

Akut İnmeli Hastalarda Tedaviye Başlama Süresini Etkileyen Faktörler / Factors Affecting the Latency from the Onset of Stroke to the Beginning of Treatment

Ebru Bilge Dirik, Canan Togay Işıkay, Cenk Akbostancı, Bilge Gönenli, Nermin Mutluer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ABSTRACT

Factors Affecting the Latency from the Onset of Stroke to the Beginning of Treatment

Scientific background: Thrombolytic therapy is a kind of therapy which is decreasing morbidity and mortality for the stroke patients who are admitting to the hospital at the first three hours. For the patients with stroke, arrival time to the hospital and factors affecting this time is very important. This study is planned to investigate the latency to reach the Emergency Service and to hospitalization after stroke occurrence; and to detect the factor affecting this latency outside and inside the hospital.

Materials and methods: For seventy one patients admitted to the emergency department between January2000-January2002, demographic data, neurological examination, Glasgow coma scale, score of NIHSS, arrival time to the hospital, time of computed tomographic scan, time of hospitalization were determined.

Results: The patients arrived to emergency service after an average of 22.4 (0.25-336) hours. The percentage of patients who arrived at the hospital within the first three hours after stroke was 49.2%. The

patients with loss of consciousness, lacunar infarct and paresis arrived at the hospital earlier than the other patients. Arrival time to the hospital was not effected by using ambulance.

Conclusion: Although the patients who were not with major neurologic deficits arrived at the hospital late, many of the stroke patients had arrived to the hospital at the first three hours and they got the chance of thrombolytic therapy. Using ambulance to get to the hospital was not a factor affecting the latency of arrival to hospital.

ÖZET

Bilimsel zemin: Trombolitik tedavi, ilk üç saatte hastaneye ulaşan uygun iskemik inme hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltan bir tedavi seçeneğidir. Bu nedenle, hastaların inme gelişikten sonra hastaneye ulaşma süreleri ve bunları etkileyen faktörler çok önemlidir. Ülkemizde, inmeden sonra hastaneye gelme ve kliniğe yatış süresini etkileyen hastane dışı ve içi faktörleri araştırmak üzere bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Ocak 2000-Ocak 2002 arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne inme nedeniyle başvuran toplam

Keywords: stroke, thrombolysis, delay prehospital

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Canan Togay Işıkay
İbn-i Sina Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 6. Kat 06100 Kızılay/ANKARA
Tel: 0312 310 33 33-2794 Faks: 0312 310 63 71
isikay2@hotmail.com, ctogay@yahoo.com, ebturan@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 12.10.2006
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 18.10.2006

Anahtar kelimeler: inme, trombolizis, prehospital gecikme

Not: Bu çalışma, I. Ulusal Serebrovasküler Hastalıklar Kongresi'nde, 2002 yılında Ankara'da sunulmuştur.

71 hasta çalışmaya alındı. Hastaların epidemiyolojik özellikleri, ayrıntılı nörolojik muayeneleri, Glaskow koma ve NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) skorları kaydedildi. Hastaların hastaneye başvuru süreleri ve bunu etkileyebilecek faktörler sorgulandı. Ek olarak hastane içindeki işlemlerin ne kadar sürede tamamlandığı değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastalar, inmenin ortaya çıkmasından sonra ortalama 22.4 (0.25-336) saat sonra acil servise başvurmuşlardı. İlk üç saatte hastaneye başvuran hasta oranı %49.2 idi. Bilinç bozukluğu olanlar, laküner inmesi olanlar, kas gücü kaybı olanlar daha erken gelmişlerdi. Ambulans kullanmak hastaneye ulaşma süresini etkilemiyordu.

Yorum: Dramatik nörolojik belirtisi olmayan hastaların hastaneye gelme süresi uzun olmakla beraber, inmeli hastaların büyük kısmı ilk üç saatte başvurmaktadır. Bu hastalar, trombolitik tedavi şansını yakalamaktadır. Bu çalışmada, ambulans hastanın acil servise ulaşmasını hızlandıran bir ulaşım aracı olarak bulunmamıştır.

GİRİŞ

İnme, özürüllüğe neden olan hastalıkların başında gelmektedir ve ölüm nedenleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır.¹⁷ İnme, önemli ekonomik, sosyal ve psikolojik zararlara neden olmaktadır. Yakın zamana kadar, inme tedavisi, inmenin neden olduğu komplikasyonları düzeltmek ve inmenin tekrarlama riskini azaltmakla sınırlı iken, son yıllarda iskemik inmelerde trombolitik tedavi, erken dönemde başvuran bazı hastalarda kullanılabilir, mortalite ve morbiditeyi azaltan bir tedavi seçeneği olmuştur.^{4,5,6,9,12,16,18,19,20,23} Trombolitik tedavi amacıyla intravenöz veya intra-arteryel rekombinant doku plazminojen aktivatörü (Rt-tPA) kullanılmaktadır. İntravenöz Rt-tPA kullanımına yönelik birçok çok merkezli, iyi tasarlanmış çalışma bulunmaktadır.^{4,5,9,16,19,23} Yapılan çalışmalardan bir kısmında, kontrol grubu ile fonksiyonel sonuçlar açısından anlamlı farklılık bulunmazken, Uluslararası İnme ve Nörolojik Hastalıklar Enstitüsü'nün (NINDS) desteklediği ve olumlu sonuçların çıktığı iki çalışma sonucunda FDA (United States of America Food and Drug Administration), IV Rt-tPA'nın, 1996 yılında inmenin ilk üç saatinde başvuran uygun hastalar için kullanılabilirliğini kabul etmiştir. İntra-arteryel Rt-tPA uygulaması ise orta serebral arter tıkanması ile seyreden iskemik inmelerde kullanılabilir IV

