



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EğİTİM  
VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**ACİL TIP KLİNİğİ**

**ACİL SERVİSTE TROMBOLİTİK UYGULANAN HASTALARIN  
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE MORTALİTE ÜZERİNE  
OLAN ETKİLERİ**

**Dr. Ahmet Tolga ERASLAN**

**Doç. Dr. Fatih SELVİ**

**ANTALYA/2022**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EĞİTİM  
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ACİL TIP KLİNİĞİ**

**ACİL SERVİSTE TROMBOLİTİK UYGULANAN HASTALARIN  
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE MORTALİTE ÜZERİNE  
OLAN ETKİLERİ**

**Dr. Ahmet Tolga ERASLAN**

**Doç. Dr. Fatih SELVİ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANTALYA/2022**

## TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bana destek olan gerek idarecilik ve yönetim gerek hekimlik açısından örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Fatih SELVİ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emekleri olan sayın hocalarım; Doç. Dr. Mustafa KEŐAPLI, Prof. Dr. Cemil KAVALCI, Doç. Dr. Engin Deniz ARSLAN, Doç. Dr. Mehmet Nuri BOZDEMİR, Doç. Dr. Fevzi YILMAZ, Doç. Dr. Cihan BEDEL, Başasistan Dr. Deniz KILIÇ'a,

Uzmanlık eğitimi aldığım dört yılı beraber geçirdiğimiz ailem kabul ettiğim değerli çalışma arkadaşlarıma,

Bu süreçte hep yanımda olan her daim desteğini ve sevgisini hissettiğim sevgili eşim Meray'a

Ve son dakikada bize dahil olan güler yüzlü oğlum Mete'ye

Teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Ahmet Tolga ERASLAN

ANTALYA/2022

## İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tromboembolik Hastalıklar.....	3
2.1.1. Pulmoner Emboli.....	3
2.1.2. SerebroVasküler Olay .....	5
2.1.3. Miyokard Enfarktüsü .....	6
2.2. Fibrinolitik İlaçlar .....	7
2.2.1. Streptokinaz ve APSAC .....	7
2.2.2. Doku Plazminojen Aktivatör Kompleksi: t-PA .....	8
2.2.2.1. Alteplaz .....	8
2.2.2.2. Reteplaz .....	9
2.2.2.3.Tenekteplaz .....	9
2.2.3.Ürokinaz ve Proürokinaz .....	9
2.3. Fibrinolitik Tedavinin Kontraendikasyonları .....	9
2.4. Fibrinolitik Tedavinin Yan etkileri ve Komplikasyonları .....	10

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Çalışma Tasarımı.....	16
3.2. Çalışma Hastaları.....	16
3.3. Verilerin Toplanması.....	16
3.4. İstatistiksel Analiz.....	16
4.BULGULAR.....	17
5.TARTIŞMA.....	29
6.SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR.....	35

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. PESI ve sPESI skoru (11).....	12
Tablo 2. Pulmoner Emboli Risk Sınıflaması (11) .....	13
Tablo 3. SVO’da IV alteplaz dahil etme ve dışlama kriterleri (12) .....	14
Tablo 4. Çalışma hastalarının tanımlayıcı verileri ve vital bulguları.....	19
Tablo 5. Çalışma hastalarının biyokimyasal değerleri ve uygulanan tPA dozu.....	20
Tablo 6. Çalışma hastalarının yandaş hastalıkları ve kullandığı ilaçlar.....	21
Tablo 7. Fibrinolitik verilen hastalarda komplikasyonlar, kurtarıcı tedaviler ve tekrar başvurular.....	22
Tablo 8. tPA sonrası kanama meydana gelen ve gelmeyen hastaların kategorik değişkenler açısından değerlendirilmesi.....	26
Tablo 9. tPA sonrası kanama meydana gelen ve gelmeyen hastaların numerik değişkenler açısından değerlendirilmesi .....	27

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Çalışma hastalarına tPA verilme nedenleri.....	18
<b>Şekil 2.</b> Çalışma hastalarına tPA sonrası verilen kurtarıcı tedaviler.....	23
<b>Şekil 3.</b> tPA uygulaması sonrası intrakraniyal kanama.....	23
<b>Şekil 4.</b> tPA uygulaması sonrası hastalarda görülen intrakraniyal ve diğer sisteme kanamaları .....	24
<b>Şekil 5.</b> tPA sonrası tekrar başvuru nedenleri .....	24
<b>Şekil 6.</b> Antiagregan kullanan ve kullanmayan hastalarda tPA uygulaması sonrası kanama sıklığı.....	25
<b>Şekil 7.</b> tPA uygulaması sonrası kanama olan ve olmayan hastaların sistolik kan basıncına ait box-and-whisker grafiği.....	27
<b>Şekil 8.</b> tPA uygulaması sonrası kanama olan ve olmayan hastaların diyastolik kan basıncına ait box-and-whisker grafiği.....	28

## KISALTMALAR

SVO: Serebrovasküler Olay

PE: Pulmoner Emboli

MI: Miyokard Enfarktüsü

DVT: Derin venöz trombozu

SK: Streptokinaz

APSAC: Anizole Plazminojen Streptokinaz Aktivatör Kompleks

t-PA: Doku plazminojen aktivatörü

scu-PA: Proürokinaz

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences



## ÖZET

**AMAÇ:** Arteriyel veya venöz tromboembolizm günümüzde sık görülen hastalıklardan birisi olup; iskemik inme, pulmoner emboli ve miyokart infarktüsü gibi mortalite ve morbiditesi yüksek patolojiler ile ilişkilidir. Fibrinolitik tedavi bu hastalıklarda hayat kurtarıcı en önemli tedavidir. Bu çalışmada fibrinolitik tedavi almış hastaların demografik verileri ile takip süreçlerini değerlendirmeyi amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** 1 Ocak 2018 – 1 Temmuz 2021 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine belirtilen hastalıklarla başvuran ve fibrinolitik tedavi alan hastalar geriye dönük olarak bu çalışmaya dahil edildi. Çalışma hastalarının yaş, cinsiyet, fibrinolitik uygulama nedeni, vital bulguları, laboratuvar tetkikleri, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, hastalığa yönelik aldığı ek tedaviler, tedavilerin komplikasyonları, mortalite ve 6 aylık süreçte benzer tanıli başvuruları kaydedildi.

**BULGULAR:** Toplamda 277 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada acil serviste en sık tPA uygulama nedeni iskemik inmeydi (n=252; %91). tPA uygulanan hastalarda en sık görülen komplikasyon %11,9 ile intrakraniyal kanama, en sık uygulanan kurtarıcı tedavi ise trombektomiydi (n=34, %12,4). Hastaların en sık kullandığı ilaç %56 (n=155) ile anti-hipertansifler olup, anti-hipertansifleri %36,5 (n=101) ile anti-agreganlar, %30 (n=83) ile anti-diyabetikler, %24,5 (n=68) ile anti-aritmik ilaçlar takip etmekteydi. Yapılan tek değişkenli analizde, tPA uygulaması sonrası kanama meydana gelen ve gelmeyen hastalar arasında anti-agregan kullanımı (n=21, %53,8 vs n=80, %33,6; p=0,01), sistolik kan basıncı (160 mmHg, IQR: 138-190 vs 150 mmHg 130-169; p=0,02) ve diyastolik kan basıncı (90 mmHg, IQR: 75-100 vs 83 mmHg, IQR: 72-94; p=0,03) açısından anlamlı fark vardı. Çok değişkenli analizde ise post-tPA kanama ile ilişkili bağımsız değişken olarak sadece anti-agregan kullanımı saptandı.

**SONUÇ:** Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, acil servisimizde en sık tPA verilme endikasyonu iskemik inmedir. tPA verilen hastalarda en sık yandaş hastalık hipertansiyon olup, en sık kullanılan ilaç antihipertansifler ve antiagreganlardır. İntrakraniyal kanama tPA verilen hasta grubunda en sık görülen komplikasyon olup, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile antiagregan kullanımı tPA kullanımı sonrası kanamalarla ilişkilidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** fibrinolitik tedavi, inme, pulmoner emboli, intrakraniyal kanama

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** Arterial and venous thromboembolism is one of the most prevalent diseases and related to ischemic stroke, pulmonary embolism, and myocardial infarction leading to mortality or morbidity. Fibrinolytic therapy is the most profound lifesaving therapy in these diseases. We aimed to evaluate the demographic features and post-tPA period of patients administered fibrinolytic in the emergency department (ED).

**MATERIALS AND METHODS:** This retrospective study was conducted with patients instituted fibrinolytic therapy in the ED of Antalya Training and Research Hospital between January 2018 and July 2021. Age and gender of the patients, vital signs, laboratory tests, comorbidities, drugs used, lifesaving therapies secondary to the present pathology, tPA complications, mortality and similar presentations within the six months period were recorded to the study form.

**RESULTS:** A total of 277 patients were included into the study. Ischemic stroke was the most prevalent disease entailing the institution of tPA (n=252; 91%). The study patients mostly used antihypertensives (n=155, 56%), followed by anti-aggregants (n=101, 36.5%) and anti-diabetics (n=83, 30%) and anti-arrhythmics (n=68, 24.5%). Intracranial hemorrhage (11.9%) was the most frequent complication secondary to tPA and the study patients had mostly undergone thrombectomy as a lifesaving therapy (n=34, 12.4%). The univariate analysis revealed that antiaggregant usage (n=21, 53.8% vs n=80, 33.6%; p=0.01), systolic blood pressure (160 mmHg, IQR: 138-190 vs 150 mmHg 130-169; p=0.02) and diastolic blood pressure (90 mmHg, IQR: 75-100 vs 83 mmHg, IQR: 72-94; p=0.03) differ between the patients with and without a post-tPA hemorrhage. Anti-aggregant use was the sole independent variable for predicting the post-tPA hemorrhage in the multivariate analysis.

**CONCLUSION:** According to the results of this study, ischemic stroke is the main pathology related to tPA administration in ED. Hypertension was the most seen comorbidity in study patients, mostly using anti-hypertensive and anti-aggregants. Intracranial hemorrhage was the most prevalent complication owing to tPA use, and systolic and diastolic blood pressures and anti-aggregant use pertain to post-tPA hemorrhages.

**Key Words:** fibrinolytic therapy, stroke, pulmonary embolus, intracranial hemorrhage

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Arteriyel ve venöz tromboembolizm en sık tanı konulan hastalık gruplarından birisidir. Tanı yöntemlerinin gelişmesi, uzun yaşam süreleri ve insanların tıbbi hizmetlere ulaşımının kolaylaşması ile tanı sıklığı artmıştır.

Ülkemizde ve dünyada tromboembolizme ikincil olarak ortaya çıkan hastalıkların tanı sıklığının artmasına bağlı olarak, bu hastalık grubu ile ilgili epidemiyoloji, hastalıkların dağılımları, tanı ve tedavi stratejilerine yönelik çalışmalar da her geçen gün artmakta ve gelişme göstermektedir (1, 2).

