır inmeler dışlanmıştır. Ağır inmenin klinik kriteri NIHSS >25 ve/veya BT'de geniş (orta serebral arter alanının üçte birinden fazla alanı içeren) hipodansite olmasıdır. İkinci ek kriter yaşı 80 ve üstünde olmasıdır. Bu kriterin önemi yukarıda işlenmiş idi. Üçüncü kriter geçirilmiş inme ve diabetes mellitus kombinasyonudur. Ve sonuncu kriter de oral antikoagülan tedavisi kullanmakta oluşturu. Yani, INR değerine bakılmaksızın "geçerli" varfarin kullanımı öyküsü iskemik inme olgularında 3-4,5 saat arasında İV tPA kullanımı için kontrendikedir. Bu zaman diliminde tPA verileceği zaman da "genellikle" bu ek kriterlerin kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir.

İlk 3 saat içinde seksenden daha yaşlı hastalarda İV tPA'nın kullanımını kısıtlamanın bilimsel olmadığı makalenin başında ele alınmıştır. Bu bakış 3-4,5 saat arasında İV tPA uygulaması için de geçerli olabilir. EPITHET ve IST-III çalışmalarında 3-6 saat arasında İV tPA uygulanmış olan 80 yaş üzerindeki 970 hasta seksen yaşından genç olanlarla karşılaştırıldığında belirgin bir fark olmadığı saptanmıştır. Ancak bu gruplarda İV tPA'nın yararı marjinal seviyede kalmıştır (96). GWTG "Get With The Guideline" veri bankasına kayıtlı 3-4,5 saat arasında İV tPA almış olan 1008 seksen yaş üzeri inme hastasında semptomatik kanama oranı %8 olup

ilk 3 saatte tedavi edilen aynı yaş grubu hastalardan (%6,7) farklı değildir. Diğer taraftan yaşı 80'den büyük olanlarda ilk 3 saat içinde tedavi edilenlerin fonksiyonel sonuçları 3-4,5 saat arasında tedavi edilenlerden iyi değildir: Taburculukta ambulatuvar olanların oranı %17,7 ve %19,5; eve taburcu olma %20,3'e %21,2 (97). Yani 3-4,5 saat arası, ileri yaşlı hastalarda İV tPA uygulaması bakımından diğer zaman dilimlerinden farklı değildir. Kısaca İV tPA ile yararlılık süresi yaş arttıkça azalır, ama her daim devam eder.

Klinik inme şiddeti arttıkça tPA'nın etkinliğinin devam ettiği makalenin başında ele alınmıştır. Üç-4,5 saat arasında ECASS-3'de kullanılan NIHSS limiti olan 25 ve üzerindeki hastalarda İV tPA'nın konumu ise yeterince incelenmiş bir konu değildir. GWTG veri bankasında yer alan 3 saatten sonra tPA verilen 179 olguda semptomatik intraserebral kanama (%8,4 vs. %10), taburcu olurken ambulatuvar durum (%7,8 vs. %10) ve eve taburcu olabilme (%11,7 vs. %11,5) oranları, ilk 3 saatte tedavi verilen NIHSS >25 olan olgulardan farklı bulunmamıştır (97). Pratikte bu derece yüksek NIHSS'ye sahip olan hastaların önemli bir kısmında 3 saatten sonra görüntülemelerde geniş hipodansite belirmiş olacağı için tPA uygulanmaz. Belirmeyenlerin ise ya vertebroziller sistem ya da iyi kollateral durum ile birlikte olan ön sistem oklüzyonları olduğu düşünülebilir. Her iki durumda da İV tPA verilmesi ve şartlar uygunsuzsa trombektomiye gidilmesi yerindedir.

