



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ SONRASI İNTRAKRANİYAL KANAMA RİSK FAKTÖRLERİ

Eda ASLANBABA BAHADIR

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mine Hayriye SORGUN**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK
TEDAVİ SONRASI İNTRAKRANİYAL KANAMA RİSK
FAKTÖRLERİ**

Eda ASLANBABA BAHADIR

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mine Hayriye SORGUN**

**ANKARA
2021**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ SONRASI İNTRAKRANİYAL KANAMA RİSK FAKTÖRLERİ ” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değêrlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 23.10.2017 tarihinde, 17-1066-17 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Eda ASLANBABA BAHADIR

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Eda Aslanbaba Bahadır
Ödev başlığı: Uzmanlık tezleri
Gönderi Başlığı: AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVEN..
Dosya adı: 23032021_EDA_TEZ_1.docx
Dosya boyutu: 298.09K
Sayfa sayısı: 61
Kelime sayısı: 12,773
Karakter sayısı: 83,946
Gönderim Tarihi: 23-Mar-2021 03:18PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1540227074

AKUT İSKEMİK İNMEDE İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ SONRASI İNTRAKRANİYAL KANAMA RİSK FAKTÖRLERİ

ORIJINALLIK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL VE ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Eda ASLANBABA BAHADIR	Sınav tarihi: 21 / 04 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: Nöroloji	
Tez Danışmanı	: Doç.Dr .Mine Hayriye SORGUN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi Sonrası İntrakraniyal Kanama	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Prof.Dr. Hüseyin Özden ŞENER
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Bülent CENGİZ
Gazi Üniversitesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç.Dr.Mine Hayriye SORGUN
Nöroloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca desteğini hiç esirgemeyen, bilgisi ve deneyimleriyle bana rehberlik eden tez danışmanım Doç.Dr. Mine Hayriye Sorgun'a,

Asistanlık hayatım boyunca eğitimime yaptıkları katkılar ve destekleri nedeniyle Ankara Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı'ndaki tüm öğretim üyelerine ve uzmanlarına, özellikle tez çalışmam konusunda beni yönlendiren ve desteğini her zaman hissettiğim Prof. Dr. Nezih Yücemen'e, birlikte çalışma şansını yakaladığım, asistanlık hayatımı güzelleştiren ve kolaylaştıran asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve personellere,

Daima yanımda olan, destekleyen, sevgilerini esirgemeyen anneme, babama, abime ve Aslı'ya, zorlu ve sıkıntılı zamanlarımda bana manevi destek sağlayan sevgili eşim Dr. Burak Bahadır'a çok teşekkür ederim. Hepsine minnettarım.

Dr. Eda ASLANBABA BAHADIR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay Sayfası	iv
Önsöz ve Teşekkür	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar	viii
Tablolar Dizini	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Akut İskemik İnme	4
4.1.1. Tanım	4
4.1.2. İskemik İnme Sınıflaması	4
4.1.3. İskemik İnme Risk Faktörleri	6
4.1.4. İskemik İnmede Sekonder Koruma	7
4.1.4.1. Antiplatelet Tedavi	7
4.1.4.2. Antikoagülan Tedavi	8
4.1.5. İntravenöz Trombolitik Tedavi	9
4.2. tPA'nın Korkulan Komplikasyonu: İntraserebral Kanama	11
4.2.1. Tanım	11
4.2.2. Patofizyoloji	11
4.2.3. Sınıflama	12
4.2.4. Epidemiyoloji	14
4.2.5. Risk Faktörleri	14
5. GEREÇ ve YÖNTEM	18
5.1. İstatistiksel Analiz	19
6. BULGULAR	20
6.1. İskemik İnme Risk Faktörleri	20
6.2. Başvuru Özellikleri	23
6.3. Sonlanım Özellikleri	29

7. TARTIŞMA	32
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	36
9. KAYNAKLAR	37
10.EKLER	44
EK-1: NIHS Skoru	44
EK-2: MODİFİYE RANKİN SKALASI (mRS)	46



KISALTMALAR

AF	Atriyal fibrilasyon
ASA	Asetilsalisilik asit
AV	Atriyoventriküler
BT	Bilgisayarlı tomografi
CADASIL	Serebral otozomal dominant subkortikal enfarktlarla birlikte arteriyopati ve lökoensefalopati
CCS	Causative Classification System
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
HI	Hemorajik infarkt
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
LA	Sol atrium
LMWH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
MELAS	Mitokondriyal ensefalopati laktik asidoz stroke benzeri epizodlar
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institutes of Neurological Disorders and Stroke
NOAK	Non-vitamin K Antagonisti Oral Antikoagülanlar
OSA	Orta serebral arter
PFO	Patent foramen ovale
PH	Parankimal hematoma
sİSK	Semptomatik intraserebral kanama
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
tPA	Doku plazminojen aktivatörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	İskemik inmede kardiyembolik nedenler	5
Tablo 2.	İskemik inmeye neden olan diğer nedenler	6
Tablo 3.	İskemik inmenin modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri	7
Tablo 4.	CHADS2/CHA2DSVASc Skorlaması	8
Tablo 5.	NINDS ve ECASS çalışmalarında serebral hemorajilerin radyolojik-anatomik tanımlamaları	13
Tablo 6.	Heidelberg'in Posttrombolitik İntraserebral Hemoraji Radyolojik Sınıflaması	13
Tablo 7.	ECASS çalışmalarında serebral hemorajilerin radyolojik-anatomik tanımlamaları	18
Tablo 8.	İntrakraniyal kanama olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve iskemik inme risk faktörleri	21
Tablo 9.	Hemorajik infarkt ve parankimal hematoma gelişen hastaların demografik özellikleri ve iskemik inme risk faktörleri	22
Tablo 10.	NINDS ve ECASS tanımlamalarına göre semptomatik intraserebral kanama olanların demografik özellikleri ve iskemik inme risk faktörleri	23
Tablo 11.	İntrakraniyal kanama olan ve olmayan gruptaki hastaların başvuru özellikleri	25
Tablo 12.	Hemorajik infarkt ve parankimal hematoma gelişen hastaların başvuru özellikleri	26
Tablo 13.	NINDS ve ECASS tanımlamalarına göre semptomatik intraserebral kanama olanların başvuru özellikleri	27
Tablo 14.	İntrakraniyal kanama olan ve olmayan gruptaki hastaların inme öncesi ilaç kullanım özellikleri	28
Tablo 15.	Hemorajik infarkt ve parankimal hematoma gelişen hastaların inme öncesi ilaç kullanım özellikleri	28
Tablo 16.	NINDS ve ECASS tanımlamalarına göre semptomatik intraserebral kanama olanların inme öncesi ilaç kullanım özellikleri	29
Tablo 17.	İntrakraniyal kanama olan ve olmayan gruptaki hastaların prognoz özellikleri	30

Tablo 18. Hemorajik infarkt ve parankimal hematom gelişen hastaların prognoz özellikleri	30
Tablo 19. NINDS ve ECASS tanımlamalarına göre semptomatik intraserebral kanama olanların prognoz özellikleri	31
Tablo 20. İntrakraniyal kanama olan ve olmayanlarda çoklu lojistik regresyon analizi	31



1. ÖZET

Amaç: tPA (Alteplaz) 1996'dan beri akut iskemik tedavisinde kullanılmaktadır. Etkinliği büyük hasta serilerine sahip çalışmalarda kanıtlanmıştır. Akut iskemik inmedeki faydalı etkilerine karşın intraserebral kanama gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Çalışmamızın amacı tPA tedavisi alan hastalarda intraserebral kanamaya neden olabilecek risk faktörlerini belirlemektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2012-2020 yılları arasında Ankara Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'ne akut iskemik inme ile ilk 4.5 saatte başvurup intravenöz tPA tedavisi alan 214 hasta dahil edildi. Bu hastaların demografik özellikleri, inme risk faktörleri, inme öncesi kullandığı ilaçlar, tPA öncesi ve sonrası nörolojik muayeneleri ve kraniyal BT'leri, hastane mortalite oranları ve 3.aydaki mRS skorları retrospektif olarak değerlendirildi. İntraserebral kanama olan hastalar kanama alt tiplerine ve semptomatik olup olmadıklarına göre gruplara ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 214 hastadan 48'inde intrakraniyal kanama saptandı. Bunların 19'u (%8,8) NINDS tanımına göre, 14'ü (%6,5) ECASS tanımına göre semptomatik intraserebral kanama (sİSK) olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik özellikleri, iskemik inme risk faktörleri ve inme öncesi ilaç kullanımları açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı. Hem sİSK olan grupta hem de tüm intraserebral kanama saptanan hastaların olduğu grupta 24.saat NIHSS skorları ve infüzyon sırasında ve sonrasında antihipertansif tedavi ihtiyacı daha yüksek saptandı.

sİSK olan grupta 24.saat sistolik kan basıncı, tüm intrakraniyal kanama olan grupta 24.saat diyastolik kan basıncı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hastaların prognozuna bakıldığında hem sİSK olan hem de tüm intrakraniyal kanama olan grupta hastane mortalite oranları daha yüksek, 3.aydaki iyi sonlanım ve bağımsızlık oranları daha düşük bulundu.

Sonuç: tPA sonrası intraserebral kanama olan hastalarda kan basıncı ve antihipertansif ihtiyacı daha yüksek saptandı. Beklenildiği üzere bu hastalarda 24.saat NIHSS skorları daha yüksekti. Ayrıca kanama saptanan hastaların prognozları daha kötü seyrettiği saptandı.

Anahtar Sözcükler: Akut iskemik inme, intravenöz tPA, alteplaz, trombolitik, semptomatik intraserebral kanama

2. ABSTRACT

Aim: tPA (Alteplase) treatment has been used in acute ischemic stroke treatment since 1996. It's effectiveness has been proved in studies with large patient series. Despite its beneficial effects in acute ischemic stroke, it can cause serious complications such as intracerebral bleeding. The aim of our study is to determine the risk factors that may cause intracerebral hemorrhage in patients receiving tPA treatment.

Materials and methods: 214 patients who applied to Ankara Medical Faculty Ibni Sina Hospital with acute ischemic stroke and received intravenous tPA treatment in the first 4.5 hours between 2012 and 2020 were included in the study. The demographic characteristics of these patients, stroke risk factors, drugs used before stroke, neurological examinations and cranial CTs before and after tPA, hospital mortality rates and mRS scores in the 3rd month were evaluated retrospectively. Patients with intracerebral bleeding were divided into groups according to bleeding subtypes and whether they were symptomatic.

Results: Intracranial bleeding was detected in 48 of 214 patients included in this study. 19 of these (8.8 %) were classified as symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) according to the definition of NINDS and 14 (6.5%) according to the definition of ECASS. No significant difference was found between the patients in terms of demographic characteristics, risk factors for ischemic stroke and drug use before stroke. The 24th hour NIHSS scores and the need for antihypertensive treatment during and after the infusion were found to be higher in both the group with sICH and the group with all patients with intracerebral bleeding. The 24th hour systolic blood pressure was significantly higher in the group with sICH and the 24th hour diastolic blood pressure in the group with all intracranial hemorrhage. Considering the prognosis of the patients, hospital mortality rates were higher, good outcome and independence rates at the 3rd month were found to be lower in both groups with sICH and all intracranial bleeding.

Conclusions: Blood pressure and antihypertensive need were higher in patients with intracerebral hemorrhage after tPA. As expected, these patients had higher 24th hour NIHSS score. In addition, it was found that prognosis of patients with bleeding was worse.

Key Words: Acute ischemic stroke, intravenous tPA, alteplase, thrombolytic, symptomatic intracerebral hemorrhage

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (tPA [alteplaz]), 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından onaylandığından beri akut iskemik tedavisinde kullanılmaktadır. Ülkemizde ilk olarak 2006'da akut iskemik inmeli hastalarda kullanımı için ruhsatlandırılmıştır. ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) ve NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) ve NINDS gibi çalışmalarda geniş hasta serilerinde etkinliği kanıtlanmıştır. İntraserebral kanama gibi ölümcül komplikasyonlara yol açabildiğinden seçili hastalarda kullanılabilir. Hasta seçimine dikkat edilse dahi semptomatik intrakraniyal kanama oranları %6-8 civarındadır (1). Farklı çalışmalarda elde edilen bulgulara göre intravenöz alteplaz sonrası görülen intrakraniyal kanama için bazı risk faktörleri vardır. Bunlar; kraniyal bilgisayarlı tomografide (BT) saptanan hipodansite, dens orta serebral arter (OSA) işareti, yüksek serum glukozu ya da diyabetes mellitus öyküsü, hiperkolesterolemi, statin kullanımı, önceki geçici iskemik atak ya da inme öyküsü, sigara kullanımı, yüksek kan basıncı, inme şiddetinin yüksek olması, ileri yaş, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon varlığı, tPA öncesi hastanın antiagregan ya da antikoagülan kullanıyor olmasıdır (2).

Bu çalışmanın amacı akut iskemik inmeli hastalarda hangi faktörlerin tPA tedavisi sonrası intraserebral kanama riski artırdığını saptamaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Akut İskemik İnme

4.1.1. Tanım

Akut iskemik inme beynin arteriyel dolaşımında ani bir tıkanıklık olduğunda ortaya çıkar ve fokal nörolojik defisitlerle kendini gösterir. 2017 verilerine göre her yıl yaklaşık 795.000 insan yeni ya da rekürren inme geçirmektedir. Bunların büyük çoğunluğunu iskemik inme oluşturmaktadır ve insidansı giderek artmaktadır. Ölüm nedenleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde 5. sıradadır ve engelliliğin önemli nedenlerindendir. Hayatta kalanların yarısında orta-ağır seviyelerde engelliliğe neden olduğu görülmüştür (3-5).