Tromboembolik hastalıklar ülkemizde ve dünyada mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2015- 2018 yılları arasında 20 yaş üstü kişilerde 7,6 milyon kişi stroke (inme) tanısı almıştır (3). 2018 yılında tüm yaş gruplarında inmeye sekonder 147.810 kişi ex olmuş (4,5), 2016 ve 2017 yıllarında ise ABD'de inme nedeniyle yapılan sağlık harcamaları 49,8 milyar dolar olarak bildirilmiştir (6).

Yine ABD'de 2016 yılında 370 bin kişiye pulmoner emboli (PE) tanısı konulmuş, 2018 yılında 36494 kişi pulmoner emboli nedeniyle ex olmuştur (7, 8). Derin ven trombozu (DVT) ve PE'ye bağlı sağlık harcamalarının 2014 yılı toplam maliyeti 7-10 milyar dolardır (9).

Fibrinolitik tedavi, tromboembolik hastalıklarda hastalığın ilk evresinde kullanılan alternatif tedavi yöntemlerinden birisidir. Trombüsün damar içerisinde organize olmadan lizise uğramasını ve akımın devam etmesini sağlar. Trombolitikler iskemik inme, PE ve miyokard infarktüsünün akut tedavisinde kullanılırlar. Olası yan etkileri lokal veya sistemik kanamalar ile alerjik reaksiyonlardır. Acil servisler akut tromboembolik hastalıklar için ilk tanı konulan ve tedavi verilen hastane birimidir. Trombolitik tedavi alan hastaların tedavileri acil servislerde başlamaktadır. Sağlık sağlayıcıları iskemik inme için acil servislere inme merkezleri kurmakta, özel ambulans birimleri oluşturmaktadırlar. Acil servislerin yakın gelecekte de tromboembolik hastalıklar için önemini devam ettireceğini öngörmek yanlış olmayacaktır.

Günümüzde tromboembolik hastalıklar ve fibrinolitik uygulaması ile ilgili birçok çalışma olsa da bu konuda ülkemiz verilerini inceleyen yeterli araştırma yoktur. Bu çalışmada tromboembolik olaylara bağı olarak acil serviste fibrinolitik tedavi almış hastaların geriye dönük olarak epidemiyolojisi ve demografik verilerini, olası komplikasyonları ve hastaların sonlanımlarını belirlemeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tromboembolik Hastalıklar

Tromboembolik hastalıklar ülkemizde ve dünyada sık tanı konulan hastalıklardır. Hastalar genelde 65 yaş üstü, immobil ve obez kişilerdir. Obezite, fiziksel aktivitenin azlığı, tütün kullanımı gibi risk faktörlerinin artmasıyla genç ve orta yaşlı kişilerde de tromboembolik hastalıklarda artış görülmektedir.

Tromboembolik hastalıklarda tüm yaşlarda erkeklerde görülme oranı kadınlara göre yüksektir. (1.2:1) (10) Ancak kadınlarda özellikle doğurganlık çağında risk erkeklere göre artmış izlenmiştir. (10) Tromboembolik hastalıklardan olan Derin venöz tromboz ve pulmoner emboli 40-45 yaş aralığında görülme sıklığı 100/100.000 vakanın altındayken, 60- 65 yaş aralığında görülme sıklığı 200/100.000 vaka, 80-84 yaş aralığında 900/100.000 vaka olarak görülmektedir. (10)

Tromboembolik hastalıklar altta yatan bir hiperkoagülaopati durumu gösterir. Ergenler kadar genç bireylerde erken koroner arter hastalığı ve akut koroner sendrom hiperkoagülabilitate durumları ile bağlantılıdır. Bununla birlikte, intravasküler tromboz oluşumlarının birçoğu abartılı hemostaza bağlı olmayıp tromboembolik olayı tetikleyen kan damarı duvar yaralanmaları, lokal inflamasyon ve vasküler staz ile ilişkilidir.

Hiperkoagübilite edinilmiş veya genetik geçişli de olabilir. Esansiyel trombositopeni, polisitemia vera, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, antifosfolipit sendromu ve kanser edinilmiş hastalıklara örnektir. Kalıtsal olanlarda ise faktör V leiden mutasyonu, protrombin mutasyonları, hiperhomosisteinemi ve protein C, protein S ve antitrombin eksiklikleri yer almaktadır.

#### 2.1.1.Pulmoner Emboli

Pulmoner Emboli venöz sistemde bulunan pıhtının pulmoner arterlere geçmesiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Pulmoner embolide semptomlar asemptomatik seyir ile ani ölüm arasında değişir. Hastalar genellikle nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile başvurur. Ancak senkop ve yeni başlayan nöbet gibi prezentasyonlar izlenebilir.

Hastalar fizik muayenede taşikardi, takipne, düşük oksijen satürasyonu hafif ateş izlenebilir. Hastaların Akciğer sesleri çoğunlukla normal dinlenir. Ancak ekstremitelerde tek taraflı şişme PE için önemlidir.

Hastalarda oda havasında Oksijen satürasyonlarının düşük ölçülmesi olağandır ancak Oksijen satürasyonun normal ölçülmesi dışlama sağlamaz. Hastaların end-tidal karbondioksit değeri düşük saptanır.

Göğüs radyografisinde spesifik olmayan kardiyomegali, baziller atelektazi, infiltrasyon ve plevral effüzyon görülebilir. Westmark işareti, (lober arter tıkanıklığında) Hampton hörgücü (pulmoner enfart) PE için spesifiktir ancak daha nadir görülür.

EKG’de en çok taşikardi görülür. Sağ ventrikül yüklenme bulguları (Strain patern), V1-V4 arasında T dalga inversiyonu, komplet veya inkomplet sağ dal bloğu, S1Q3T3 paterni içerebilir.

PE’de tanısı için eğer PE olasılığı düşükse (Wells skoru 2-4 arası) D-dimer kullanılabilir. D-dimer’in pozitif çıkması veya PE olası ve hastanın Wells skoru orta-yüksek (skor >4) ise hastadan görüntüleme istenmelidir. En ulaşılabilir olan Pulmoner BT anjiografidir. Kullanılan IV kontrast madde GFR’nin durumuna göre nefrotoksik olabilir. GFR<60 ise Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi ile tanı doğrulanabilir.

Wells Skoru:

- Şüpheli derin venöz tromboz-3 puan
- PE’e dışında alternatif tanı olasılığı düşük-3 puan
- Nabız >100 atım /dk-1,5 puan
- Geçirilmiş venöz tromboemboli- 1,5 puan
- Önceki 4 hafta içinde ameliyat veya hareketsiz kalma-1,5 puan
- Aktif malignite-1 puan
- Hemoptizi-1 puan

<2 puan düşük risk

2-6 puan orta risk

>6 puan yüksek risk

Eğer Hastanın PE şüphesi düşükse (Wells skoru <2 ise) PERC PE dışlama kuralları kullanılabilir. PERC, Wells skoru beraber değerlendirilmez.

PERC Skoru:

- Yaş <50
- Acil servis takibi boyunca nabız <100/dk
- Nabız oksimetrisi > 94%
- Hemoptizi olmaması
- VTE öyküsünün olmaması
- Oral hormon kullanılmıyor olması
- Son 4 hafta içerisinde ameliyat öyküsü bulunmaması

PESI ve sPESI hastaların PE şiddetini belirlemek için kullanılır. (**Tablo 1**)

Orta ve Yüksek riskli hastalarda IV fibrinolitik tedavi uygulanabilir. (**Tablo 2**)

### **2.1.2.SerebroVasküler Olay**

SVO genel olarak beyine giden kan akımının kesintiye uğraması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. SVO iki temel mekanizma ile gerçekleşir. %87'si tromboembolik, embolik ve hipoperfüzyona bağlıdır. Hemorajik inmeler %10, non-travmatik subaraknoid kanamalar ise %3 oranında görülür.

Hastalar yüzde asimetri, ekstremitelerde güç kaybı ve dizatri/afazi gibi tipik şikayetlerle başvurabilir. Ancak atipik prezentasyonda güçsüzlük, baş dönmesi, emosyonel değişiklikler görülebilir.

Semptomların başlangıç zamanı belirlenmelidir. Başlangıç zamanı hastanın normal görüldüğü son zaman olarak tanımlanır (en son iyi görülme zamanı). Mümkün olduğunca inmeyi taklit edilen durumlar ekarte edilmelidir. Santral Sinir Sistemi enfeksiyonları, yaşlı ve bağımlı hastalarda aspirasyon pnömonisi, idrar yolu enfeksiyonu inmeyi taklit edebilir. Papilödem açısından fundoskopik inceleme

yapılabilir. Olası kardiyak ve vasküler patolojiler dışlanmalıdır. Elektrolit imbalansı ve hipoglisemi açısından hasta değerlendirilmelidir.

Hastaların nörolojik durumunu değerlendirmek için NIHSS skoru inme ciddiyeti ve prognozu belirlemede en yaygın kullanılan ölçektir.

SVO ön tanısı olan hastalarda öncelikle kontrastsız Beyin BT ilk istenen görüntüleme yöntemidir. MR inme hastalarında kullanılabilir. Diffüzyon ağırlıklı MR akut enfarktın belirlenmesinde Beyin BT'ye göre üstün olsada ulaşılması zordur. Ayrıca İnme başlangıç zamanının bilinmediği (Uyanma inmesi) hastalarda Diffüzyon MR'da görülen ancak FLAIR MR'da hiperintesite izlenmeyen hastalar fibrinolitik tedavisinden fayda görür.

SVO tanısı alan hastalarda Oksijen Satürasyonu 94'ün üzerinde tutulmalı, trombolitik tedavi alacak hastalarda kan basıncının 185/110 mmHg'nin altında tutulması ve ilk 24 saat 185/105 mmHg civarında tutulması, kan şekerinin 140-180 mg/dl arası tutulmalı, hipoglisemiden kaçınılmalıdır.

SVO tanısı alan hastaların rtPA uygulama – dışlama kriterleri **Tablo 3**'te belirtilmiştir. Tablo 2018 yılı AHA kılavuzu baz alınarak hazırlanmıştır.

2021 ESO kılavuzunda uygulama kriterlerine semptom başlangıcı <4,5 saat olan ve 80 yaş üzeri olan hastalarda IV tPA tedavisi yüksek kanıt düzeyi ve güçlü öneri olarak belirtilmiştir. Geriye kalan maddeler acil servis yönetimi için aynı kalmıştır. AHA 2018 yılı kılavuzundan sonra iskemik stroke için tezin yayınlandığı tarihe kadar ek bir kılavuz yayınlamamıştır.

### **2.1.3.Miyokard Enfarktüsü**

Klasik başvuru şekli göğüs ağrısı, göğüste rahatsızlık hissidir. Hastaların eforla veya eforsuz göğüs ağrısı olabilir. Ağrının yayılımı görülebilir. Özellikle sol kola, boyuna ve sol omuza yayılım görülebildiği gibi sadece sağ omuzda da ağrı görülebilir. Hastalarda mide bulantısı-kusma, terleme, nefes darlığı, baş dönmesi, senkop görülebilir.

