

ARAŞTIRMA YAZISI

ORIGINAL ARTICLE

**AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAARTERYEL TROMBOLİTİK TEDAVİ: ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ DENEYİMİ**

Aylin BİCAN DEMİR*, Furkan SARIDAŞ*, Özlem TAŞKAPILIOĞLU*, Ömer Fatih NAS,
Bahattin HAKYEMEZ**, Mustafa BAKAR***

***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, BURSA
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, BURSA

ÖZET

AMAÇ: İnme ölüm nedenleri arasında 3. sırayı almaktadır ve fonksiyon kaybının başta gelen nedenlerindedir. Tüm inmelerin %80'den fazlası iskemik kökenlidir. Akut iskemik inme hızlı tedavi gerektiren acil bir durumdur. Çalışmamızda kliniğimizde intra-arteriyel tedavi uygulanan hastalarımızın sonuçlarını paylaşmak istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmamızda 2008-2013 yılları arasında hastanemiz acil servisinde nörolojik defisiti olup CT'de kranyal hemoraji olmayan ve Girişimsel Radyoloji departmanınca DSA eşliğinde intraarteriyel trombolitik tedavi uygulanan 40 hastanın retrospektif olarak biriktirilen verileri değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya yaş ortalaması 63,5 olan 13'ü kadın (32,5%) toplam 40 akut iskemik inme tanılı hasta alındı. İlk geliş NIHS değerleri ortalama 20,5(7-29) 24. Saatte ise 16(7-24) saptandı. Hastalara ortalama 12 mg (6-20 mg) intra-arteriyel trombolitik dozu uygulandı. Intra-arteriyel tedavi sonrası 24. saat NIHS skoru ortalamasında azalma gözlemlendi.

SONUÇ: Günümüzde akut iskemik inme tedavisinde intra-arteriyel tedavi uygulanmaktadır. Bulgularımız, akut iskemik inme tedavisinde kullanılan IArt-PA'nın güvenli bir tedavi olduğunu ve ilk 3 ayda fonksiyon kaybını azalttığını göstermektedir. Bu çalışma ile, intra-arteriyel trombolitik tedavi deneyimlerimizi paylaşmak ve geniş serilerin verilerine ihtiyacını vurgulamak istedik.

Anahtar Sözcükler: Trombolitik tedavi, doku plazminojen aktivatörü, akut iskemik inme.

**INTRA-ARTERIAL THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: ULUDAG UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY NEUROLOGY CLINIC EXPERIENCE**

ABSTRACT

OBJECTIVE: Stroke as a cause of death ranks 3rd in our country as well as in the world. Furthermore, it causes a loss of labor especially with middle-aged patients because it generates morbidity. While more than 80% of the strokes are of ischemic origin, you get good and rapid results with acute ischemic stroke treatment. We want to present data of our patients who had intra-arterial treatment in our clinic.

MATERIAL and METHODS: In our study, between the years 2008-2013, we 40 patients were evaluated retrospectively collected data in our a neurological emergency intra-arterial thrombolytic therapy accompanied with DSA by radiology department to the patients who were admitted to the emergency department with stroke and had deficit in the neurological examination but non-cranial hemorrhage on CT.

RESULTS: There were 27 (67.5%) male and 13 (32.5%) female patients and the average age was 63.5 (23-78). The NIHSS scores were 7 - 29 (20.5 on average) and the first initial neurological examination. The intra-arterial thrombolytic dose applied to the patients was 12 mg (6-20mg). The NIHSS scores after 24 hours were between 7 - 24 (6-20mg on average). After the Intra-arterial treatment was observed reduction in the average score NIHSS on the 24 hours.

CONCLUSION: Nowadays, intra-arterial therapy in acute ischemic stroke treatment, which is approved, is applied. We observed that the clinical status of the patients who had complete recanalisation and partial recanalisation were better in their 3th month. With this study, we wanted to share our experience in intra-arterial thrombolytic therapy and emphasize the need of larger series of data in literature

Keywords: Thrombolytic therapy, tissue plasminogen activator, acute ischemic stroke.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Aylin Bican Demir, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Görükle, Bursa.