İnmede çoğunlukla; ani tek taraflı kuvvet ya da his kaybı, monooküler ya da hemianopik görme kaybı, çift görme, konuşma bozukluğu, ataksi ve başdönmesi görülebileceği gibi daha nadir olarak; amnezi, dizatri, disfaji, hareket bozuklukları, başağrısı, monopareziler, bilinç bozukluğu gibi semptomlar da bulunabilir (6).

4.1.2. İskemik İnme Sınıflaması

TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ve The Causative Classification System (CCS), iskemik inmenin etyolojik sınıflaması için en sık kullanılan sınıflamalardandır. Sınıflama; klinik bulgular, beyin ve kardiyak görüntülemelere göre yapılır. TOAST sınıflamasında; iskemik inme, büyük arter ateroskleroza, kardiyoembolizm, küçük damar oklüzyonu, nedeni belirlenemeyen inme olarak ayrılır. Nedeni belirlenemeyen inme de alt gruplara (iki ya da daha fazla neden belirlenmiş olması, yetersiz tetkik yapılması veya neden bulunamamış olması) ayrılmaktadır (7). CCS otomatize, internet tabanlı bir sistemdir. Sınıflama; büyük arter ateroskleroza, kardiyo-aortik embolizm, küçük arter oklüzyonu, diğer nedenler ve nedeni belirlenemeyen inmeler olarak yapılır. TOAST sınıflamasına benzer şekilde nedeni belirlenemeyen inmelerin içinde kriptojenik inmeler, yetersiz tetkik edilmiş veya sınıflandırılmayan inmeler bulunmaktadır(8).

Büyük arter ateroskleroza; ateroskleroz nedeniyle ilgili ana beyin arterlerinde ya da kortikal dallarında %50'nin üzerinde darlık ya da oklüzyon olması anlamına gelir (7). İskemik inmelerin %15'inden sorumludur (9).

Kardiyoembolizm; kalpten kaynaklanan emboli nedeniyle arteriyel tıkanıklık olmasıdır (Tablo 1). Atriyal fibrilasyon, mekanik prostetik kapak, sol atriyal trombus yüksek riskli

kardiyak emboli nedenlerindendir. Kardiyoembolizm iskemik inmelerin %20-30'unu oluşturur (10). Nonvalvuler atriyal fibrilasyon inme riskini 5 kat artırmaktadır (11).

Tablo 1. İskemik inmede kardiyoembolik nedenler

Yüksek riskli nedenler	Düşük Riskli Nedenleri
Sol atriyal trombüs	Mitral annüler kalsifikasyon
Sol ventriküler trombüs	Patent foramen ovale
Atriyal fibrilasyon, Paroksizmal atriyal fibrilasyon	Atriyal septal anevrizma
Atriyal flutter	Trombüs içermeyen sol ventriküler anevrizma
Hasta sinus sendromu	Çıkan aorta veya arkus aortada kompleks atherom plaklar
Yeni myokard enfarktüsü	Ventrikül hipertrabekülasyon,
Romatizmal mitral veya aortik kapak hastalığı	Sol atriyal duman
Biyoprostetik veya mekanik kalp kapakları	Atriyal septal anevrizma + PFO
Ejeksiyon fraksiyon %28'den az olduğu kronik myokard enfarktüsleri	Apikal akinezi
Dilate kardiyomyopati	Apikal akinezi dışındaki kalp duvar hareket bozuklukları
Endokardit (enfektif veya non-bakteriyel trombotik)	Hipertrofik kardiyomyopati
Papiller fibroelastoma	Sol ventrikül hipertrofi
Sol atrial miksona	Semptomatik KKY + EF<%30
Sistemik embolizm ve patent foramen ovale birliktelik	Diğer (3. derece AV blok, LA çapının artması vb)

Küçük arter oklüzyonu; küçük çaplı perforan arter, kapiller ve venülleri etkiler. Subkortikal ya da beyin sapı alanlarında 1.5cm'den küçük enfarktlarla karakterizedir. Laküner enfarkt olarak da adlandırılmaktadır. Klasik laküner sendromlarla prezente olur (7, 12).

Diğer nedenler; çeşitli vaskülopatiler, hiperkoagülopati durumları gibi nadir görülen nedenler bu grup içindedir (7) (Tablo 2).

Nedeni belirlenemeyen inme; tüm incelemelere rağmen nedeni bulunamayan ya da yetersiz tetkik edilen inmeler bu gruptadır. Ayrıca inmeye neden olabilecek iki ya da daha fazla neden saptandıysa yine bu grupta değerlendirilir.

Tablo 2. İskemik inmeye neden olan diğer nedenler

Akut arteriyel diseksiyon	Klinik ile ilgili parsiyel tromboze anevrizma
Antifosfolipid antikor sendrom	CADASIL
Arter duvarının primer enfeksiyonu	İlgili arterde vasküler anomali
Segmental vazokonstriksiyon /vazospazm	Akut dissemine intravasküler koagülasyon
Tromboz ve hemostaz ile ilişkili bozukluklar	Fabry hastalığı
Trombotik trombositopenik purpura Hemolitik üremik sendrom	Fibromusküler displazi
Sneddon sendromu	Heparinin indüklediği trombositopeni tip 2
Sinus venoz trombozu	Hiperviskozite sendromlar
Serebral vaskülit	Hipoperfüzyon sendromlar
Menenjit	İlaç kullanımı ilişkili inmeler
Orak hücreli anemi	İyatrojenik nedenler
Moyamoya hastalığı	Migren ilişkili inme
	MELAS

4.1.3. İskemik İnme Risk Faktörleri

İskemik inme risk faktörleri arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, atrial fibrilasyon, dislipidemi, sigara kullanımı, sedanter yaşam tarzı, böbrek hastalığı, uyku apne sendromu, alkol kullanımı, diyet, erkek cinsiyet, genetik yatkınlık ve yaş sayılmaktadır. Bunların bir kısmı değiştirilebilir bir kısmı değiştirilemez risk faktörleridir (Tablo 3). Değiştirilebilen risk faktörlerinin modifiye edilmesiyle inmelerin büyük kısmı önlenabilir (1).

Tablo 3. İskemik inmenin modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri

Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri	Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri
✓ Hipertansiyon ✓ Diyabetes Mellitus ✓ Atrial Fibrilasyon ✓ Dislipidemi ✓ Sigara Kullanımı ✓ Sedanter Yaşam ✓ Böbrek Hastalığı ✓ Uyku Apne Sendromu ✓ Alkol Kullanımı ✓ Diyet	✓ Erkek Cinsiyet ✓ Genetik ✓ Yaş

4.1.4. İskemik İnmede Sekonder Koruma

4.1.4.1. Antiplatelet Tedavi

İskemik inmenin sekonder korumasında antiplatelet tedavi, inme alt tiplerinin çoğu için önemli bir yer tutmaktadır. Antiplatelet tedaviler arasında asetilsalisilik asit iskemik inmede en sık kullanılan ajandır. Trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumunu önleyerek etki eder. Günlük pratikte 325 mg dozda inmenin ilk 48 saatinde başlanarak erken rekürren inmenin önüne geçilmesi amaçlanır. Rekürren inme riskini %13 azalttığı gösterilmiştir. Uzun dönemde gastrointestinal kanama riski nedeniyle düşük dozda asetilsalisilik asit kullanılmaktadır (81-325mg). Klopidoğrel adenozin difosfat reseptörü üzerinden etki ederek trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu engeller. Minor inme ya da TİA hastalarında asetilsalisilik asit ile kombine şekilde 21 gün kullanılması önerilmektedir(13). Uzun dönemli kullanıma bakıldığında; 75mg klopidoğrel kullanımının iskemik inme, miyokard enfarktüsü ve vasküler nedenli ölüm riskini 325mg asetilsalisilik asit kullanımına göre daha fazla azalttığı gösterilmiştir(14). Diğer antiagregan tedavilerden dipridamolün asetilsalisilik asit ile kombine kullanımının sadece asetilsalisilik asit kullanımına göre inme riskini azaltmada daha etkili olduğu saptanmıştır(15). Öte yandan dipridamol+ asetilsalisilik asit kombinasyonunun klopidoğrelle üstünlüğü gösterilememiştir. Hatta dipridamol ve asetilsalisilik asitin birlikte kullanımının klopidoğrelle göre majör kanama riskini artırdığı saptanmıştır (16). Antiagregan tedavide kullanılan diğer bir ajan olan tikagrelor da iskemik inmeli hastalarda denenmiştir. Tikagrelor direkt etkili, oral, P2Y12 reseptör antagonistidir ve çalışmalarda asetilsalisilik asit ile

kombine kullanımının tek başına asetilsalisilik kullanımına göre inme riskini azalttığı gösterilmiştir. Fakat tikagrelor kullanılan grupta kanama riski daha yüksek saptanmıştır

4.1.4.2. Antikoagülan Tedavi

Antikoagülasyon, atriyal fibrilasyonda kullanılan başlıca tedavidir ve kardiyembolik inme rekürrensini azaltmaktadır. Fakat antikoagülan tedavi ile ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan intrakraniyal kanama komplikasyonu görülebilmektedir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce tromboemboli riskini belirlemek için CHADS2 ve CHA2DS2VASc gibi skorlamalar kullanılmaktadır. Bu skorlamalarda 0 düşük riskli, 1 orta riskli, 2 veya daha yüksek puan alan hastalar yüksek riskli kabul edilmektedir. (Tablo 4) (17).

Tablo 4. CHADS2/CHA2DSVASc Skorlaması

CHADS2 Skorlaması	
Risk Faktörü	Puanlama
Konjestif kalp yetmezliği	1
Hipertansiyon	1
Yaş ≥ 75	1
Diyabetes mellitus	1
Stroke/GİA	2
CHA2DS2VASc Skorlaması	
Risk Faktörü	Puanlama
Konjestif kalp yetmezliği	1
Hipertansiyon	1
Yaş ≥ 75	2
Diyabetes mellitus	1
Stroke/GİA	2
Vasküler hastalık (miyokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aort plağı)	1
Yaş ≥ 65 (<75)	1
Kadın cinsiyet	1

Vitamin K antagonistleri (varfarin) uzun zamandır atriyal fibrilasyonda başlıca kullanılan tedaviyi oluşturmuştur. Varfarinin kardiyembolik inmenin sekonder profilaksisinde asetilsalisilik asite göre daha etkili olduğu bilinmektedir. Fakat asetilsalisilik asite oranla majör kanama riskinde de artış görülmektedir(18). Teröpötik penceresinin dar olması, etkilerinin hastadan hastaya fark göstermesi, hastaların uzun dönemli yakın takip edilmesini gerektirmesi gibi durumlar da varfarin kullanımının negatif yönleridir(19). Varfarinin günlük pratikte kullanım zorlukları nedeniyle hedefe spesifik oral antikoagülanların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu “Non-vitamin K Antagonisti Oral Antikoagülanlar (NOAK)” başlıca; direkt trombin inhibitörü dabigatran, faktör Xa inhibitörleri rivaroksaban, edoxaban, betrixaban ve apiksabandır. Nonvalvüler AF tedavisinde kullanılan bu ajanlar varfarine göre daha hızlı etki göstermeye başlar, monitörize edilmeleri gerekmez ve ilaç etkileşimleri daha azdır(20). Sekonder profilakside varfarin ile etkilerinin karşılaştırıldığı 14527 hastalık bir meta-analizde; NOAKların inme riskini varfarine göre anlamlı olarak daha fazla azalttığı ayrıca hemorajik inme dahil majör kanama oranlarını da anlamlı olarak düşürdüğü görülmüştür(21).

