



# Akut İnme Tedavisinde İntravenöz Trombolitik Tedavi: Sık Görülen Sistemik Sorunlar ve Çözümleri

## *Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Stroke: Frequent Systemic Problems and Solutions*

● Mehmet Akif Topçuoğlu<sup>1</sup>, ● Ethem Murat Arsava<sup>1</sup>, ● Atilla Özcan Özdemir<sup>2</sup>, ● Erdem Gürkaş<sup>3</sup>,  
● Dilek Necioğlu Örken<sup>4</sup>, ● Şerefür Öztürk<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### Öz

Akut iskemik inme tedavisinin ana elementlerinin başında gelen intravenöz (IV) doku plazminojen aktivatörü (tPA) kullanımının yeterince yaygınlaşmamasının en önemli nedenlerinden biri sık karşılaşılan birçok soruya yeterince yanıt veril(e)memiş olmasıdır. Bu derlemede akut inmede IV tPA tedavisi ile ilgili olarak meslektaşlarımızdan toplanan, daha çok uygulamada önemi olan sistemik soru ve sorunlar ile tedavinin komplikasyonlarına dair, sorulara güncel literatür temelinde yanıt verilmiş ve net tavsiyelerde bulunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Strok, trombektomi, kontrendikasyon, kaçınma, serebral kanama

### Abstract

One of the most important reasons why the use of the intravenous (IV) tissue plasminogen activator (tPA), which is one of the key elements of acute ischemic stroke treatment, is not sufficiently widespread is the fact that many common questions have not been adequately answered. In this review, questions about systemic non-neurologic conditions, problems related with IV tPA treatment and complications of treatment, which were collected from our colleagues practicing in Turkey and which are more important in clinical practice, were answered on the basis of the current literature and clear recommendations are made.

**Keywords:** Stroke, thrombectomy, contraindication, avoidance, cerebral hemorrhage

### Giriş

Akut inme klinik pratiğinde intravenöz (IV) doku plazminojen aktivatörü (tPA) kullanımının yaygınlaşmamasında rolü olan faktörlerden biri kuşkusuz tedavinin göreceli olarak sık karşılaşılan özel durumlarda nasıl uygulanacağına dair sorulardır. Ülkemizde çalışan meslektaşlarımızın yönelttiği bu kapsamdaki sorulara ilgili güncel literatür verileri ile açıklama getirilen ve pratik için net öneriler konulan bu derlemenin okumakta olduğunuz ikinci kısmında sistemik tPA uygulamalarında klinik karar verme süreçlerinde yer alabilen sistemik sorun ve problemler ile tPA ile ilişkili bazı komplikasyonlara yaklaşım ele alınmaktadır.

### Soru: İntravenöz trombolitik tedavi seksen yaş üzerindeki hastalarda uygulanabilir mi?

**Cevap:** Evet, IV tPA kullanımı için yaş dışındaki dışlama kriterlerini taşımayan seksen yaş üstü hastalarda tedavi uygulanabilir. Yaşı ileri olanlarda akut iskemik inme için IV tPA kullanımı ile semptomatik intraserebral kanama (ISH) riski, genç yaştakilerle kıyaslandığında daha yüksek olmasına rağmen ilacın klinik sonuçlara olan olumlu etkisi azalmaz (1). Yani, fayda/zarar oranı gençlerden daha düşük olsa da yaşlılarda IV tPA son kertede yararlıdır ve uygulanmalıdır. IV tPA için bilimsel verilere dayanan ve her durumda uygulanabilecek bir yaş limiti bulunmamaktadır.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Mehmet 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:** 13.11.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

“National Institute of Neurological Disorders and Stroke” (NINDS) tPA çalışmasında ve “American Heart Association” (AHA) kılavuzunda IV tPA'nın 18 yaş ve üzerindeki tüm erişkinlerde uygulanabileceği belirtilmiştir ve ileri yaş bir dışlama (NINDS çalışmasında olguların %11'i 80 yaş üzerindedir) veya kontrendikasyon kriteri olarak konulmamıştır (1,2,3). Ama ülkemizde yürürlükte olan da dahil birçok prospektüste uygulama için yaş üst sınırı belirtilmiş durumdadır (4). Örneğin; Türkiye kullanım talimatında “Actilyse® yaşlı hastalarda, her hasta bireye göre dikkatle irdelenerek kullanılmalıdır. Actilyse®, 80 yaşın üzerindeki hastalarda ani inmenin tedavisi için kullanılmaz” ifadesi yazılıdır. Ülkemizde ortalama yaşam süresi ve inme geçiren hastaların ortalama yaşı düşünüldüğünde, yaş sınırlamasının birçok hastanın bu yararlı tedaviden mahrum bırakılması sonucunu doğuracağı ön görülebilir.

Bu yanlış kavrayışın kaynağının “European Cooperative Acute Stroke Study-III” (ECASS-III) (5) yanı sıra bazı gözlemsel çalışmalar ve uzman görüşleri olduğu söylenebilir. Örneğin; çok sayıda gözlemsel çalışmadan derlenen 3178 olgunun meta-analizinde, yaşlılarda (>80 yaş) tPA sonrası ölüm riskinin 80 yaşından genç olanlara göre 2,8 kat arttığı ve iyi klinik sonuç oranının %50 kadar azaldığı görülmüştür. Bu analizde yaş artışıyla semptomatik ISH artışı belirlemekle birlikte anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır [Odds oranı=1,31 (%95 güven aralığı (GA): 0,93-1,84)] (6). Ek olarak, ileri yaşın tPA ile ilişkili kanama için risk faktörü olduğu başka çalışmalarda ortaya konulmuş ve yaşlılık tPA sonrası kanama riskini öngörmeyi amaç edinen ölçeklerin hemen tamamında yer almıştır (7). Bu verinin tam tersine, daha fazla sayıda gözlemsel ve tüm randomize çalışmalar yaş limitini desteklemeyen bulgular göstermiştir. “Virtual International Stroke Trials Archive” (VISTA) ve “Safe Implementation of Treatments in Stroke” (SITS) veri tabanlarında yer alan 80 yaş üzerindeki 3472 (yaklaşık %12) olgunun kombine analizinde tPA'nın yararının 80 yaş üzerindeki (iyi prognoz Odds oranı: 1,4) altındakilerle (iyi prognoz Odds oranı: 1,6) eşdeğer olduğu ortaya çıkmıştır (8). Dahası, randomize kontrollü çalışmalarda 80 yaş üzerinde tPA'nın plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha yararlı olduğu görülmektedir. “International Stroke Trial-3” (IST-3) içinde yer alan 1617 ileri yaş (>80 yaş) olgu çalışma popülasyonunun %53'ünü oluşturmuştur ve bu olguların ilk 3 saat içinde tPA yanıtları gençlerden daha yüksektir (9). “The Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group” 9 randomize çalışmanın 6756 hastasını derlediği çalışmasında 80 yaş üzerinde tPA alan 879 olguda mükemmel sonuç [modifiye Rankin Skoru (mRS): 0 veya 1] %17,6 iken, kontrol grubunda (850 olgu) %13,2'de kalmıştır. Yani, bu yaş grubunda tPA ile çok iyi sonuç alma ihtimali 1,56 kat artmaktadır. Aynı çalışmada 80 yaş altında bu artış daha düşük olup 1,25 kattır. Ancak genç yaşlarda iyi sonuç hem tPA (%39,4) hem de kontrol (%33,9) grubunda yaşlı hastalardan daha yüksek seviyededir (10). Benzer durum sağkalım analizi için de aynen geçerlidir. İleri yaş sağkalımla ters orantılı olsa da tPA ile gerçekleşen sağkalım avantajı yaşa bağımlı değildir ve yaşlılarda da aynı şekilde izlenir (1).

### Soru: Kan basıncı yüksek olan hastalarda IV tPA uygulaması nasıl yapılmalıdır?

**Cevap:** AHA rehberinde tedavi öncesi iki ölçümde sistolik kan basıncı (SKB) 185 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı

(DKB) 110 mmHg üzerinde oluşu akut iskemik inme hastalarında IV tPA kullanımı için kontrendikasyondur (3). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi “Food and Drug Administration” (FDA) ise bu konuda sayı zikretmemiş ve “mevcut ağır kontrolsüz kan basıncı yüksekliği” ifadesini tercih etmiştir (11). Ülkemizdeki Actilyse® kullanım talimatında benzer şekilde “Kontrol altında olmayan, şiddetli yüksek kan basıncı” ifadesi yer almaktadır (4). Ayrıca kontrendikasyonlar arasında “Küçük kan basıncının 110 mmHg'den büyük olması ya da kan basıncını bu sınırlara düşürmek için yoğun tedavi (damar içinden uygulanan ilaçlar ile) gerekliliği” ifadesi yer almaktadır. Ancak SKB'ye dair bir ifade yoktur (4). Kan basıncı limiti kriteri gündelik yaşamda IV tPA verilmemesinin en sık (yaklaşık %50) sebebidir (1).

Hastanın geliş/kabul SKB veya DKB yüksekliği piyasaya sürülüş sonrası derlenen SITS (12) ve “Get With The Guidelines-Stroke” (GTWG) (13) geniş faz-4 hasta serilerinde IV tPA sonrası semptomatik kanama için bir risk faktör olarak belirlenmiştir. Dahası kan basıncı değeri yüksekliği ile kanama riski artışı “doğru orantı” göstermektedir. Bu riskin azaltılması veya önlenmesi için kan basıncının tedaviye başlamadan önce 185/110 mmHg seviyesinin altına indirilmesi ve tedavi sonrasında 24 saat boyunca 180/105 mmHg altında tutulması önerilmektedir (1,3,4).

Akut iskemik inmede tedavi penceresi içinde kan basıncının düşürülmesi mevcut penumbral dokunun kaderini otoregülasyonun bozuk olması temelinde olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle kan basıncının agresif düşürülmesi bazı özel durumlar haricinde tavsiye edilmez. NINDS çalışmasının erken post-hoc analizlerinden birinde bu konu ele alınmış olup SKB'nin her 10 mmHg düşürülmesinin taburculuktaki fonksiyonel sonucu ölçülebilir derecede olumsuzlaştırdığı not edilmiştir. Özellikle 50 mmHg ve fazla azalmaların anlamlı bozulma ve mortalite artışına yol açtığı görülmüştür (14). NINDS çalışmasında SKB yüksekliği tedavi öncesinde (>185 mmHg) %19 ve tedavi sonrasında (>180 mmHg) %60 oranında görülmüştür. Randomizasyon öncesi anti-hipertansif %9, sonrasında %24 olguda kullanılmıştır. Tedavi sonrası kan basıncının yüksek kalması kanama olmayan olgularda da 3. ay sonuçlarını olumsuz etkilemiştir (15).

Akut inmede SKB <185 ve DKB <110 mmHg ise IV tPA uygulanabilir. İlave girişime gerek yoktur, ancak yakın takip edilmelidir. Hastaya özel kan basıncı limiti belirlenirken daha önceden olan hipertansiyon varlığı, süresi ve kontrol düzeyi önemlidir. Bu amaçla hastada hipertansif retinopati, sol ventrikül hipertrofisi, serebral hipertansif beyaz cevher lezyonları gibi kronik hipertansiyonun etkilerinin tespiti otoregülasyon değer aralığının daha yükseğe şift ettiği konusunda fikir verebilir.