E-mail: aylinbican@mynet.com **Telefon:** 0224 295 17 23

Geliş Tarihi: 15.12.2015

Kabul Tarihi: 22.02.2016

Received: 15.12.2015

Accepted: 22.02.2016

Bu makale şu şekilde atf edilmelidir: Bican Demir A, Sarıdaş F, Taşkapılıoğlu Ö, Nas Ö. F, Hakyemez B, Bakar M. Akut iskemik inmede intraarteriyel trombolitik tedavi: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği deneyimi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2016; 22 (1): 13-17. doi: 10.5505/tbdhd.2016.67044.

GİRİŞ

İnme kalp hastalıkları ve kanserden sonra en sık görülen ölüm nedeni ve en sık ikinci sakatlık nedenidir (1). İnme sonrası uzun süreli takiplerde hastaların pek çoğunun kişisel bakım ve günlük yaşam aktiviteleri için bir başkasının yardımına ihtiyaç duyduğu, hasta ve yakınlarının sosyal hayatlarının kısıtlandığı ve ortaya çıkan işgücü kaybı nedeni ile bir maddi zararlar oluştuğu görülmektedir. İskemik kaynaklı inmelerin çoğu embolik arteriyel oklüzyona bağlıdır ve en sık karotid arter sulama alanında gerçekleşir .Akut inmede, tıkanma lokalizasyonu ve vasküler kollateralizasyon gelişimine göre değişen büyüklükte beyin dokusu etkilenir. Tedavi protokolleri oluşturulurken en değerli olan bölge fonksiyonları geri kazanabilen iskemik penumbra alanıdır. Trombolitik tedavinin amacı penumbrayı kurtarmaktır. Rt-PA Amerika'da intravenöz (İV) tedavide kullanılmak üzere onaylanmıştır. Ardından teorik olarak daha etkili ve hızlı rekanalizasyon sağlayabilecek intraarteriyel (İA) uygulamalar gündeme gelmiştir. Ancak kanama riski, uygun hasta seçiminde yaşanan belirsizlik, teknik ve yapısal yetersizlikler nedeni ile lokal İA uygulamalar yaygın olarak kullanılamamaktadır (2). Bu çalışmanın amacı, akut inmeli olgularda İA tromboliz yöntemini uygun hasta grubu üzerinde uygulayarak, bu ajanın güvenilirliği, uygulama dozu ve süresi gibi konularda kendi deneyimlerimizi sunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2008-2013 yılları arasında hastanemiz Nöroloji Kliniği Ünitesinde intraarteriyel trombolitik tedavi uygulanan 40 hastanın retrospektif olarak biriktirilen verileri değerlendirildi. Hastanemize inme geçirerek ilk 6 saatte başvuran, ölçülebilir bir nörolojik defisiti olan ve çekilen kranial BT'de hemorajisi dışlanan hastalar trombolitik tedavi için değerlendirildi. Tüm hastalar trombolitik tedavi kontrendikasyonları açısından sorgulandı. Rutin biyokimya ve hematolojik incelemeler yapıldı, elektrokardiografi ve PA akciğer grafisi çekildi. Hastalara kranial