İleri yaş, kadın cinsiyet ve Diyabetes Mellitus daha fazla miktarda atipik başvuru şikayetlerine neden olabilir.



MI'da hastalar fizik muayenede iyi görünebilir, rahatsız görülebilir, soluk, siyanotik ve solunum güçlüğünde olabilir. Nabız normal, yavaş veya düzensiz görülebilir.

Tanıda EKG, Troponin ve hastanın öyküsüne kullanılır. Tanı oluşturulduktan sonra hastaların Transtorasik EKO'su yapılabilir gerekirse tanısal veya tedaviye yönelik peruktan kroner girişim uygulanır.

ST eleve MI tanısı alan hastalarda fibrinolitik kullanılabilir. Perkütan girişim ünitesi olmayan merkezlerde hastalara fibrinolitik tedavi uygulanabilir. Eğer hastanın en yakın anjio merkezine uzaklığı 120 dakikadan fazla ise fibrinolitik endikedir. ST eleve MI tanısı alan hastaların ilk dozu 10 dakika içerisinde başlamalı ve tedaviyi aldıktan sonra 2-24 saat arasında (Fibrinolitik etkin olsun olmasın) anjiografi yapılmış olmalıdır.

Fibrinolitik tedavi olarak rtPA kullanılmaktadır. Streptokinaz ve Ürokinaz artık önerilmemektedir.

## **2.2.Fibrinolitik İlaçlar**

Fibrinolitik ilaçlar plazminojeni aktive ederek trombolizi sağlar. Beş grupta incelenmektedir.

- Streptokinaz (SK)
- Anizole Plazminojen Streptokinaz Aktivatör Kompleks: APSAC
- Doku plazminojen aktivatörü: t-PA
- Ürokinaz
- Proürokinaz, scu-PA

### **2.2.1.Streptokinaz ve APSAC**

Streptokinaz beta hemolitik kültürlerinden elde edilen tek zincirli bir polipeptittir. Plazminojen ile kompleks oluşturarak diğer plazminojen moleküllerini aktive eder. SK-plazminojen kompleksi bugün in vitro olarak elde edilmekte (APSAC) ve enzimatik özelliklerinde stabilite sağlandığı bilinmektedir. SK infüzyonu sırasında bazı hastalarda geçici hipotansiyon görülür. Ayrıca, çok az sayıda hastada ciddi alerjik reaksiyonlara sebep olabilir. SK'dan 4-7 gün sonra, ASO (Antistreptolizin O) antikor titrasyonu artar ve bu daha sonra verilebilecek SK'ı nötralize edecek

düzeyle ulaşır. Antikorlar 5 günden 1 yıla kadar yüksek düzeyli olarak kalır. Bu nedenle pratik olarak, SK tedavisi alan bir hastaya, daha sonraki tromboembolik hastalıklarda diğer fibrinolitik ilaçlar verilmelidir.

Streptokinaz PE, MI ve SVO için kullanılsa da Birleşik Devletlerde kullanım endikasyonu kaldırılmıştır. Bunun yerine t-PA kullanılmaktadır.

APSAC Streptokinaz gibi fibrine spesifik fibrinolitik ajan değildir. Alerjik reaksiyon ve hipotansiyona sebep olabilir. Ayrıca ASO antikor titrasyonunu artırabilir. Avantajı ise bolus dozlar halinde uygulanabilmesidir.

MI için kullanılan dozu 1,5 milyon ünite 30-60 dakikada infüzyondur.

### **2.2.2.Doku Plazminojen Aktivatör Kompleksi: t-PA**

Doku plazminojen aktivatörü (t-PA), başta endotel olmak üzere, doğal olarak birçok doku tarafından oluşturulan bir enzimdir. t-PA da rekombinan DNA tekniği ile sentetik olarak elde edilmektedir. Ürokinaz gibi, peptid bağımlı olarak plazminojeni aktive eder. T-PA molekülünün fibrin için özgün bir bağlanma yerinin olması, özellikle trombus içindeki fibrine tutunması, sistemik bir plasminojen aktivasyonunun çok daha az olmasını sağlar.

#### **2.2.2.1.Alteplaz**

FDA tarafından onaylı kullanım endikasyonları MI, PE, SVO ve kateter oklüzyonudur. Vücutta karaciğer tarafından metabolize edilir ve yarılanma ömrü 5 dk olup terminal yarılanma ömrü 72 dakikadır.

Aktif kullanılan formları 50 mg ve 100 mg flakonlar şeklindedir. %0,9 Normal Salin veya %5 Dekstroz ile kullanılabilir.

İskemik Stroke için 2 tip kullanımı mevcut. 0,9 mg/kg (mak. 90 mg) veya 0,6 mg/kg (mak.50 mg) kullanılabilir. Her iki durumda da uygulanacak dozun %10'u ilk 1 dakikada kalan doz ise 1 saatte infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

AMI için 3 parça şeklinde uygulanır. 15 mg bolus doz 1-2 dk içerisinde verilir. 0,75 mg/kg'lık doz (mak.50 mg) 30 dk infüzyon, 0,5 mg/kg'lık dozu da (mak.35 mg) 60 dk infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

PE için hastanın kardiyak arrest olup olmamasına, hemodinamik duruma ve uygulayıcı kliniğin tercihinine göre değişmektedir. Düşük protokolünde 0,6 mg/kg (mak 50 mg) 15 dakikada uygulanmalıdır. Standart tedavisi 1-2 dakikada 10 mg yükleme sonrası 90 mg 2 saatte infüzyon şeklindedir.

#### **2.2.2.2.Reteplaz**

FDA onaylı olarak MI için kullanılabilir. PE ve SVO için yeterli çalışma mevcut değildir.

Kullanılan formlar 10 ünitelik flakonlar şeklindedir. 20 ünite tedavi dozudur. 10 ünitesi 2 dk içerisinde bolus verildikten sonra kalan 10 ünitesi 30 dk'da infüzyon şeklinde verilir.

#### **2.2.2.3.Tenekteplaz**

Alteplaz aynı endikasyonlar için kullanılabilir. Kullanılan flakonlar 50 mg'dır. İlacın yarılanma ömrü 20-24 dk olup terminal eliminasyonu 2 saattir.

Kullanım şekli 0,1-0,5 mg/kg olup IV bolus olarak 5 saniyede tek doz uygulanır. İlacın dektrozlu sıvılarla geçimi kötüdür. Bu nedenle yanında uygulanacak sıvının normal %0,9 salınması gerekir.

#### **2.2.3.Ürokinaz ve Proürokinaz**

Ürokinaz fizyolojik bir plazminojen aktivatörüdür. Ürokinaz genel ekstravasküler fibrinolizisten sorumludur. Ürokinaz hücre içerisinde Proürokinaz olarak depolanır. Proürokinaz plazmin tarafından aktif ürokinaza çevrilir. Fibrine maruz kalmadıkça düşük bir fibrinolitik aktiviteye sahiptir.

Uygulama dozu 4400 IU/kg 10 dakika yükleme 4400 IU/kg 12-24 saat infüzyon şeklinde yapılır.

#### **2.3.Fibrinolitik Tedavinin Kontraendikasyonları**

Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonu mutlak ve rölatif olarak ayrılmaktadır.

Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları aşağıdaki gibidir (3):

#### Mutlak Kontrendikasyonlar:

- Aktif kanama
- Kanama diyatezi
- Aktif intrakraniyal kanama
- Hemorajik ve nedeni bilinmeyen inme
- Son altı ay içerisinde iskemik inme
- Santral sinir sistemi tümörleri
- İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma
- Son 3 hafta içerisindeki majör travma/cerrahi/kafa travması
- Son 1 ay içerisinde gastrointestinal kanama

#### Göreceli kontrendikasyonlar

- Son 6 içerisindeki geçici iskemik atak
- Gebelik ve postpartum dönemin ilk haftası
- Baskı uygulanamayacak girişim yerleri
- Travmatik resüsitasyon
- Refraktör hipertansiyon (Sistolik kan basıncı >180 mmHg)
- İlerlemiş karaciğer hastalığı
- Enfektif endokardit, diyabetik nöropati
- Aktif peptik ülser
- Geçirilmiş iç kanama
- Oral antikoagülan tedavi

#### **2.4.Fibrinolitik Tedavinin Yan etkileri ve Komplikasyonları**

Fibrinolitik tedavinin en korkulan komplikasyonu semptomatik intrakraniyal kanamadır. Asemptomatik intrakraniyal hemoraji, sistemik kanama, anjioödem diğer komplikasyonlardandır.

Semptomatik intrakraniyal kanamalar fibrinolitik tedavi alan hastaların %5-7'sinde görülür. Hastaların ani gelişen bilinç bozukluğu, yeni başlayan baş ağrısı, bulantı ve kusması, aniden oluşan hipertansiyonu gelişir. Hasta hali hazırda fibrinolitik tedavi

alıyorsa durdurulmalı ve kontrastsız Beyin BT'si çekilmelidir. Kanama saptanırsa Kan grubu, aPTT, PT ve INR'si istenmelidir. Hastalara aşağıdaki tedaviler başlanabilir;

- Kriyoprepistat 10 ünite 10-30 dakika içerisinde uygulanmalıdır. Serum fibrinojen düzeyi 150-200 mg/dl civarı tutulmalıdır.
- Antifibrinolitik ajanlar: Aminokaproik asit 4-5 g 1 saatte devamında 1 g/saaten 8 saat infüzyon veya transemik asit 10-15 mg/kg IV 10-20 dakikada
- Warfarin kullanan hastalarda protrombin kompleksi veya taze donmuş plazma uygulanabilir.
- K vitamini warfarin kullanan hastalara uygulanabilir.
- Trombositopenisi (<100.000 ünite) olan hastalarda trombosit infüzyonu verilebilir.
- Unfraksiyone heparin kullanıldığı anlaşılan hastalarda 1 mg protamin her 100 ünite heparin için 4 saatte verilebilir.

İntravenöz kateter çevresinde kanama, ekimoz, diş eti kanaması gibi durumlarda fibrinolitik tedavi devam edebilir. Ancak Gastroenterolojik ve Üriner sistem kanamaları gibi kanamalarda fibrinolitik tedavi sonlandırılmalıdır.

Orolingual anjioödem hastaların %1 ila %8'inde görülür. Ciddi olan tiplerinde hava yolu tıkanıklığı açısından dikkatli olunmalıdır.