SKB 185-220 mmHg ve DKB 110-120 mmHg arasında ise IV tPA öncesi farmakolojik yolla değer istenen aralığa çekilmesi gerekir. Bu amaçla ilk olarak metoprolol ve nitroderm TTS® (5 ve 10 mg) uygulanabilir, takiben istenen aralığa düşerse IV tPA verilebilir. Metoprololün piyasa adı Beloc® olup ampulleri 5 mg'lidir. Etkisi 5-10 dakika içinde başlar ve 2-4 saat sürer. İki buçuk veya 5 mg boluslar halinde 5-15 dakika ara ile verilebilir. İnmede 15 mg dozunun geçilmemesi gerekir. Bu değerlerde “devamlı” IV “infüzyon” (nimodipin, nitrogliserin, furosemid veya nitroprussid gibi) ile “agresif” kan basıncı kontrolü riskli olup uygulanması genellikle tavsiye edilmez. Ancak esmolol dirençli olgularda etki süresi çok kısa olduğu için oldukça elverişlidir. Esmololün yaygın piyasa adı

Brevibloc® olup flakon (10 mg) ve Premix® torba (10 mg/mL-250 mL) şeklinde iki formu vardır. Etkisi 1-5 dakikada başlar ve 10-20 dakika sürer. Bolus (250-500 mikrogram/kg, 1-3 dakikada) ile başlanır ve infüzyon ile (50-300 µg/kg/dk) yakın takip altında verilir. İnfüzyon 4 dakikalık 50 µg/kg/dk'lık artışlarla yukarı doğru titre edilirken gerekirse 50 µg/kg bolus dozları yapılır. Esmolol ile kan basıncı genellikle istenilen seviyeye indirilir.

Akut inmede SKB >220 mmHg veya DKB >120 mmHg ise zaten kontrollü şekilde düşürülmesi önerilir. Yukarıdaki önlemlerle düşmezse veya bradikardi gibi esmolol kontrendikasyonları varsa sodyum nitroprussid kullanılır. Piyasa adı Nipruss® olup 5 cc'lik 60 mg flakon olarak bulunur. 60 mg sodyum nitroprussid 3 mL sodyum sitrat içinde çözüldükten sonra 50 mL'lik perfüzör enjektörüne çekilir, %5 dekstroz ile (sadece) sırasıyla 50 mL'ye tamamlanır, 1 mL/saat infüzyonla başlanır. Alüminyum folyo ile sarılarak ışıktan korunmalıdır. Etki anında başlar ve öngörülemeden derecede belirgin olabilir, bu nedenle radyal invaziv kan basıncı takibi gerekir. Kan basıncında istenen aralığa gelinene kadar doz artırılır, maksimum infüzyon hızı 10 µg/kg/dk'dır. 2 µg/kg/dk üzerinde veya saatte 0,5 mg/kg geçilirse siyanür toksisitesi riski vardır. Serebral çalma sendromu gelişmesine yol açabilme riski de mevcuttur.

İntravenöz tPA sonrası orolingual anjiyotrombolitik ödem riskini artırdıkları (yaklaşık %5) için sublingual kaptopril veya lisinopril dahil olmak üzere ACE inhibitörleri trombolitik tedavi öncesinde genellikle tavsiye edilmemektedir.

Trombolitik tedavi uygulamasından sonra nöro-yoğun bakımda vital bulgu ve nörolojik muayene izlemi şarttır. Kan basıncı, vücut ısısı, nabız ve solunum sayısı ilk iki saat 15 dakikada bir, sonra altıncı saate kadar 30 dakikada bir ve kalan dönemde de saatte bir olarak ölçülür. Kan basıncı yüksekliği, bu dönemde rekanalizasyon sağlanıp sağlanmamış olması ve klinik durumda görülen değişikliklere göre farklılık göstermekle birlikte son derece kritiktir. On dakika ara ile yapılan iki veya daha fazla ölçümde SKB 180-230 mmHg veya DKB 105-120 mmHg arasında ise esmolol, SKB >230 mmHg veya DKB 121-140 mmHg ise esmolol veya sodyum nitroprussid, ve DKB >140 mmHg ise sodyum nitroprussid "standart" dozlarda uygulanarak kan basıncı kontrol altına alınmalıdır. İntravenöz nitroprussid infüzyonu esnasında devamlı arteriyel kan basıncı monitörizasyonuna gereksinim duyulması durumunda arteriyel kataterizasyona bağlı kanama riskine karşı, infüzyon sırasında oluşabilecek dramatik kan basıncı değişikliği riski karşılaştırılmalı bir şekilde değerlendirilmelidir.

### Soru: Kan glukozu IV tPA adayı inme hastalarında nasıl ele alınmalıdır?

**Cevap:** Bir akut iskemik inme hastasında tedaviyi planlarken kan şekeri biliniyor olmalıdır. AHA IV tPA güvenli kullanımı için, NINDS tPA çalışmasından ikame ederek, kan şekerinin 50-400 mg/dL arasında olması gerektiğini belirtmiştir (3). Ancak, daha sonra üst limit çıkarılmış ve sadece hipoglisemik (kan şekeri <50 mg/dL) olgular için IV tPA kontrendikasyonu olduğu söylemiştir. Bunun önde gelen nedenlerinden biri NINDS çalışmasını yapanlar tarafından hipoglisemi ve hipergliseminin fokal semptomlara yol açma potansiyeli olduğu ve dolayısıyla bu derecede glisemi bozukluğu varsa inme tanısından emin olunamayacağıdır. Ancak, glisemi kontrolüne paralel klinik düzelme olması veya

vasküler görüntülemeye oklüzyonun gösterilmesiyle ayırım net olarak yapılabilir. Ayrıca kliniklerindeki temel farklılıklar yol göstericidir. Yani ayırım sıklıkla başarılabilir.

Dolayısıyla son dönemde gliseminin ekstrem değerleri varlığında da IV tPA uygulaması önerilmektedir. Yani tPA uygulamasını yararsız hale sokacak bir kan şekeri değeri yoktur. Diğer taraftan tPA vermeden önce kan şekerinin 50-400 mg/dL dışında olması sık görülen bir durum olmayıp, hastaların %1'den azında rastlanır.

Ancak hiperglisemi, inme hastasında saptanması ve titizlikle tedavi edilmesi gereken bir durumdur; çünkü, hiperglisemi iyi klinik sonuçları azaltıcı, infarkta dönüşümü hızlandırıcı, başarılı reperfüzyon şansını geriletici ve kanama riski yükseltici yönde etki yapar (16,17,18). Bir meta-analizde hastanedeki ilk kan şekerinin her 1 mmol/L (yaklaşık 18 mg/dL) artışı ile iyi klinik sonucun %8 azaldığı ve semptomatik kanama riskinin %9 arttığı saptanmıştır (16). Kanama riskinin SITS-EAST veri bankasında (n=5461) yer alan kan şekeri anormal (14 olguda 400'den yüksek ve 1 olguda 50'den düşük) olgularda 5,9 kat arttığı ve iyi klinik sonuçlanım şansının da 8,6 kat azaldığı belirtilmiştir. Ancak her çalışmada bu olumsuz tablo görülmemiştir. Örneğin; VISTA veri bankasında (n=9613) kan şekeri 400 mg/dL üzerinde olan 6 ve 50 mg/dL'den az olan 5 olguda kanama artışı yoktur (19). Diğer taraftan, gelişteki değerin yüksek olması önemli bir risk iken, değerin izlemde yüksek ve kontrolsüz kalması daha önemli bir risktir (20). Kan şekeri akut inmenin tüm seyri boyunca kontrol altında olmalıdır. Ama bu yaklaşım trombolitik tedavi alan ve alacak olan hastalar için değişmemektedir.

### Soru: Diyabetik retinopati IV tPA için engel mi?

**Cevap:** Akut miyokard infarktüsü (AMI) ve akut inme hastalarında IV tPA sonrası çok nadir olsa da çeşitli formlarda oküler kanama rapor edilmiştir (21). Bu çok düşük riske karşın AMI'de tPA kullanımındaki "eski" uyarıyı da dikkate alarak FDA da "hemorajik" diyabetik retinopati ve diğer kanamaya meyilli retinopatilere dair uyarıyı kullanım etiketine koymuştur (11,22). Ancak güncel AHA inme kılavuzunda böyle bir uyarı bulunmamaktadır (3). AMI için heparin ve aspirin ile kombine olarak yüksek doz IV tPA alan diyabetik hastalarda retinal kanama riski %0,05 olarak belirlenmiş ve bu riskin AMI'de IV tPA kullanımı için engel teşkil etmemesi gerektiği belirtilmiştir (23). Dolayısıyla, bu ilacı tek başına ve daha düşük doz alan inme olgularında riskin çok daha düşük olacağı ve kontrendikasyon teşkil etmediği öngörülebilir (24). Ülkemiz kullanım talimatında bu konuda ibare bulunmamaktadır (4).

Bu proliferatif ve non-proliferatif retinopatiler için geçerli bir öneri olup IV tPA öncesi pre-retinal neovaskülarizasyon veya kanama, retinal mikroanevrizma vs. varlığı için muayene gerekmez. Ancak semptom olursa dikkatle ve ivedilikle ele alınmalıdır.

### Soru: Son 7 gün içinde komprese edilemeyecek yerden yapılan vasküler girişim IV tPA için kontrendikasyon mudur?

**Cevap:** FDA kullanım etiketinde son hafta içinde yapılmış olan ve basmaya müsait olmayan venöz/arteriyel girişimler



“uyarı” (11), AHA kılavuzunda ise “dışlama kriteri” olarak kabul edilmiştir (3). Bu bağlamda en sık karşılaşılabilecek senaryolar internal juguler veya subklavian venden yapılan santral venöz kataterizasyonlardır. Bu durum Türkiye kullanım talimatında “Son 10 gün içerisinde ... üzerine kompres (baskı) uygulanamayan büyük bir kan damarına yakınlarda girilmiş olması (örneğin; vena subklavia ya da vena jugularis ponksiyonu) ...” diye yazılmıştır. Bu hasta yoğun bakımda ise zaten sıklıkla komorbid hastalıklar ve durumlar nedeniyle IV tPA hemen hiç uygulanamaz, zaten bu derecede ağır hastaların tPA yanıtı yani kar zarar oranı hiçbir zaman test edilmiş de değildir. Ancak diğer senaryolar kalp pili takılması, diyaliz, pulmoner arter katateri ve transkatater aort kapak replasmanını içerir. Bu hastalarda ise “IV tPA’dan sakının” uzman görüşü olarak NINDS çalışması dışlama kriteri olarak alınmış, ama daha sonra olgu deneyimi kısıtlı kalmıştır. Dolayısıyla bu durumda bireyselleştirerek karar verilmelidir (25).

### **Soru: Anjiyografi veya endovasküler işlemler esnasında gelişen akut inmeler için sistemik trombolitik tedavi kullanılabilir mi?**

**Cevap:** Kompres edilemeyecek bölgelerden yapılan arter girişimleri, kullanım talimatlarında kontrendikasyon olarak yazılmıştır. Serebral ve koroner anjiyografi sırası/sonrasında inme riski sırası ile %0,05-0,1 ve %0,18-0,44 olarak verilmiştir. Bu prosedürlerle bağlantısı olan inmelerin tedavisinde IV tPA kullanılması ile femoral giriş bölgesinde ve bazen retroperitoneal kanama meydana gelebilir. Bu komplikasyonların çoğu yine endovasküler yöntemlerle tedavi edilmektedir. Bu olguların önemli bir kısmının heparin ve anti-agregan ilaçlarına devam ediyor olmaları da IV tPA için risk teşkil etmektedir. Bu nedenle olgu düzeyinde değerlendirme yapmak gerekli olup prosedürle zamansal yakınlığın peşin bir dışlama kriteri olarak kullanılmaması önerilir.