BT yapılarak ASPECT skoru hesaplandı (3). Herhangi bir kontrendikasyon saptanmayan hasta ve/veya hasta yakınları tedavinin yararları ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, inme başlangıcından sonra kaç dakikada hastaneye geldikleri, kaç dakikada tedaviye başlandığı (kapı iğne zamanı), başlangıç National Institute of Health Stroke Skalası (NIHSS) skorları ve izlem sırasında skor değişiklikleri, hangi görüntüleme tetkiklerinin yapıldığı, erken enfarkt bulgularının olup olmadığı (hiperdens orta serebral arter bulgusu, derin gri beyaz cevher ayırımında kayıp, insular kurdelenin silinmesi, sınırlı alanda sulkus silikliği), sistemik ya da kranial kanama komplikasyonu olup olmadığı, etyolojik tanıları kaydedildi. Olgulardaki mekanik trombektomi işlemlerinin tamamı sedoanaljezi altında 6F kılavuz kateter kullanılarak trombotik segment tespit edilip mikrokateter eşliğinde yapıldı. Rekanalizasyon sonuçları TICI (serebral infarktta trombolizis skoru) kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların yaşları 23-78 arasında olup ortalama 63,5 idi ve 13'ü kadındı. Hastaların girişi NIHSS skorları 7-29 arasında ortalama 20,5 olarak saptandı. Akut dönemde çekilen kranial BT'lerin 5'inde erken enfarkt bulgusu olarak hiperdens orta serebral arter bulgusu, derin-gri-beyaz cevherde kayıp, İnsuler kurdelenin silinmesi veya sulcus silikliği izlendi. Hastaların çekilen kontrol BT ve/veya MRG'lerinde 25 hastada orta serebral arter (OSA) dal, 10 hastada OSA kök, 2 hastada anterior serebral arter (ASA) ve 3 hastada arka sistem baziller arter enfarktı saptandı. Etiyolojik olarak 7 hastada büyük arter aterosklerozu, 7 hastada kardiyoembolizm saptandı. Bir hastaya etyolojik tanı konulamadı. Hastaların semptom-geliş zamanı 75-180 dakika arasında ortalama 123,5 dakika, semptom-işlem zamanı 280 dk (125-360 dk) arasında idi Hastaların 14'ünde (%35) tedaviden sonraki ilk 24 saat içerisinde NIHSS değerlerinde %25 üzerinde klinik iyileşme gözlemlenirken, 5(%12,5) hastada 24.saat NIHSS değerinde değişiklik olmadı. Bu 14 hastanın 10'unda (% 71) birinci haftanın sonunda klinik düzelenin %100 olduğu görüldü. 6 (%15) hasta ise ilk 24 saat içinde komplikasyonlar nedeni ile ex oldu. 40 hastanın 12'sinde intra-arteriyel işlem sırasında trombektomi yapıldı. İşlem öncesi DSA'da 6 hastada OSA M1, 11 hastada OSA M2, 6 hastada OSA M3, 10 hastada OSA kök, 2 hastada ACA, 2 hastada ICA kök ve 3 hastada baziller arter tutulumu saptandı (Tablo 1). Trombolitik tedavi