4.1.5. İntravenöz Trombolitik Tedavi

Akut iskemik inmeye neden olan arterin ani oklüzyonunu trombolizis ile rekanalize etmek bu hastalarda ana tedavi seçeneğidir. Bu rekanalizasyon farmakolojik ya da mekanik olarak yapılabilir. Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (alteplaz), halen iskemik inmenin hiperakut döneminde verildiğinde klinik sonucu etkilediği kanıtlanmış tek farmakolojik tedavidir(4). 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde FDA tarafından onaylanmıştır(1). tPA plazminojenin plazmaya dönüşümünü katalize eden ve ardından inmeye neden olan kan pıhtısını çözen, peptit bağlı-hidrolytik serin proteazdır(22). Birçok çalışma tarafından akut iskemik inmede engellilik oranının düzelmesinde alteplazın yararı kanıtlanmıştır. Alteplazın yararlı etkilerine rağmen iskemik inme hastaları arasında alteplaz tedavisine uygunluk oranı %6-8 arasındadır. Alteplaz ile ilişkili hemoraji riski göz önüne alındığında çok sayıda klinik, radyolojik, laboratuvar ilişkili dışlama kriteri bulunmaktadır. Tüm iskemik inme hastaları acil servise tedavi zaman penceresinde başvurmuş olsa bile ancak %29’u alteplaz için uygun olmaktadır (1).

tPA İçin Uygunluk Kriterleri:

-Semptom başlangıcından itibaren 4.5 saatten kısa süre geçmiş olması (3-4.5 saat arası olan hastalarda 80 yaş ve altı, geçirilmiş inme ve diyabet öyküsü birlikteliği olmayanlar, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skoru 25 ve altı olanlar, oral antikoagülan kullanmayanlar, orta serebral arter (OSA) alanının 1/3'ünden fazla alan etkilenmemiş olanlar CLASS I kanıt düzeyi iken >80 yaşta kullanımı CLASS IIa, oral antikoagülan kullanan ve INR< 1.7 olanlarda CLASS IIb, geçirilmiş inme ve diyabet öyküsü birlikteliği olanlarda CLASS IIb kanıt düzeyine sahip, NIHSS skoru>25 olanlarda faydası belirsiz CLASS IIb)

- 18 yaş üstü hastalar
- Kan basıncı <185/110 olanlar
- Kan glukozu>50 olanlar

tPA Kesin Kontrendikasyonları:

- İnme başlangıcının bilinmediği hastalar
- BT'de akut intraserebral kanama olanlar
- BT'de geniş hipoattenüe alan olanlar
- Son 3 ayda ciddi kafa travması geçirenler
- Subaraknoid kanama semptom ve bulguları olanlar
- Koagülopati (PLT<100.000/mm³, INR>1.7, aPTT>40s, PT>15s)
- Son 24 saatte tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullananlar
- Glikoprotein 2b/3a inhibitörü kullananlar
- İnfektif endokardit geçirmekte olanlar
- Aort diseksiyonu

tPA Göreceli Kontrendikasyonları:

- İntrakraniyal kanama öyküsü olanlar (*muhtemelen zararlı*)
- Son 3 ayda iskemik inme geçirenler (*Zararlı olabilir*)
- Son 3 ayda intrakraniyal/intraspinal operasyon geçirenler (*muhtemelen zararlı*)
- Son 3 haftada gastrointestinal kanama geçirenler ve gastrointestinal malignitesi olanlar (*21 günden sonra uygulanabilir*)

- Trombin inhibitörleri ya da faktör 10a inhibitörü kullananlar (*hasta son 48 saatte tedavi almadıysa ya da aPTT, INR, trombosit sayısı, trombin zamanı, ecarin pıhtılaşma zamanı ya da direkt faktör Xa aktivitesi ölçümü normal ise verilebilir*)
- İntraaksiyel intrakranial neoplazm (*muhtemelen zararlı*) (23).

Tenekteplaz, tPA'nın genetik olarak değiştirilmiş formudur. tPA'dan farklı olarak fibrine daha yüksek afiniteyle bağlanır, plazma yarı ömrü daha uzundur ve tek bolus iv uygulama yeterli olmaktadır (24). TEMPO 1 çalışmasında tenekteplaz intrakraniyal damar oklüzyonu olan minor inme hastalarında kullanılmış ve güvenli olduğu gösterilmiştir (25). Alteplaz ile karşılaştırıldıkları bir meta-analizde ise ikisi arasında semptomatik intrakraniyal kanama ve 90 günlük iyi fonksiyonel sonlanım açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir Miyokard enfarktüsünde kullanımı için FDA onayı olmakla birlikte akut iskemik inmede kullanımı için çalışmalar devam etmektedir (26).

4.2. tPA'nın Korkulan Komplikasyonu: İntraserebral Kanama

4.2.1. Tanım

Serebral kanama; iskemik inmede kullanılan intravenöz ya da intraarteriyel trombolitik tedavisinin en korkulan komplikasyonudur (27). Tüm tromboliz sonrası intraserebral kanamalar klinik açıdan aynı öneme sahip değildir. İntraserebral kanama benign peteşiyal kanamalardan ciddi kitle etkisine sahip büyük hematomlara kadar geniş bir spektrumdur (28). Semptomatik hemoraji kavramı farklı çalışmalarda farklı şekillerde tanımlanmıştır. tPA'nın ruhsatlandırılmasını da sağlamış olan NINDS çalışması semptomatik kanamayı, ilk 36 saat içinde beyin BT'sinde yeni saptanmış hemoraji ile birlikte klinik durumda kötüleşme olarak tanımlarken (29); diğer önemli çalışmalardan ECASS II ve ECASS III'te NIHSS skorunda 4 ya da daha fazla artış ya da ölüm ile ilişkili intrakraniyal aşık kanama olması olarak tanımlanmıştır. ECASS II çalışmasında ECASS III'ten farklı olarak kanamayla klinik kötüleşme ya da ölümle nedensel ilişki kurulması şartı koyulmamıştır (30, 31).

4.2.2. Patofizyoloji

Temel olarak, inme sonrası hemorajik transformasyon, kan beyin bariyerinin geçirgenliği arttığında meydana gelir. İskemi başlangıcından birkaç saniye ila birkaç dakika sonra ATP azalır ve daha sonra $Na^+ / K^+ ATPaz$ aktivitesinde kayba neden olur(22). Kapiller geçirgenliğin artışıyla plazma içeriğinin beyin dokusuna geçişi görülür, trombin

aktivasyonu ile enflamatuar reaksiyon, mediatörlerin aktivasyonu (tümör nekroz faktör alfa, bradikinin, platelet aktive edici faktör) gerçekleşir. Bunlar da endotel geçirgenliğinin artmasına katkı sağlar (28). Kan beyin bariyerinin daha fazla yırtılması, hücre dışı matriks, endotel hücreleri, astrositler, nöronlar ve perisitlerden oluşan tüm nörovasküler birime zarar verir (22).

Ayrıca oksidatif hasara bağlı vasküler lezyonlar hemorajik riski artırır. Kan beyin bariyerinin hasarından kısmen sorumlu olan metalloproteinazlar da hemorajik transformasyonda rol oynar (28).

Endojen tPA gibi alteplaz da aktif olmayan endojen plazminojeni, özellikle fibrin varlığında plazmaya dönüştürerek pıhtı erimesini sağlar. Plazmin sırasıyla fibrini, fibrin bölünmüş ürünlerine ayırır. Alteplazın dolaşımdaki kısa yarı ömrüne rağmen koagülasyon sistemi üzerindeki etkisi çok daha uzun süre devam eder. Alteplazın fibrinolitik aktivitesi bir tüketim koagülopatisi ile ilişkili olup, fibrinojen seviyelerinde azalmaya, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanlarında uzamaya neden olur. Bu anormallikler alteplaz infüzyonunun tamamlanmasından sonra >24 saat sürebilir.

Semptomatik intrakraniyal kanama riski ile alakalı alteplaz ilişkili koagülopatinin derecesi, fibrinojen değişimiyle en tutarlı bulunmuştur. İnfüzyon başlangıcından 6 saat sonra fibrinojen seviyelerinde 200mg/dl ve üzeri azalma semptomatik intrakraniyal kanama riski artışıyla ilişkilidir.

Fibrin parçalanma ürünlerinde erken bir artış da parankimal hematoma riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Semptomatik intrakraniyal kanama tanısı sırasında hipofibrinojemi (<150 mg/dl) hematoma genişlemesi ile ilgilidir (32).

4.2.3. Sınıflama

Trombolitik tedaviden sonra semptomatik intrakraniyal kanamanın sınıflandırılması tipik olarak 2 ana faktöre dayanır: kanamanın radyografik görünümü ve ilgili nörolojik bozulmanın varlığı. Posttrombolitik intrakraniyal kanamanın radyografik sınıflandırması geleneksel olarak, enfarktüs alanına peteşiyal kanamayı temsil eden hemorajik enfarktüs ile kitlesel etkisi olan veya keskin olmayan kanamalı bir bölgeyi temsil eden parankimal hematoma ayırt eder (32). NINDS ve ECASS çalışmalarında trombolitik intrakraniyal kanamalar için farklı radyolojik-anatomik sınıflandırmalar kullanılmıştır (Tablo 5) (27).

Bu radyolojik sınıflandırmaların sınırlaması, enfarktüs alanından uzak olan bölgedeki parankimal hematomlar arasında açık bir ayrım olmaması ve subaraknoid, subdural veya

intraventriküler kanamayı kategorize etmek için net kriterler bulunmamasıdır. Bu sorunları ele almak için, genişletilmiş bir radyografik sınıflandırma sistemi olan Heidelberg Bleeding Classification yakın zamanda önerilmiştir (Tablo 6) (32).

Tablo 5. NINDS ve ECASS çalışmalarında serebral hemorajilerin radyolojik-anatomik tanımlamaları

NINDS TANIMLAMASI	ECASS (1 ve 2) TANIMLAMASI
HI: punktat ya da çeşitli hiperdansite, sınırları belirsiz vasküler bölge içinde	HI: kitle etkisi olmayan peteşiyel enfarktüs HI1: küçük peteşiler HI2: konfluent peteşiler
PH: keskin sınırlı, tipik homojen, hiperdens lezyon, ödem ya da kitle etkisi ile birlikte/birlikte değil	PH: kitle etkisi olan hemoraji (koagulum) PH1: enfarkt alanının %30'undan az, hafif yer kaplayıcı kitle etkisi PH2: enfarkt alanının %30'undan fazla, belirgin yer kaplayıcı kitle etkisi

HI; Hemorajik infarkt, PH; Parankimal hematoma

Tablo 6. Heidelberg'in Posttrombolitik İntraserebral Hemoraji Radyolojik Sınıflaması

HEIDELBERG SINIFLAMASI
1a: HI1, dağınık küçük peteşiler, kitle etkisi yok
1b: HI2, konfluent peteşiler, kitle etkisi yok
1c: PH1, enfarktüs alanının %30'undan azını kaplayan hematoma, belirgin kitle etkisi yok
2: Enfarktüs alanının %30 ve daha fazlasını kaplayan hematoma, belirgin kitle etkisi ile birlikte
3a: Enfarktüs alanından uzakta parankimal hematoma
3b: İntraventriküler hemoraji
3c: Subaraknoid hemoraji
3d: Subdural hemoraji

HI; Hemorajik infarkt, PH; Parankimal hematoma

HI, iskemik beyin enfarktının doğal seyri ile ilişkili, iyi huylu ve muhtemelen hemostazla bağlantılı olmayan kanamalardır. Özel bir önlem gerekli değildir. Semptomatik olan veya olmayan PH, ciddi bir patolojidir (özellikle PH2) ve hemostazla bağlantılıdır; koagülasyonun izlenmesini de içeren bir önlem gereklidir (27).

4.2.4. Epidemiyoloji

Alteplazdan sonra semptomatik intraserebral kanamanın, %10'luk bir bolus ile 1 saat boyunca uygulanan standart 0.9 mg / kg dozunda görülme sıklığı %2 ila %7 arasında değişmektedir (32). Çalışmalarda, semptomatik intrakraniyal kanama için farklı tanımlamalar kullanıldığından kanama insidansları arasında kaydadeğer farklar görülmektedir (33).

NINDS tPA İnme Çalışması iki bölüme ayrılmıştır. İlk bölümde semptomatik inme oranı %6 iken ikinci bölümde %7 oranında saptanmıştır (29). Büyük bir intravenöz tPA-tPA gözlemsel çalışması olan İnme İzleme Çalışmasında (SITS-MOST) Güvenli Uygulama da göreceli olarak düşük bir asemptomatik kanama oranı (%9.6) gösterdi ancak hastaların %7.3'ünde semptomatik kanama vardı. ECASS-II çalışmasında PH2 tipi kanama alteplaz grubunda 10 kat fazla saptanmakla birlikte tüm semptomatik kanamalara bakıldığında plasebo grubuna göre 2.5 kat daha fazla saptandı. tPA'nın 3-4.5 saatleri arasında uygulandığındaki etkinlik ve güvenilirliğini inceleyen ECASS-III çalışmasında ise semptomatik intrakraniyal hemoraji alteplaz kolunda %2.4, plasebo kolunda %0.2 saptanmıştır. Alteplaz kolunda semptomatik intrakraniyal kanama anlamlı derecede daha fazla olmasına rağmen mortalite benzer bulunmuştur (22, 30, 31).

4.2.5. Risk Faktörleri

Alteplaz tedavisi sonrası semptomatik intrakraniyal hemoraji gelişme riskiyle ilişkili farklı klinik, laboratuvar ve radyolojik faktörler bildirilmiştir. Elli beş çalışmanın sistematik gözden geçirmesi ve metaanalizi sonucu ileri yaş, stroke şiddetinde artış, yüksek kan glukozu, hipertansiyon, renal bozulma, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, atrial fibrilasyon, antiplatelet kullanımı, beyin görüntülemesinde görünür akut enfarktüs olması artmış risk ile ilişkilendirilmiştir(2). Ayrıca az sayıda hastaya dayanan bir metaanalizde statin kullanımı da semptomatik intrakraniyal hemoraji ile ilişkili bulunmuştur. Mutlak risk artışı göreceli olarak düşük olmasına rağmen tedavi öncesi manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) mikrohemorajiler olması da alteplaz sonrası semptomatik intrakraniyal hemoraji riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir (32).

Yaş: ECASS-I çalışmasında ileri yaş tPA sonrası parankimal hematoma açısından riskli bulunmuştur. Bu risk artışının nedeninin serebral amiloid anjiyopati olabileceği düşünülmektedir(34). Benzer şekilde ECASS-II çalışmasında da tPA'ya bağlı parankimal hematoma ile ileri yaş arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (35).

Stroke şiddetinde artış: Birçok çalışma başlangıçtaki klinik stroke şiddetinin trombolitik sonrası kanama için önemli olduğunu göstermiştir. NINDS çalışmasında NIHSS skoru 20'nin üstünde olanlarda 5 ve altında olanlara göre semptomatik intrakraniyal hemoraji riskinin 11 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (28). ECASS çalışmasına göre ise başlangıçtaki stroke kliniğinin şiddeti HI tipteki kanama ile ilişkili fakat PH tipteki kanamalar için risk faktörü olarak saptanmamıştır (35).