### **Soru: Son 14 gün içinde majör travma öyküsü olan inme hastalarında IV tPA uygulanabilir mi?**

**Cevap:** FDA etiketinde son 14 gün içinde olan “majör” travma IV tPA için kontrendikasyon olarak belirtilmiştir (11). Türkiye kullanım talimatında bu kısım “Son 10 gün içerisinde geçirilmiş büyük bir ameliyat ya da önemli bir darbe (halen geçirilmekte olan kalp kriziyle ilişkili herhangi bir darbe de dahil), yakınlarda geçirilmiş bir baş ya da beyin darbesi” gibi bir ifade ile yazılmıştır (4). Bu maddede açıklık olmadığı için travmanın kanama riski ve bunun kontrol düzeyi IV tPA kararında belirleyicidir. “Yeni majör sistemik travma” otomatik olarak mutlak kontrendikasyon kabul edilip olgunun değerlendirilmemesi yanlış olur.

### **Soru: Son 14 gün içinde majör cerrahi öyküsü olan inme hastalarında IV tPA uygulanabilir mi?**

**Cevap:** FDA kullanım etiketinde koroner bypass gibi majör cerrahiler yanı sıra doğum ve organ biyopsisi gibi çok farklı spektrumdaki cerrahi işlemler “uyarı” olarak belirtilmiş iken, AHA kılavuzunda hemen hepsi “göreceli kontrendikasyonlar” olarak yazılmıştır (3,11).

Ancak NINDS ve ECASS çalışmalarından ikame edilmiş olan bu kriterin ve aslında yukarıda sayılan benzerlerinin klinik önemi belirli değildir. “Majör” sözcüğü ile ne demek istendiği ve neden “14 gün” gibi net bir “zaman eşik değeri” olduğu açık olmayıp sadece uzman görüşüdür. NINDS için 14 gün olan bu sınırın ECASS için 3 ay olarak belirtilmiş olması bu seçmeci doğa ile uyumludur. Bu sınırlamanın temel nedeni cerrahi alan kanamasının yaratacağı problemlerdir. O halde söz konusu genellemenin birçok istisnası olan heterojen bir yapısı olmalıdır. Uyumlu olarak, literatürde son 2-12 hafta içinde peri-anal cerrahi, kalp pili yerleştirilmesi, inguinal herni düzeltilmesi, jinekolojik tümör rezeksiyonu, koroner bypass, aorto-femoral bypass, kolon rezeksiyonu, splenektomi, femur boyun kırığı, ayak bileği kırığı, blefaroplasti operasyonu gibi çok çeşitli olgularda post-operatif inme için IV tPA kullanımı yayınlanmıştır (26,27,28). Bu olgularda tPA nedenli kalıcı nörolojik sorun oluşmamıştır. Cerrahi yeri kanaması görülmüş, ancak genellikle başarılı şekilde manipüle edilebilmiştir (26). Dolayısıyla, bu durumda yine olguyu bireyselleştirerek IV tPA’nın faydası ve cerrahi yerindeki kanama riskinin değerlendirilerek karar verilmesi uygun olur (1). “Yeni” ve “majör” cerrahi geçirmiş olmak kesin bir dille kesin bir dışlama kriteri değildir.

### **Soru: Trombositopenik (<100,000/mm<sup>3</sup>) olgular için akut inmede IV tPA güvenli midir? Trombosit sonucu beklenmeden veya olmadan IV tPA verilebilir mi?**

**Cevap:** Tüm çalışmalarda ve rehberlerde trombosit sayısının 100,000/mm<sup>3</sup> altında olması sistemik trombolitik uygulaması için kontrendikasyon ve dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir (3,4,11,29,30). Bu kabul araştırılmış bir konu olmayıp uzman görüşüne dayanır. Trombositopenik hastalarda tPA sonrası kanama riskinin daha fazla olacağı varsayımını temel alır. Yüz bin limiti de uzman öngörüsüdür.

Ancak tam kan için laboratuvarında çalışma yapmak gerekir. Bu en iyi durumda bile önemli bir süre kaybı demektir. Gerekli diğer test ve işlemlerle eş zamanlı çalışma yapılması ile beklemenin engellenebileceği düşünülse de hastaların yaklaşık %70’inde IV tPA verilmeden önce bizzat trombosit sonucunun beklendiği (ortalama 22 dakika) görülmüştür. Yani bekleme daha hızlı/sistemik olarak çözülmesi mümkün olan bir durum değildir. Klinik olarak şüphe edilmeyen durumlarda tahlilde trombositopeni (<100,000/mm<sup>3</sup>) çıkma olasılığı %0,3-0,5 olarak bildirilmiştir (31,32). Literatürde hafif derecede trombositopeni (50,000-100,000/mm<sup>3</sup> arası) olup IV tPA verilen 26 olgunun analizinde semptomatik ISH oranı %7,7 olarak bildirilmiştir ve non-trombositopenik hastalardan farklı değildir (33). Hepsini birleştirilince 100,000/mm<sup>3</sup> altında trombosit sayısı olduğu biliniyorsa IV tPA verilmemesi, bu hastaların mümkün ise trombektomiye yönlendirilmesi, ama klinik şüphe olmadığında trombosit sayısı yetişmeyecek diye tPA şansının kaçırılmasının mantıklı olmadığı düşünülebilir. AHA kılavuzundaki klinik şüphe olmayan olgularda trombosit sayısı gelmeden IV tPA başlanabileceği ifadesi bu görüşü desteklemektedir (3).

## Soru: Aspirin veya diğer anti-agregan ilaçları kullanmakta olan hastalara IV tPA verilebilir mi?

**Cevap:** Anti-agregan kullanırken inme oluşu ve IV tPA kullanımı nadir olmayıp NINDS, ECASS-III ve IST-3’de olguların yaklaşık üçte biri aspirin kullanmakta idi (1). Tüm rehberlerde aspirin veya diğer anti-agregan (anti-platelet) ajanları alanlarda gelişen akut iskemik inmenin tedavisinde IV tPA kullanılabilir veya kontrendike değildir ifadesi bulunmaktadır. Bu yüksek doz aspirin ve dual anti-platelet tedavi alan hastaları da kapsar. Türkiye’deki kullanım talimatında bu durum “Önceden aspirin ile tedavi edilen hastalarda kafa içi kanaması riski daha yüksektir. Riskin yüksek olduğu dikkate alınarak 0,9 mg alteplaz/kg dozundan fazlası (en fazla 90 mg) verilmemelidir.” diye ifade edilmiştir (4).

Geniş non-randomize hasta serilerinde anti-agregan kullanmakta olan hastalarda IV tPA ile kanama oranlarında artış olabileceği not edilmiştir. Örneğin; SITS-ISTR’nin 31627 olgusunda semptomatik ISH riski anti-agregan monoterapisi ile 1,8 ve dual (ASA+klopidogrel) tedavi ile 3,2 kat yüksek bulunmuştur (12). Ancak dual anti-platelet altında iskemik inme olasılığının düşük ve serilerdeki hasta sayısının çok az olduğunu belirtmekte yarar vardır. GTWG veri bankasında yer alan 85072 olgunun yaklaşık %45’i anti-agregan kullanmakta iken IV tPA ile tedavi edilmiş olup, bu hastalarda semptomatik ISH oldukça hafif ama anlamlı bir artış göstermiştir. Anti-agregan alanlarda kanama %1,3 daha fazla (%5,0 vs. %3,7) olup risk artışı 1,18 kata (%95 GA: 1,10-1,28) karşılık gelmiştir. Bu çalışmada tPA sonrası semptomatik serebral kanama 2012’den sonra kaydı tutulmuş olan 15116 aspirin kullanan olguda %0,68 (1,19 kat) ve aspirin+klopidogrel kombinasyonu alan 2397 olguda %1,67 (1,47 kat) artış göstermiştir. Ancak IV tPA öncesinde anti-agregan alıyor olmak hastane içi mortaliteyi artırmamıştır. Diğer taraftan anti-agregan alanlarda ambulatuvar hale gelebilme şansı %2,23 (fayda 1,13 kat) daha yüksek bulunmuştur. Hastaneden çıkarken mRS 0-1 oranı anti-agregan grubunda %27,8 iken, diğer grupta %24,1’dir. Yani, anti-agregan ile çok az bir kanama artışı olsa da bu hastalarda klinik sonuçları daha iyi seviyeye gelmekte veya en azından olumsuz etkilenmemektedir (34). NINDS randomize kontrollü çalışmasında anti-platelet kullanımı ile IV tPA yararı arasında bağlantı görülmez (35) iken IST-3’de yukarıdaki gözlemlere benzer şekilde inme esnasında anti-agregan alıyor olmak (n=1562) almamaya kıyasla (n=1473) iyi prognoz şansını 1,2 kat artırmıştır (9). Konuyu inceleyen meta-analizlerden de benzer sonuçlar gelmiştir: Kanama oranı hafif (1,5 kat kadar) artar, ama klinik fayda devam eder (36,37,38,39).

Literatürde aspirin dozu, prasugrel ve ticagrelor ile IV tPA’ya bağlı kanama riski arasındaki ilişkiyi test eden analize rastlanmamıştır. Bu durumda benzer şekilde kanama riskinin yükselmekle beraber klinik sonuçlarının olumsuz etkilenmeyeceği beklentisi rasyoneldir (37).

NINDS, ECAS-III ve IST-3 gibi pozitif sonuçlu çalışmalarda IV tPA uygulamasından sonraki ilk 24 saat içinde anti-agregan ilaçlara izin verilmemiştir. Tüm rehberlerde de verilmemesi önerilir. Türkiye Actilyse® kullanım talimatında “ek tedaviler” başlığı altında bu durum “Bu rejim ile birlikte, belirtiler ortaya çıktıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde eş zamanlı heparin ve aspirin uygulamasının

güvenlilik ve etkinliği yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, Actilyse® tedavisinden sonraki ilk 24 saat içerisinde aspirin ya da damar içi heparin verilmemelidir. Eğer başka durumlar nedeniyle heparin gerekiyorsa, doz deri altından uygulanan günlük 10.000 uluslararası üniteyi aşmamalıdır.” şeklinde belirtilmiştir (4). Bu konunun farklı şekilde araştırıldığı randomize ARTIS çalışmasında 322 olguya 300 mg IV aspirin tPA’dan 90 dakika sonra verilmiş ve verilmeyen 320 olgu ile karşılaştırma yapılmıştır. Çalışma aspirin grubundaki semptomatik kanama oranının yüksekliği (%4,3’e %1,6) sebebiyle durdurulmuştur. ASA kullanımının sonuçları iyileştirebileceğine dair bir işaret de belirmemiştir (mRS 0-2 oranı ASA alanlarda %54, almayanlarda %57,2) (40). Diğer taraftan, akut iskemik inme olgularında IV tPA ile birlikte parenteral glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımı da yüksek kanama riski ve etki belirsizliği sebepleriyle önerilmemektedir.