Düzenli oral antikoagülan kullanımı olanlarda INR düzeyi <1,7 olması halinde ilk 3 saat içinde İV tPA kullanımının uygun olduğu bilinmektedir. Bu hastalardaki farklılıklar bu makalede daha önce ele alınmıştır. Oral antikoagülanın bu noktada sadece vitamin K antagonistlerini kapsadığı belirtilmelidir. Üçüncü saat ile 4,5 saat arasında subterapötik (INR <1,7) varfarin kullanımı GWTG veri bankasında yer alan 282 olguda incelenmiş ve ilk 3 saat içinde tedavi edilenlerle karşılaştırılmıştır. Semptomatik intraserebral kanama (%5,7 vs. %6,8), taburcu olurken ambulatuvar durum (%26,6 vs. %24,7) ve eve taburcu olabilme (%30,5 vs. %26,4) oranları iki grupta benzer seviyededir (97). Dolayısıyla bu hastalarda da İV tPA kullanımını bireysel seviyede belirlenmelidir.

Diyabetli olgularda iskemik inme geliştiğinde İV tPA kullanılması gerekir. Daha önce inme geçirmiş olan diyabetik olgularda rekürrens durumunda da ilk 3 saat içinde ise İV tPA kullanılmaktadır. Bu olgularda tPA'dan alınabilecek verim pozitif tarafta kalsa da düşmektedir. Aslında aynı akıl yürütme ile 3-4,5 saat arası için İV tPA'nın kullanılmasının faydalı olacağı saptamasına varılır, ancak bu ECASS-3'de dışlama kriteri olmuştur. Birçok seride iskemik inme rekürrensi olan diyabetik hastada İV tPA ile mortalite, semptomatik intraserebral kanama ve fonksiyonel sonuçlar açısından olumsuzluk tespit edilmemiştir (41,98). Hatta VISTA'da önceden inme geçirmiş olan diyabetiklerde (n=86) önceden inme geçirmemiş diyabetiklere (n=405) göre iyi fonksiyonel sonuç oranı daha yüksek olmaya meyilli bulunmuştur (OR=1,5) (98). GWTG veri bankasının inme rekürrensi olan ve 3-4,5 saat arasında tedavi edilen 335 diyabetik olgusunun analizinde bu grubun semptomatik intraserebral kanama (%6,9 vs. %4,6), taburcu olurken ambulatuvar durum (%34,9 vs. %30,8) ve eve taburcu olabilme (%40,3 vs. %36,9) oranları ilk 3 saatte tedavi edilen diyabetik ve önceden inme öyküsü olan hastalarla benzerdir (97). Yani bu hastaları ekarte etmek için olan veri ekarte etmemek için olandan daha ikna edici değildir.

Ülkemizde 3-4,5 saat arasında tPA kullanımını için öngörülen ek dışlama kriterleri olan;

1. Yaşın 80 üzerinde olması,
2. INR değerine bakılmaksızın hastanın oral antikoagülan kullanıyor oluşu,
3. Tedavi öncesi NIHSS >25 olması,
4. BT'de olası MCA sahasının üçte birinden geniş hipodansite bulunması,
5. İnme ve diyabet öyküsünün birlikteliği maddelerinden 1 (yaş), 3 (NIHSS) ve 5 (diyabet ve önceden inme) tüm hastalara genellenmiş şekilde kullanım talimatına yazılmıştır (20).

Diğer taraftan FDA bu periyot içinde İV tPA uygulamasını zaten onaylamamış durumdadır (26,99). Haliyle rasyonel klinik yaklaşımda bu olguların tamamında bireysel şartlara göre İV tPA kullanımı kararının verilmesi ve kesin kontrendikasyon olarak kabul edilmemesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.A.T., E.M.A., A.Ö.Ö., E.G., D.N.Ö., Ş.Ö., Konsept: M.A.T., E.M.A., A.Ö.Ö., E.G., D.N.Ö., Ş.Ö., Dizayn: M.A.T., E.M.A., A.Ö.Ö., E.G., D.N.Ö., Ş.Ö., Veri Toplama veya İşleme: M.A.T., E.M.A., A.Ö.Ö., E.G., D.N.Ö., Ş.Ö., Analiz veya Yorumlama: M.A.T., E.M.A., A.Ö.Ö., E.G., D.N.Ö., Ş.Ö., Literatür Arama: M.A.T., E.M.A., A.Ö.Ö., E.G., D.N.Ö., Ş.Ö., Yazan: M.A.T., E.M.A., A.Ö.Ö., E.G., D.N.Ö., Ş.Ö.