Hiperglisemi: Birkaç çalışma tedavi öncesi gliseminin trombolitik sonrası intraserebral kanama riskine etkisini göstermiştir. Hayvan deneylerinde hipergliseminin kan beyin bariyerini hasara uğratmakla birlikte mikrovasküler lezyonları provoke ettiği ve bu durumun serebral enfarktüs bölgesinde hemorajik transformasyona neden olduğu kanıtlanmıştır(28). Randomize kontrollü çalışmalarda kan şekerini düşürmenin ölüm ya da engellilik üzerine etkisi görülmemekle birlikte intrakraniyal kanama riskini azaltacağı düşünülmektedir(2). SHINE çalışmasında kan şekerini yoğun bir şekilde düşürmenin standart tedaviye göre daha iyi sonlanımda etkisi olmadığı görülmüştür. Akut iskemik inme hastalarında kan şekerinin 80-179 mg/dl arasında tutulması önerilmektedir (36).

Kan basıncı: Serebral ve miyokard enfarktüsünü içeren trombolizis çalışmalarında ilk 24 saat içindeki hipertansiyonun semptomatik intrakraniyal hemoraji için bağımsız prediktif faktör olduğu vurgulanmıştır (28). Intravenöz tPA uygulanacak hastaların kan basıncının 185/110 mmHg'nın altında tutulması önerilmektedir (Sınıf I-Kanıt düzeyi B) (23). ENCHANTED çalışmasında kılavuzlarda önerilenden daha yoğun bir şekilde kan basıncı düşürülen hastalarda fonksiyonel iyileşme açısından fark görülmemekle birlikte toplam intrakraniyal hemoraji oranında anlamlı azalma saptanmıştır. Fakat majör intrakraniyal kanama oranlarında anlamlı bir düşüş görülmemiştir (37). SITS-MOST çalışmasında diyastolik kan basıncından ziyade yüksek sistolik kan basıncının semptomatik intraserebral kanama (sİSK) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

Kardiyak hastalıklar: Whiteley ve ark. 55 çalışmalık meta-analizlerinde iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği ile tPA sonrası kanama arasında ılımlı bir ilişki saptamıştır (2). SITS-MOST çalışmasında atrial fibrilasyonlu hastalarda daha yüksek oranda sİSK olduğu görülmüştür (38).

Renal bozulma; Literatürde kronik böbrek hastalığı ile tPA sonrası sİSK arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. On dört çalışmalık bir metaanalizde renal disfonksiyonun trombolizis sonrası kötü sonlanım ve intraserebral kanama riskini artırmadığı gösterilmiştir (39). İki yüz yirmi dört hastalık bir kohort çalışmasında ise hafif renal bozukluğa (GFR 30-59) sahip hastalarda bile IV tPA sonrası semptomatik intraserebral kanama riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu kanamaların daha çok spontan, yer kaplayan hematoma oluşturma eğiliminde olduğu görülmüştür. Fakat aynı çalışmada renal bozukluk artmış asemptomatik kanama riski ile ilişkili bulunmamıştır (40). Çin’de yapılan geniş bir çalışmada eGFR düzeyi ile sİSK arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Fakat düşük eGFR’ye sahip hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır (41).

Lipit profili ve statin kullanımı; statinlerin iskemik inme profilaksisinde önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Fakat lipit profili ve öncesinde statin kullanımının intravenöz trombolitik sonrası semptomatik intraserebral kanama için etkisi net değildir. Bu konuda elde edilen bilgiler çelişkilidir; bazı çalışmalarda statin kullanımı ya da kolesterol düzeylerinin sİSK ile ilişkisi olmadığını gösterilmiştir (42, 43). Amerikada yapılan bir çalışmada ise sadece yüksek HDL ve düşük trigliserid düzeylerinin semptomatik intraserebral kanama için risk faktörü olduğunu, LDL düzeyi ve statin kullanımının risk faktörü olmadığını göstermiştir (44). Daha küçük çaplı iki çalışmada ise statin kullanımı ve düşük LDL düzeylerinin sİSK için risk faktörü olduğu saptanmıştır (45, 46).

Antiplatelet kullanımı; inme öncesi antiplatelet terapi alan hastalara intravenöz trombolitik verildiğinde risk-fayda profilinin tam olarak nasıl olduğu üzerinde bir fikir birliği yoktur. Prestroke antiplatelet terapi ve posttrombolitik sonuçların arasındaki ilişkiyi inceleyen önceki çalışmalar çoğunlukla küçük ve sonuçları oldukça tutarsızdır. SITS-MOST çalışmasında trombolitik öncesinde asetilsalisilik asit kullanan hastalarda daha fazla intraserebral kanama görüldüğü saptanmıştır (38). Ayrıca yakın dönemde yapılan on dokuz çalışmanın metaanalizinde uzun dönem antiplatelet tedavi alan akut iskemik inme geçiren hastaların sistemik trombolizisten sonra daha yüksek semptomatik intraserebral kanama riskine sahip olduğu görülmüştür (47). Buna karşıt olarak, Xian ve arkadaşları antiplatelet kullanan hastaların daha yüksek semptomatik intraserebral kanama riski olmasına rağmen hastane mortalitesinde artış olmadığı hatta daha iyi fonksiyonel sonuçları olduğunu göstermiştir (48).

Beyin BT bulguları; Başlangıç beyin BT’deki erken iskemik değişikliklerin önemi halen tartışmalıdır. ECASS 1 ve ECASS 2 çalışmaları gösterdi ki trombolitik tedavisinden önce OSA alanının 1/3’ünden fazla alanı kaplayan erken iskemik değişiklikler hemorajik

transformasyon riskini artırmaktadır ve kötü klinik sonuçla ilişkilidir (31, 49). Benzer şekilde MAST-E çalışmasında erken iskemik değişikliklerin hemorajik transformasyon ve semptomatik intrakraniyal kanama için prediktif olduğu görülmüştür (50).

Fakat bazı tromboliz çalışmalarında erken iskemik değişikliklerin stroke şiddetiyle korele olduğu, yan etkiler açısından ise bağımsız olarak ilişkili olmadığı söylenmektedir. Ayrıca erken iskemik değişikliklerin saptanmasının sensitivitesi düşüktür, BT'nin kalitesine ve okuyanın deneyimine dayanır (28).

Hiperdens orta serebral arter işareti de erken iskemik inme bulgularındandır. Derex ve arkadaşları, bu işaretin sİSK ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (51). Fakat randomize kontrollü çalışmalar sonucunda hiperdens orta serebral arter işareti ile tPA sonrası klinik sonlanım arasında ilişki saptanmadığından bu hastalarda tPA kullanılması önerilmektedir (23).

Lökoaraiozis; beyaz cevher değişiklikleri ile karakterize olan lökoaraiozisin tPA sonrası intrakraniyal kanama riskini artırdığına Palumbo ve arkadaşları tarafından işaret edilmiştir (52). Daha yakın dönemde yapılmış olan 11 çalışmalık bir meta-analizde de lökoaraiozisin tPA sonrası semptomatik intraserebral kanama ve daha kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Bununla birlikte NINDS çalışmasının sonuçlarına göre kraniyal BT'de lökoaraiozis saptanması ilk 3 saatte başvuran hastalarda trombolitik tedavi kararı için kritik öneme sahip değildir (54).

Semptomatik intrakraniyal hemoraji ile ilişkili birçok faktör birbiriyle de yakından ilişkilidir. Her bir faktör için sİSK riskindeki artış farklılık göstermektedir. Hastalarda semptomatik intrakraniyal hemoraji riskini daha iyi tahmin etmek için birden fazla faktörü değerlendiren puanlama sistemleri oluşturulmuştur. Bu puanlamalar yüksek sİSK riskini tahmin edebilse de bu hastalar halen alteplaz tedavisinden fayda görebileceğinden, trombolitik öncesi hasta seçiminde kullanılmamaktadır (32).

Bu skorlamalardan biri olan The Total Health Risks in Vascular Events (THRIVE) skoru stroke prezentasyonundaki klinik değişkenlere dayanan kullanımı kolay, iskemik inme için sonucu tahmin etmek için kullanılır. Bu klinik değişkenler; NIHSS skoru, yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve atrial fibrilasyon varlığıdır. THRIVE skorunun NINDS ve VISTA çalışmalarında intravenöz tPA alan hastalarda ilk 48 saatteki hemoraji riskini tahmin ettiği gösterilmiştir (55). THRIVE skoru diğer tahmin skorlarıyla karşılaştırıldığında daha üstün olduğu görülmüştür (56).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2012-2020 yılları arasında Ankara Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'ne akut iskemik inme ile ilk 4.5 saatte başvurup intravenöz tPA tedavisi alan 214 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, özgeçmiş, laboratuvar ve radyolojik bulguları, nörolojik ve fizik muayene özellikleri retrospektif olarak tarandı. Dahil edilme kriterleri için tPA uygunluk kriterleri kullanıldı. Hastaneye başvuru sırasında ve tPA tedavisi verildikten 24 saat sonraki nörolojik muayeneleri NIHSS skoruna göre kaydedildi. Başvuru kanbasıncı, kan glukozu, rutin biyokimya, hemogram, hemostaz değerleri tarandı. Hastaların yatışları sırasında bakılmış olan HbA1c ve lipid profilleri kaydedildi. Hem başvuru sırasında hem de 24.saatteki kraniyal BT'leri incelendi. Kanama saptanmış olanlar ECASS çalışmalarındaki kanama sınıflamasına uygun şekilde gruplara ayrıldı. Bu sınıflamaya göre; kitle etkisi olmayan peteşiyel kanamalar hemorajik transformasyon olarak tanımlandı. Bunlar da küçük ve konfluent olmalarına göre 1 ve 2'ye ayrıldı. Kitle etkisi olan hemorajiler ise parankimal hematoma olarak sınıflandırıldı. Enfarkt alanının %30'undan az olan kanamalar PH1, %30'undan fazla olanlar PH2 olarak sınıflandırıldı.

Tablo 7. ECASS çalışmalarında serebral hemorajilerin radyolojik-anatomik tanımlamaları

HI: kitle etkisi olmayan peteşiyel infarktüs	PH: kitle etkisi olan hemoraji (koagulum)
HI1: küçük peteşiler HI2:konfluent peteşiler	PH1: enfarkt alanının %30'undan az, hafif yer kaplayıcı kitle etkisi PH2: enfarkt alanının %30'undan fazla, belirgin yer kaplayıcı kitle etkisi

HI: Hemorajik İnfarkt, PH: Parankimal Hematom

Semptomatik intrakraniyal kanama açısından hem NINDS hem de ECASS çalışmalarındaki tanımlamalar ayrı ayrı belirtildi. NINDS tanımına göre ilk 36 saat içinde beyin BT'sinde yeni saptanmış hemoraji ile birlikte klinik durumda kötüleşme, ECASS tanımına göre ise NIHSS skorunda 4 ya da daha fazla artış ya da ölüm ile ilişkili intrakraniyal aşikar kanama olması semptomatik intrakraniyal kanama tanımı olarak kullanıldı. İnme etyolojisinin belirlenmesi için yapılmış olan elektrokardiyografi, transtorasik/transözefageal ekokardiyografi, beyin-boyun BT anjiyografi ya da MR anjiyografi, ritim holter gibi rutin yapılan tetkikler incelendi ve hastaların iskemik inme alt tipleri CCS sistemi (Causative Classification System for Ischemic Stroke) kullanılarak tanımlandı (8). Prognoz açısından

hastane yatışında mortalite oranları ve 3.ay modifiye Rankin Skalası (mRS) değerlendirildi. Hiç nörolojik defisiti olmayan ya da minimal defisitli olan (mRS 0 ve 1) hastalar iyi sonlanıma sahip olarak değerlendirildi. mRS 2 ve altında olanlar ise fonksiyonel bağımsız grubuna alındı. Semptomatik kanama saptananlar ve saptanmayanlar risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

5.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SD), dağılımı normal olmayan değişkenler için medyan (min–maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği tek yönlü varyans analiziyle, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. Bağımlı değişkeni etkileyen risk faktörleri ise lojistik Regresyon Analizi ile yapılmıştır. $P<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmamızda toplamda 214 intravenöz trombolitik tedavi uygulanmış olan hasta retrospektif olarak tarandı. Trombolitik sonrası intrakraniyal kanama 48 hastada (%22,5; ortalama yaşı 74 ± 12 ; kadın $n=21$, %44, erkek $n=27$, %56) saptanmış olup bunların 4'ü HI1 (%1,8, ortalama yaş 75 ± 8 , kadın $n=2$, %50, erkek $n=2$, %50), 7'si HI2 (%3,2, ortalama yaş 77 ± 12 , kadın $n=2$, %28,6, erkek $n=5$, %71,4), 12'si PH1 (%5,6, ortalama yaş 71 ± 12 , kadın $n=6$, %50, erkek $n=6$, %50) ve 19'u PH2 (%8,8, ortalama yaş 73 ± 12 , kadın $n=10$, %52,6, erkek $n=9$, %47,4) tipteydi. Bunların dışında 3 hastada enfarkt alanı dışında parankimal hematom (%1,4), 1 hastada subaraknoid kanama (%0,4), 2 hastada ise enfarkt alanı dışında hematomla birlikte ventriküle açılmış subaraknoid kanama (%0,9) saptandı. Semptomatik intraserebral kanama sayısına bakıldığında; NINDS tanımlamasına göre 19 (%8,8, ortalama yaş $71,5 \pm 15$, kadın $n=9$, %47,4, erkek $n=10$, %52,6) hastada, ECASS tanımlamasına göre 14 (%6,5, ortalama yaş $73,1 \pm 15$, kadın $n=10$, %42,9, erkek $n=8$, %57,1) hastada sİSK olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8, 9, 10)