sonrası 12 (%30) hastada tam rekanalizasyon, 19 (%48) hastada kısmi rekanalizasyon saptanırken 9 (%22) hastada değişiklik olmadığı saptandı (Resim 1).

Tablo 1. Hastaların demografik bulguları.

Yaş ortalaması	63.5 (23-78)	
Cinsiyet	%67,5 (27 erkek)	%32,5 (13 kadın)
Geliş zamanı	120 dk (75-180)	
NIHSS	İlk geliş 20.5 (7-29)	24. saatte 16 (7-24) p≤0.05
Kranial BT bulguları	5 hastada -hiperdens orta serebral arter bulgusu -derin gri-beyaz cevherde kayıp -insuler kurdelenin silinmesi -sulcus silikliği	
Mranial MR sulama alanlarında enfarkt	OSA →25 hasta -OSA kök→10 hasta ACA→2 hasta Baziler arter →3 hasta	
DSA bulguları	OSA M1→ 6 hasta OSA M2→ 11 hasta OSA M3→ 6 hasta OSA total→ 10 hasta ACA→ 2 hasta ICA→ 2 hasta Baziler arter→ 3 hasta	
TPA doz ortalaması	12 mg (6-20)	

TARTIŞMA

İşlem Öncesi Hastanın Değerlendirilmesi

İnme geçiren hastalarda ortaya çıkan serebral patofizyolojik özellikler, zamana bağımlı olarak ve kişiden kişiye değişiklik göstermektedirler. Canlılığını tamamen yitirmiş dokuda, reperfüzyonu sağlamanın klinik açıdan hiç bir anlamı olmamakla birlikte reperfüzyonla birlikte iskemik beyin dokusunun en önemli komplikasyonu olan hemorajik transformasyon riski artmaktadır (4). BT hızlı ve her yerde ulaşılabilir bir tanısal araç olması nedeni ile akut inmeli olguların değerlendirilmesinde tercih edilen ilk basamak inceleme yöntemidir. Hastalarımızın ataktan sonra BT incelemelerinin yapılma süreleri ortalama 2 saat (1,25 - 3 saat) idi. NINDS çalışma grubu veri analizleri sonucunda, hastaların geliş NIHSS skoru ile birlikte, BT'de ödem ve kitle etkisinin izlenmesinin kötü prognoza neden olan en önemli iki faktör olduğunu belirtmiştir (5). Difüzyon-ağırlıklı incelemeler, perfüzyon görüntüleme ile beraber kullanılırsa, akut inmede İA-trombolitik tedavi için daha rasyonel hasta seçimi yapılabilir ancak BT ve MRG'nin beraber kullanılması, hem zaman alıcı hem de maliyeti artıracıdır. Bizim kendi

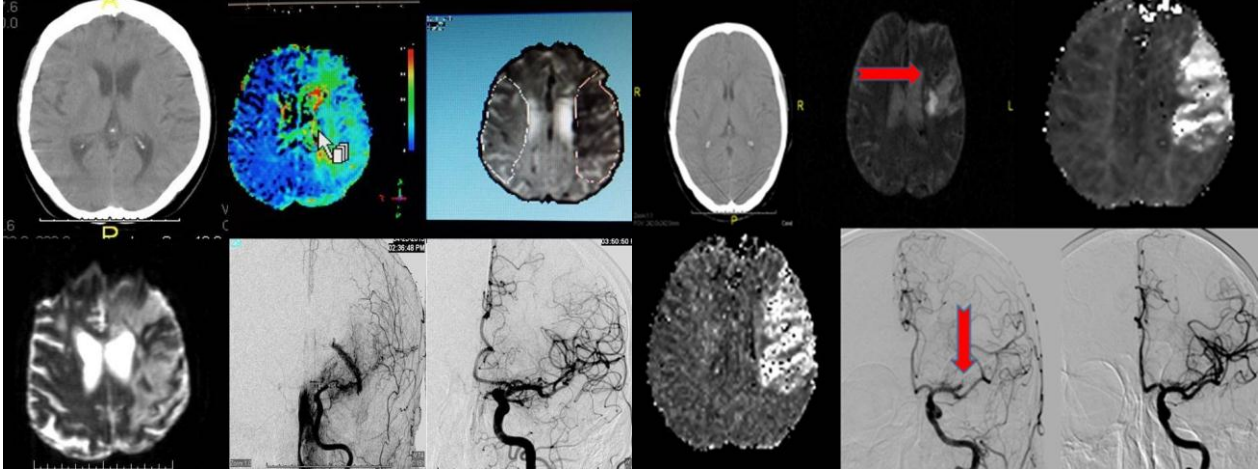
pratiğimizde uyguladığımız, BT ile birlikte eğer İA-tPA uygulaması kararı alınmışsa da, mutlaka bütün hastalara difüzyon ağırlıklı inceleme yapmaktır. Maliyeti artırmakla birlikte, çok hızlı bir inceleme olduğu için zaman konusunda anlamlı gecikmeye neden olmamaktadır.