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar Boehringer Ingelheim Türkiye'nin inmede tPA kullanımı ile ilgili Bilimsel Danışma Kurulu'nda yer almıştır.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. De Brun A, Flynn D, Joyce K, Ternent L, Price C, Rodgers H, Ford GA, Lancsar E, Rudd M, Thomson RG. Understanding clinicians' decisions to offer intravenous thrombolytic treatment to patients with acute ischaemic stroke: a protocol for a discrete choice experiment. *BMJ Open* 2014;4:e005612.
2. Messe SR, Khatri P, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Cox M, Peterson ED, Fonarow GC, Schwamm LH. Why are acute ischemic stroke patients not receiving IV tPA? Results from a national registry. *Neurology* 2016;87:1565-1574.
3. Nasr DM, Brinjikji W, Cloft HJ, Rabinstein AA. Utilization of intravenous thrombolysis is increasing in the United States. *Int J Stroke* 2013;8:681-688.
4. Topcuoglu MA, Cekirge HS, Saribas O. Akut iskemik inmede trombolitik tedavi. *Turk J Neurol* 1997;3:111-119.
5. Kutluk K. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi: Sorumluluğumuzun farkında mıyız? *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2009;15:35-39.
6. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
7. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.

8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
9. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
10. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Dávalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. 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;352:1245-1251.
11. Baatiema L, Otim ME, Mnatzaganian G, de-Graft Aikins A, Coombes J, Somerset S. Health professionals' views on the barriers and enablers to evidence-based practice for acute stroke care: a systematic review. *Implement Sci* 2017;12:74.
12. Demaerschalk BM. Alteplase Treatment in Acute Stroke: Incorporating Food and Drug Administration Prescribing Information into Existing Acute Stroke Management Guide. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:53.
13. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, Bluhmki E, Lyden P, Meretoja A, Mishra NK, Shuaib A, Wahlgren NG, Weimar C, Lees KR; VISTA Collaborators. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke* 2013;44:727-733.
14. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-1935.
15. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A. 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;379:2352-2363.
16. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith EE; American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:581-641.
17. Khatri P, Kleindorfer DO, Yeatts SD, Saver JL, Levine SR, Lyden PD, Moomaw CJ, Palesch YY, Jauch EC, Broderick JP. Strokes with minor symptoms: an exploratory analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator trials. *Stroke* 2010;41:2581-2586.
18. National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PA Stroke Study Group. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience. *Ann Emerg Med* 2005;46:243-252.
19. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiére D, Boucher S, Brown K, Goddard T, Gordon J, Horton M, Lalonde J, LaRivière C, Lavoie P, Leslie P, McNeill J, Menon BK, Moses B, Penn M, Perry J, Snieder E, Tymianski D, Foley N, Smith EE, Gubitz G, Hill MD, Glasser E, Lindsay P; Heart and Stroke Foundation of Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. *Int J Stroke* 2015;10:924-940.
20. TCSB. ACTILYSE 50 mg 1 flakon Kullanma Talimatı PDF Dosyası. Erişim adresi: <http://www.wilacrehber.com/pdfs/actilyse-50-mg-1-flakon-870d/kt/> 2012; Erişim tarihi: 21/4/2017 (Boehringer Ingelheim İlaç Tic.A.Ş. Güncelleme: 7 September 2012).
21. Romano JG, Smith EE, Liang L, Gardener H, Camp S, Shuey L, Cook A, Campo-Bustillo I, Khatri P, Bhatt DL, Fonarow GC, Sacco RL, Schwamm LH. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol* 2015;72:423-431.