6.1. İskemik İnme Risk Faktörleri

İskemik inme risk faktörleri açısından bakıldığında intrakraniyal kanama olan grupta; hipertansiyon, diyabetes mellitus, atriyal fibrilasyon, geçirilmiş inme/geçici iskemik atak (GİA), koroner arter hastalığı, dislipidemi, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, malignite öyküsü ve sigara kullanımında, intrakraniyal kanama gelişen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 8). Hemorajik transformasyon ve parankimal hematom gelişenler ayrı olarak incelendiğinde yine bu risk faktörleri açısından anlamlı fark görülmedi (Tablo 9). Semptomatik intraserebral kanama geçirenlerle (hem NINDS hem de ECASS tanımına göre) intraserebral kanama geçirmeyenler arasında iskemik inme risk faktörleri açısından fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 8. İntrakraniyal kanama olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve iskemik inme risk faktörleri

	İntrakraniyal Kanama Olanlar <i>n</i> =48 (%22,5)	İntrakraniyal Kanama Olmayanlar <i>n</i> =166 (%77,5)	<i>P</i>
Yaş yıl, ort±ss	74 ±12	70±14	0,552
Cinsiyet			
Kadın, <i>n</i> (%)	21 (44)	73 (44)	0,978
Erkek, <i>n</i> (%)	27 (56)	93 (56)	
Risk Faktörleri			
Hipertansiyon, <i>n</i>(%)	38 (79)	116 (70)	0,207
Diabetes Mellitus, <i>n</i>(%)	15 (31)	54 (32)	0,867
Atrial Fibrilasyon, <i>n</i>(%)	10 (21)	27 (16)	0,461
Geçirilmiş inme/TİA, <i>n</i>(%)	7 (15)	42 (25)	0,120
KAH, <i>n</i>(%)	19 (40)	53 (32)	0,323
Dislipidemi, <i>n</i>(%)	11 (23)	32 (19)	0,579
KKY, <i>n</i>(%)	4 (8)	8 (5)	0,351
Böbrek Yetmezliği, <i>n</i>(%)	3 (6)	12 (7)	0,815
Sigara Kullanımı, <i>n</i>(%)	8 (17)	31 (19)	0,751
Malignite Öyküsü, <i>n</i>(%)	1 (2)	10 (6)	0,462

GİA: Geçici İskemik Atak, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, NIHSS: National Institutes of Health Scale Score, ort: ortalama, ss: standart sapma

Tablo 9. Hemorajik infarkt ve parankimal hematom gelişen hastaların demografik özellikleri ve iskemik inme risk faktörleri

	Kanama Olmayanlar n=166 (%77,5)	Hemorajik İnfarkt		p	Parankimal Hematom		P
		HI1 n=4 (%1,8)	HI2 n=7 (%3,2)		PH1 n=12 (%5,6)	PH2 n=19 (%8,8)	
Yaş, yıl, ort±ss	70± 14	75± 8	77± 12	0,151	71± 12	73± 12	0,544
Cinsiyet							
Kadın n(%)	73 (44)	2(50)	2(28.6)	0,759	6(50)	10(52.6)	0,351
Erkek n(%)	93 (56)	2(50)	5(71.4)		6(50)	9 (47.4)	
Risk Faktörleri							
Hipertansiyon, n(%)	116 (70)	3 (75)	5 (71)	1,000	9 (75)	15 (78)	0,465
Diyabetes Mellitus, n(%)	54 (32)	0 (0)	2 (28)	0,509	3 (25)	8 (42)	0,676
Atrial Fibrilasyon, n(%)	27 (16)	1 (25)	1 (14)	1,000	3 (25)	4 (21)	0,400
Geçirilmiş inme/GİA, n(%)	42 (25)	1 (25)	1 (14)	1,000	2 (16)	1 (5)	0,066
KAH, n(%)	53 (32)	1 (25)	3 (42)	1,000	6 (50)	6 (31)	0,519
Dislipidemi,n(%)	32 (19)	2 (50)	2 (28)	0,237	3 (25)	2 (10)	0,551
KKY, n(%)	8 (5)	0 (0)	2 (28)	0,120	0 (0)	2 (10)	0,687
Böbrek Yetmezliği, n(%)	12 (7)	1 (25)	0 (0)	0,559	0 (0)	1 (5)	0,702
Sigara Kullanımı, n(%)	31 (19)	1 (25)	1 (14)	1,000	3 (25)	2 (10)	0,744
Malignite Öyküsü, n(%)	10 (6)	0 (0)	0 (0)	1,000	1 (8)	0 (0)	1,000

GİA: Geçici İskemik Atak, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, NIHSS: National Institutes of Health Scale Score, ort: ortalama, ss: standart sapma

Tablo 10. NINDS ve ECASS tanımlamalarına göre semptomatik intraserebral kanama olanların demografik özellikleri ve iskemik inme risk faktörleri

	Kanama Olmayanlar <i>n</i> =166 (%77,5)	Semptomatik Kanama <i>NINDS tanımı</i> <i>n</i> =19 (%8,8)	<i>p</i>	Semptomatik Kanama <i>ECASS tanımı</i> <i>n</i> =14 (%6,5)	<i>p</i>
Yaş yıl, ort±ss	70± 14	71,5± 15	0,735	73,1± 15	0,409
Cinsiyet					
Kadın, <i>n</i> (%)	73 (44)	9 (47,4)	0,737	6 (42,9)	0,946
Erkek, <i>n</i> (%)	93 (56)	10 (52,6)		8 (57,1)	
Risk Faktörleri					
Hipertansiyon, <i>n</i>(%)	116 (70)	16 (84)	0,217	12 (85)	0,359
Diyabetes Mellitus, <i>n</i>(%)	54 (32)	3 (15)	0,129	2 (14)	0,235
Atrial Fibrilasyon, <i>n</i>(%)	27 (16)	2 (10)	0,540	1 (7)	0,473
Geçirilmiş inme/GİA, <i>n</i>(%)	42 (25)	1 (5)	0,082	1 (7)	0,199
KAH, <i>n</i>(%)	53 (32)	9 (47)	0,179	8 (57)	0,052
Dislipidemi, <i>n</i>(%)	32 (19)	2 (10)	0,277	2 (14)	0,741
KKY, <i>n</i>(%)	8 (5)	2 (10)	0,287	2 (14)	0,179
Böbrek Yetmezliği, <i>n</i>(%)	12 (7)	0 (0)	0,372	0 (0)	0,605
Sigara Kullanımı, <i>n</i>(%)	31 (19)	3 (15)	1,000	3 (21)	0,723
Malignite Öyküsü, <i>n</i>(%)	10 (6)	1(5)	1,000	0 (0)	1,000

GİA: Geçici İskemik Atak, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, NIHSS: National Institutes of Health Scale Score, ort: ortalama, ss: standart sapma

6.2. Başvuru Özellikleri

Hastaların acil servise başvuruları sırasında çekilen kraniyal BT'leri hipodansite ve dens orta serebral arter işareti varlığı açısından değerlendirildi. Kanama olmayan grupta 6 hastada (%4) hipodansite, 21 hastada (%13) dens orta serebral arter işareti saptanırken; kanama olan grupta 1 hastada (%2) hipodansite, 9 hastada (%19) dens orta serebral arter işareti saptandı. Alt gruplar incelendiğinde HI1 grubunda konu edilen BBT bulguları görülmezken, HI2 grubunda 1 hastada (%3,3) dens orta serebral arter işareti görüldü. Parankimal hematom olan hastalara bakıldığında PH1 grubunda 1 hastada (%14,3) hipodansite, 5 hastada (%16,7) dens orta serebral arter işareti saptandı. PH2 grubunda BT hipodansitesi görülmezken, 3 hastada (%10) dens orta serebral arter işareti saptandı. Bu gruplar arasında parankimal hematom

olanlarda kanama olmayanlara göre dens orta serebral arter işareti istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0.049$). Semptomatik kanama olan hastalara bakıldığında NINDS tanımına göre kategorize edilen grupta 1 hastada (%7) hipodansite, 4 hastada (%21) dens orta serebral arter işareti görüldü. ECASS tanımına göre kategorize edilen grupta ise 1 hastada (%5) hipodansite, 2 hastada (%14) dens orta serebral arter işareti saptandı. İstatistiksel olarak her iki grupta kanama olmayan grup arasında fark görülmedi (Tablo 11, 12, 13).

Başvuru NIHSS skorları kanama olan grupta (ortanca=14) kanama olmayan gruba göre (ortanca=11) daha yüksekti. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. tPA verildikten 24 saat sonra bakılan NIHSS skorları yine kanama olan grupta kanama olmayan gruba göre yine daha yüksek saptandı (sırasıyla ortanca=13 ve 6). Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.046$, Tablo 11). Hemorajik transformasyon ve parankimal hematoma alt gruplarına bakıldığında; her iki grupta başvuru ve 24.saat NIHSS skorları kanama olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$, Tablo 12). Semptomatik kanama olan grupta başvuru NIHSS skorları açısından anlamlı fark saptanmazken 24.saat NIHSS skorları intrakraniyal kanama olmayan gruba göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 13).

Hastaların akut iskemik inme semptomlarının başlangıç zamanı ile hastanede tPA uygulanma saati arasında geçen süre; intrakraniyal kanama olan grupta ortalama $167,9 \pm 61$ dakika, intrakraniyal kanama olmayan grupta ortalama $151,3 \pm 57$ dakikaydı. Kanama alt gruplarına ve semptomatik kanama olan gruplara bakıldığında semptom-iğne arası geçen süre açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11, 12, 13).

Acil serviste ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları karşılaştırıldığında; toplam kanama olan grupta ortalama sistolik kan basıncı $156,7 \pm 25$ mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı 85 ± 17 mmHg idi. Kanama olmayan hastalarda ortalama sistolik basıncı 144 ± 25 mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı 80 ± 15 mmHg olarak ölçüldü (Tablo 11). Hem sistolik hem de diyastolik kan basınçları hemorajik transformasyon olan grupta kanama olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.016$, $p=0.042$) (Tablo 12). Hastaların tPA infüzyonu ve sonrasında 24 saat boyunca kan basınçları takibe devam edildi. Bu sürede antihipertansif gereksinimi olan hastalar oranı intrakraniyal kanama olan grupta %50 ($n=24$), kanama olmayan grupta %15'ti ($n=25$) ($p<0.001$, Tablo 11). Hemorajik transformasyon olan grupta hastaların %64'ü ($n=7$), parankimal hematoma grubunda hastaların %45'inin ($n=14$) ilk 24 saatte antihipertansif ihtiyacı olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$)(Tablo 12). Aynı şekilde hem NINDS hem ECASS tanımlamasına göre semptomatik

intraserebral kanama olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda antihipertansif ihtiyacı olmuştur. Hastaların 24.saat kan basınçları karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı semptomatik intraserebral kanama olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 13). Tüm intrakraniyal kanama olan hasta grubunda kanama olmayan gruba göre diyastolik kan basıncında hafif yükseklik saptanmasına rağmen istatistiksel açıdan bakıldığında bu fark anlamlı bulundu ($p=0.041$). Alt gruplarda parankimal hematoma saptanan hastaların 24.saat sistolik kan basıncı değerleri kanama olmayan gruba göre daha yüksekti ($p=0.002$).

Hastaların tPA tedavisi öncesi acil serviste bakılan rutin laboratuvar tetkikleri ve kliniğimizde bakılan HbA1c, lipid profili sonuçları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11. İntrakraniyal kanama olan ve olmayan gruptaki hastaların başvuru özellikleri

	İntrakraniyal Kanama Olanlar <i>n=48 (%22,4)</i>	İntrakraniyal Kanama Olmayanlar <i>n=166 (%77,6)</i>	P
Başvuru Özellikleri			
BT'de Hipodansite, (%)	1 (2)	6 (4)	1,000
Dens OSA İşareti, (%)	9 (19)	21 (13)	0,287
NIHSS, median	14 (4-23)	11 (1-28)	0,298
24.Saat NIHSS, median	13 (2-39)	6 (0-23)	0,046
S-İ Zamanı, dk, ortalama±ss	167,9± 61	151,3 ± 57	0,475
SKB, mmHg, ortalama±ss	156,7± 25	144±25	0,759
DKB, mmHg, ortalama±ss	85± 17	80± 15	0,150
24.saat SKB, mmHg, ortalama±ss	154,8± 24	135,7± 23	0,875
24. saat DKB, mmHg, ortalama±ss	77,5± 18	75,6± 14	0,041
VKŞ, mg/dL	151± 70	145± 73	0,848
aPTT, sn, ortalama±ss	27,2± 8	27,6± 7	0,542
PT, sn, ortalama±ss	12,2± 1,3	12,2± 1,5	0,723
INR, ortalama±ss	1,05± 0,1	1,07± 0,1	0,811
Hb, g/dl, ortalama±ss	13±1,7	13,8± 10,8	0,478
Htc, %, ortalama±ss	39,5±5,6	39,8±5,1	0,764
PLT, $\times 10^9/L$, ortalama±ss	215,9±64,5	240,5±83	0,138
BUN, mg/dl, ortalama±ss	22,1±13,2	24,8±15,1	0,352
Kreatinin, mg/dl, ortalama±ss	1,1±1	1,1±0,5	0,206
HbA1c, %, ortalama±ss	6,2±1,2	6,7±1,8	0,205
LDL, mg/dL, ortalama±ss	108±37,9	112±40,4	0,591
İnfüzyon sırasında ve sonrasında antihipertansif kullanımı	24 (50)	25 (15)	<0.001