## Soru: INR ve/veya aPTT yüksek hastalarda IV tPA kullanılabilir mi?

**Cevap:** Mevcut kılavuzlara göre varfarin kullanan hastalarda INR 1,7 üzerinde ise IV tPA uygulanmamaktadır (3,11). Bu limit Türkiye kullanım talimatında muhtemelen İngiltere’deki kullanım kılavuzundan uyarlanarak 1,3 olarak belirlenmiştir (4,41). INR 1,7 üzerine genellikle ilaç etkisi olarak çıkar, karaciğer yetmezliği, sepsis ve diğer non-medikasyon koagülopatilerde sıklıkla bu değerlerin altında kalır (1). Varfarin bağlı olmayan INR yüksekliklerinde durumun nasıl değerlendirileceği çalışılmış bir konu değildir. Bu hastaların benzer şekilde ele alınması görüşü benimsenmiş olmakla birlikte risk fayda oranının bireyselleştirilmesi mantıklıdır.

Literatürde IV tPA uygulandığı esnada INR >1,7 olan yayınlanmış 115 olgudan sadece birinde semptomatik ISH görülmüştür (1). VISTA veri bankasına dahil edilen 2755 olgudan INR >1,7 olan 138’inde (14’ünde neden varfarin kullanımı) IV tPA ile iyi klinik sonuç daha yüksek olma eğilimi göstermiştir (OR: 1,21, GA: 0,82-1,79) (19).

Akut inmede yüksekliği için kılavuzlarda değişik kesim değerleri verilmekle birlikte aPTT’nin 40 saniye üzerinde olduğu hallerde IV tPA uygulanmaması önerilir. Ülkemiz kullanım talimatında değer zikredilmemekle birlikte NINDS çalışması (2) dahil edilme kriterlerinden doğrudan ikame edilmek suretiyle “İnme başlangıcından önceki 48 saat içerisinde heparin uygulaması ve yüksek bir ‘Aktif parsiyel tromboplastin zamanı’ (aPTT)” şeklinde ifade edilmiştir (4). Yani normalin üzerine çıkması durumunda uygulama yapılmaması önerilir. Literatürde IV tPA verildiği zaman aPTT uzaması olan 164 olgu (139’unda aPTT >39 saniye) yayınlanmıştır. Bu hastaların 6’sında semptomatik ISH görülmüştür (1). Ancak bu yüksek kanama oranlarına karşın, iyi klinik sonuç ihtimalinde anlamlı yükselme meydana gelmiştir (OR: 1,57, GA: 1,02-2,41) (19).

Dolayısıyla gerek INR gerek aPTT yüksek olan hastalarda kanama kaba hızları artsa da bu her zaman klinik tablonun daha kötü olacağı anlamına gelmiyor. Bu konuya odaklanmış yüksek sayıda hasta içeren çalışmalar da olmayınca olgu düzeyinde değerlendirme yapılması mantıklıdır. Bu hastalarda trombektomi her zaman makul bir alternatiftir. Diğer taraftan koagülopatiyi faktör, protamin sülfat, taze donmuş plazma ile düzeltip IV tPA verilmesi konusu da yeterince incelenmemiştir.

### Soru: Varfarin almış ancak INR <1,7 olanda IV tPA güvenli mi?

**Cevap:** Subterapötik varfarin kullanımı ile INR değerinin normalin üzerinde, ancak 1,7 altında olduğu durumlarda ilk 3 saat içinde IV tPA verilmesi uygundur. Üç-4,5 saat arasındaki olgularda INR normal olsa da düzenli oral antikoagülan ilaç kullanımı anamnezi varsa IV tPA ile tedavi verilmemesi ECASS-III dışlama kriterleri kapsamında önerilir.

Bu olgularda semptomatik ISH riski randomize yöntemlerle çalışılmış değildir. Olgu serilerinde kanama riskinde artış (15 kata kadar) olduğunu bildirenler yanı sıra belirgin değişiklik olmadığını saptayanlar da bulunmaktadır (42,43,44). Bazı serilerde rekanalizasyon oranlarının hafif derecede yükseldiği not edilmiş ise de INR yüksek hastalarda IV tPA ile klinik faydalılık görünümünün değişmediğini söyleyebiliriz (42).

INR hafif yüksekliği olup IV tPA sonrasında semptomatik kanama geçiren olguların en az %50'sinde tedavi sonrası INR değerlerinde belirgin yükselme görülmektedir (43). Bu durumun saptanıp düzeltilmesi ile tedavi sonrası kanama hızları düşürülebilir.

### Soru: Anamnezinde INR yüksekliğinden şüphe edilecek herhangi bir husus olmayan hastada IV tPA öncesi bu laboratuvar değerinin görülmesi mutlaka gerekli mi?

**Cevap:** Protrombin zamanı (PTZ) ve INR yüksekliğinden şüphe edilmesi gereken durumlar varfarin, heparin veya diğer koagülopatik ilaçların kullanımı, metastatik kanser, hematolojik malignansiler, son dönem böbrek yetmezliği, sepsis, şok, kalp yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon, karaciğer yetmezliği ve sirozdur. Bu tip durumların olmadığı yani yüksekliğin beklenmediği hastalarda INR'nin 1,7 üzerinde çıkması %0,4 seviyesindedir (45). Dolayısıyla AHA/ASA akut inme kılavuzunda testin anormal çıkma olasılığı olan durumlar yoksa laboratuvar testlerinin beklenmesine gerek olmadığı ve IV tPA uygulanabileceği belirtilmiştir (3).

Varfarin alan hastalarda ise INR beklenmesi ile gecikme olur, ama bu gereklidir. Bu durumda hasta yanında INR bakılmasına olanak sağlayan INR-metrelerin kullanımı önerilmektedir. Bu yöntemler ile bekleme süresi en az yarıya indirilebilmiştir (46,47).

### Soru: Direkt trombin inhibitörü almakta iken iskemik inme geçiren hastalarda IV tPA uygulamasında nasıl bir strateji uygulanmalıdır?

**Cevap:** Son 48 saat içinde direkt trombin inhibitörü (örneğin; dabigatran) kullanımı bildiren inme olgularında IV tPA tedavisi için aktif stratejiler ilaç etkisinin antidot (idarucizumab) kullanılarak nötralize edilmesi veya özgün hematolojik testler ile belirlenmesidir.

Öncelikle belirtilmesi gereken nokta direkt trombin inhibitörü ilaçların tPA ile aditif etkileştiği ve bu hastalarda inmenin göreceli olarak daha iyi seyir gösterme olasılığı olduğudur. Parenteral direkt trombin inhibitörü olan argatroban, ARTSS-2 çalışmasında IV tPA'ya ek olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada 29 olgu sadece IV tPA, 30 hasta IV tPA ve düşük doz argatroban ve 31 hasta

da IV tPA ve yüksek doz argatroban almıştır. Semptomatik ISH oranları sırası ile %10, %13 ve %7 şeklindedir. Üçüncü ay mRS 0-1 olanların oranı da sırasıyla %21, %30 ve %32'dir (48). Yani bu kombinasyon pratik ve güvenli olup ileri çalışmalarda test edilmesi gereken bir yaklaşımdır.

Diğer taraftan atrial fibrilasyonda inme profilaksisi için yaygın şekilde kullanılmaya başlanan oral direkt trombin inhibitörü dabigatran alan hastalarda akut inme meydana geldiğinde bu tip bir etkinin öngörülmesinden ziyade dabigatranın etkisinin tespit ve kontrolü ile rekanalizasyon/reperfüzyon planı yapılmalıdır. Eğer bir hasta son 24 saat içinde dabigatran kullanmış ise (bu süre kreatinin klirensi 30 ve altında ise 96 saate kadar çıkmaktadır) veya son aldığı zaman belirlenememiş ama aPTT/trombin zamanı (TT) uzamış ise IV tPA öncesinde idarucizumab 5 mg verilerek ilaç nötralize edilmelidir. Nötralizasyon dakikalar içinde gerçekleşir (49) ve daha sonra IV tPA standart kurallar çerçevesinde verilir (50). Bu hastalarda trombektomi her zaman efektif bir stratejidir (51). IV tPA başlandıktan sonra nötralizasyon kontrolü amacıyla aPTT/TT kontrolü elde olunmalıdır. Almanya'da dabigatran alırken iskemik inme geçiren ve idarucizumab sonrası IV tPA verilerek tedavi edilen 21 olgunun %79'u IV tPA'dan yararlanmış ve hiç semptomatik ISH görülmemiştir (52). Randomize kontrollü çalışma verisi gelene kadar burada çizilen strateji dabigatran alırken inme oluştuğunda akılcıdır.

Kılavuzlarda ise spesifik hematolojik test yapılamaması durumunda dabigatran alan bir kişide 48 saat IV tPA'nın verilmemesi gerektiği yazılıdır. Dabigatran kullanmakta iken inme geçiren 136 olguda (3 çalışmada derlenmiş) semptomatik ISH oranı yaklaşık %4 seviyesindedir (53,54,55,56).

### Soru: Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanan hastalarda akut inme IV tPA ile tedavi edilebilir mi?

**Cevap:** Bu ajanları kullananlarda oluşan inmelerin tedavisinde IV tPA deneyimi sınırlıdır. Genellikle kısa dönem ve riskli süreçlerde DMAH kullanılmaktadır. Varfarinin kısa süreli kesim sürecindeki köprüleme dönemleri ise inme rekürrensi için oldukça riskli dönemlerdir. Bu hastaların komorbiditesi fazladır. Hastane içi inmeler birçok hastada profilaktik (sıklıkla doz <0,5 mg/kg ve günde tek; dozdan 4 saat önceki anti-FXa düzeyi 0,2-0,5 IU/mL) veya terapötik (sıklıkla doz  $\geq$ 1 mg/kg, günde 2 kez; dozdan 4 saat önceki anti-FXa düzeyi 0,5-1,2 IU/mL) dozda DMAH alırken meydana gelmektedir. İlaç etkisi INR veya aPTT'ye yansımadağı için bu laboratuvar parametreleri faydalı değildir. İspanya kökenli 21 olgu içeren bir seride DMAH alırken (5'i terapötik dozda, 18'i son 24 saatte doz almış) oluşan inme için IV tPA kullanılmış ve 3 olguda semptomatik ISH gelişmiştir. Altı olgu kaybedilirken 7 olguda fonksiyonel sonuçlar iyi seviyede olmuştur. Diğer olgularla karşılaştırıldığında DMAH alınması semptomatik ISH'yi 8,4 ve mortaliteyi de 5,3 kat artıran bir faktör olarak tespit edilmiştir (57). Ancak olgu sayısının düşüklüğü genelleme ve daha ileri yorum yapılmasını engellemektedir. Bu hastalarda trombektomi her zaman daha güvenli bir alternatif olarak düşünülmelidir.



### Soru: Oral faktör Xa inhibitörleri (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban) kullanan hastalarda IV tPA kullanımında nelere dikkat edilmelidir?

**Cevap:** Oral faktör Xa inhibitörlerinin etkinliğinin 7/24 tarzında kapı-iğne zamanı içinde anti-faktör Xa aktivitesi bakılarak ölçümü neredeyse genelmesi imkansız bir öneridir. Diğer taraftan ilaçların yarı ömür zamanı yaş ve böbrek yetmezliği dahil birçok etmen ile değişeceği için otomatik zaman aralığı vermek de bazı sakıncalar içerir. Bu olgularda hematolojik test sonucu yokluğunda en son dozu 48 saatten önce almış ise IV tPA verilmesi önerilir. Rivaroksaban ve apiksaban kullanmakta iken inme geçiren sırasıyla 186 ve 38 olguda (3 çalışmada derlenmiş) semptomatik ISH oranı yaklaşık %4 seviyesindedir (53,54,55,56). Yeni oral antikoagülan (YOAK) çalışmalarında bu ilaçları son alışı zamanı kayıtlanamamıştır. Oysa ilaçların kanama yapıcı etkisi pik plazma düzeyi ile koreledir. Bu da en riskli dönemin 3. saat olduğunu işaret eder. ARAMIS çalışması bu konuyu test edecektir (58). Bugün için YOAK alan hastaların sadece inme merkezlerinde sistemik tromboliz veya lokal trombektomi açısından değerlendirilmesinin uygun olduğu söylenebilir.