Parametre	Orijinal (PESI)	Sadeleştirilmiş (PESI)
Yaş	Yıl olarak yaş	1 puan (yaş>80 ise)
Erkek Cinsiyet	+10 puan	-
Kanser	+30 puan	1 puan
KKY	+10 puan	
KOAH	+10 puan	1 puan
Nabız $\geq 110$ /dk	+20 puan	1 puan
Sistolik Kan Basıncı <100 mmHg	+30 puan	1 puan
Solunum sayısı > 30/dk	+20 puan	-
Ateş <36 C°	+20 puan	-
Şuur Bulanıklığı	+60 puan	-
Arteriyel Oksihemoglobin Sat<%90	+20 puan	1 puan
<b>Risk Sınıflandırması</b>		
	<b>Sınıf I: <math>\leq 65</math> puan Çok Düşük Risk</b> – 30 günlük ölüm riski (%0-1,6) <b>Sınıf II: 66-85 puan Düşük Risk</b> – 30 günlük ölüm riski (%1,7-3,5)	<b>0 puan = 30 günlük ölüm riski %1,0</b> (%95 CI %0,0-2,1)
	<b>Sınıf III: 86-105 puan Orta Risk</b> – 30 günlük ölüm riski (%3,2 – 7,1) <b>Sınıf IV: 106-125 puan Yüksek Risk</b> – 30 günlük mortalite riski (%4,0 – 11,4) <b>Sınıf V: <math>\geq 125</math> puan Çok Yüksek Risk</b> – 30 günlük mortalite riski (%10,0 – 24,5)	<b><math>\geq 1</math> puan = 30 günlük mortalite riski %10,9</b> (%95 CI %8,5-13,2)

**Tablo 1.** PESI ve sPESI skoru:

**Tablo 2.** Pulmoner Emboli Risk Sınıflaması

Erken Mortalite Riski		Risk Belirteçleri			
		Hemodinamik instabilite	PE Şiddetinin Klinik parametreleri ve/veya komorbidite: PESI sınıf III-V veya sPESI $\geq$ 1	TEE veya CTPA'da RV işlev bozukluğu	Artmış Kardiyak troponin seviyeleri
Yüksek		+	+	+	+
Orta	Orta-Yüksek	-	+	+	+
	Orta-Düşük	-	+	Bir (ya da hiç) +	
Düşük		-	-	-	Opsiyonel tetkiktir, istendi ise negative olmalıdır.

**Amerikan Kalp Derneği (AHA)/Amerikan İnme Derneği (ASA) Özeti 2018 Akut İskemik İnmede IV Alteplaz için Dahil Etme/Dışlama Kriterleri**

<b>Dahil etme Kriterleri</b>	
Semptomların trombolitik uygulamasından önceki <3 saatte başlaması	Hastanın son iyi bilindiği veya son bazal nörolojik durumunda olduğu biline zaman olarak tanımlanır.
Akut iskemik inmenin ölçülebilir teşhisi	NIHSS ölçeğinin kullanılması önerilir. Trombolitikler için NIHSS skorunun üst veya alt sınırı yoktur, çünkü hem hafif hem de sekel bırakan semptomlarında ve çok şiddetli inmelerde fayda görülmektedir. Rezidüel orta derece bozukluk veya potansiyel sakatlıkla erken iyileşme bir kontrendikasyon değildir.
Yaş ≥ 18	Bilinen son iyi zamanı <3 saat olan hastalar için üst sınır yoktur.
rtPA uygulamasından 3-4,5 saat önceki semptom başlangıcı	Yukarıdaki dahil etme kriterleri, ilave olarak şu ek dahil etme kriterlerini karşılamadır: <ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş ≤ 80</li><li>• Diyabetes mellitus ve geçirilmiş inme olmaması</li><li>• NIHSS puanı ≤ 25</li><li>• Oral antikoagülan almamak</li><li>• Beyin görüntülemeye orta serebral arter bölgesinin üçte birinden fazlasını içeren iskemik hasarın olmaması</li></ul>
<b>Dışlama Kriterleri</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bilinen son iyi görülme zamanı &gt;3 veya 4,5 saat</li><li>• Akut intrakraniyal kanama veya intrakraniyal kanama öyküsü</li><li>• Subaraknoid kanamayı düşündüren semptomlar ve bulgular</li><li>• Beyin BT’de geniş açık hipoattensiyon bölgeleri (belirgin hipodansite)</li><li>• Son 3 ay içinde önceki iskemik inme veya şiddetli kafa travması</li><li>• Hastane içi akut dönemde ortaya çıkan akut posttravmatik beyin enfarktüsü</li><li>• Son 3 ay içinde intrakraniyal/intraspinal cerrahi</li><li>• 21 gün içinde GI malignitesi veya GI kanaması</li><li>• Tedaviye rağmen trombolitik öncesi sistolik kan basıncı &gt;185 mm Hg veya diyastolik kan basıncı &gt;110 mm Hg</li></ul>	

**Tablo 3.** SVO’da IV alteplaz dahil etme ve dışlama kriterleri



**Amerikan Kalp Derneği (AHA)/Amerikan İnce Derneği (ASA) Özeti 2018 Akut İskemik İnmeye IV Alteplaz için Dahil Etme/Dışlama Kriterleri (Devamı)**

<b>Dışlama Kriterleri</b>	
Platelet <100.000/mm <sup>3</sup>	Hastanın trombositopeni öyküsü yoksa, bu laboratuvar sonucu elde edilmeden trombolitik verilebilir; ancak trombosit sayısı <100.000 mm <sup>3</sup> ise trombolitikleri durdurun.
INR>1.7 veya aPTT>40 s veya protrombin süresi>15 s	Hasta oral antikoagölan veya heparin almıyorsa, bu laboratuvar sonucu alınmadan trombolitikler verilebilir; ancak testleri normal sınırların üzerinde çıkarsa trombolitikleri durdurun. Tek başına oral antikoagölan kullanımı bir kontrendikasyon değildir, ancak hasta oral antikoagölan veya heparin alıyorsa laboratuvar sonucu tedaviden önce kontrol edilmelidir.
Önceki 48 saat içinde düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımı	
Halen direk trombin inhibitörleri veya direk faktör Xa inhibitörleri kullanımıyla birlikte duyarlı laboratuvar testlerinde yükselme (aktif PTT, INR, trombosit sayısı ve ekarın pıhtılaşma süresi [ECT; trombin zamanı veya uygun faktör Xa aktivite testi	Hasta bu ajanlardan > 48 saat boyunca bir doz almadıysa ve böbrek fonksiyonu normale, koagülopati tetkikleri çıkmadan trombolitikler verilebilir. Uygun koagülopati testleri yüksek değilse trombolitikler verilebilir.
Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanımı	
Enfektif endokardit mevcudiyeti	
Bilinen veya şüphelenilen aort diseksiyonu	
İntraaksiyel intrakraniyal neoplazm	
Kan şekeri <50 mg/dl (2.7 mmol/l)	Trombolitik uygulamadan önce glukoz seviyesi normalize edilmelidir.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Tasarımı**

Bu çalışma geriye dönük olarak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, 1 Ocak 2018 – 1 Haziran 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne başvuran ve fibrinolitik tedavi alan hastalar üzerinde gerçekleştirildi.

#### **3.2. Çalışma Hastaları**

Dahil edilme kriterleri

-Acil servis başvurusu sonrası fibrinolitik tedavi alan tüm hastalar.

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Hastanın 18 yaşından küçük olması.

- Hastanın verilerine ulaşılamaması.

#### **3.3. Verilerin Toplanması**

Hastanemizde fibrinolitik olarak tPA kullanılmaktaydı ve çalışmaya alınacak hastalar, hastanenin merkezi eczanesinden tPA temin edilen hastaların isimleri ve giriş numaraları öğrenilerek belirlendi.

Çalışma formuna sırayla hastaların isimleri, yaşları, cinsiyetleri, aldığı tanılar, vital bulguları, biyokimyasal tetkikler, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, aldığı tedavi dozu, aldığı tedaviye bağlı oluşan komplikasyonlar, ek tedaviler ve hastaların sonlanımları kaydedildi. Son olarak hastaların tedavi sonrası 6. ayda benzer bir hastalık tanısı alıp almadığı ve hayatta kalımları hastanemizin işletim sistemi olan SARUS sistemi üzerinden kontrol edildi. Hastanemizde benzer hastalıklarla tekrar yatışı olup olmadığı da hastane sistem üzerinden kontrol edildi.

#### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışma verileri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 ve MedCalc 20.110 programları ile analiz edildi. Numerik veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (interquartile range (IQR)), frekans veriler ise yüzde olarak ifade edildi.

Numerik veriler için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, frekans veriler için ise Pearson Chi-square ve Fischer's Exact testleri kullanıldı. Normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile gerçekleştirildi. tPA uygulaması sonrası kanamayı belirlemede kullanılacak bağımsız değişkeni saptamak için logistic regresyon analizi yapıldı.

Tüm hipotezler iki yönlü olarak kuruldu ve alfa kritik değeri 0,05 olarak kabul edildi.



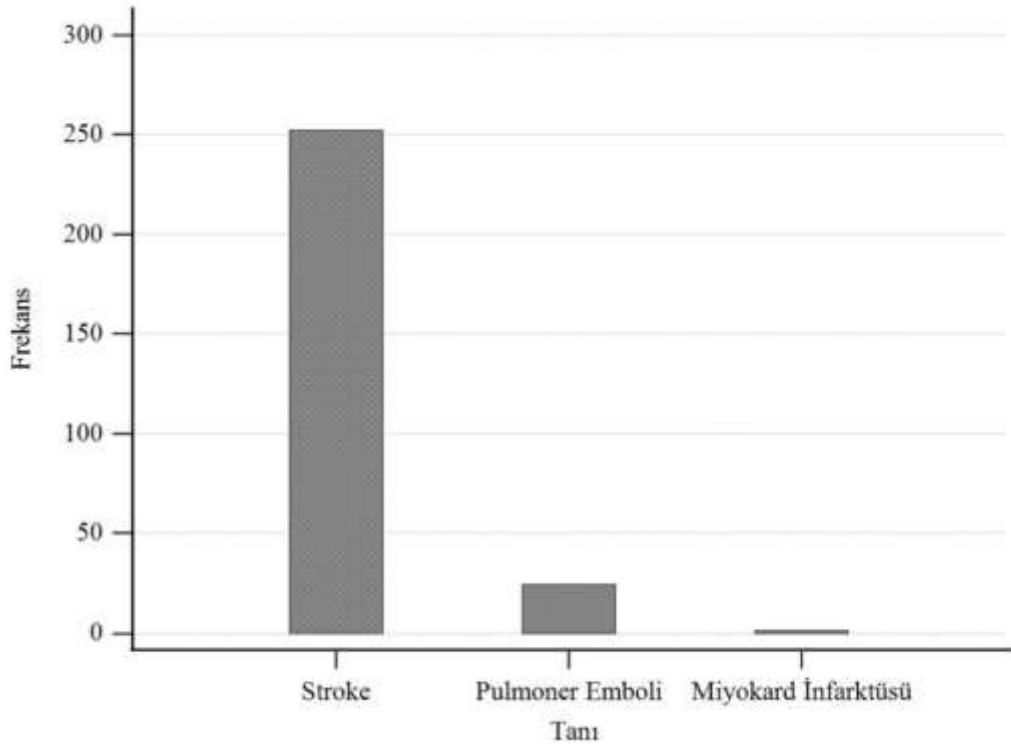
#### 4. BULGULAR

Çalışma süresince SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisinde toplam 301 hastaya fibrinolitik tedavi uygulandı. Bu 301 hastadan 24'ünün verilerine ulaşamadığı için çalışma dışı bırakıldı ve nihai analize 277 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $69\pm 14,6$ 'ydı. Hastaların %54,5'i (n=151) erkek, %45,5'i (n=126) ise kadındı (Tablo 4).