22. Re-examining Acute Eligibility for Thrombolysis Task F, Levine SR, Khatri P, Broderick JP, Grotta JC, Kasner SE, Kim D, Meyer BC, Panagos P, Romano J, Scott P; NINDS rt-PA Stroke Trial Investigators. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke* 2013;44:2500-2505.
23. Strbian D, Sairanen T, Rantanen K, Piironen K, Atula S, Tatlisumak T, Soine L; Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Characteristics and outcome of ischemic stroke patients who are free of symptoms at 24 hours following thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:37-42.
24. Machumpurath B, Davis SM, Yan B. Rapid neurological recovery after intravenous tissue plasminogen activator in stroke: prognostic factors and outcome. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:278-283.
25. Blinzler C, Breuer L, Huttner HB, Schellinger PD, Schwab S, Köhrmann M. Characteristics and outcome of patients with early complete neurological recovery after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:185-190.
26. FDA. ACTIVASE (alteplase) for injection, for intravenous use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Application 103172. This document contains: Label for ACTIVASE. Supplement 5203, Available date: 02/13/2015. Accessed on: 04/20/2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103172s5203lbl.pdf
27. Georgiadis D, Engelter S, Tettgenborn B, Hungerbühler H, Luethy R, Müller F, Arnold M, Giamparba C, Baumann CR, von Büdingen HC, Lyrer P, Baumgartner RW. Early recurrent ischemic stroke in stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. *Circulation* 2006;114:237-241.
28. Yalcin-Cakmakli G, Akpınar E, Topçuoğlu MA, Dalkara T. Right internal carotid artery occlusion during intravenous thrombolysis for left middle cerebral artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:74-77.
29. Cappellari M, Tomelleri G, Carletti M, Bovi P, Moretto G. Intravenous thrombolysis on early recurrent cardioembolic stroke: 'Dr Jekyll' or 'Mr Hyde'? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:78-81.
30. Qureshi AI, Malik AA, Freese M, Thompson MJ, Khan AA, Suri MF. Readministration of intravenous alteplase in acute ischemic stroke patients: case series and systematic review. *Am J Emerg Med* 2015;33:307.
31. Brigo F, Bovi T, Tomelleri G, Bovi P, Moretto G. Repeated systemic thrombolysis after early recurrent stroke: always hazardous? *Can J Neurol Sci* 2012;39:114-116.
32. Sposato LA, Salutto V, Beratti DE, Monti P, Riccio PM, Mazia C. Adverse outcome of early recurrent ischemic stroke secondary to atrial fibrillation after repeated systemic thrombolysis. *Case Rep Vasc Med* 2013;2013:371642.
33. Alonso de Lecinana M, Fuentes B, Masjuan J, Simal P, Díaz-Otero F, Reig G, Diez-Tejedor E, Gil-Núñez A, Vivancos J, Egidio JA. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke after recent transient ischemic attack. *Int J Stroke* 2012;7:213-218.
34. Sobolewski P, Broła W, Wiszniewska M, Szczuchniak W, Fudala M, Domagalski M, Sledzińska-Dźwiągła M. Intravenous thrombolysis with rt-PA for acute ischemic stroke within 24h of a transient ischemic attack. *J Neurol Sci* 2014;340:44-49.
35. McKinney JS, Masjuan J, Purroy F, Calvet D, Ay H, Cucchiara BL. Safety of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke after recent transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:551-554.
36. Tsiygoulis G, Sharma VK, Mikulik R, Krogias C, Haršány M, Bavarsad Shahripour R, Athanasiadis D, Teoh HL, Piperidou C, Alexandrov AV. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke occurring during hospitalization for transient ischemic attack. *Int J Stroke* 2014;9:413-418.
37. Arsava EM, Topçuoğlu MA. De-novo thrombolysis for recurrent stroke in a patient with prior history of thrombolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:605-607.
38. Matosevic B, Knoflach M, Werner P, Pechlaner R, Zangerle A, Ruecker M, Kirchmayr M, Willett J, Kiechl S. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis. *Neurology* 2013;80:1216-1224.