### Soru: Böbrek yetmezliği olan olgularda IV tPA kullanılabilir mi?

**Cevap:** Böbrek yetmezliğinde çok farklı mekanizmalar üzerinden hem tromboza eğilim gelişir hem de trombosit fonksiyonları ve fibrinolitik aktivite kapasitesi bozulması ile kanama riski artar. Son dönem böbrek yetmezliği olup diyalize giren hastalarda trombosit sayısı sıklıkla 100,000/mm<sup>3</sup> üzerinde kalırken, trombosit fonksiyon bozukluğu sonucu önemli derecede kanama zamanı uzaması sıktır. Endotel disfonksiyonu, PAI-1 artışı, anti-trombin-III ve protein-C aktivitesi azalması bu hastalarda görülür. Böbrek yetmezliği akut inme klinik pratiğinde sık görülen bir durumdur. Bu nedenle öncelikle böbrek yetmezliği ve diyalize girişin IV tPA kullanımı için kontrendikasyon olmadığını bilmek verimlidir.

ABD ulusal veri bankasına kayıtlanmış IV tPA uygulanmış 81070 akut inme olgusunun 1072'si inme olduğunda kronik olarak diyalize girmekte idi. Çalışmada bu hastalarda inme sonrası hastane mortalitesinin arttığı (OR: 1,9; %95 GA: 1,33-2,78), ama orta-ağır sakatlığın azaldığı (OR: 0,6, %95 GA: 0,43-0,81) saptandı. Ancak bakıldığında tPA almayan olgularda da "diyalize giriyor olmak" benzer şekilde hastane mortalitesini artıran bir etmen olarak görülmektedir (14). Diyalize giren hastalarda tPA uygulaması ile semptomatik kanama oranlarında artış bu çalışmada (%5,2) (14) görülmemiştir.

Daha hafif derecede böbrek yetmezliği varsa [glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <60 cc/dak/m<sup>2</sup>] da hastane içi mortalitenin biraz daha yüksek kaldığı bildirilmiştir. GTWG veri bankasında yer alan 44410 IV tPA hastasının 15191'inde yani %34'ünde GFR anormal bulunmuştur. Bu olgularda GFR azalması ile korele olarak hastane içi mortalite (OR: 1,22, %95 GA: 1,14-1,32) ve taburculukta kötü fonksiyonel sonlanım (OR: 1,13, %95 GA: 1,07-1,19) oranları artmıştır. Ancak GFR düşüklüğü ile herhangi bir kanama oranı artışı olmaması sebebiyle bu artışın nedenleri tam olarak ortaya konulamamıştır (59).

Daha küçük serilerde de böbrek yetmezliği varsa IV tPA sonrası inmelerin kısa dönem prognozunun hafif derecede kötü olduğu not edilmiştir. Ancak bir çalışma dışında GFR düşüklüğü ile kanama riski artışı ilişkilendirilmemiştir (14,59,60).

### Soru: Karaciğer yetmezliği ve sirozda IV tPA kullanılabilir mi?

**Cevap:** Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hastalıklarında hem prokoagülan hem de antikoagülan yollarda anormallik olur. Koagülasyon faktörlerinin (faktör 2, 5, 7, 9, 10, 11 ve 12) azalması, trombosit fonksiyon bozukluğu, fibrinojen anormallikleri, hiperfibrinolizis ve trombositopeni nedeniyle tPA sonrası kanama eğilimi oluşabilir. Diğer taraftan karaciğerdeki protein C, protein S ve anti-trombin sentezi de bozulacağı için içsel bir protrombotik durum da gelişir. Sonuçta PTZ/INR ve aPTT uzaması toplam etki hakkında bilgi verebilir. Özellikle son dönem sirozda hiperfibrinoliz çok belirgin hale gelmiş olabilir. Bu hastalarda IV tPA kullanımına dair literatür verisi öneride bulunmaya yardım edecek düzeyde değildir. Portal hipertansiyon ve özofagus varisi olması ek kanama riski oluşturur.

### Soru: Son 21 gün içinde gastrointestinal veya genitoüriner sistem kanaması varsa inme için IV tPA verilebilir mi?

**Cevap:** Aktif internal (gastrointestinal veya genitoüriner sistem) kanamalar 2013 AHA ve FDA rehberi ile NINDS çalışmasında dışlama kriteridir. Ancak yakın zamanda (son 3 hafta içinde) gastrointestinal veya genitoüriner sistem kanaması geçirilmiş ise kullanım talimatlarında "uyarı" olarak yer almaktadır. Avrupa kılavuzlarında bu uyarı da bulunmamaktadır (25).

Literatürdeki az sayıda olguda IV tPA uygulandığında gastrointestinal veya genitoüriner sistem kanaması rekürrensi görülmemiştir (27,36). Özellikle kanama 1 haftadan önce olmuş ve başarılı şekilde tedavi edilmiş ise IV tPA ile kötüleşme veya tekrarlama çok düşük bir olasılıktır (1). Ancak genelleme yapabilmek için daha fazla deneyime ihtiyaç bulunduğu aşıkardır. İnternal kanama öyküsü olan malignensi, gastrointestinal ülser, özofageal varis gibi çok farklı hastalar için IV tPA verilmesinin yarar/zarar oranlarının bireyselleştirilerek değerlendirilmesi, ancak mutlak kontrendikasyon olmadığını not edilmesi faydalıdır.

### Soru: Menstrüasyon veya menoraji IV tPA için kontrendikasyon mudur?

**Cevap:** Bu durum kullanım talimatı veya rehberlerde özel olarak bahsi geçmemekle birlikte genitoüriner sistem kanamaları kapsamında ele alınmıştır (1). NINDS çalışmasında 5 menstrüasyonda olan kadına IV tPA verilmiş (kontrol grubunda 4) ve kayda değer bir komplikasyon ile karşılaşılmamıştır. Aynı çalışmada disfonksiyonel vajinal kanaması olan bir kadına daha IV tPA verilmiş, ancak kanama artışı ile eritrosit transfüzyonu gereksinimi ortaya çıkmıştır. Non-nörolojik endikasyonlar için aktif menstrüasyondaki kadınlara IV tPA verilince yaklaşık %8'inde transfüzyon ihtiyacı yaratacak boyutta kanama artışı

olmuş, ancak çoğu hastada önemli sorun olmamıştır (61). Dolayısıyla menüstrüasyon olması akut inmede IV tPA kullanımı için kontrendikasyon değildir diyebiliriz (1). Tedavi sonrası vajinal kanamanın monitörizasyonu ise gereklidir.

### Soru: Akut iskemik inme ile birlikte AMI de varsa IV tPA verilir mi?

**Cevap:** AMI ile simültane gelişen iskemik inme NINDS çalışmalarında dışlama kriteri idi. Son 3 ay içinde AMI öyküsü olmasından FDA talimatında bahsedilmemekle birlikte AHA kılavuzunda göreceli dışlama kriteri olarak not edilmiştir.

AMI ve akut iskemik inme için IV tPA dozları farklıdır. Örneğin; 70 kg bir erişkinde akut inme için 63 mg tPA uygulanırken, AMI için 100 mg verilir. AMI için 63 mg etkisiz, akut inme için 100 mg artmış kanama riski nedeniyle tehlikelidir. Bazı otoriteler inme için IV tPA verilmesini takiben hastayı trombektomiye almayı ve oradan da koroner anjiyoplasti/stentleme ile devam etmeyi önermektedir (1,62). AMI zemininde oluşan akut inme olgularında eğer AMI non-STEMI ise veya STEMI olup sağ kalp ya da inferior lokalizasyonlu ise IV tPA önerilir. Ön duvar STEMI'de ise hasta özelinde değerlendirilmelidir. AMI zemininde IV tPA uygulaması ile oldukça düşük de olsa ventriküler trombüsün fragmentasyonu ile embolizmi, hemoperikardium, kardiyak tamponat ve kardiyak rüptür riski taşır (63).

### Soru: Perikardit tanısı olan hastalarda IV tPA uygulanabilir mi?

**Cevap:** FDA etiketinde perikardit IV tPA için "uyarı" iken, AHA kılavuzunda bahsi geçmemektedir. Perikarditli hastalarda IV tPA ile hemoperikardiyum ve tamponat riski artar. Ancak konunun uzmanları majör inmelerde IV tPA uygulaması için perikarditin kontrendikasyon olmadığı konusunda hemfikir (1).

### Soru: İntrakardiyak trombüs olan olgularda sistemik tromboliz ile embolizm riski artar mı?

**Cevap:** Sol ventrikülde trombüs varlığı NINDS çalışmaları ve FDA etiketinde dışlama kriteri olarak belirtilmemiştir. Bu durumda fibrinolitik ile trombüsün fragmentasyonu, mobilizasyonu veya embolizmi açısından teorik risk vardır. AMI'de sol ventrikülde trombüs varsa fibrinolitik sonrası sistemik embolizm riski %1,5 seviyesindedir (64).

Akut inmede kullanılan IV tPA ile erken sistemik/serebral embolizm sistematik olarak çalışılmamıştır. Beş intrakardiyak trombüs olgusunda (2 atrial, 3 ventriküler) IV tPA ile sistemik embolizm gözlenmemişken (65), olgu bildirimini olarak IV tPA sonrası serebral embolizm, embolik AMI veya embolik alt ekstremitte iskemisi rapor edilmiştir (66,67). AHA kılavuzunda majör iskemik sendromlarda sol ventrikül trombozu tanısı olsa da IV tPA başlanması, orta-hafif ağırlıkta semptomları olanlarda ise fayda-zarar oranının bireyselleştirilmesi ile hareket edilmesi önerilmiştir (1,3).

### Soru: İnfektif endokardite bağlı inmelerde IV tPA verilebilir mi?

**Cevap:** Subakut bakteriyel endokardit FDA etiketinde IV tPA için uyarıdır. Ancak NINDS çalışmaları ve AHA rehberinde

dışlama kriteri olarak yer almamıştır. Teorik olarak septik emboli yapısında trombüs önemli yer tuttuğu için tPA etkili olmalıdır. Ancak hemorajiye eğilim septik arterit veya enfeksiyöz vaskülit nedeniyle çok yüksek seviyededir. Yani mikotik anevrizma olmadığının DSA ile gösterilmiş olması da bu artmış kanama riskini makul seviyelere indirememektedir. Literatürde enfektif endokarditli 8 iskemik inme olgusunda IV tPA kullanılmış ve 7 hastada görüntülemelerde hemoraji saptanmıştır (1). Enfektif endokarditte IV tPA kullanımı riskli olup, tavsiye edilmez (11).

### Soru: İntrakardiyak kitle IV tPA verilmesine engel midir?

**Cevap:** İntrakardiyak non-trombotik kitlelerden (miksoma, fibroelastom) NINDS çalışmaları ile güncel kılavuzlarda kontrendikasyon olarak bahsedilmemiştir. Sol atrial miksomalarda embolik inme sıklıdır. Bu hastalarda ayrıca serebral göreceli olarak tipik distal yerleşimli fusiform anevrizma formasyonu ve SAK da çok nadir olmayarak görülür. Embolik materyal tümör doku ve hücreleri yanı sıra trombüs de içerdiği için IV trombolitik tedaviye yanıt beklenebilir. Literatürde bu konu olgu serileri olarak incelenmiştir. On beş olgunun değerlendirildiği bir çalışmada ilk 24 saatte kanama oranı 2 (%13) olarak verilirken, 19 olgu derlemesinde semptomatik ISH'ye rastlanmamıştır (1,68). Papiller fibroelastom olması da IV tPA kullanımı bağlamında kontrendikasyon değildir. İki valvüler fibroelastom olgusunda IV tPA ile kanama görülmemiştir (1).