Fibrinolitik verilen hastaların ortalama sistolik kan basıncı  $152\pm 32$  mmHg, diyastolik kan basıncı ise  $85\pm 20$  mmHg'ydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanede ortalama kalış süreleri  $10\pm 16$  gün, SVO tanısı alan hastaların başlangıç NIHSS skoru ise  $9,5\pm 4$ 'tü (Tablo 4).

Acil servisimizde en sık tPA uygulama nedeni iskemik inmeydi (n=252; %91) ve onu sırasıyla pulmoner emboli (n=24; %8,7) ile miyokard infarktüsü (n=1; %0,4) izlemekteydi (Tablo 4, Şekil 1).

Şekil 1. Çalışma hastalarına tPA verilme nedenleri



**Tablo 4.** Çalışma hastalarının tanımlayıcı verileri ve vital bulguları

Değişken	N (%)
Cinsiyet	
Kadın	126 (45,5)
Erkek	151 (54,5)
Tanı	
İskemik Stroke	252 (91)
Pulmoner Emboli	24 (8,7)
Miyokard İnfarktüsü	1 (0,4)
	<b>ort±SS</b>
Yaş	69±14,6
Sistolik Kan Basıncı	152±32
Diastolik Kan Basıncı	85±20
Kalp Hızı	92±25
Oksijen Saturasyonu	95±5
Hastanede Kalış Süresi (gün)	10±16
	6 (4-10,5)*
NIHSS (Başvuru Sırasında)	9,5±4

*Kısaltmalar: ort: ortalama; SS: standart sapma*

*\*Uç değerler olması dolayısıyla ortanca ve interquartile range verildi.*

Çalışma hastalarının ortalama trombosit değeri 245.000±84.000 ünite/dl, INR değeri 1±0.3, kreatinin değeri 1.1±0,4 mg/dl, glukoz değeri 145±70 mg/dl ve ortanca troponin değeri 17 ng/ml'ydı (IQR: 8-32,5). Hastalara uygulanan ortalama tPA dozu ise 64±18 mg'dı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Çalışma hastalarının biyokimyasal değerleri ve uygulanan tPA dozu

Değişken	ort±SS
Hemoglobin	12.4±2
Trombosit	245±84
INR	1±0.3
Kreatinin	1.1±0.4
ALT	26±89
AST	15 (11-21)*
Glukoz	33±94
Troponin	21 (17-27)*
D-dimer	145±70
tPA Dozu	60±193
	17 (8-32,5)*
	4032±7735
	1578 (652-3242)*
	64±18

*Kısaltmalar: ort: ortalama; SS: standart sapma*

*\*Uç değerler olması dolayısıyla ortanca ve interquartile range verildi.*

Acil serviste tPA verilen hastalar arasında en sık görülen yandaş hastalık hipertansiyondu (n=156, %56,3). Hipertansiyonu %33,6 (n=93) ile diyabet, %31,4 (n=87) ile koroner arter hastalığı, %14,8 (n=41) ile kalp yetmezliği ve %5,4 (n=15) ile peptik ülser izlemekteydi. Hastaların en sık kullandığı ilaç %56 (n=155) ile anti-hipertansiflerdi. Anti-hipertansifleri %36,5 (n=101) ile anti-agreganlar, %30 (n=83) ile anti-diyabetikler, %24,5 (n=68) ile anti-aritmikler ve %3,2 (n=9) ile warfarin, izlemekteydi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Çalışma hastalarının yandaş hastalıkları ve kullandığı ilaçlar

Değişken	N (%)
Diyabet	93 (33,6)
Hipertansiyon	156 (56,3)
Koroner Arter Hastalığı	87 (31,4)
Kalp Yetmezliği	41 (14,8)
Peptik Ülser (aktif)	15 (5,4)
İskemik Stroke (Üç aydan öncesi)	46 (16,6)
Malignite (İntrakraniyal kitle hariç)	13 (4,7)
Atriyal Fibrilasyon	58 (20,9)
Antiagregan Kullanımı	101 (36,5)
Warfarin Kullanımı	9 (3,2)
Antihipertansif Kullanımı	155 (56)
Antidiyabetik Kullanımı	83 (30)
Antiaritmik İlaç Kullanımı	68 (24,5)
Diğer İlaçlar	134 (48,6)

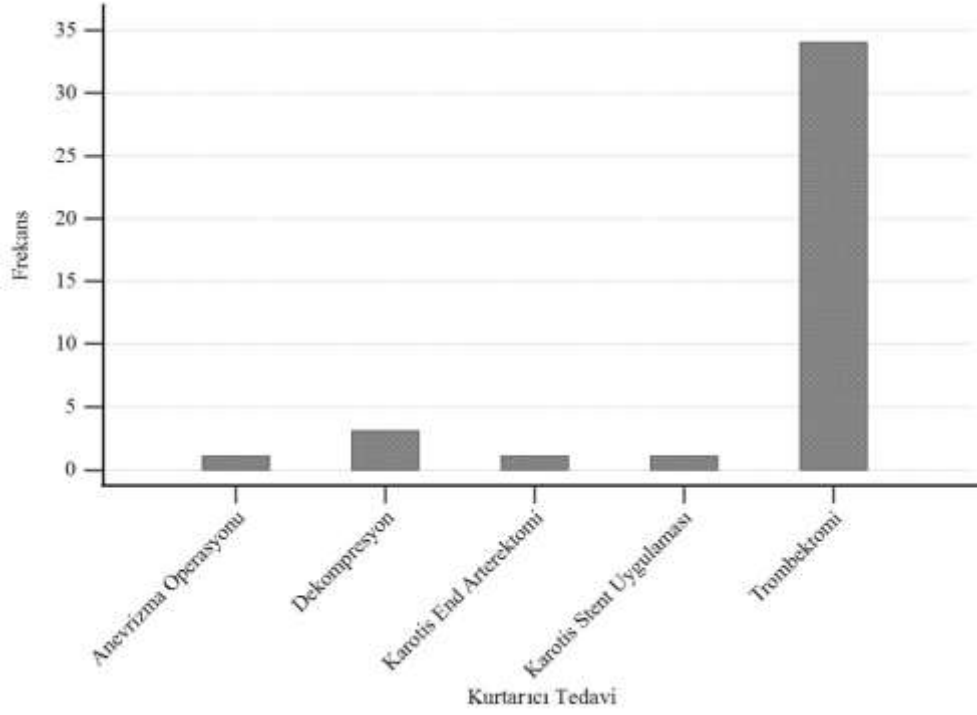
Çalışma hastalarına en sık uygulanan kurtarıcı tedavi trombektomiydi (n=34, %12,4) (Şekil 2). Hastalarda tPA uygulaması sonrası %11,9'unda (n=33) intrakraniyal kanama görülürken, %2,2'sinde (n=6) diğer sistem kanamaları ve %0,4'ünde (n=1) ise alerjik reaksiyon meydana gelmişti (Şekil 3,4). Hastaların %15,5'i (n=43) ise ex olurken, tPA uygulaması sonrası altı aylık dönemde beş hasta (%1,8) iskemik stroke, birer hasta ise (%0,4) hemorajik stroke ve pulmoner emboli nedeniyle tekrarlayan başvuruda bulunmuştu (Şekil 5) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Fibrinolitik verilen hastalarda komplikasyonlar, kurtarıcı tedaviler ve tekrar başvurular

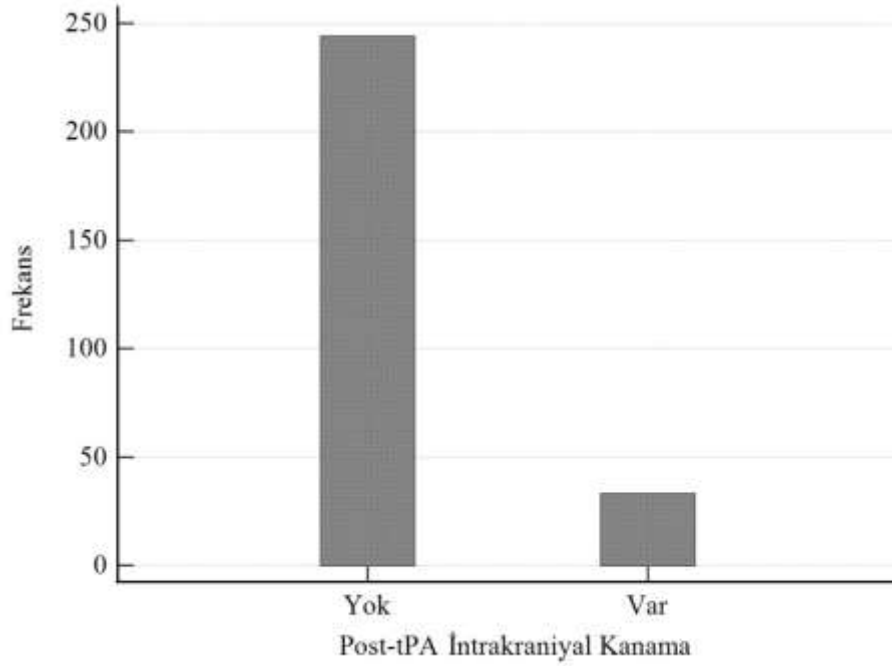
<b>Değişken</b>	<b>N (%)</b>
Kurtarıcı Tedavi	41 (14,8)
Anevrizma Cerrahisi	1 (0,4)
Dekompresyon	3 (1,1)
Koroner Anjiyografi	1 (0,4)
Karotis End Arterektomi	1 (0,4)
Karotise Stent Uygulaması	1 (0,4)
Trombektomi	34 (12,4)
İntrakraniyal Kanama	33 (11,9)
Diğer Sistem Kanamaları	6 (2,2)
Allerjik Reaksiyon	1 (0,4)
Ex	43 (15,5)
Tekrar Başvuru	7 (2,5)
İskemik Stroke	5 (1,8)
Hemarojik Stroke	1 (0,4)
Pulmoner Emboli	1 (0,4)