Klinik sonuçlar

Hemorajik olmayan inme olgularının konservatif medikal tedavisi ciddi nörolojik defisit veya ölümlerle sonuçlanmaktadır. Ön sistem alanındaki inme olgularında 30 günlük ve 5 yıllık mortalite oranları sırasıyla %17 ve %40 olarak bildirilmiştir (6). Saito ve arkadaşlarının yaptığı ve 33 M1 oklüzyonunu içeren çalışmada %78 olguda ölüm ya da ciddi nörolojik defisit, %9 olguda iyi prognoz görülmüştür (7). Baziler Arter oklüzyonu olgularının prognozları ise çok daha kötüdür ve değişik serilerde mortalite oranları %80-90 oranlarında bildirilmiştir (8-9). NINDS çalışmasında olguların ortalama yaşı 67 olup, işlem öncesinde NIH skoru ortalaması 14 idi. ECASS çalışmasında ise ortalama yaş 67 ve başlangıç NIH skoru ortalaması 13 idi (4). Hem ön hem arka sisteminde, trombolitik ajanın İA yoldan direkt olarak trombüsün içine verilmesi ile daha yüksek oranlarda rekanalizasyon sağlandığı bildirilmiştir (10-11). Jahan ve arkadaşları 26 hastada intraarterial ürokinaz infüzyonu ile yaptıkları çalışmada yaşı artması ile birlikte hastalarda kötü sonuç ve ölüm riskinin arttığını (iyi prognoz gösteren hastaların yaş ortalaması 48, ölümlerle sonuçlanan hastaların yaş ortalaması 78) belirtmişlerdir. Jahan'ın çalışmasında da bildirildiği gibi, mortalite oranımızı etkileyen en önemli neden hasta grubumuzun yaş ortalamasının yüksek olmasıdır (12). Yaşayan olguların yaş ortalaması 58 iken, ölümlerle sonuçlanan olguların yaş ortalaması 67 idi.

Rekanalizasyon

İntraarteryel teknik intravenöz uygulanan trombolitik tedaviye göre teorik olarak, süre kısıtlamasında 3 saatlik uygulama sınırının ön sistem için 6 saat (13) arka sistem için 12 saate (14) ve hatta anjioplasti de eklendiğinde 20 saate kadar (15) çıkarılabilmesi, sistemik hemorajik komplikasyonların azaltılması ve rekanalizasyonun daha hızlı olması avantajlarına sahiptir (13). İntraarteryel rt-PA uygulanabilmesi için bazı önkoşulların bulunması gereklidir. Bunlar başlıca hastanın 3-6 saat aralığında bulunması,



Resim 1. Seçilmiş olguların radyolojik görüntüleri.

NIHSS değerinin 10 ve üstünde olması, nöbet olmaması, başvurudan önceki 6 hafta içinde inme geçirmemiş olması, intrakranyal kanama olmaması, son 3 ayda kafa travmasının olmaması, kontrast alerjisinin olmaması, pıhtılaşma değerlerinin anormal olmaması, tıkanma noktasının saptanmış olması, kurtarılabilir beyin parenkiminin var olmasıdır (16).

Akut iskemik inmelerin doğal seyirlerinin bir parçası da, spontan rekanalizasyondur. İA rekanalizasyon sonuçlarını, konservatif tedavi ile karşılaştıran prospektif randomize PROACT çalışmasında orta serebral damar tıkanması olan hastalarda ilk 6 saat içinde İA prourokinaz kullanılmış kontrol grubuna ise plasebo verilmiştir, İA tedavinin 2. saatinde hastaların %58'inde (15/26) parsiyel ya da tam (5/26) rekanalizasyon sağlanırken, bu oran plasebo grubunda %14 (2/14) olarak bildirilmiştir (17).

Literatürde yapılan çalışmalarda, olguların ortalama %42-%50 oranında rekanalizasyon sağlandığı bildirilmiştir (12, 18) Çalışmamızda 12 (%30) hastada tam rekanalizasyon, 19 (%48) hastada kısmi rekanalizasyon saptanırken 9 (%22) hastada değişiklik saptamadık.