39. Lee VH, Connors JJ, Cutting S, Song SY, Bernstein RA, Prabhakaran S. Elevated international normalized ratio as a manifestation of post-thrombolytic coagulopathy in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:2139-2144.
40. Kvistad CE, Logallo N, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Brogger J, Naess H. Safety of off-label stroke treatment with tissue plasminogen activator. *Acta Neurol Scand* 2013;128:48-53.
41. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Arto V, Curtze S, Häppölä O, Lindsberg PJ, Mustanoja S, Piironen K, Pitkaniemi J, Rantanen K, Sairanen T, Salonen O, Silvennoinen H, Soine L, Strbian D, Tiainen M, Kaste M. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010;41:1450-1458.
42. Turc G, Sallem A, Moulin S, Tisserand M, Machet A, Edjlali M, Baron JC, Leclerc X, Leys D, Mas JL, Cordonnier C, Oppenheim C. Microbleed Status and 3-Month Outcome After Intravenous Thrombolysis in 717 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2015;46:2458-2463.
43. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, Cordonnier C, Fiebach JB, Scheitz JF, Klinger-Gratz PP, Oppenheim C, Goyal N, Safouris A, Mattle HP, Alexandrov AW, Schellinger PD, Alexandrov AV. 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;73:675-683.
44. Wang S, Lv Y, Zheng X, Qiu J, Chen HS. The impact of cerebral microbleeds on intracerebral hemorrhage and poor functional outcome of acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011;264:1309-1319.
45. Charidimou A, Shoamanesh A; International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. *Neurology* 2016;87:1534-1541.
46. Zand R, Tsvigoulis G, Singh M, McCormack M, Goyal N, Ishfaq MF, Shahripour RB, Nearing K, Elijovich L, Alexandrov AW, Liebeskind DS, Alexandrov AV. Cerebral Microbleeds and Risk of Intracerebral Hemorrhage Post Intravenous Thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:538-544.
47. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, Fiebach JB, Nolte CH. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2014;45:2900-2905.
48. Nighoghossian N, Abbas F, Cho TH, Geraldo AF, Cottaz V, Janecek E, Mechtouff L, Bischoff M, El Khoury C, Schott AM, Derex L, Hermier M, Tisserand LG, Amelie R, Chamard L, Berthezene Y. Impact of leukoaraiosis on parenchymal hemorrhage in elderly patients treated with thrombolysis. *Neuroradiology* 2016;58:961-967.
49. Kongbunkiat K, Wilson D, Kasemsap N, Tiamkao S, Jichi F, Palumbo V, Hill MD, Buchan AM, Jung S, Mattle HP, Henninger N, Werring DJ. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and functional outcome after acute stroke thrombolysis. *Neurology* 2017;88:638-645.
50. Pantoni L, Fierini F, Poggesi A. Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 2014;37:5-13.
51. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.
52. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
53. 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;355:1670-1674.
54. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group, NIH. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.
55. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
56. Silva GS, Lima FO, Camargo EC, Smith WS, Singhal AB, Greer DM, Ay H, Lev MH, Harris GJ, Halpern EF, Sonni S, Koroshetz W, Furie KL. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:336-342.
57. Hughes S. DAWN: Thrombectomy Effective Up to 24 Hours After Stroke. 2017. http://www.medscape.com/viewarticle/880144#vp_1.
58. Jeffrey S. MR WITNESS: Thrombolysis for 'Wake-Up' Stroke Safe, Feasible. also have a look at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01282242>. 03/03/2016. Accessed on: 06/26/2017. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/859844>
59. Chen F, Ni YC. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World J Radiol* 2012;4:63-74.
60. Tei H, Uchiyama S, Usui T. Clinical-diffusion mismatch defined by NIHSS and ASPECTS in non-lacunar anterior circulation infarction. *J Neurol* 2007;254:340-346.
61. Ebinger M, Galinovic I, Rozanski M, Brunecker P, Endres M, Fiebach JB. Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: a reliable tissue clock? *Stroke* 2010;41:250-255.
62. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Köhrmann M, Endres M, Kang DW, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C; STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011;10:978-986.
63. Thomalla G, Boutitie F, Fiebach JB, Simonsen CZ, Pedraza S, Lemmens R, Nighoghossian N, Roy P, Muir KW, Ebinger M, Ford I, Cheng B, Galinovic I, Cho TH, Puig J, Thijs V, Endres M, Fiehler J, Gerloff C. Clinical characteristics of unknown symptom onset stroke patients with and without diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery mismatch. *Int J Stroke* 2017;1747493017706245.
64. Thomalla G, Boutitie F, Fiebach JB, Simonsen CZ, Nighoghossian N, Pedraza S, Lemmens R, Roy P, Muir KW, Ebinger M, Ford I, Cheng B, Galinovic I, Cho TH, Puig J, Thijs V, Endres M, Fiehler J, Gerloff C; WAKE-UP Investigators. Stroke With Unknown Time of Symptom Onset: Baseline Clinical and Magnetic Resonance Imaging Data of the First Thousand Patients in WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke: A Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled Trial). *Stroke* 2017;48:770-773.
65. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP; DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
66. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM; EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:299-309.
67. Nagakane Y, Christensen S, Brekenfeld C, Ma H, Churilov L, Parsons MW, Levi CR, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin CE, De Silva DA, Fink J, Kimber TE, Schultz DW, Muir KW, Tress BM, Desmond PM, Davis SM, Donnan GA; EPITHET Investigators. EPITHET: Positive Result After Reanalysis Using Baseline Diffusion-Weighted Imaging/Perfusion-Weighted Imaging Co-Registration. *Stroke* 2011;42:59-64.
68. Edwards NJ, Kamel H, Josephson SA. The safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with pre-existing cerebral aneurysms: a case series and review of the literature. *Stroke* 2012;43:412-416.
69. Fugate JE, Rabinstein AA. Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *Neurohospitalist* 2015;5:110-121.
70. Goyal N, Tsvigoulis G, Zand R, Sharma VK, Barlinn K, Male S, Katsanos AH, Bodechtel U, Iftikhar S, Arthur A, Elijovich L, Alexandrov AW, Alexandrov AV. Systemic thrombolysis in acute ischemic stroke patients with unruptured intracranial aneurysms. *Neurology* 2015;85:1452-1458.
71. Haji F, van Adel B, Avery M, Megyesi J, Young GB. Intracranial aneurysm rupture following intravenous thrombolysis for stroke. *Can J Neurol Sci* 2014;41:95-98.

72. Lagares A, Gomez PA, Lobato RD, Alen JF, Campollo J, Benito-Leon J. Cerebral aneurysm rupture after r-TPA thrombolysis for acute myocardial infarction. *Surg Neurol* 1999;52:623-626.
73. Rammos SK, Neils DM, Fraser K, Klopfenstein JD. Anterior communicating artery aneurysm rupture after intravenous thrombolysis for acute middle cerebral artery thromboembolism: case report. *Neurosurgery* 2012;70:1603-1607.
74. Xu M, Yan SQ, Cao J, Lou M. No hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in a pontine infarction patient with basilar aneurysm. *CNS Neurosci Ther* 2014;20:473-475.
75. Katz BS, Flemming KD. Successful IV thrombolysis followed by mechanical thrombectomy in a patient with cerebral ischemia and a dural AV fistula. *Am J Emerg Med* 2013;31:637.
76. Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST, Lyrer PA, Bonati LH, Arnold M, Mattle HP, Fischer U, Sarikaya H, Baumgartner RW, Georgiadis D, Odier C, Michel P, Putaala J, Griebel M, Wahlgren N, Ahmed N, van Geloven N, de Haan RJ, Nederkoorn PJ. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke* 2011;42:2515-2520.
77. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, Sharma VK, Goyal N, Krogias C, Sifouris A, Vadikolias K, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Malkoff MD, Alexandrov AV. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: an international multicenter study and comprehensive meta-analysis of reported case series. *J Neurol* 2015;262:2135-2143.
78. Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M, Metso TM, Leys D, Brandt T, Samson Y, Caso V, Pezzini A, Sessa M, Beretta S, Debette S, Grond-Ginsbach C, Metso AJ, Thijs V, Lamy C, Medeiros E, Martin JJ, Bersano A, Tatlisumak T, Touzé E, Lyrer PA; Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients-Study Group. Thrombolysis in cervical artery dissection--data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol* 2012;19:1199-1206.
79. Doijiri R, Yokota C, Suzuki R, Toyoda K, Minematsu K. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis in acute ischemic stroke due to middle cerebral artery dissection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:915.
80. Garcia AM, Egido JA, Garcia ME, Simal P. Thrombolysis for ischaemic stroke and glioblastoma multiforme: a case report. *BMJ Case Rep* 2009;2009.
81. Grimm SA, DeAngelis LM. Intratumoral hemorrhage after thrombolysis in a patient with glioblastoma multiforme. *Neurology* 2007;69:936.
82. Neil W, Ovbiagele B. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with intracranial neoplasms: two cases and a literature review. *Case Rep Med* 2011;2011:503758.
83. Ikeda H, Enatsu R, Yamana N, Nishimura M, Saiki M. Multiple extra-ischemic hemorrhages following intravenous thrombolysis in a patient with Trousseau syndrome: case study. *Springerplus* 2015;4:141.
84. Schmidley JW, Mallenbaum S, Broyles K. Spinal epidural hematoma: an important stroke mimic. *Acute Med* 2013;12:30-33.
85. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32:12-16.
86. Alvarez V, Rossetti AO, Papavasileiou V, Michel P. Acute seizures in acute ischemic stroke: does thrombolysis have a role to play? *J Neurol* 2013;260:55-61.
87. Saposnik G, Kapral MK, Cote R, Rochon PA, Wang J, Raptis S, Mamdani M, Black SE. Is pre-existing dementia an independent predictor of outcome after stroke? A propensity score-matched analysis. *J Neurol* 2012;259:2366-2375.
88. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:106-114.
89. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, Sands KA, Noorian AR, Blum CA, Chaudhary S, Schwamm LH, Liebeskind DS, Marshall RS, Willey JZ. Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study. *JAMA Neurol* 2015;72:1451-1457.
90. Rao NM, Levine SR, Gornbein JA, Saver JL. Defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke tissue-type plasminogen activator trials. *Stroke* 2014;45:2728-2733.
91. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, Ringleb AP, Lorenzano S, Manelfe C, Bozzao L. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999;30:2280-2284.
92. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, Pervez M, Barrocas AM, Abdullah A, Oleinik A, Rosand J, Smith EE, Dzik WH, Schwamm LH. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2010;67:965-969.
93. StrokeM. Guidelines for Emergency Management of Intracerebral Hemorrhage. 2017. <http://stopstroke.massgeneral.org/protocolAdultHemorrhage.aspx>.
94. French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care* 2012;17:107-111.
95. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol* 2014;71:1181-1185.
96. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-2372.
97. Cronin CA, Sheth KN, Zhao X, Messé SR, Olson DM, Hernandez AF, Bhatt DL, Schwamm LH, Smith EE. Adherence to Third European Cooperative Acute Stroke Study 3- to 4.5-hour exclusions and association with outcome: data from Get with the Guidelines-Stroke. *Stroke* 2014;45:2745-2749.
98. Mishra NK, Davis SM, Kaste M, Lees KR; VISTA Collaboration. Comparison of outcomes following thrombolytic therapy among patients with prior stroke and diabetes in the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Diabetes Care* 2010;33:2531-2537.
99. Cheng NT, Kim AS. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Within 3 Hours Versus Between 3 and 4.5 Hours of Symptom Onset. *Neurohospitalist* 2015;5:101-109.