### Soru: İnme hastasında gösterilmiş aort diseksiyonu veya şüphesi varsa IV tPA verilebilir mi?

**Cevap:** Aort diseksiyonu servikal arterleri ilgilendiriyorsa doğrudan inme nedeni de olabilir. Klinik ve radyolojik bulgularla aort diseksiyonu dökümente edilmiş veya kuvvetli şüphe varsa IV tPA sonrası aort rüptürü riski vardır. Genel eksper görüşü bu durumlarda tPA uygulanmaması yönündedir (1). Ancak literatürde Stanford tip A diseksiyonları daha sonra tespit edilmiş olan ve IV tPA'ya bağlı hiçbir komplikasyonun görülmediği olgu raporları da bulunmaktadır (69,70). Akut inmede tPA öncesi veya sonrasında şiddetli sırt ve göğüs ağrısı, diyaforez, hipotansiyon, kardiyojenik şoka gidış, alt ekstremitelerde nabız alınamaması veya soğukluk olması veya üst-alt ya da sağ-sol arasında kan basıncı farkı varsa aort diseksiyonu akla gelmelidir.

### Soru: Bilinen malignensi olgularında IV tPA verilebilir mi?

**Cevap:** Malignensi nedeniyle izlenen olgulara akut iskemik inme tedavisi için IV tPA kullanılmalıdır. Hastanın kanserinin olması tPA için kontrendikasyon teşkil etmez. Kanser başlı başına kötü prognostik bir faktör olması da bu öneriyi zayıflatmaz. Bazı uzmanlara göre kanserli hastalarda IV tPA uygulanabilmesi için minimum 3 veya 12 ay yaşam beklentisi, ama daima makul bir yaşam kalitesi olmalıdır.

Beyin metastazı olmayan aktif veya remisyonadaki kanser olgularını içeren birçok olgu kontrol serisinde akut inme için uygulanan IV tPA ile intrakraniyal ve sistemik hemorajik komplikasyonlarda artış gözlenmemiştir, yani güvenlidir (71,72,73,74).



### Soru: Hamileler de tPA kullanılabilir mi?

**Cevap:** FDA etiketinde hamilelik ve postpartum dönem inme zemininde tPA uygulaması için riskli olarak adlandırılıp, kar-yarar oranının hasta özelinde bireysel olarak değerlendirilmesinin gerekli olduğu not edilmiştir. Bu durum Türkiye kullanım kılavuzunda da aynı şekilde yer almıştır (4).

Alteplaz hamilelikte kategori C'dir. Yani yüksek dozda embriyosidal etki gösterir. Ancak hayvan deneylerinde 1 mg/kg dozunda fetal toksisite veya teratojenite göstermemiştir. Bu klinik dozların güvenli olabileceğine dair indirekt bir veri olabilir. Dolayısıyla gebelikte tPA kullanımında da esas risk kanamadır.

Gebelerde IV tPA kullanımına dair tatmin edici kalitede ve güvenilir veri bulunmamaktadır. 2014 yılında yapılan bir analizde IV tPA uygulanan 12 gebe (8 ilk trimester, 2 ikinci trimester, 2 üçüncü trimester) değerlendirilmiş ve olguların çoğunluğunun M1 veya M2 oklüzyonu olduğu ve NIHSS 6-25 arasında bulunduğu görülmüştür. Altı olguda sadece IV tPA ve diğer 6 olguda ise ayrıca girişimsel tedaviler uygulanmıştır. Bu seride 2 olguda semptomatik serebral kanama gelişmiştir. Olguların birinde seyir mortal olup ayrıca intra-arteriyel prosedür de uygulanmıştır. Altı sadece IV tPA uygulanan hamileden 2'sinde sistemik kanama meydana gelmiştir ve bu kanamaların biri intrauterin olup gebeliğin terminasyonuna sebebiyet vermiştir. On iki fetüsün ikisi kaybedilmiş, ikisi medikal olarak sonlandırılmış ve sekizi sağlıklı doğmuştur (1).

AHA kılavuzunda gebelik göreceli dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Yani dikkatli bir değerlendirme ile fayda ve riskleri göz önüne alınarak gebelikte tPA uygulamak mümkündür (3).

### Soru: İnme öncesi belirgin özürü ve bağımlı olanlarda IV tPA kullanılabilir mi?

**Cevap:** FDA, AHA ve Türkiye talimat ve kılavuzlarında inme öncesi sakatlık tPA için dışlama kriteri değildir. Ancak inme öncesi sakatlık derecesinin, fonksiyonellik düzeyinin ve yaşam beklentisi ile komorbiditelerin sayı ve ağırlığının aynen yaş ve bakım evinde kalıyor olma gibi faktörlerin olduğu gibi nöroloğun tedavi kararı verme sürecinde etkili ve belirleyici olacağı yadsınmaz.

İnme öncesi özürü genellikle mRS  $\geq 2$  olarak kabul edilmekte olup hem daha kötü sonlanım hem de uzun yatış süresi ile ilişkilidir. İnme popülasyonunda önceden sakatlık ve bağımlılık oluşu, beklenebileceği gibi yaşla artar ve ortalama 1/3 hastada saptanır. IV tPA temel çalışmalarında inme öncesi belirgin sakatlığı olan hastalar dışlanmıştır. NINDS çalışmasında sadece 48 (%7,7) önceden disabil hasta yer almaktadır. Bu hastalar daha yaşlı, daha çok diyabetik ve daha ağır klinik tablosu olan olgulardır ve uyumlu olarak iyi klinik sonlanım oranı düşüktür (%25 vs. %52). Ancak plasebo ile karşılaştırılınca tPA bu hastalarda da faydalıdır (3. ay iyi prognoz oranı tPA grubunda %25, plaseboda %12,5) (75).

Olgu serilerinde inme öncesi yüksek sakatlık düzeyi olan hastalarda IV tPA uygulansa da mortalite ve düzelme oranı yüksek kalmakta ve hasta istenilen seviyeye çıkamamaktadır (76).

Daha önceden sakatlığı olanlarda dikotomize yaklaşım yani hastalarda bağımsızlık (mRS 0-2) veya sakatlık olmaması (mRS 0-1) durumunun belirlenmesi gerçekçi değildir ve sonuç değerlendirmesi mRS-şift analizi ile yapılmalıdır. Bu yöntem takip edilerek sakat hastalarda IV tPA ile daha iyi klinik sonucun

sağladığı hem NINDS (OR: 1,60; %95 GA: 1,21-2,11) hem de ECASS-II çalışmasında (OR: 1,32; %95 GA: 1,02-1,71) ortaya konulabilmiştir (77).

SITS-EAST veri bankasında yer alan 5995 olgunun %11'inde inme öncesi mRS=1, %4'ünde mRS=2 ve %2'sinde 3 veya daha fazladır. Bu hastalarda inme sonrası mortalite oranı daha yüksek kalsa da (mRS 0 olan gruba göre mRS 1'de 1,3 kat; mRS 2'de 2 kat ve mRS  $\geq 3$  olanlarda 2,6 kat) semptomatik kanama ve mRS-şift analizi ile inme öncesi mRS değerine dönüşte fark olmadığı tespit edilmiştir (78).

Sıradan bir inme olgusuna IV tPA ile ortalama 4 yıl 5 ay sağlıklı bir yaşam süresi kazandırılır. Bu süre önceden belirgin sakatlığı olanlarda da minimum 1 yıl 3 aydır (79). Kısacası daha önceden özürü olduğu olan ama yardımla da olsa ayakta durabilen hastalara akut inme için IV tPA uygulanması makuldür (1).

### Soru: Bakımevinde kalan hastalar inme geçirin IV tPA uygulanır mı?

**Cevap:** Daimi olarak bakımevi veya huzurevinde yaşayan hastalar randomize çalışmaların dışında kalmakla birlikte inme öncesi mobil olan hastalara IV tPA uygulaması akılcıdır. Ancak nörologların da içinde olduğu sağlık sistemlerinin ön yargısı nedeniyle huzurevi veya bakım evi kategorisindeki sağlık kurumlarından gelen hastalara tPA uygulama oranı yaklaşık 4 kat daha düşüktür (80). Bu durum bilimsel ve etik ilkelere uygun düşmez. Ancak bu hastaların sosyal desteği, aile üyelerinin konuya bakışı, refere eden sağlık kuruluşunun karakteristikleri ve bireysel faktörler dikkate alınarak onam alma sürecine girilmesi düşünülebilir.

### Soru: Terminal hastalarda IV tPA uygulanır mı?

**Cevap:** IV tPA uygulaması için en az 1 yıl yaşam beklentisi olmasının uygun olduğu belirtilmiştir (3). Ancak birçok otoritede göre "bu hastalarda 3 veya en azından 6 ay yaşam beklentisi varsa trombolitik/trombektomi teklif edilmelidir" görüşü hakimdir (81). Daha kısa yaşam beklentisi olan ve mobil durumdaki olguların büyük çoğunluğu metastatik kanserlerdir. Bu grupta karar alınırken tPA etkinliğinin 90. gün değerlendirildiği de hiçbir zaman unutulmamalıdır.

### Soru: İnme olmadığı daha sonra anlaşılan olgulara IV tPA verilmiş olması nasıl değerlendirilmelidir?

**Cevap:** Akut inme olmayan "inme taklitçisi klinik tablolar" (İngilizcesi "stroke mimic") çok çeşitli olup hastayı IV tPA uygulamasının kanamalı ve alerjik komplikasyonlarına maruz bırakabileceği için önemlidir. Post-IV tPA bakım metriklerinin uygulanması gerekliliği de problematiktir. Bu hastalarda difüzyon MRG negatiftir. İnme benzeri durumların tPA serilerindeki sıklığı nadir değil, ama değişkendir (%1-25 arası). Bu bir tıbbi hata değildir. Genel olarak bu olgularda IV tPA kanama komplikasyonlarının oranı gerçek akut inme hastalarına göre çok daha düşüktür (yaklaşık %1) (82,83,84). Bu sebeple emin olunamayan durumlarda "İnme değil mi?" şüphesi ile tPA'dan kaçınmak doğru bir yaklaşım olmaz.

Avrupa'da 5581 IV tPA alan hastayı içeren, 12 ülkeden çok sayıda merkezin katıldığı bir çalışmada 100 hastanın (%1,8) daha sonradan inme olmadığı anlaşılmıştır. Bu hastaların nihai tanısı epileptik nöbet (%41), psikojenik hastalıklar (%28), migren (%12), demyelinizasyon (%5), ensefalit (%3), beyin tümörü (%2), periferik vestibülopati (%1), posterior reversibl ensefalopati sendromu (%1), brakial pleksopati (%1), hipoglisemi (%1), sinüzit (%1), intoksikasyon (%1), servikal spinal kanama (%1) ve idiyomatik non-vasküler sendromdur (%2). Bu olgular daha genç olup, sigara içme dışındaki vasküler risk faktörlerinin frekansı daha az ve kadın oranı daha fazladır. Semptomatik ISH oranı %1'dir (%95 GA: %0,0-5). Kanayan tek olgu 76 yaşında bir epileptik hasta olup homonim hemianopsi gelişmiş ve 3. ay sonunda epeyce düzelmiştir. Aynı seride analiz edilen gerçek inmelerde IV tPA ile semptomatik kanama oranı %7,9 idi (82). Bu serideki 100 olgunun %75'inin tam düzelmiş olması kayda değerdir. Ölümler ise insidentaldir.