Kanama, ister İV yoldan yapılsın ister İA yoldan, trombolitik tedavinin klinik sonuçlarına etki eden en önemli komplikasyondur. Bir çok çalışmada kanamalar parankimal hematoma ve hemorajik infarkt olarak ikiye ayrılmasına rağmen, prognoza olan etkilerini ortaya koymak açısından semptomatik ve asemptomatik kanama olarak ayırmak daha doğru olacaktır. İA tedaviyi İV tedaviden ayıran bir önemli fark da, BT'de izlenen kanama alanlarının değerlendirilmesidir. İA tedavi süresince hastaya verilen opak madde kanama

alanlarının abartılı, normalden daha büyük ve daha dens görülmesine neden olabilir. Takip incelemelerde kanamanın şeklinde ve densitesinde belirgin değişiklikler görülebilir. Bu nedenle kanama tiplerini morfolojik kriterlere göre değil de, sonuçlarına göre değerlendirmek daha doğru olacaktır. İnfarkt dokusunda iskemi sonucu nöral parankim ile birlikte endotelde de hasar meydana gelmektedir. Bu nedenle rekanalizasyon oranı arttıkça, kanama gelişme oranı da artacaktır. Daha yüksek oranlarda rekanalizasyon sağlanan İA yoldan tedavi edilen hastalarda, daha yüksek oranlarda hemorajik komplikasyonlar gelişmesinin nedenlerinden biri de budur. Literatürde trombolitik tedavi ile ilgili bir çok çalışmada kanama oranları ve mortaliteye olan etkisi ile ilgili bir çok veri vardır. ECASS çalışmasında ise, tedavi alan grup ile plasebo grubu arasında kanama gelişme oranları açısından anlamlı fark olmadığı sırası ile %44 ve %37, fakat rt-PA alan grupta parankimal hematoma oranı fazla iken (%19,4'e karşılık %6,8), plasebo grubunda hemorajik infarkt oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (4). PROACT çalışmasında ise, prourokinaz verilen grupta kanama oranı 11/26 (%42, %15'i semptomatik kanama) iken, plasebo grubunda bu oran 1/14 (%7, semptomatik kanama geçiren bir hasta) olarak verilmiştir (17). Kanama komplikasyonlarının olduğu hastalara ait mortalite oranları da yüksektir. Jahan'ın çalışmasında kanaması olan hastaların %62'si ölüyor, kanaması olmayanlarda bu oran %23'tür (12). Bir başka çalışmada hemorajik transformasyon oranı, ölen olgularda %65, yaşayan hastalarda %26 olarak bildirilmiştir (17). NINDS çalışmasında semptomatik kanaması olan

grupta 3 aylık mortalite ise %73'tür (16). Bizim çalışmamızda 10 hastada semptomatik kanama gelişti ve hastaların 6'sı kaybedildi. Öte yandan asemptomatik kanama izlenen 5 hastada mortalite olmadı. ECASS çalışması verilerinin değerlendirilmesinde, rt-PA tedavisinin ve ileri yaşın parankimal hematoma riskini artırdığı, BT'de izlenen erken iskemik bulgularının ve klinik durumdaki kötülüğün hemorajik enfarkt gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (4). PROACT çalışmasında da benzer sonuçlar bildirilmiş, OSA sulama alanının üçte birinden fazlasını kaplayan hipodansitesi olan tüm olgularda kanama görülmüştür (17). Çalışmamızda ise semptomatik ve asemptomatik kanaması olan hastalar karşılaştırıldığında, geniş BT bulguları, nörolojik durumları, tedavi süreleri ve rt-PA dozları açısından aralarında anlamlı fark yoktu.