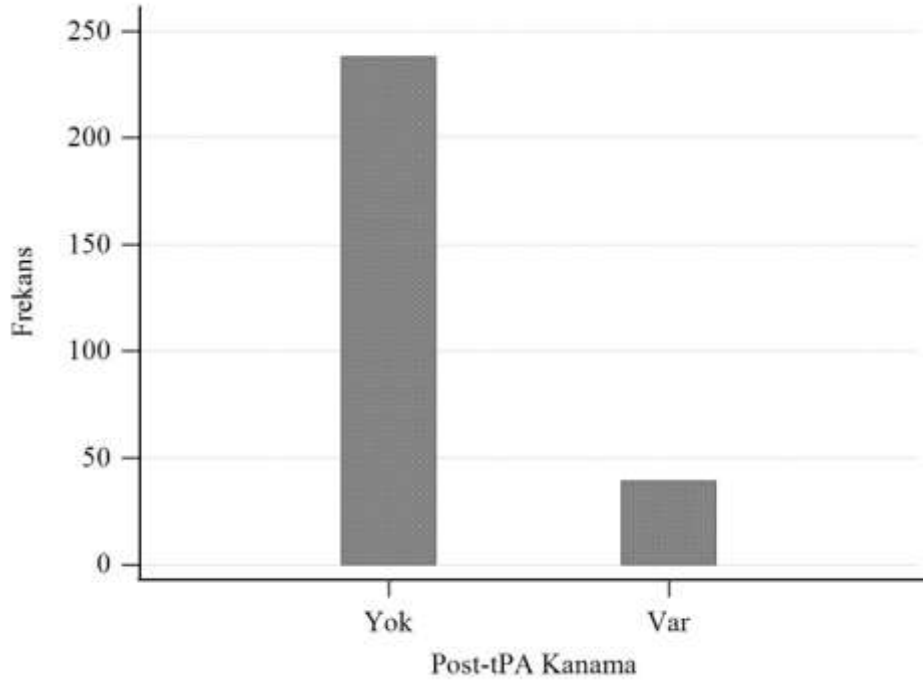
**Şekil 2.** Çalışma hastalarına tPA sonrası verilen kurtarıcı tedaviler



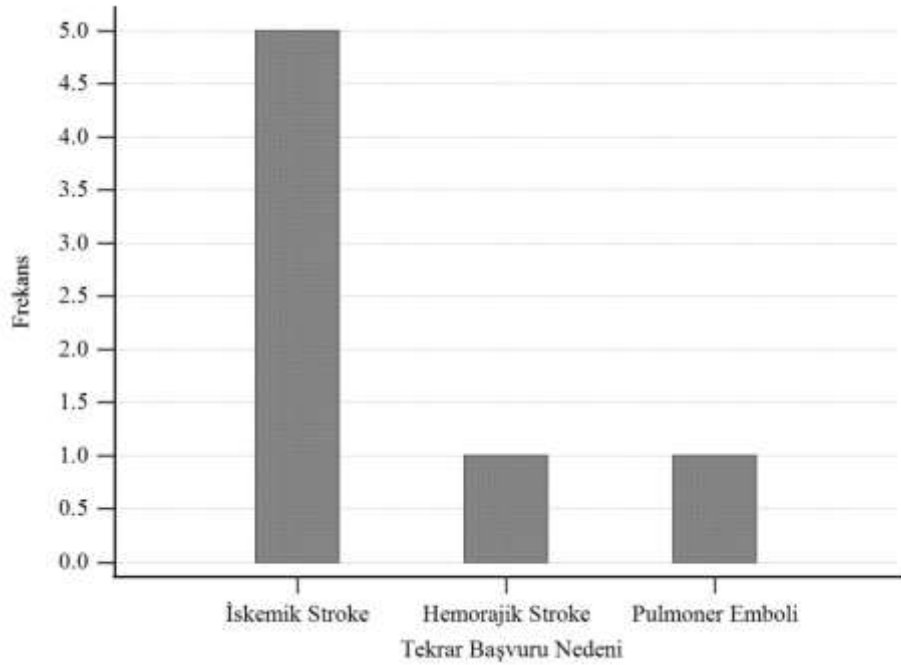
**Şekil 3.** tPA uygulaması sonrası intrakraniyal kanama



**Şekil 4.** tPA uygulaması sonrası hastalarda görülen intrakraniyal ve diğer sisteme kanamaları



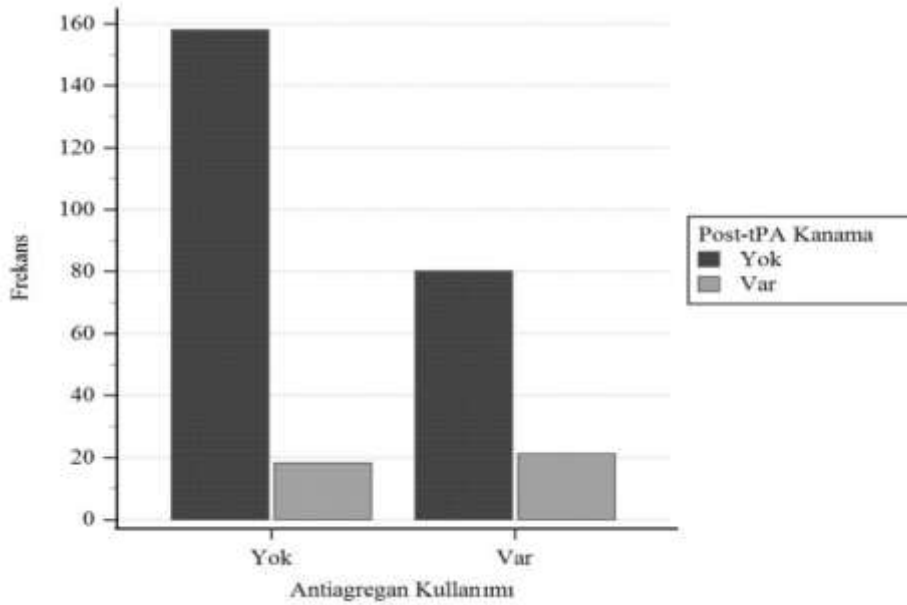
**Şekil 5.** tPA sonrası altı aylık dönemde tekrar başvuru nedenleri



Yapılan tek değişkenli analizde, tPA uygulaması sonrası kanayan ve kanamayan hastalar arasında anti-agregan kullanımı (n=21, %53,8 vs n=80, %33,6; p=0,01), sistolik kan basıncı (160 mmHg, IQR: 138-190 vs 150 mmHg 130-169; p=0,02) ve diyastolik kan basıncı (90 mmHg, IQR: 75-100 vs 83 mmHg, IQR: 72-94; p=0,03) açısından anlamlı fark vardı (Şekil 6,7,8) (Tablo 8, 9).

Ayrıca her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da toplam kanama insidansı inmeli hastalarda daha fazlaydı ve bu fark intrakraniyal kanamalardan kaynaklanmaktaydı (n=38, %15,1 vs n=1, %4; p=0,22). İnmeli hastalar ile diğer hastaları (PE ve MI) intrakraniyal kanama açısından karşılaştırdığımız da ise inmeli hastalarda intrakraniyal kanama sıklığı daha fazlaydı ancak sınırda bir istatistiksel anlamlılık mevcuttu (n=33, %13,1 vs n=0, %0; p=0,054) (Tablo 8).

**Şekil 6.** Antiagregan kullanan ve kullanmayan hastalarda tPA uygulaması sonrası kanama sıklığı



**Tablo 8.** tPA sonrası kanama meydana gelen ve gelmeyen hastaların yandaş hastalıklar ve ilaç kullanımı açısından değerlendirilmesi

<b>Değişken</b>	<b>Post-tPA Kanama (+) N (%)</b>	<b>Post-tPA Kanama (-) N (%)</b>	<b>P değeri</b>
Diyabet	12 (30,8)	81 (34)	0,69
Hipertansiyon	24 (61,5)	132 (55,5)	0,48
Peptik Ülser	2 (5,1)	13 (5,5)	1
Malignite	2 (5,1)	11 (4,6)	1
Geçirilmiş İskemik Stroke (Üç aydan daha önce)	7 (17,9)	39 (16,4)	0,80
Anti-agregan Kullanımı	21 (53,8)	80 (33,6)	0,01
Warfarin Kullanımı	2 (1,3)	7 (2,9)	0,62
Yüksek INR	2 (5,1)	18 (7,6)	0,58
Tanı			
Stroke	38 (15,1)	214 ((84,9)	0,22
PE ve MI	1 (4)	24 (96)	
	<b>Post-tPA İntrakraniyal Kanama (+) N (%)</b>	<b>Post-tPA İntrakraniyal Kanama (-) N (%)</b>	<b>P değeri</b>
Tanı			
Stroke	33 (13,1)	219 (86,9)	0,054
PE ve MI	0	25 (100)	

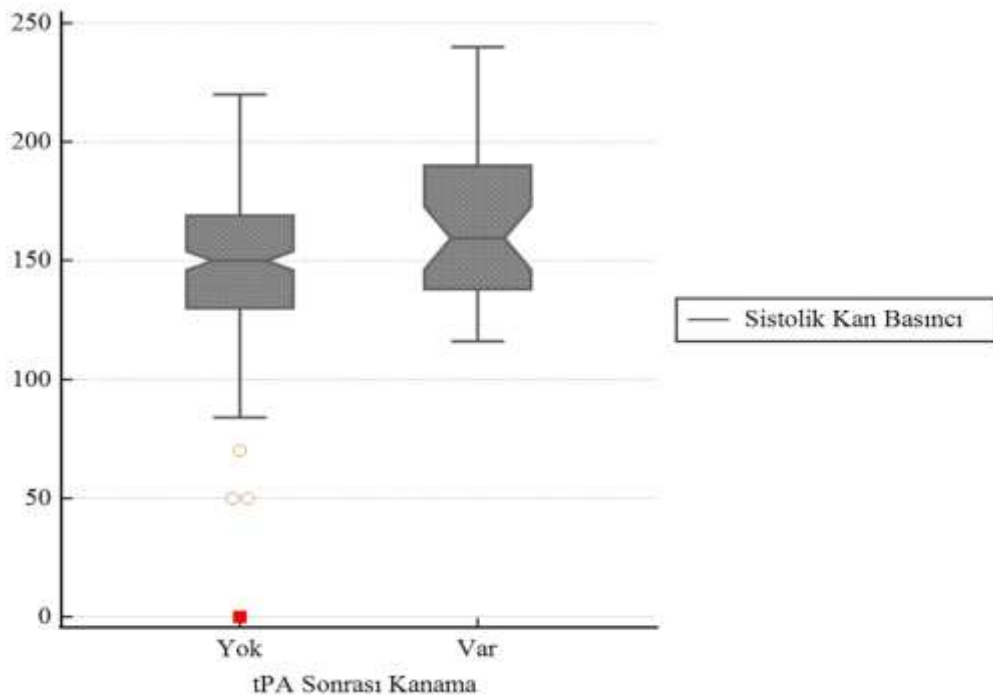
*Kısaltmalar: INR: international normalized ratio; PE: pulmoner emboli; MI: miyokart infarktüsü*

**Tablo 9.** tPA sonrası kanama meydana gelen ve gelmeyen hastaların yaş, vital bulgular ve kanama profili gibi parametreler açısından karşılaştırılması