Tablo 12. Hemorajik infarkt ve parankimal hematom gelişen hastaların başvuru özellikleri

	İntrakraniyal Kanama Olmayanlar n=166 (%77,6)	Hemorajik İnfarkt		P	Parankimal Hematom		P
		HI1 n=4 (%1,8)	HI2 n=7 (%3,2)		PH1 n=12 (%5,6)	PH2 n=19 (%8,8)	
Başvuru Özellikleri							
BT’de Hipodansite, %	6 (4)	0 (0)	0 (0)	1,000	1 (14,3)	0 (0)	1,000
Dens OSA İşareti, %	21 (13)	0 (0)	1 (3,3)	1,000	5 (16,7)	3 (10)	0,049
NIHSS, median	11 (1-28)	16 (8-20)	14 (8-20)	0,017	14 (8-23)	13 (4-20)	0,005
24.Saat NIHSS, median	6 (0-23)	14 (8-20)	9 (6-19)	0,004	12 (2-23)	13 (2-31)	<0.001
S-İ Zamanı, dk ,ort±ss	151±57,5	200±31,6	151,7±61,2	0,289	134,5±63,5	185±58,9	0,274
SKB,mmHg, ort±ss	144±25	176,5±30,8	159,7±28,3	0,016	149,6±29,5	153,1±18	0,070
DKB,mmHg,ort±ss	80±14,7	95,7±15,6	88,2±16,9	0,042	77,5±13,6	84,1±15,4	0,635
24.saat SKB, mmHg, ort±ss	135,7±23,5	141,5±2,1	139±45,5	0,825	156,3±16,5	158,2±27,2	0,002
24. saat DKB,mmHg, ort±ss	75,6±14,1	75±7	72,6±14,1	0,641	77,3±18,8	82,3±19,6	0,415
VKŞ, mg/dL	145±72,8	101±21,8	159±72	0,943	144±60	162±77	0,221
aPTT, sn, ort±ss	27,6±6,9	27,5±4,1	23,8±2,8	0,209	26,4±4,3	28,9±11,3	0,659
PT, sn, ort±ss	12,2±1,5	12,7±1,2	12±1,3	0,812	11,9±0,6	12,1±1,6	0,500
INR, ort±ss	1,07±0,1	1,08±0,09	1,03±0,99	0,824	1,05±0,07	1,03±0,22	0,799
Hb, g/dl, ort±ss	13,8±10,8	12,4±1,7	13,5±1,5	0,946	13,4±1,5	12,8±1,8	0,738
Htc, %, ort±ss	39,5±5,6	37,6±5,6	41,3±4,2	0,963	40,8±4,4	39,6±5,1	0,493
PLT,x10^9/L,ort±ss	240,5±83	249,7±95,5	180,1±85,8	0,207	226,8±50	219,7±57,8	0,327
BUN,mg/dl, ort±ss	24,8±15	31,5±22,6	17,5±3,8	0,391	19,5±9,3	20,4±8,1	0,091
Kreatinin,mg/dl,ort±ss	1,1±0,5	2,5±3,4	0,8±0,2	0,244	0,91±0,35	0,97±0,36	0,057
HbA1c,%, ort±ss	6,7±1,8	5,8±1,7	5,6±0,2	0,191	5,8±0,9	7,2±1,4	0,894
LDL, mg/dL,ort±ss	112±40,4	84±32	110±21	0,475	112±26	121±49	0,719
İnfüzyon sırası ve sonrasında antihipertansif kullanımı, n(%)	25 (17)	2 (67)	5 (83)	0,001	4 (40)	10 (59)	<0.001

Tablo 13. NINDS ve ECASS tanımlamalarına göre semptomatik intraserebral kanama olanların başvuru özellikleri

	İntrakraniyal Kanama Olmayanlar <i>n=166 (%77,6)</i>	Semptomatik Kanama Olanlar <i>NINDS tanımı</i> <i>n=19 (%8,8)</i>	P	Semptomatik Kanama Olanlar <i>ECASS tanımı</i> <i>n=14 (%6,5)</i>	P
Başvuru Özellikleri					
BT'de Hipodansite, (%)	6 (4)	1 (7)	0,492	1 (5)	0,389
Dens OSA İşareti, (%)	21 (13)	4 (21)	0,488	2 (14)	1,000
NIHSS, median	11 (1-28)	13 (4-19)	0,208	12 (4-18)	0,704
24.Saat NIHSS, median	6 (0-23)	14 (7-15)	<0,001	16 (5-39)	<0,001
S-İ Zamanı, dk , ort±ss	151±57,5	168,5±59	0,288	168±54	0,360
SKB,mmHg, ort±ss	144±25	154,3±18,2	0,129	156,6±18,9	0,097
DKB,mmHg,ort±ss	80±14,7	87,5±18,6	0,180	89,5±20,8	0,146
24.saat SKB, mmHg, ort±ss	135,7±23,5	158±25,1	0,009	157,9±26,3	0,029
24. saat DKB, mmHg, ort±ss	75,6±14,1	85,1±17,3	0,058	87,1±19,1	0,057
VKŞ, mg/dL	145±72,8	125±24	0,222	151±55	0,277
aPTT, sn, ort±ss	27,6±6,9	28,5±11	0,856	30,3±12,3	0,468
PT, sn, ort±ss	12,2±1,5	11,6±1,2	0,051	11,8±1,3	0,268
INR, ort±ss	1,07±0,1	1±0,2	0,227	1,01±0,2	0,682
Hb, g/dl, ort±ss	13,8±10,8	13,2±1,5	0,676	13,1±1,5	0,913
Htc, %, ort±ss	39,5±5,6	40,5±4,4	0,408	40±4,4	0,808
PLT,x10⁹/L, ort±ss	240,5±83	213±47	0,235	216,8±52,8	0,427
BUN,mg/dl, ort±ss	24,8±15	20,5±9,4	0,222	21,2±8,4	0,509
Kreatinin,mg/dl, ort±ss	1,1±0,5	0,9±0,3	0,230	0,9±0,3	0,547
HbA1c,%, ort±ss	6,7±1,8	6,1±1,6	0,673	5,7±0,4	0,473
LDL, mg/dL,ort±ss	112±40,4	98,8±37	0,224	93,1±36,3	0,155
İnfüzyon sırasında ve sonrasında antihipertansif kullanımı	25 (17)	12 (63)	<0,001	7 (50)	0,008

BT: Bilgisayarlı Tomografi, OSA: Orta Serebral Arter, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, S-İ: Semptom-İğne, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, VKŞ: Venöz Kan Şekeri, aPTT: aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı) PT: Protrombin Zamanı, INR: International Normalized Ratio, Hb: Hemogloblin, Htc: Hematokrit, PLT: Trombosit, BUN: Blood Urea Nitrogen, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, HbA1c: Glikolize Hemogloblin

Hastaların inme öncesi antiagregan, antikoagulan, statin ve antidepresan ilaç kullanımları gruplar arasında karşılaştırıldı. İntrakraniyal kanama olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 14, 15, 16).

Tablo 14. İntrakraniyal kanama olan ve olmayan gruptaki hastaların inme öncesi ilaç kullanım özellikleri

	İntrakraniyal Kanama Olanlar <i>n</i> =48 (%22,4)	İntrakraniyal Kanama Olmayanlar <i>n</i> =166 (%77,6)	<i>p</i>
İnme Öncesi İlaç Kullanımı			
ASA, <i>n</i>(%)	16 (33)	60 (36)	0,720
Klopidogrel, <i>n</i>(%)	4 (8)	20 (12)	0,140
ASA+Klopidogrel,<i>n</i>(%)	0 (0)	9 (5)	0,099
Varfarin,<i>n</i>(%)	3 (6)	8 (5)	0,713
YOAK, <i>n</i>(%)	1 (2)	3 (2)	1,000
DMAH, <i>n</i>(%)	0 (0)	8 (5)	0,204
Statin, <i>n</i>(%)	6 (13)	20 (12)	0,933
Antidepresan, <i>n</i>(%)	5 (10)	6 (4)	0,060

ASA: Asetilsalisilik asit, YOAK: Yeni Oral Antikoagulan, DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Tablo 15. Hemorajik infarkt ve parankimal hematoma gelişen hastaların inme öncesi ilaç kullanım özellikleri

	İntrakraniyal Kanama Olmayanlar <i>n</i> =166 (%77,6)	Hemorajik İnfarkt		<i>P</i>	Parankimal Hematom		<i>P</i>
		HT1 <i>n</i> =4 (%1,8)	HT2 <i>n</i> =7 (%3,2)		PH1 <i>n</i> =12 (%5,6)	PH2 <i>n</i> =19 (%8,8)	
İnme Öncesi İlaç Kullanımı							
ASA, <i>n</i> (%)	60 (36)	2 (2,6)	0 (0)	0,335	5 (6,6)	5 (6,6)	0,682
Klopidogrel, <i>n</i> (%)	20 (12)	1 (4,2)	1 (4,2)	0,622	1 (4,2)	1 (4,2)	1,000
ASA+Klopidogrel, <i>n</i> (%)	9 (5)	0 (0)	0 (0)	1,000	0 (0)	0 (0)	0,363
Varfarin, <i>n</i> (%)	8 (5)	0 (0)	0 (0)	1,000	1 (9,1)	2 (18,2)	0,202
YOAK, <i>n</i> (%)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	1,000	1 (25)	0 (0)	0,468
DMAH, <i>n</i> (%)	8 (5)	0 (0)	0 (0)	1,000	0 (0)	0 (0)	0,606
Statin, <i>n</i> (%)	20 (12)	1 (3,8)	1 (3,8)	0,627	0 (0)	2 (7,7)	0,385
Antidepresan, <i>n</i> (%)	6 (4)	1 (9,1)	1 (9,1)	0,103	1 (9,1)	1 (9,1)	0,663

Tablo 16. NINDS ve ECASS tanımlamalarına göre semptomatik intraserebral kanama olanların inme öncesi ilaç kullanım özellikleri

	İntrakraniyal Kanama Olmayanlar <i>n=166 (%77,6)</i>	Semptomatik Kanama <i>NINDS tanımı</i> <i>n=19 (%8,8)</i>	p	Semptomatik Kanama <i>ECASS tanımı</i> <i>n=14 (%6,5)</i>	p
İnme Öncesi İlaç Kullanımı					
ASA, n(%)	60 (36)	8 (53,3)	0,740	6 (40)	0,744
Klopidogrel, n(%)	20 (12)	0 (0)	0,230	0 (0)	0,283
ASA+Klopidogrel, n(%)	9 (5)	0 (0)	1,000	0 (0)	1,000
Varfarin, n(%)	8 (5)	1 (33,3)	1,000	1 (33,3)	1,000
YOAK, n(%)	3 (2)	0 (0)	1,000	0 (0)	1,000
DMAH, n(%)	8 (5)	0 (0)	1,000	0 (0)	1,000
Statin, n(%)	20 (12)	2 (33,3)	0,660	2 (33,3)	1,000
Antidepresan, n(%)	6 (4)	1 (20)	0,340	1 (20)	0,633

ASA: Asetilsalisilik asit, YOAK: Yeni Oral Antikoagülan, DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

6.3. Sonlanım Özellikleri

Trombolitik tedavi uygulanan hastaların hastanede yatışları sırasında mortalite oranları ve taburculuk sonrası 3.aydaki mRS değerlendirildi. Mortalite oranı tüm hastalarda %21 (n=46) iken intrakraniyal kanama geçiren hastalarda %46 (n=22), intrakraniyal kanama olmayanlarda %14 (n=24) oranında görüldü ($p<0.001$) (Tablo 17). Hemorajik infarkt grubu ile kanama olmayan hasta grubu karşılaştırıldığında mortalite oranı kanama grubunda daha fazla olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p=0.250$). Parankimal hematom geçiren hastalarda özellikle PH2 grubunda mortalite oranı yüksek (%23,9) saptandı ($p=0.009$, Tablo 18). NINDS tanımına göre semptomatik intraserebral kanama geçiren hastalarda mortalite oranı %77,8 (n=14), ECASS tanımına göre semptomatik intraserebral kanama saptanan hastalarda mortalite oranı %77,2 (n=13) olduğu görüldü. İntrakraniyal kanama geçirmeyen hastalarla karşılaştırıldığında her iki tanımlama için mortalite oranları istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 19).

Tablo17. İntrakraniyal kanama olan ve olmayan gruptaki hastaların prognoz özellikleri

	İntrakraniyal Kanama Olanlar <i>n=48 (%22,4)</i>	İntrakraniyal Kanama Olmayanlar <i>n=166 (%77,6)</i>	<i>p</i>
Prognoz			
Mortalite, n(%)	22 (46)	24 (14)	<0,001
İyi sonlanım (<i>mRS 0-1</i>), n(%)	2 (4)	27 (16)	0,002
Fonksiyonel Bağımsızlık (<i>mRS ≤ 2</i>), n(%)	3 (6)	31 (19)	0,002

mRS: Modifiye Rankin Skalası

Hastaların 3.aydaki fonksiyonel durumları mRS ile değerlendirildi. Hastaların 117'si takibimizden çıktığı için mRS değerlendirilemedi. Kalan 97 hastanın nörolojik muayeneleri ve fonksiyonel durumlarına göre skorları hesaplandı. İntrakraniyal kanama olmayan hastaların daha iyi klinik sonlanıma sahip oldukları görüldü ($p=0.02$). Aynı şekilde üçüncü ayın sonunda daha fazla hasta fonksiyonel olarak bağımsızdı ($p=0.02$) (Tablo 17). Kanama alt tiplerine bakıldığında anlamlı bir fark görülmezken, her iki tanıma göre de semptomatik intraserebral kanaması olan hiçbir hastada iyi sonlanım ve fonksiyonel bağımsızlık görülmedi (Tablo 18 ve 19).