Ürokinaz, rt-PA'ya göre daha uzun zamandır kullanılan ve güvenli dozu daha iyi bilinen bir ajandır. Bununla birlikte özellikle rt-PA için henüz, güvenli etkinlik dozunu belirleyecek karşılaştırılmalı randomize çalışmalar yapılmamıştır. Değişik çalışmalarda, 20-40 mg dozun güvenlik sınırları içerisinde olduğu belirtilmiştir (4-19). Kendi serimizde rt-PA dozunu 20 mg'ın üzerine çıkmamaya çalıştık (6-26 mg arasında değişmek üzere ortalama 12 mg). NIHSS skorunda 24. Saatte gözlemlenen %25'lik düzelmeye temel alınarak bakıldığında verilen İA-rtPA dozları ise ortalama olarak yine 12 mg saptandı ve İA-rtPA dozu ile NIHSS skor değişimi arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç

İA tromboliz akut inme tedavisinde güvenilir, uygulanabilir bir yöntemdir. Zamana karşı yapılan bir yarış vardır. Bunun için öncelikle çok iyi organize olmuş multidisipliner bir ekibe ihtiyaç vardır. Açıkça görülmektedir ki, yanlış hastayı tedavi etmek, kabul edilemez oranda yüksek komplikasyon oranlarına neden olmaktadır. Hasta prognozuna etki eden en önemli faktör hemorajik komplikasyonlardır. Bu nedenle hangi hastaların tedaviden fayda göreceği, hangilerinin ise kanama için yüksek risk taşıdıklarının önceden belirlenmesi kritik önem taşır. Literatürdeki diğer çalışmalar ile birlikte sınırlı hasta sayısı ile söyleyebildiğimiz, hasta yaşının hemorajik komplikasyonlar açısından en önemli bağımsız değişkeni oluşturduğudur.

KAYNAKLAR

1. Wolf PA, Kannel WB, Mc Gee DL. Epidemiology of strokes in North America. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu M, eds. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York: Churchill Livingstone 1986; 19-29.
2. Zeumer H, Freitag HJ, Knosp V. Intravascular thrombolysis in central nervous system cerebrovascular disease. *Neurol Clin North Am* 1992; 2:359-369.
3. J. H. Warwick Pexman, Philip A. Barber, Michael D. Hill, et al. Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1534-1542, September 2001.
4. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. 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.
5. The NINDS t-PA stroke study group. Intracerebral hemorrhage after intravenous tPA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28:2109-2118.
6. Chambers BR, Norris JW, Shurvell BL, Hachinski VC. Prognosis of acute stroke. *Neurology* 1987; 37:221-225.
7. Saito I, Segawa H, Shiokawa Y, Taniguchi M, Tsutsumi K. Middle cerebral artery occlusion: correlation of computed tomography and angiography with clinical outcome. *Stroke* 1987; 18:863-868.
8. Kubik CS, Adams RD. Occlusion of the basilar artery: a clinical and pathological study. *Brain* 1946; 59:73-121.
9. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988; 19:1216-1222.
10. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* 1988; 802-812.
11. Del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, et al. Local intraarterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke: a pilot study. *Stroke* 1988; 19:307-313.
12. Jahan R, Duckwiler GR, Kidwell CS, et al. Intraarterial thrombolysis for treatment of acute stroke: experience in 26 patients with long term follow-up. *AJNR* 1999; 20:1291-1299.
13. Theron J, Courtheoux P, Casasco A, et al. Local intraarterial fibrinolysis in the carotid territory. *AJNR* 1989; 10:753-765.
14. Veznedaroglu E, Levy E. Endovascular management of acute symptomatic intracranial arterial occlusion. *Neurosurgery* 2006; 59: S3-242-250.
15. EI, Firlik AD, Wisniewski S, et al. Factors affecting survival rates for acute vertebrobasilar artery occlusions treated with intra-arterial thrombolytic therapy: A metaanalytical approach. *Neurosurgery* 1999; 45: 539-548.
16. Kutluk K: Trombolitik Tedavi. Kutluk K ed. İskemik İnme. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 173-190.
17. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998; 29:4-11.
18. Cross DWT, Moran CJ, Akins PT, Angtuaco EE, Diringer MN. Relationship between clot location and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR* 1997; 18:1221-1228.
19. Theron J, Coskun O, Huet H, Oliveira G, Toulas P, Payelle G. Local intraarterial thrombolysis in the carotid territory. *Intervent Neuroradiol* 1996; 2:111-126.