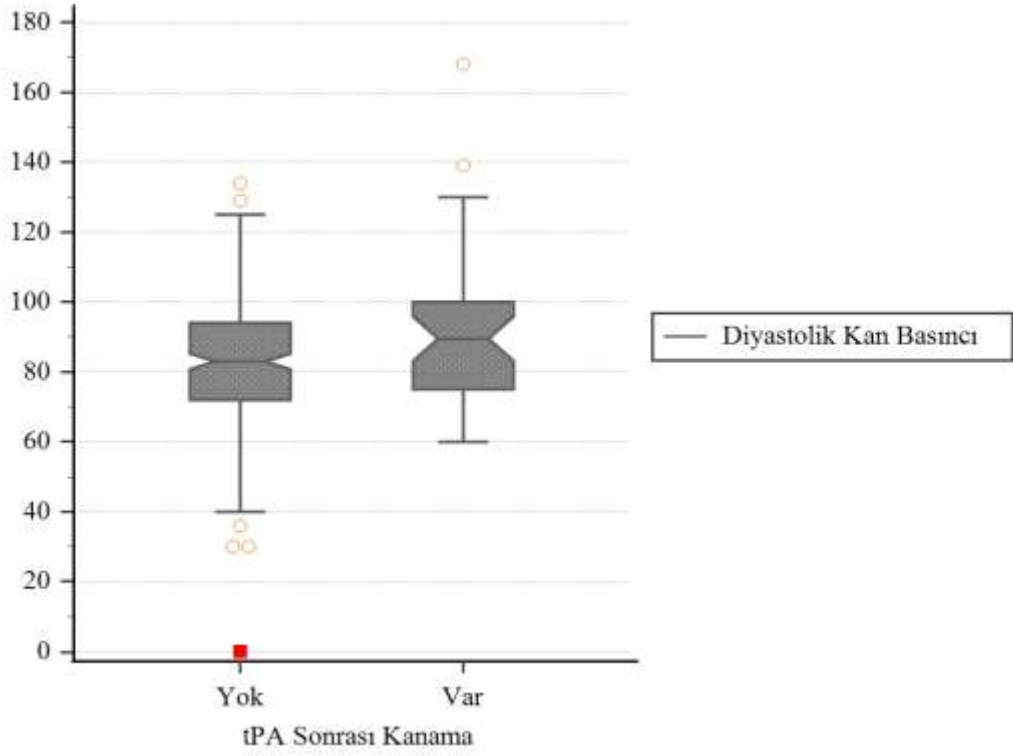
Değişken	Post-tPA Kanama (+) Median (IQR)	Post-tPA Kanama (-) Median (IQR)	P değeri
Yaş	70 (57-79)	71 (61-80)	0,98
Sistolik Kan Basıncı	160 (138-190)	150 (130-169)	0,02
Diyastolik Kan Basıncı	90 (75-100)	83 (72-94)	0,03
Trombosit	223 (185-294)	238 (190-293)	0,79
INR	1 (1-1)	1 (1-1)	0,98
Kreatinin	1 (1-1)	1 (1-1)	0,83
tPA Dozu	63 (54-73)	63 (50-78)	0,87
NIHSS	9 (6-12)	10 (7.5-12.5)	0,16

*Kısaltmalar: IQR: interquatile range; INR: international normalized ratio*

**Şekil 7.** tPA uygulaması sonrası kanama olan ve olmayan hastaların sistolik kan basıncına ait box-and-whisker grafiği



**Şekil 8.** tPA uygulaması sonrası kanama olan ve olmayan hastaların diyastolik kan basıncına ait box-and-whisker grafiği



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma göstermiştir ki, acil servismizde en sık fibrinolitik uygulama nedeni iskemik inmedir. Arslan ve ark.'ları yaptığı çalışmada acil serviste fibrinolitik tedavi alan hastaların en sık iskemik inme teşhisi ile tedavi aldığını bildirmişlerdir (13). Bu sonucun iskemik stroke ve pulmoner embolinin acil serviste tanı alma sıklıkları ve bu iki hastalık grubunun fibrinolitik verilme endikasyonları ile ilişkili olduğu söylenebilir. Miyokart infarktüsülü hastalarda tPA'nın bu kadar az uygulanması ise uluslararası kılavuzlarda tavsiye sıralamasında primer koroner girişimin fibrinolitiklere göre öncelikli tercih konumuna geçmesi ve ülkemizde de ST segment yükseklikli MI'lar için primer koroner girişimin yaygın olarak yapılabilen olması bu hasta grubunda sayının bu kadar az olmasının ana nedenidir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre tPA uygulanan hastalar çoğunlukla erkek (%54,5 n=151) ve yaşlı ( $69\pm 14,6$ ) hastalardır. Emberson ve ark.'larının yaptığı çalışmada da inmeli hastaların %55'i erkek ve yaş ortalaması 71'dir (14). Bu çalışmanın önemli bir bölümünü iskemik inmeli hastalar oluşturduğu için, cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması da iskemik hastaların demografik profili ile uyumlu çıkmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre tPA tedavisi alan hastalara en fazla eşlik eden hastalık hipertansiyondur. Kleindorfer ve ark.'larının yaptığı çalışmada iskemik inme nedeniyle tPA tedavisi alan hastalarda en sık görülen yandaş hastalık hipertansiyondur (15). Anderson ve ark.'larının yaptığı çalışmada da tPA tedavisi alan iskemik inmeli hastalarda en sık görülen yandaş hastalık hipertansiyon olup, onu diyabet ve koroner arter hastalığı takip etmiştir (16). Literatürde tPA alan hastalarda en sık görülen yandaş hastalığın hipertansiyon olması bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Hipertansiyon, insidansı yaşla beraber artan ve vaskülopatilerle ilişkili olan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre dünyada şu an 1,13 milyar kişi hipertansiyon (17), 422 milyon kişi ise diyabetir (18). Kronik hastalıklar arasında hipertansiyon ve diyabetin yaygınlığı düşünüldüğünde, bizim çalışmamızda ve Anderson'un çalışmasında hipertansiyon ve sonrasında diyabetin en yaygın yandaş hastalık olması WHO verileri ile uyumludur.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre acil serviste tPA uygulanan hastalarda en sık kullanılan ilaç antihipertansifler olup, onu antiagreganlar, antidiyabetik ve

antiaritmikler izlemektedir. Kleindorfer ve ark.'larının yaptığı çalışmada da fibrinolitik tedavi alan hastalarda en sık kullanılan ilaçlar anti-hipertansifler olup, onu anti-agreganlar takip etmektedir (15). Tüm kronik hastalıklar dikkate alındığında ve tPA uygulanan hastalarda hipertansiyonun en sık görülen hastalık olması, bu hasta grubunda en sık uygulanan ilacın antihipertansifler olmasını açıklamaktadır. Antidiyabetik kullanımı bu hasta grubunda en sık görülen ikinci yandaş hastalığın diyabet olması ile açıklanabilirken, antiagregan kullanımının bu kadar sık olması ise tPA verilen hasta grubunun yaşlı ve özellikle bu yaş grubunda hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığının en sık görülen hastalıklar olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda tPA tedavisi alan hastalarda en sık görülen komplikasyon intrakraniyal kanamayı ve onu diğer sistem kanamaları ile alerjik reaksiyonlar izlemekteydi. Literatürde Liu ve ark.'ları (19), Gilliland ve ark.'ları (20) ile Vivien ve ark.'larının (21) yaptığı çalışmalarda da en sık komplikasyon intrakraniyal kanama olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları literatürde yapılan diğer çalışmalar ile uyumludur. İskemik inme hastalarında nekrotik ve iskemik beyin dokusunun fragil yapısı intrakraniyal alanda kanama sıklığının patoloji olmayan diğer dokulara göre artırmaktadır. Bu çalışmada da istatistiksel olarak sınırda da olsa iskemik inme hastalarda, PE ve MI'lı hastalara göre intrakraniyal kanama sıklığı belirgin şekilde daha fazlaydı.

tPA uygulanan stroke hastalarında, Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan İnme Derneğinin ortak hazırladığı kılavuzda tPA sonrası uygulanacak kurtarıcı tedavi ile ilgili spesifik bir öneri yoktur. Ancak farklı hasta gruplarında carotis artere stent uygulaması ya da carotis endarterektomi önerilmektedir (22). Bu çalışmanın sonuçlarına göre hastanemizde tPA tedavisi alan hastalarda en sık uygulanan kurtarıcı tedavi trombektomiydi (carotis artere stent uygulaması ya da balon anjioplasti). Hastanemizde trombektominin 2 farklı ekip tarafından günün her saati yapılabilmesi nedeniyle bu sonuca ulaşılmış olabilir.

Bu çalışma göstermiştir ki, tPA tedavisi alan hastalarında sonraki altı ay içinde en sık başvuru nedeni iskemik inmedir. Arboix ve ark.'larının yaptığı çalışmada akut iskemik inme için tedavi alan hastaların %22,4'ü tekrarlayan inme ile başvurmuştu



(23). Ayrıca Karlinski ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise tPA tedavisi alan hastaların %2 si üç ay içerisinde tekrarlayan iskemik stroke ile başvurmuştu (24). İskemik stroke sonrası bakım ve takibin yeterli olmaması ayrıca iskemik stroke sonucu oluşan engellilik nedeniyle hastalar tekrarlayan başvurularda bulunuyor olabilir. Literatürdeki çalışmalar da bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Bu çalışma göstermiştir ki tek değişkenli analizde post-tPA kanama ile ilişkili değişkenler; diyastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı ve antiagregan kullanımındır. The NINDS t-PA İnme Çalışma Grubunun yaptığı çalışmada tek değişkenli analizde sistolik ve diyastolik kan basıncı post-tPA kanama ile ilişkili bulunmuştur (25). Tong ve ark.'larının tPA verilen 7193 iskemik stroke hastasında yaptıkları çok değişkenli analizde yaş ve NIHSS skoru semptomatik intrakraniyal kanama ile ilişkili bulunmuştur (26). Tsivgoulis ve ark.'ları yaptıkları çalışmada tPA verilen hastalarda tedavi öncesi kan basıncı protokollerinin ihlal edilmesini artmış semptomatik intrakraniyal kanama ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (27). Ahmed ve ark.'ları, fibrinolizis yapılan 11080 iskemik inmeli hastanın çok değişkenli analizinde, post-tPA 2-24 saat yüksek kan basıncının (kategorik değişken olarak) semptomatik kanama ile lineer ilişkisini saptamışlardır (28). Berge ve ark.'ları tPA verilen 3035 iskemik inmeli hastada semptomatik intrakraniyal kanaması olan hastaların kan basıncını, kanaması olmayanlara göre anlamlı biçimde yüksek bulmuşlardır. Ancak kanamayı etkileyebilecek diğer parametreler açısından çok değişkenli analiz yapılmamıştır (29). tPA için uygun 2196 iskemik inmeli hastanın hedef kan basıncının 130-140 mmHg olarak veya <180 mmHg olarak belirlendiği iki grubun karşılaştırıldığı ENCHANTED çalışmasında, yoğun kan basıncı kontrolü yapılan gruptaki herhangi bir intrakraniyal kanama sıklığı diğer gruba göre anlamlı biçimde daha az olarak saptanmıştır (%14,8 vs %18,7; p=0,01) (17). Literatürde aksine bulgular saptayan çalışmalar olsa da araştırmaların çoğunluğu artmış kan basıncını tPA sonrası kanama ile ilişkili bulmuşlardır. Ayrıca tPA verilmeden önce hastalarda genel olarak kan basıncı kontrolü sağlanması da özellikle kan basıncını sürekli değişken kabul ederek analizi gerçekleştiren çalışmaların sonuçlarını etkileyecektir. Kontrol altında olmayan kan basıncının kanamayı artırdığı ve koagülasyon kaskadını bozduğu bilinmektedir. Bu durum hastalarda intrakraniyal kanama artışına sebep olmuş olabilir. Çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan

basıncının tek değişkenli analizde post-tPA kanama ile ilişkili bulunması literatür ile uyumlu olmakla birlikte, çok değişkenli analizde aynı anlamlılık saptanamamıştır.