Tablo 18. Hemorajik infarkt ve parankimal hematoma gelişen hastaların prognoz özellikleri

	İntrakraniyal Kanama Olmayanlar <i>n=166 (%77,6)</i>	Hemorajik İnfarkt		<i>P</i>	Parankimal Hematom		<i>P</i>
		HI1	HI2		PH1	PH2	
		<i>n=4 (%1,8)</i>	<i>n=7 (%3,2)</i>		<i>n=12 (%5,6)</i>	<i>n=19 (%8,8)</i>	
Prognoz							
Mortalite, <i>n</i> (%)	24 (14)	1 (2,2)	3 (6,5)	0,250	1 (2,2)	11 (23,9)	0,009
İyi sonlanım <i>(mRS 0-1)</i> , <i>n</i> (%)	27 (16)	0 (0)	0 (0)	0,099	1 (8)	1(5)	0,057
Fonksiyonel Bağımsızlık <i>(mRS ≤ 2)</i> , <i>n</i> (%)	31 (19)	0 (0)	0 (0)	0,091	2(17)	1(5)	0,071

mRS: Modifiye Rankin Skalası

Tablo 19. NINDS ve ECASS tanımlamalarına göre semptomatik intraserebral kanama olanların prognoz özellikleri

	İntrakraniyal Kanama Olmayanlar <i>n=166 (%77,6)</i>	Semptomatik Kanama Olanlar <i>NINDS tanımı</i> <i>n=19 (%8,8)</i>	<i>P</i>	Semptomatik Kanama Olanlar <i>ECASS tanımı</i> <i>n=14 (%6,5)</i>	<i>P</i>
Prognoz					
Mortalite, n(%)	24 (14)	14 (77,8)	0,001	13 (77,2)	<0.001
İyi sonlanım (mRS 0-1), n(%)	27 (16)	0 (0)	0,012	0 (0)	0,037
Fonksiyonel Bağımsızlık (mRS ≤ 2), n(%)	31 (19)	0 (0)	0,003	0 (0)	0,018

mRS: Modifiye Rankin Skalası

İntrakraniyal kanama olan ve olmayan gruplarda yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde 24.saat sistolik kan basıncı (beta:0.369 [0,2-0,11], p=0.06), infüzyon sırası ve sonrasında antihipertansif kullanımlarında (beta: 0,593 [0,249-0,974], p=0.001) anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. İntrakraniyal kanama olan ve olmayanlarda çoklu lojistik regresyon analizi

	Beta	95%, CI	P
24.saat SKB, mmHg, ort	0,369	0,2-0,11	0,006
İnfüzyon sırasında ve sonrasında antihipertansif kullanımı	0,593	0,249-0,974	0,001

SKB: Sistolik kan basıncı, ort: ortalama

7. TARTIŞMA

Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (tPA) NINDS çalışması sonrasında 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2006 yılında ise Türkiye'de ilaç onayı alıp akut iskemik inme tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (29, 57). Halen akut iskemik inme tedavisinde tek medikal seçenektir. Hastaların prognozu olumlu etkileri olmakla birlikte intrakraniyal kanama riski korkulan bir komplikasyon olmuştur. Kanama riskini artırabilecek risk faktörlerini belirlemek uzun zamandır araştırma konusu edilmiştir (1).

Bu çalışmada 2012-2020 yılları arasında Ankara Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesine akut iskemik inme kliniği ile başvurup intravenöz tPA alan 214 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş özellikleri, hastaneye başvuruları sırasındaki nörolojik defisitleri, kan basınçları, tPA aldıktan sonraki nörolojik defisitleri ve prognozları kaydedilip, tPA sonrası intraserebral kanama olan ve olmayan hastalar arasında fark olup olmadığı araştırılmış ve risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda intravenöz tPA verilen hastalarda tüm intrakraniyal kanama oranı %22.5 iken semptomatik intrakraniyal kanama oranı NINDS tanımına göre %8.8, ECASS tanımına göre %6.5 saptanmıştır. Literatürde asemptomatik ve semptomatik intraserebral kanama oranları açısından çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke) grubunun tPA inme çalışması hem asemptomatik (%4.5) hem de semptomatik (%6.4) intraserebral kanama açısından düşük oranlar göstermiştir (29). ECASS araştırmacılarının intravenöz tPA'nın inmeden 3-4.5 saat sonra etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında tüm intrakraniyal kanama oranı %27 iken NINDS tanımına göre semptomatik kanama oranı %7.9, ECASS II tanımına göre kanama oranı %5.3 bulunmuştur (30). Türkiye'de yapılmış olan çalışmalara baktığımızda Topçuoğlu ve arkadaşlarının meta-analizinde semptomatik intraserebral kanama oranı %5.6'dır (58). Semptomatik intrakraniyal kanamalar için literatürdeki farklı oranların farklı tanımlamalar kullanılmasından ileri gelebileceği düşünülmüştür.

Hastaların yaş, cinsiyet, iskemik inme risk faktörleri, inme öncesi ilaç kullanımı ve laboratuvar parametreleri gibi özelliklerinin intrakraniyal kanama riski ile ilişkilerine baktığımızda literatürde ECASS I çalışmasında yaşın parankimal hematoma için prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (34). ECASS II çalışmasında da ileri yaşın özellikle de aspirin kullanımı varsa parankimal hematoma riskini artırdığı bulunmuştur. Ayrıca son 24 saat içinde yüksek molekül ağırlıklı heparin kullanımının da yine parankimal hematoma riskini artırdığı gösterilmiştir (35). Bununla birlikte ECASS da dahil olmak üzere 7 büyük çalışmanın alındığı

2020 yılında yapılan bir meta-analizde, alteplaz verilen 80 yaş üstü hastaların daha iyi klinik sonlanıma sahip olduğu görülmüştür (59). Whiteley ve arkadaşlarının yaptığı, 55 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde; ileri yaş, yüksek inme şiddeti, yüksek kan glukozu, antiplatelet kullanımı, statin kullanımı, lökoaraiozis varlığı ve diyabetes mellitus, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliğinin artmış intrakraniyal kanama riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Xian ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel çalışmada semptomatik intraserebral kanama trombolitik öncesi antiplatelet tedavi almakta olan hastalarda almayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %5 ve %3.7) ve buna rağmen hastane mortalitesinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Hatta antiplatelet kullanan hastaların taburculuk sonrası daha iyi klinik sonlanıma sahip oldukları saptanmıştır(48). Wang ve arkadaşlarının 403 hastalık çalışmasında; sigara kullanımı, uzamış aPTT, düşük fibrinojen seviyesi, düşük trombosit sayısı hemorajik transformasyon riski ile ilişkili bulunmuştur (60). Tsivgoulis ve arkadaşlarının yakın dönemde yayınladığı 54206 hastalık çalışmasında yüksek kan glukozunun tPA alan hastalarda semptomatik intraserebral kanama riskini artırmadığı fakat daha kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (61). Ehrlich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise geçirilmiş iskemik inme ile birlikte diyabetes mellitus öyküsü olan, inme başlangıcından 3-4.5 saat sonra tPA uygulanan hastalarda, intraserebral kanama ya da mortalite oranında anlamlı bir artış görülmemiştir (62). Merkle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada son 3 ayda iskemik inme geçiren ve iv tPA uygulanan hastalarda semptomatik intrakraniyal kanama oranında anlamlı artış görülmemiş fakat mortalitede artış ve taburculukta daha kötü klinik sonlanımla ilişkilendirilmiştir (63). Çin’de Lin ve arkadaşlarının yaptığı 197 hastalık bir çalışmada ise geçirilmiş inme ve atriyal fibrilasyon semptomatik intraserebral kanama için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (64). 2018 yılında yayınlanan son kılavuzda son 3 ayda iskemik inme geçirmiş olan hastalara iv tPA verilmesi önerilmemektedir (23). Bizim çalışmamızda intrakraniyal kanama olan ve olmayan hastalar arasında; yaş, cinsiyet, iskemik inme risk faktörleri ve inme öncesi ilaç kullanımının tPA sonrası intrakraniyal kanama komplikasyonu gelişmesi açısından fark saptanmamıştır.

Başvuru sırasında inme şiddeti NIHSS skoru ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hem hemorajik transformasyon hem de parankimal hematoma grubunda başvuru sırasında NIHSS skorları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İnme şiddeti ve intrakraniyal kanama arasındaki ilişki daha önce ECASS I çalışmasında gösterilmiştir. İnme şiddeti ile hemorajik transformasyon arasında korelasyon bulunmuştur (34). Tanne ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, 1205 hastalık çalışmada diyabetes mellitus, yüksek kan glukozu ve düşük trombosit sayılarının yanında artmış inme şiddetinin de intrakraniyal kanama riski ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (65). Çalışmamızda ayrıca beklenildiği üzere 24.saat NIHSS skorları intrakraniyal kanama olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır.

Yine hastaların hastaneye başvuruları sırasında bakılan diğer bir parametre olan kan basıncı her iki grupta yüksek saptanmakla birlikte yalnızca hemorajik transformasyon grubunda anlamlı fark saptanmıştır. SITS-MOST çalışmasına bakıldığında sistolik kan basıncının artmış semptomatik intraserebral kanama riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Çalışmamızda ayrıca intravenöz tPA aldıktan sonraki 24 saatlik süreçte antihipertansif kullanılması gereken hasta oranı intrakraniyal kanama saptanan tüm gruplarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde Butcher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi sonrası 24 saatlik zamanda ortalama sistolik kan basıncının intrakraniyal kanama için prediktif olduğu söylenmektedir (66). Waltimo ve arkadaşlarının 1868 hastalık çalışmasında trombolitik tedavi öncesi ve sonrasında belirli aralıklarla kan basıncı değerleri intrakraniyal kanama olan ve olmayan grupta karşılaştırılmış ve sonuçta kanama olan hastaların daha yüksek kan basıncına sahip olduğu gösterilmiştir (67). Bu durum tPA uygulanması sırasında ve sonrasında kan basıncı kontrolünün kanama riski açısından önemini göstermektedir. tPA inme kılavuzunda trombolitik tedavi verildikten sonraki 24 saat içinde kan basıncının 180/105 mmHg'nın altında tutulması önerilmektedir (23). ENCANTED çalışmasında kan basıncını kılavuzda önerilenden daha yoğun düşürmenin intrakraniyal kanamayı azalttığı fakat klinik sonlanımı düzeltmediği gösterilmiştir (37).

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi kraniyal BT'leri incelendiğinde dens orta serebral arter işaretinin parankimal hematoma grubunda daha fazla saptandığı görülmüştür. Bununla birlikte semptomatik intrakraniyal kanama açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Derex ve arkadaşlarının 48 anterior sistem enfarkti olan hastada yaptığı çalışmada ortalama 24 saatlik sistolik kan basıncı ve dens orta serebral arter işaretinin intrakraniyal kanama açısından risk faktörü olduğu görülmüştür (51). NINDS tPA çalışmasında hiperdens orta serebral arter işareti ile klinik sonlanım arasında ilişki gösterilmemiştir. Dens orta serebral arter işaretinin trombolitik tedavi öncesi hasta seçiminde kullanılması önerilmemektedir (23). Çalışmamızda kraniyal BT'de inme öncesi hipodansite saptanan ve saptanmayan hastalar arasında kanama riski açısından fark saptanmamıştır. Literatüre baktığımızda iki önemli trombolitik çalışmasında (ECASS I ve II) bu açıdan farklı sonuçlar elde edilmiştir. ECASS I'de kraniyal BT'de görülen erken iskemik değişiklikler hemorajik transformasyonla ilişkiliyken parankimal hematoma ile ilişkisi saptanmamıştır (34). Öte yandan ECASS II çalışmasında beyin parankiminde görülen hipoatenüasyon parankimal hematoma için risk faktörüdür (35). Tanne ve arkadaşlarının çalışmasında özellikle orta serebral arter alanının

üçte birinden fazla alanı kaplayan erken iskemik değişiklikler kanama açısından riskli bulunmuştur (65). Bununla birlikte, çok merkezli bir takip çalışması olan IST-3'ün sonuçlarına bakıldığında BT'de saptanan doku hipoattenuasyonu ya da hiperattenuasyon arterin tPA alan grupta sonlanıma etkisi olmadığı gösterilmiştir (68). tPA kılavuzunda beyin BT'de geniş ve belirgin hipodansite olan hastalarda alteplaz kullanılması önerilmemektedir (23).