Psikojenik psödo-nörolojik defisitlere yol açan konversiyon, somatizasyon veya temaruz akut dönemde inme benzeri tabloların en sık olanlarından. Karar verme süresi de kısıtlı olduğu için bu olgularda IV tPA verilmiş olabilir. Ancak IV tPA ile literatürde semptomatik serebral kanama yayınlanmamıştır.

Inme mimiklerinin en sık görülenlerinden biri "recrudescence" veya "tekrar parlama" tablosudur. Bu durum enfeksiyon, çeşitli ilaçlar, böbrek yetmezliği, glisemi bozuklukları ile hastanın daha önceden olan inmesinin semptomlarının "kısmen" bir süre için ortaya çıkmasıdır. Kaliforniya serisinde inme mimikleri (n=104) arasında %11 olarak verilmiştir. Afazi, konfüzyon ve amnezi bu hastalarda daha sıktır (83).

### Soru: Trombolitik tedavi adayı olan hastada hangi durumlarda beyin MRG çekilmeli?

**Cevap:** IV trombolitik tedavi öncesinde rutin MRG çekilmesi gerekmez. Beyin BT sonrasında tanısal problem devam ederse difüzyon MRG görüntüleme gerekebilir. Zamanı belli olmayan inmelerde difüzyon-klinik uyumsuzluğu, difüzyon-FLAIR uyumsuzluğu veya doğrudan difüzyon-MRG perfüzyon uyumsuzluğu tespiti için MRG yapılarak penumbra ve eş değerleri belirlenebilir.

### Soru: IV tPA trombektomi planı olan her olguda gerekli mi? Trombektomi endikasyonu sadece vasküler görüntüleme ile mi konulabilir? Trombektomi yapılacak olgulara tPA dozu standart mı olmalıdır?

**Cevap:** Bu soruların hepsinin yanıtı "evet"tir. 2014 Kasım ayından sonra yayınlanan 9 randomize kontrollü çalışma ile akut serebral büyük damar oklüzyonlarında (terminal internal karotis arter-ICA; orta serebral arter proksimal segmentleri ve baziller arter) nörogirişimsel rekanalizasyon standart uygulama pratiği haline dönüşmüştür (85). Bu yöntem büyük olasılıkla M2 oklüzyonlarında da yararlıdır (86). Rekanalizasyon yöntemlerinin en popüler olanları aspirasyon "a direct aspiration first-pass technique-ADAPT" ve/veya "stentriever trombektomi"dir (85). Bu ana arterlerin oklüzyonlarında IV tPA

ile erken rekanalizasyon %30'dan azdır (87). Oysa endovasküler tedavide bu oran %80'lerin üzerinde olup bir hastayı kurtarmak için NNT tıpta eşine az rastlanır derecede düşük bir seviye olan 2,5 civarındadır (85).

Bu yöntemlerin başarısının ortaya konulduğu çalışmaların tamamında acil serviste BT ve BT anjiyografiye dayanarak hasta randomizasyonu yapılmıştır (85). Büyük damar oklüzyonu ancak BT anjiyografi ve benzeri vasküler görüntülemelerle teşhis edilebilir. BT anjiyografi akut inme yönetim pratiğinin temel tanısal aracıdır ve minimum olarak görülmelidir. Bu nedenle BT yapılan tüm hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece BT anjiyografi de yapılmalıdır. Bu yöntem inme tedavi edecek merkezlerde 7/24 tarzında kullanımda olmalıdır (88).

Büyük damar oklüzyonu varlığı NIHSS yükseldikçe artar (89). Muayene ve anamnez bulgularının bir araya getirilmesi ile çok sayıda klinik skorlama sistemi yapılarak sahada büyük damar oklüzyonlarının ayrılmasına ve inme merkezlerine triyajına çalışılmıştır. Örneğin; bunlardan biri olan "RACE skoru" muayeneye dayanır: Fasiyal defisit (0-2), kol ve bacak güçsüzlüğü (her biri 0-2), bakış paralizi (0-1) ve afazi/agnozi (0-2) varlığı değerlendirilip toplamda 9 üzerinden 5 ve üzerinde alan olgularda büyük damar oklüzyonu olasılığı artar (sensitivite: %85 ve spesifisite: %68) (90,91). Ancak sayıları 15'i geçen bu skorların randımanı epeyce düşük olup vasküler görüntülemenin yerini alamazlar (92,93).

Yayınlanan çalışmaların ilk beşinin olgu düzeyinde meta-analizinde [HERMES çalışması (94); n=1287] mekanik trombektomi uygulanan hastalarının %83'ünün IV tPA aldığı belirtilmiştir. Daha sonra eklenen çalışmalardaki tüm olgular IV tPA almıştır (85). Almanlar sistemik tromboliz için kontrendikasyonu olan hastalardır. Kontrol grubunda ise olguların %87'si IV tPA almıştır. Subgrup analizleri IV tPA verilmeyen hastalarda da trombektominin etkin bir yöntem olduğunu işaret etmiştir. Ancak IV tedavi uygulanmadan sadece trombektominin standart hale gelmesi veya alternatif olabilmesi için kombinasyona karşı etkinliğinin de randomize kontrollü çalışma ile gösterilmesi gerekir (95). Şimdiki zamanda trombektomiye gidecek her hastanın kontrendikasyonu olmadığı sürece ilk 4,5 saatte infüzyona başlanmak suretiyle standart ve tam doz IV tPA alması gerektiği bilinmelidir. IV tPA 0,6 mg/kg dozda yapılan denemeler başarılı olmayıp önerilmemelidir (96).

#### 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., 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

- 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.
- 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.
- 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.
- TCSB. ACTILYSE 50 mg 1 flakon Kullanma Talimatı PDF Dosyası. Ulaşılan web sitesi: <http://www.wilacrehbericom/pdfs/actilyse-50-mg-1-flakon-870d/kt/2012>; Ulaşım tarihi: 21/4/2017(Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş. Güncelleme: 7 September 2012).
- 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.
- Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, Guyler P, O'Brien A. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:712-717.
- Asuzu D, Nystrom K, Amin H, Schindler J, Wira C, Greer D, Chi NF, Halliday J, Sheth KN. Comparison of 8 scores for predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after IV thrombolysis. *Neurocrit Care* 2015;22:229-233.
- Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, Bluhmki E, Lees KR; VISTA Collaborators. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 2010;41:2840-2848.
- 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, Slor 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.
- Embersson 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.
- FDA. ACTIVASE (alteplase) for injection, for intravenous use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Application 103172 This document contains: Label for ACTIVASE [Supplement 5203, Action Date 02/13/2015] 2015; [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/103172s5203lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103172s5203lbl.pdf) (accessed on april 20, 2017).
- Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, Wahlgren N, Ahmed N; SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke* 2012;43:1524-1531.
- Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, Peterson ED, Hernandez AF, Fonarow GC, Schwamm LH, Smith EE. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke* 2012;43:2293-2299.
- Tariq N, Adil MM, Saeed F, Chaudhry SA, Qureshi AI. Outcomes of thrombolytic treatment for acute ischemic stroke in dialysis-dependent patients in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:354-359.
- Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan SC, Frankel M, Grotta JC, Broderick J, Kwiatkowski T, Lewandowski C, Haley EC, Marler JR, Tilley BC. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998;29:1504-1509.
- Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, Lavallée P, Cabrejo L, Guidoux C, Klein I, Amarencu P, Mazighi M. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke* 2013;44:1915-1923.
- Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, Alvarez-Sabín J. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke* 2005;36:1705-1709.
- Ribo M, Molina CA, Delgado P, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Rovira A, Munuera J, Alvarez-Sabin J. Hyperglycemia during ischemia rapidly accelerates brain damage in stroke patients treated with tPA. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1616-1622.
- 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.
- Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke* 2008;39:2749-2755.
- Newey CR, Cueva W, Vellipuram A, Hornik A. Medical Decision Making: Hyposphagma Prior to Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:181-182.
- Gunnar RM, Passamani ER, Bourdillon PD, Pitt B, Dixon DW, Rapaport E, Fuster V, Reeves TJ, Karp RB, Russell RO Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1990;16:249-292.
- Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, White HD, Stebbins AL, Barbash GI, Vahanian A, Topol EJ, Califf RM. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. *Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1997;30:1606-1610.
- Moudgil SS. Thrombolysis in acute ischemic stroke with vitreous hemorrhage. *Arch Neurol* 2009;66:1178.
- Fugate JE, Rabinstein AA. Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *Neurohospitalist* 2015;5:110-121.
- De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007;38:2612-2618.
- Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso-Arias MA, Alonso de Leciana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* 2012;19:390-394.
- 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, Soenne 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.
- Network CS. Canadian Stroke Best Practices Management of Stroke Patients Who Receive Acute Thrombolytic Therapy (tPA) Order Set 2017. <http://www.strokebestpractices.ca/wp-content/uploads/2013/05/CSP-OS-02-Management-of-Stroke-Patients-who-Receive-tPA.pdf>.
- Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiere 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.



31. Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, Messe SR. Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1639-1640.
32. Breuer L, Huttner HB, Kiphuth IC, Ringwald J, Hilz MJ, Schwab S, Köhrmann M. Waiting for platelet counts causes unsubstantiated delay of thrombolysis therapy. *Eur Neurol* 2013;69:317-320.
33. Mowla A, Kamal H, Lail NS, Vaughn C, Shirani P, Mehla S, Rajabzadeh-Oghaz H, Deline C, Ching M, Crumlish A, Sawyer RN. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients with Thrombocytopenia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:1414-1418.
34. Xian Y, Federspiel JJ, Grau-Sepulveda M, Hernandez AF, Schwamm LH, Bhatt DL, Smith EE, Reeves MJ, Thomas L, Webb L, Bettger JP, Laskowitz DT, Fonarow GC, Peterson ED. Risks and Benefits Associated With Prestroke Antiplatelet Therapy Among Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *JAMA Neurol* 2016;73:50-59.
35. [No authors listed]. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28:2119-2125.
36. Meseguer E, Labreuche J, Guidoux C, Lavallée PC, Cabrejo L, Sirimarco G, Valcarol JG, Klein IF, Amareno P, Mazighi M. Outcomes after stroke thrombolysis according to prior antiplatelet use. *Int J Stroke* 2015;10:163-169.
37. Pan X, Zhu Y, Zheng D, Liu Y, Yu F, Yang J. Prior antiplatelet agent use and outcomes after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2015;10:317-323.
38. Luo S, Zhuang M, Zeng W, Tao J. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients Receiving Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of 19 Studies. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003242.
39. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Zand R, Sharma VK, Köhrmann M, Giannopoulos S, Dardiotis E, Alexandrov AW, Mitsias PD, Schellinger PD, Alexandrov AV. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017;264:1227-1235.
40. Zinkstok SM, Roos YB; ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:731-737.
41. Actilyse Prescribing Information. [www.medicines.org.uk/emc/medicine/308](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/308) 2016.
42. Mazyra MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, Ahmed N; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Investigators. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol* 2013;74:266-274.
43. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, Kirchmayr M, Zangerle A, Knoflach M, Willeit J, Kiechl S. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology* 2012;79:31-38.
44. Seet RC, Zhang Y, Moore SA, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Subtherapeutic international normalized ratio in warfarin-treated patients increases the risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2011;42:2333-2335.
45. Saposnik G, Fang J, Kapral MK, Tu JV, Mamdani M, Austin P, Johnston SC; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN); Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. The iScore predicts effectiveness of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:1315-1322.
46. Dangayach NS, Panchabhai TS. Point-of-care international normalized ratio measurements to assess eligibility for thrombolysis in acute ischemic stroke: some thoughts. *Stroke* 2010;41:e431.
47. Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, Lichy C, Ringleb PA, Hacke W, Veltkamp R. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke* 2009;40:3547-3551.
48. Barreto AD, Ford GA, Shen L, Pedroza C, Tyson J, Cai C, Rahbar MH, Grotta JC; ARTSS-2 Investigators. Randomized, Multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke* 2017;48:1608-1616.
49. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-520.
50. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, Campbell B, Cloud G, Davalos A, Davis S, Ferro JM, Grond M, Krieger D, Ntaios G, Slowik A, Touzé E. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke* 2017;12:9-12.
51. Matute MC, Guillán M, García-Caldentey J, Buisan J, Aparicio M, Masjuan J, Alonso de Leciana M. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemost* 2011;106:178-179.
52. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Althaus K, Berrouschot J, Cangür H, Daffertshofer M, Edelbusch S, Gröschel K, Haase CG, Harloff A, Held V, Kauert A, Kraft P, Lenz A, Müllges W, Obermann M, Partow S, Purrucker J, Ringleb PA, Röther J, Rossi R, Schäfer N, Schneider A, Schuppner R, Seitz RJ, Szabo K, Wruck R. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke* 2017;12:383-391.
53. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, Laskowitz DT, Schwamm LH, Bhatt DL, Smith EE, Fonarow GC, Peterson ED. Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Patients With Acute Ischemic Stroke Who Take Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Before Stroke. *Circulation* 2017;135:1024-1035.
54. Tsvigoulis G, Safouris A. Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients Pretreated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: An Editorial Review. *Stroke* 2017;48:2031-2033.
55. Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, Béjot Y, Turc G, Ikenberg B, Berge E, Persike M, Dequatre-Ponchelle N, Strbian D, Pfeilschifter W, Zini A, Tveiten A, Næss H, Michel P, Sztajzel R, Luft A, Gensicke H, Traenka C, Hert L, Scheitz JF, De Marchis GM, Bonati LH, Peters N, Charidimou A, Werring DJ, Palm F, Reinhard M, Niesen WD, Nagao T, Pezzini A, Caso V, Nederkoorn PJ, Kägi G, von Hessling A, Padjen V, Cordonnier C, Erdur H, Lyrer PA, Brouns R, Steiner T, Tatlisumak T, Engelter ST; NOACISP Study Group. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation* 2015;132:1261-1269.
56. Shahjouei S, Tsvigoulis G, Bavarsad Shahripour R, Jones GM, Alexandrov AV, Zand R. Safety of Intravenous Thrombolysis among Stroke Patients Taking New Oral Anticoagulants--Case Series and Systematic Review of Reported Cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2685-2693.
57. Matute MC, Masjuan J, Egido JA, Fuentes B, Simal P, Díaz-Otero F, Reig G, Díez-Tejedor E, Gil-Nuñez A, Vivancos J, Alonso de Leciana M. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:231-239.
58. Xian Y, Hernandez AF, Harding T, Fonarow GC, Bhatt DL, Suter RE, Khan Y, Schwamm LH, Peterson ED. Acute management of stroke patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants Addressing Real-world Anticoagulant Management Issues in Stroke (ARAMIS) Registry: Design and rationale. *Am Heart J* 2016;182:28-35.
59. Ovbiagele B, Smith EE, Schwamm LH, Grau-Sepulveda MV, Saver JL, Bhatt DL, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC. Chronic kidney disease and bleeding complications after intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:929-935.
60. Hsieh CY, Lin HJ, Sung SF, Yang YH, Lai EC, Hsieh HC, Chen CH. Does renal dysfunction modify the effect of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke within 4.5 hours of onset? A multicenter observational study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:673-679.
61. Wein TH, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Demchuk AM, Grotta JC. Safety of tissue plasminogen activator for acute stroke in menstruating women. *Stroke* 2002;33:2506-2508.
62. Biswas S, Ajani AE. Interventionalists beware: the apical thrombus! *Cardiovasc Revasc Med* 2012;13:143.
63. Kasner SE, Villar-Cordova CE, Tong D, Grotta JC. Hemopericardium and cardiac tamponade after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* 1998;50:1857-1859.
64. Stafford PJ, Strachan CJ, Vincent R, Chamberlain DA. Multiple microemboli after disintegration of clot during thrombolysis for acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;299:1310-1312.
65. Derex L, Nighoghossian N, Perinetti M, Honorat J, Trouillas P. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients with cardiac thrombus. *Neurology* 2001;57:2122-2125.

66. Yang CJ, Chen PC, Lin CS, Tsai CL, Tsai SH. Thrombolytic therapy-associated acute myocardial infarction in patients with acute ischemic stroke: A treatment dilemma. *Am J Emerg Med* 2017;35:804.
67. Kobayashi M, Tanaka R, Yamashiro K, Ueno Y, Kato E, Miura S, Daida H, Hattori N. Pre-existing Mobile Cardiac Thrombus and the Risk of Early Recurrent Embolism after Intravenous Thrombolysis: A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:161-163.
68. Acampa M, Guideri F, Tassi R, D'Andrea P, Marotta G, Lo Giudice G, Martini G. Thrombolytic treatment of cardiac myxoma-induced ischemic stroke: a review. *Curr Drug Saf* 2014;9:83-88.
69. Mendes A, Mendonca T, Sousa A, Moreira G, Carvalho M. Stroke secondary to aortic dissection treated with a thrombolytic: a successful case. *Neurol Sci* 2012;33:107-110.
70. Noel M, Short J, Farooq MU. Thrombolytic therapy in a patient with acute ischemic stroke caused by aortic dissection. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:695-696.
71. Graber JJ, Nayak L, Deangelis LM. Use of recombinant tissue plasminogen activator in cancer patients with acute stroke. *J Neurooncol* 2012;107:571-573.
72. Murthy SB, Karanth S, Shah S, Shastri A, Rao CP, Bershad EM, Suarez JI. Thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with cancer: a population study. *Stroke* 2013;44:3573-3576.
73. Masrur S, Abdullah AR, Smith EE, Hidalgo R, El-Ghandour A, Rordorf G, Schwamm LH. Risk of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in patients with current malignancy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:124-130.
74. Cappellari M, Carletti M, Micheletti N, Tomelleri G, Ajena D, Moretto G, Bovi P. Intravenous alteplase for acute ischemic stroke in patients with current malignant neoplasm. *J Neurol Sci* 2013;325:100-102.
75. Ingall TJ, O'Fallon WM, Asplund K, Goldfrank LR, Hertzberg VS, Louis TA, Christianson TJ. Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial. *Stroke* 2004;35:2418-2424.
76. Foell RB, Silver B, Merino JG, Wong EH, Demaerschalk BM, Poncha F, Tamayo A, Hachinski V. Effects of thrombolysis for acute stroke in patients with pre-existing disability. *CMAJ* 2003;169:193-197.
77. Savitz SI, Lew R, Bluhmki E, Hacke W, Fisher M. Shift analysis versus dichotomization of the modified Rankin scale outcome scores in the NINDS and ECASS-II trials. *Stroke* 2007;38:3205-3212.
78. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, Mikulik R, Vaclavik D, Brozman M, Svigelj V, Csiba L, Fekete K, Kövr J, Demarin V, Vilionskis A, Jatuzis D, Krespi Y, Ahmed N, Wahlgren N; Safe Implementation of Treatments in Stroke-Eastern Europe (SITS-EAST) Investigators. Role of preexisting disability in patients treated with intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke* 2014;45:770-775.
79. Hong KS, Saver JL. Years of disability-adjusted life gained as a result of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2010;41:471-477.
80. Eriksson M, Jonsson F, Appelros P, Asberg KH, Norrving B, Stegmayr B, Terént A, Asplund K; Riks-Stroke Collaboration. Dissemination of thrombolysis for acute ischemic stroke across a nation: experiences from the Swedish stroke register, 2003 to 2008. *Stroke* 2010;41:1115-1122.
81. Hughes S. DAWN: Thrombectomy Effective Up to 24 Hours After Stroke. 2017. [http://www.medscape.com/viewarticle/880144#vp\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/880144#vp_1)
82. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, Lyrer PA, Ringelb PA, Artto V, Putaala J, Haapaniemi E, Tatlisumak T, Chen Y, Leys D, Sarikaya H, Michel P, Odier C, Berrouschot J, Arnold M, Heldner MR, Zini A, Fioravanti V, Padjen V, Beslac-Bumbasirevic L, Pezzini A, Roos YB, Nederkoorn PJ. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke* 2013;44:1080-1084.
83. Hemmen TM, Meyer BC, McClean TL, Lyden PD. Identification of nonischemic stroke mimics among 411 code strokes at the University of California, San Diego, Stroke Center. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:23-25.
84. Scott PA, Silbergleit R. Misdiagnosis of stroke in tissue plasminogen activator-treated patients: characteristics and outcomes. *Ann Emerg Med* 2003;42:611-618.
85. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol* 2017;17:252-265.
86. Peker A, Arsava EM, Topcuoglu MA, Arat A. Akut İskemik İnme: Mekanik Trombektomi Cihazı Olarak "Stentriever" Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2017;10:86-92.
87. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;41:2254-2258.
88. Rudd T, Bowen A, James M, Young G. National clinical guideline for stroke Prepared by the Intercollegia the Stroke Working Party. 2016. <https://www.strokeaudit.org/Guideline/Full-Guideline.aspx>.
89. Demeestere J, Garcia-Esperon C, Lin L, Bivard A, Ang T, Smoll NR, Garnett A, Loudfoot A, Miteff F, Spratt N, Parsons M, Levi C. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale-8 to Detect Large Vessel Occlusion in Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:1419-1426.
90. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millán M, Gomis M, Dorado L, López-Cancio E, Hernández-Pérez M, Chicharro V, Escalada X, Jiménez X, Dávalos A. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke* 2014;45:87-91.
91. Carrera D, Campbell BC, Cortés J, Gorchs M, Querol M, Jiménez X, Millán M, Dávalos A, Pérez de la Ossa N. Predictive Value of Modifications of the Prehospital Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale for Large Vessel Occlusion in Patients with Acute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:74-77.
92. Heldner MR, Hsieh K, Broeg-Morway A, Mordasini P, Bühlmann M, Jung S, Arnold M, Mattle HP, Gralla J, Fischer U. Clinical prediction of large vessel occlusion in anterior circulation stroke: mission impossible? *J Neurol* 2016;263:1633-1640.
93. Turc G, Maïer B, Naggara O, Seners P, Isabel C, Tisserand M, Raynouard I, Edjlali M, Calvet D, Baron JC, Mas JL, Oppenheim C. Clinical Scales Do Not Reliably Identify Acute Ischemic Stroke Patients With Large-Artery Occlusion. *Stroke* 2016;47:1466-1472.
94. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafé A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-1731.
95. Topcuoglu MA, Arsava EM. Stroke Treatment: Current News and Developments *Turk J Neurol* 2016;22:145-147.
96. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarria VV, Demchuk AM, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffé C, Pandian J, Billot L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2313-2323.