Çalışmamızda çok değişkenli analizde ise post-tPA kanama ile ilişkili bağımsız değişken olarak sadece anti-agregan kullanımı saptamıştır. Cucchiara ve ark.'ları ilk üç saatte tPA verilen iskemik inmeli hastalarda çok değişkenli analizde antiagregan kullanımı ve NIHSS skorunu semptomatik intrakraniyal kanama ile ilişkili bulmuşlardır. (30) Uyttenboogaart ve ark.'ları tPA uygulanan 301 iskemik inmeli hastada yaptıkları çalışmada çok değişkenli analizde anti-agregan kullanımını post-tPA semptomatik intrakraniyal kanama ile ilişkili saptamışlardır (31). Larrue ve ark.'larının yaptığı çalışmada trombolitik tedavi alan hastalarda yaşlılık ve ASA kullanımının post-trombolitik tedavi sonrası kanama ile ilişkili olduğu görülmüştür (32). The NINDS t-PA İnme Çalışma Grubunun yaptığı çalışmada ise tPA sonrası kanamayla anti-agregan kullanımı arasında bir ilişki bulunamamıştır (25). Tanne ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise aspirin dışındaki antiplatelet ajanlar çok değişkenli analizde semptomatik intrakraniyal kanama ile ilişkili bulunmuştur (33). Anti-agreganlar doğası gereği plateletlerin fonksiyonlarını bozarlar. Bu nedenle t-PA verilen hastalarda intrakraniyal kanama artışı izlenmiş olabilir. Mevcut çalışmanın sonuçları literatürdeki çalışmaların sonuçları ile genel anlamda uyumludur.

### **Limitasyonlar**

Bu çalışmanın birçok kısıtlılığı mevcuttur. Bu çalışma geriye dönük olarak planlanmıştır. İleriye dönük olarak planlanacak bir çalışmada veri kaybı ve olası bağımsız değişkenlerin kontrolü daha iyi sağlanabilir.

Bu çalışma üçüncü basamak bir hastanenin acil servisinde gerçekleştirilmiştir. Üçüncü basamak bir hastanenin hasta profili ile alt basamak hastanelerin hasta profilindeki farklılıklar olabilir. Bu çalışmanın sonuçlarını 3. basamak bir hastanenin hasta özelliklerine göre değerlendirmek gerekir. Farklı hastanelerde yapılacak benzer çalışmalar fibrinolitik tedavi verilen hastaların demografik özellikleri ve takip süreçleri hakkında daha iyi bilgi verebilir

Bu çalışmada sadece tPA ilaç grubundan alteplaz verilen hastalar analiz edilmiştir. Trombolizis amaçlı kullanılan diğer ajanların bu çalışmada değerlendirilen hasta

grubundaki olası yan etkileri ile ilgili olarak net bir yorum yapmak mümkün değildir. Diğer trombolitik ajanların acil serviste kullanımı ile başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Sonuç**

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, acil servisimizde en sık tPA verilme endikasyonu iskemik inmedir. tPA tedavisi alan hastalarda en sık yandaş hastalık hipertansiyon olup, en sık kullanılan ilaç antihipertansifler ve antiagreganlardır. İntrakraniyal kanama tPA verilen hasta grubunda en sık görülen komplikasyon olup, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile antiagregan kullanımı tPA sonrası kanamalarla ilişkilidir.



## 6. SONUÇ

1. Acil servisimizde en sık tPA verilme nedeni iskemik inmedir.
2. tPA uygulanan hastalarda en sık görülen yandaş hastalık hipertansiyondur; diyabet ve koroner arter hastalığı hipertansiyonu izlemektedir.
3. Acil servisimizde tPA uygulanan hastaların kullandığı en sık ilaç grubu antihipertansifler olup, onu sırasıyla antiagregan, antidiyabetik ve antiaritmikler izlemektedir.
4. tPA uygulanan hastalarda en sık uygulanan kurtarıcı tedavi trombektomidir.
5. tPA uygulanan hastalarda en sık görülen komplikasyon %11,9 ile intrakraniyal kanama olup, onu %2,2 ile diğer sistem kanamaları ve %0,4 ile alerjik reaksiyon izlemektedir.
6. tPA verilen hasta grubunda en sık görülen tekrar başvuru nedeni iskemik inmedir.
7. Tek değişkenli analizde post-tPA kanama ile ilişkili değişkenler diyastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı ve antiagregan kullanımınıdır.
8. Yapılan çok değişkenli analizde ise post-tPA kanama ile ilişkili bağımsız değişken olarak sadece anti-agregan kullanımını saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1- Johnson C. O., Nguyen M., Roth G. A., Nichols E., Alam T., Abate D., et al. *Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology*, Volume 18, Issue 5, Pages 417-418 (2019).
- 2- Konstantinides S. V. *Trends in incidence versus case fatality rates of pulmonary embolism: Good news or bad news? Thrombosis and Haemostasis*, 115(02), 233–235 (2016).
- 3- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) public use data files. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm> - 05.07.2022
- 4- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death, on CDC WONDER Online Database. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm> - 05.07.2022
- 5- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System: public use data file documentation: mortality multiple cause-of-death micro-data files. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm> - 05.07.2022
- 6- Agency for Healthcare Research and Quality. Medical Expenditure Panel Survey (MEPS): household component summary tables, medical conditions, United States. Accessed April 8, 2020. Available from: <https://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/> 05.07.2022
- 7- Agency for Healthcare Research and Quality. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Accessed April 1, 2020. Available from: <https://www.ahrq.gov/> 06.07.2022
- 8- Salim S. V., Alvaro A. ,Hugo J. A., Emelia J. B., Marcio S. B., Clifton W. C. et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update/ 06.07.2022*

- 9-** Grosse S.D., Nelson R.E., Nyarko K.A., Richardson L.C., Raskob G.E. *The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. Thromb Res.* 2016; 137:3–10.
- 10-** Heit J. A.; Spencer F. A.; White R. H. *The epidemiology of venous thromboembolism. Journal of Thrombosis and Thrombolysis,* 2016. 41(1), 3–14.
- 11-** 2019 Guidelines on Acute Pulmonary Embolism (Diagnosis and Management of) ESC Clinical Practice Guidelines Available from:  
<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Pulmonary-Embolism-Diagnosis-and-Management-of> - 10.07.2022
- 12-** Rosa F. R., Khoury J., Kissela B. M., Flaherty M. L., Alwell K., Moomaw C. J. et al; *The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial ; Stroke.* 2012;43:1591–1595
- 13-** Aslaner, M. A., ve Baykan, N.. "İkinci basamak bir acil serviste trombolitik tedavi deneyimi." *Pamukkale Tıp Dergisi* 2019: 309-314.
- 14-** Emberson J., Lees K. R., 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. The Lancet,* 2014- 384(9958)
- 15-** Kleindorfer D. O., Khoury J., Moomaw C. J., Alwell K., Woo D., Flaherty M. L., et al. *Stroke Incidence Is Decreasing in Whites But Not in Blacks: A Population-Based Estimate of Temporal Trends in Stroke Incidence From the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study \* Supplemental Material. Stroke,* 2010- 41(7), 1326–1331.
- 16-** Anderson C. S., Huang Y., Lindey R. I., 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." *The Lancet* 393.10174 2019: 877-888.
- 17-** Available from: [https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_1)  
08.07.2022

- 18-** Available from: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)  
08.07.2022
- 19-** Liu H., Zheng H., Cao Y., Pan Y., Wang D., Zhang R., et al: *Low- versus Standard-Dose Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(4):988-997.
- 20-** Gilliland C., Shah J., Martin J.G., Miller M.J., *Acute Limb Ischemia. Tech Vasc Interv Radiol.* 2017-20(4):274-280.
- 21-** Vivien D. *Can the benefits of rtPA treatment for stroke be improved? Rev Neurol (Paris)* 2017;173(9):566- 571
- 22-** Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D., et al. *2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke.* 2021;52(7): e364-e467
- 23-** Arboix A., Massons J., García-Eroles L., Comes E., Balcells M., Oliveres M. *Infartos cerebrales recurrentes: estudio de 605 pacientes [Recurrent ischemic stroke. Study of 605 patients]. Med Clin (Barc).* 2011; 12;137(12):541-5.
- 24-** Karlinski M., Kobayashi A., Czlonkowska A., Mikulik R., Vaclavik D., Brozman M., et al; *Safe Implementation of Treatments in Stroke–East Registry (SITS-EAST) Investigators. Intravenous Thrombolysis for Stroke Recurring Within 3 Months From the Previous Event. Stroke.* 2015;46(11):3184-9.
- 25-** The NINDS t-PA Stroke Study Group, *Intracerebral Hemorrhage After Intravenous t-PA Therapy for Ischemic Stroke. Stroke,* 1997-28(11), 2109–2118.
- 26-** Tong X, George M.G., Yang Q., Gillespie C. *Predictors of in-hospital death and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy: Paul Coverdell Acute Stroke Registry 2008-2012. Int J Stroke.* 2014;9(6):728-34.
- 27-** Tsivgoulis G., Frey J.L., Flaster M., Sharma V.K., Lao A.Y., Hoover S.L., et al. *Pre-tissue plasminogen activator blood pressure levels and risk of symptomatic intracerebral hemorrhage. Stroke.* 2009;40(11):3631-4.

- 28-** Ahmed N., Wahlgren N., Brainin M., Castillo J., Ford G.A., Kaste M., et al. *Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR)*. *Stroke*. 2009 ;40(7):2442-9.
- 29-** Berge E., Cohen G., Lindley R.I., Sandercock P., Wardlaw J.M., Sandset E.C., et al. *Effects of Blood Pressure and Blood Pressure-Lowering Treatment During the First 24 Hours Among Patients in the Third International Stroke Trial of Thrombolytic Treatment for Acute Ischemic Stroke*. *Stroke*. 2015;46(12):3362-9
- 30-** Cucchiara B., Kasner S.E., Tanne D., Levine S.R., Demchuk A., Messe S.R., et al. *Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic stroke: pooled analysis of placebo data from the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II Trials*. *Stroke*. 2009;40(9):3067-72.
- 31--** Uyttenboogaart M., Koch M. W., Koopman K., Vroomen P.C.A.J., De Keyser, J., Luijckx, G.-J. *Safety of Antiplatelet Therapy Prior to Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke*. *Archives of Neurology*, 2008;65(5)
- 32-** Larrue V., von Kummer R., Müller A., Bluhmki E., *Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II)*. *Stroke*. 2001;32(2):438-41.
- 33-** Tanne D., Kasner S.E., Demchuk A.M., 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; 9;105(14):1679-85.