Hastane mortalite oranlarına bakıldığında çalışmamızda özellikle semptomatik intraserebral kanama olan grupta anlamı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Her iki tanım için de semptomatik kanama olan grupta hastaların %77'si hastanede yatışları sırasında exitus olmuştur. Bununla birlikte semptomatik intrakraniyal kanama olan grupta hiçbir hastanın 3.ayda iyi sonlanım ve fonksiyonel bağımsızlığa sahip olmadığı görülmüştür. ECASS II çalışmasında kötü sonlanım (mRS 5-6) tPA sonrası semptomatik intraserebral kanama olan grupta %72.2 oranında görülürken plasebo grubunda semptomatik intraserebral kanama olan hastaların %38.5'unda saptanmıştır (35). SITS-MOST çalışmasında tüm hastalarda 3.aydaki mortalite oranı %15.5 iken 3.aydaki bağımsızlık oranı (mRS 0-2) %50 saptanmıştır (38). Emberson ve arkadaşlarının yaptığı 6756 hastalık bir meta-analizde intrakraniyal kanama nedeniyle erken dönemde daha yüksek oranda mortalite görülse de 3-6 aylık fonksiyonel bağımsızlık oranlarında da artış olduğu saptanmıştır (69). IST-3 çalışmasında tPA verilen grupta birinci hafta içinde intrakraniyal kanama veya enfarktın büyümesi nedeniyle ölüm daha sıkken, birinci haftayı atlatan hastaların uzun dönemdeki prognozları daha iyi olmaktadır (70). Bizim çalışmamızda hem mortalite oranları hem de 3.aydaki mRS skorları daha yüksekti. Bununla birlikte 117 hastanın takipten çıkmış olması sonuçları etkilemiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle tek merkezde yapılması ve hasta sayısının az olması çalışmamızın zayıf yönlerindendir. Hasta sayısı az olduğundan özellikle hemorajik infarkt ve parankimal hematoma alt tiplerinin istatistiksel incelemesi yetersiz kalmaktadır. İkinci olarak çalışmanın retrospektif dizayn edilmesi ve hastaların bu süreçte takibimizden çıkması, buna bağlı olarak özellikle prognoza yönelik verilerinin eksik olması da çalışmamızı kısıtlamaktadır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda tPA tedavisi sonrası intrakraniyal kanama geçiren hastaların demografik özellikleri, inme risk faktörleri ve inme öncesi ilaç kullanımları açısından kanama geçirmeyen gruba göre anlamlı bir fark saptanmadı.

Semptomatik olsun ya da olmasın tüm intrakraniyal kanama saptanan hastaların olduğu grupta 24.saatteki NIHSS skorları ve 24.saatteki diyastolik kan basınçları kanama olmayan gruba daha yüksekti. Ayrıca bu gruptaki hastaların tPA tedavisi sırasında ve sonrasındaki 24 saatlik süreçte antihipertansif ihtiyaçları kanama olmayan gruba göre daha yüksek saptandı. Bu fark çoklu regresyon analizinde de gösterilmiştir. Bu bilgi daha önceki çalışmalarda verilmemiştir.

Hem NINDS hem de ECASS tanımına göre semptomatik kanama geçirdiği belirlenen hastaların 24.saatteki NIHSS skorları ve 24.saatteki sistolik kan basınçlarının kanama olmayan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. Semptomatik kanama geçiren hastaların da tPA tedavisi sırasında ve sonrasındaki 24 saatlik süreçte antihipertansif ihtiyaçları kanama olmayan gruba göre daha yüksek saptandı.

Hem semptomatik intrakraniyal kanama olan hem de tüm intrakraniyal kanama geçiren hasta grubunda mortalitenin kanama olmayan gruba göre daha yüksek, iyi sonlanım ve bağımsızlığın daha düşük olduğu görüldü.

İntravenöz tPA sırasında ve aldıktan sonraki 24 saatlik süreçte antihipertansif kullanılması gereken hasta oranının intrakraniyal kanama saptanan tüm gruplarda anlamlı derecede yüksek saptanması, tPA süresince ve ilk 24 saatte kan basıncı regülasyonunun dikkatli bir şekilde yapılması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca bu hastalarda kraniyal BT'nin daha erken çekilmesi intrakraniyal kanama komplikasyonunun daha erken saptanmasını sağlayabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. 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(2):581-641.
2. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904-9.
3. Furie K. Epidemiology and Primary Prevention of Stroke. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(2):260-7.
4. Khandelwal P, Yavagal DR, Sacco RL. Acute Ischemic Stroke Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2631-44.
5. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
6. Hankey GJ, Blacker DJ. Is it a stroke? *Bmj*. 2015;350:h56.
7. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
8. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979-84.
9. Cole JW. Large Artery Atherosclerotic Occlusive Disease. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):133-57.
10. O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic Stroke. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):111-32.
11. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28(10):973-7.

12. Rost NS, Etherton M. Cerebral Small Vessel Disease. *Continuum (Minneapolis)*. 2020;26(2):332-52.
13. Kim AS. Medical Management for Secondary Stroke Prevention. *Continuum (Minneapolis)*. 2020;26(2):435-56.
14. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.
15. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1-2):1-13.
16. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-51.
17. Best JG, Bell R, Haque M, Chandratheva A, Werring DJ. Atrial fibrillation and stroke: a practical guide. *Pract Neurol*. 2019;19(3):208-24.
18. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993;342(8882):1255-62.
19. Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7).
20. Cove CL, Hylek EM. An updated review of target-specific oral anticoagulants used in stroke prevention in atrial fibrillation, venous thromboembolic disease, and acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(5):e000136.
21. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2017;12(6):589-96.
22. Wang W, Li M, Chen Q, Wang J. Hemorrhagic Transformation after Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke: Mechanisms, Models, and Biomarkers. *Mol Neurobiol*. 2015;52(3):1572-9.

23. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
24. Coutts SB, Berge E, Campbell BC, Muir KW, Parsons MW. Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2018;13(9):885-92.
25. Coutts SB, Dubuc V, Mandzia J, Kenney C, Demchuk AM, Smith EE, et al. Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion. *Stroke*. 2015;46(3):769-74.
26. Thelengana A, Radhakrishnan DM, Prasad M, Kumar A, Prasad K. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(3):359-67.
27. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37(2):556-61.
28. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1093-9.
29. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
30. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.
31. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Dávalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245-51.
32. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(12):e343-e61.

33. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(2):106-14.
34. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke.* 1997;28(5):957-60.
35. Larrue V, von Kummer RR, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke.* 2001;32(2):438-41.
36. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, Hall CE, Barrett KM, Barsan W, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(4):326-35.
37. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10174):877-88.
38. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke.* 2008;39(12):3316-22.
39. Hao Z, Yang C, Liu M, Wu B. Renal dysfunction and thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(28):e286.
40. Marsh EB, Gottesman RF, Hillis AE, Urrutia VC, Llinas RH. Serum creatinine may indicate risk of symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator (IV tPA). *Medicine (Baltimore).* 2013;92(6):317-23.
41. Rao ZZ, Gu HQ, Wang XW, Xie XW, Yang X, Wang CJ, et al. Renal Dysfunction and In-Hospital Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke After Intravenous Thrombolytic Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(20):e012052.

42. Rocco A, Sykora M, Ringleb P, Diedler J. Impact of statin use and lipid profile on symptomatic intracerebral haemorrhage, outcome and mortality after intravenous thrombolysis in acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(4):362-8.
43. Tan C, Liu X, Mo L, Wei X, Peng W, Wang H, et al. Statin, cholesterol, and sICH after acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2019;40(11):2267-75.
44. Messé SR, Pervez MA, Smith EE, Siddique KA, Hellkamp AS, Saver JL, et al. Lipid profile, lipid-lowering medications, and intracerebral hemorrhage after tPA in get with the guidelines-stroke. *Stroke.* 2013;44(5):1354-9.
45. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Starkman S, Villablanca P, Salamon N, et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology.* 2007;68(10):737-42.
46. Meier N, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Galimanis A, Fischer U, Findling O, et al. Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40(5):1729-37.
47. 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(5).
48. Xian Y, Federspiel JJ, Grau-Sepulveda M, Hernandez AF, Schwamm LH, Bhatt DL, et al. Risks and Benefits Associated With Prestroke Antiplatelet Therapy Among Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *JAMA Neurol.* 2016;73(1):50-9.
49. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama.* 1995;274(13):1017-25.
50. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, Moulin T, Boutitie F, Lees KR, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke.* 1999;30(7):1326-32.
51. Derex L, Hermier M, Adeleine P, Pialat JB, Wiart M, Berthezène Y, et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with

- intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(1):70-5.
52. Palumbo V, Boulanger JM, Hill MD, Inzitari D, Buchan AM. Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology*. 2007;68(13):1020-4.
 53. Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, Shams S, von Kummer R, Pantoni L, et al. Leukoaraiosis, Cerebral Hemorrhage, and Outcome After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis (v1). *Stroke*. 2016;47(9):2364-72.
 54. Demchuk AM, Khan F, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel S, et al. Importance of leukoaraiosis on CT for tissue plasminogen activator decision making: evaluation of the NINDS rt-PA Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(2):120-5.
 55. Flint AC, Gupta R, Smith WS, Kamel H, Faigeles BS, Cullen SP, et al. The THRIVE score predicts symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous tPA administration in SITS-MOST. *Int J Stroke*. 2014;9(6):705-10.
 56. Flint AC, Faigeles BS, Cullen SP, Kamel H, Rao VA, Gupta R, et al. THRIVE score predicts ischemic stroke outcomes and thrombolytic hemorrhage risk in VISTA. *Stroke*. 2013;44(12):3365-9.
 57. Kutluk K, Kaya D, Afsar N, Arsava EM, Ozturk V, Uzuner N, et al. Analyses of the Turkish National Intravenous Thrombolysis Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(5):1041-7.
 58. Çetiner M, Arsava EM, Topçuoğlu MA. Thrombolytic Therapy for Stroke in Turkey: Meta-analysis of Published Case Series. *Turk J Neurol*. 2020;26(2):138-41.
 59. Bluhmki E, Danays T, Biegert G, Hacke W, Lees KR. Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Patients Aged >80 Years: Pooled Analyses of Individual Patient Data. *Stroke*. 2020;51(8):2322-31.
 60. Wang R, Zeng J, Wang F, Zhuang X, Chen X, Miao J. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction. *Qjm*. 2019;112(5):323-6.
 61. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Lambadiari V, Roffe C, Macleod MJ, et al. Association of Baseline Hyperglycemia With Outcomes of Patients With and Without Diabetes With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis: A

- Propensity Score-Matched Analysis From the SITS-ISTR Registry. *Diabetes*. 2019;68(9):1861-9.
62. Ehrlich ME, Liang L, Xu H, Kosinski AS, Hernandez AF, Schwamm LH, et al. Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke Patients With History of Stroke Plus Diabetes Mellitus. *Stroke*. 2019;50(6):1497-503.
 63. Merkle AE, Salehi Omran S, Gialdini G, Lerario MP, Yaghi S, Elkind MSV, et al. Safety Outcomes After Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients With Recent Stroke. *Stroke*. 2017;48(8):2282-4.
 64. Lin X, Cao Y, Yan J, Zhang Z, Ye Z, Huang X, et al. Risk Factors for Early Intracerebral Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis with Alteplase. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(11):1176-82.
 65. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation*. 2002;105(14):1679-85.
 66. Butcher K, Christensen S, Parsons M, De Silva DA, Ebinger M, Levi C, et al. Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation. *Stroke*. 2010;41(1):72-7.
 67. Waltimo T, Haapaniemi E, Surakka IL, Melkas S, Sairanen T, Sibolt G, et al. Post-thrombolytic blood pressure and symptomatic intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2016;23(12):1757-62.
 68. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(5):485-96.
 69. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
 70. Berge E, Cohen G, Roaldsen MB, Lundström E, Isaksson E, Rudberg AS, et al. Effects of alteplase on survival after ischaemic stroke (IST-3): 3 year follow-up of a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(10):1028-34.

10. EKLER

EK-1: NIHS Skoru

1a- Bilinç Düzeyi	Uyanık	0
	Hafif uyarıya hemen cevap veriyor	1
	Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap veriyor	2
	Cevapsız veya sadece refleks cevabı var	3
1b- Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın ?, hangi aydayız?)	İki soruya doğru cevap	0
	Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi bilmiyor)	1
	İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma	2
1c- Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)	İkisini de yapıyor	0
	Birisini yapıyor	1
	Hiçbirisini yapamıyor	2
2-Bakış	Normal	0
	Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi	1
	Gözlerde zorlu deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)	2
3-Görme Alanı	Vizüel kayıp yok	0
	Parsiyel hemianopsi	1
	Komplet hemianopsi	2
	Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)	3
4- Fasiyal Parezi (Bilinç kapalı ise ağırlı uyarana grimas)	Yok, simetrik hareket ediyor	0
	Hafif parezi, nazolabial oluk silik, asimetrik gülümseme	1
	Alt yüz parsiyel parezi (tam/tama yakın)	2
	Yüzün üst ve altında tek taraflı tam parezi veya çift taraflı parezi veya koma	3
5- Motor (Kollar) Oturarak 90°, yatarak 45° (10 sn. havada tutulur)	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
5a- Motor sol kol	Hiç hareket yok	4
5b- Motor sağ kol	Ampute	X

6- Motor (Bacaklar) Oturarak 90°, yatarak 45° (10 sn. havada tutulur)	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)	1
	Yerçekimine direnmiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
5a- Motor sol bacak	Hiç hareket yok	4
5b- Motor sağ bacak	Ampute	X
7-Ataksi	Yok	0
	Tek ekstremitede var	1
	Üst ve alt ekstremitede var	2
	Değerlendirilemiyor	X
8-Duyu	Normal	0
	Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu	1
	Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3	2
9-Konuşma	Normal	0
	Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var)	1
		2
	Ağır afazi (hiç bilgi alışverişi yok)	3
	Sözel ifade ve anlama yok veya komada	
10-Dizartri	Yok	0
	Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor	1
	Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm	2
11-İhmal	Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı)	0
	Tek modalitede söndürme	1
	Birden fazla modalitede ihmal	2

EK-2: MODİFİYE RANKİN SKALASI (mRS)

0	Hiç semptom yok
1	Belirgin sakatlık yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor
2	Hafif sakatlık; geçmişte yaptığı bütün olağan görev ve aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor
3	Orta düzey sakatlık; kendi işlerini yapabilmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyor
4	Ağır sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor
5	Çok ağır sakatlık, yatağa bağımlı, inkontinans ve devamlı bakıma ve dikkate muhtaç
6	Ölüm