trombolitik tedaviye alternatif bir yöntemdir. Bu konuda yapılan çalışmalarda ise,^{12,6,19,18,20} intra-arteryel trombolitik tedavi, ilk 6 saatte gelen iskemik inmeli hastalarda etkili bir tedavi olarak bulunmuştur. Trombolitik tedavi, yüz güldürücü bir seçenek olmasına rağmen, tüm iskemik inmeli hastalara uygulanamamaktadır. Yapılan 2165 hasta serilik geniş bir çalışmada,⁸ iskemik inmelerin sadece %27'si ilk üç saatte hastaneye başvururken, bunlarında sadece %7.2'sine IV trombolitik tedavi, %1.4'üne intra-arteryel trombolitik tedavi uygulanabilmiştir. Yine başka bir çalışmada, hastaların %22'si trombolitik tedavi alabilmiştir.¹⁴ Görüldüğü üzere, trombolitik tedavi, iskemik inmelerin küçük bir bölümüne uygulanabilmektedir. Bunun en önemli nedeni ise, trombolitik tedavinin hastaneye ilk üç saatte ulaşabilen inmeli hastalara uygulanabilmesidir. Yine aynı çalışmada, hastaneye ilk üç saatte gelebilen hastaların %8.9'u hastane içi gecikmeler nedeniyle trombolitik tedavi alamamıştır. Dolayısıyla, trombolitik tedavi alabilme şansını etkileyen hastaneye gelmeden önceki, hastane içindeki gecikmeye neden olan faktörleri belirlemek ve önlemek çok önemli olmaktadır. Bu konularda birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, hastaların hastaneye ulaşma süreleri yaklaşık 1.5-5.7 saat arasında değişmektedir. Hastaların %26-59'u inmeden sonraki ilk 3 saatte hastaneye başvurabilirken, yaklaşık %53-61'i ise ilk 6 saatte ulaşabilmektedir. Hastaneye ulaşım için ambulans kullananlarda, daha kısa sürede geldikleri için, trombolitik tedavi şansı daha yüksek bulunmuştur. Hastaneye ulaştıktan sonra, bilgisayarlı beyin tomografileri çekilinceye kadar geçen süre ortalama olarak 1.1-8.8 saat arasında değişmektedir. Ayrıca, ambulans ile ulaşan, ciddi nörolojik semptomları olan ve komada olan hastaların bilgisayarlı beyin tomografileri ve bir nörolog tarafınca muayenesinin daha erken yapılmakta olduğu bulunmuştur.^{1,7,10,11,13,14,15,17,22}

Sonuç olarak, inmeli hastalarının tedavisindeki

gecikme, hastaneye ulaşma süresindeki faktörler kadar, hastane içindeki nedenlere de bağlıdır.

Bu çalışmada, akut inmeli hastaların tedavilerine başlanma zamanını etkileyen hastane öncesi ve hastane içindeki faktörleri araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Tek merkezli kesitsel bir çalışmadır.

Ocak 2000 - Ocak 2002 tarihleri arasında, Acil Servise akut inme nedeniyle başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların Nöroloji konsültasyonları yapıldıktan sonra, kendilerinden ve/veya yakınlarından alınan bilgilere dayanarak hastaların demografik özellikleri, vasküler risk faktörleri, kendilerinde veya ailede geçici iskemik atak, inme veya Acil Servise başvuru öyküsü, önceden hazırlanmış bir forma kaydedilmiştir (Tablo 1). Daha sonra, yine hastalardan ve/veya yakınlarından, inme geliştiği fark edildikten sonra neler yapıldığına yönelik bilgiler alınmıştır (Tablo 3). Hastaların fizik ve nörolojik muayene bulguları ve bunların gelişim özellikleri, Glasgow koma skala ve NIH (National Institute of Health) strok skalası skorları muayene kayıt formlarına kaydedilmiştir (Tablo 2). Son olarak, hastaların inme meydana geldikten sonra hastaneye getiriliş süreleri ile Acil Serviste Nöroloji doktoru tarafından görüldükleri, BBT'lerinin çekildiği, inme tedavisinin başlandığı ve hastaların Nöroloji Kliniğine yatışlarının yapıldığı veya taburcu edildikleri zamana kadar geçen süreler değerlendirilmiştir.

İstatistik değerlendirmede, parametrik değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması için t-testi, non-parametrik değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması için Mann Whitney U testi, oranların karşılaştırılması için ki kare testi kullanılmıştır.

Tablo 1. Demografik bilgi sorgulama formu

Yaşı, cinsiyeti
Yaşadığı yer (şehir içi, şehir dışı)
Sosyal güvencesi
Öğrenim durumu
İş durumu (çalışıyor, çalışmıyor, emekli)
Eş durumu (eşi yok veya var)
Ev durumu (yalnız yaşıyor, yalnız yaşamıyor)
Inmenin olduğu yer (evde, işte, yolda, hastanede)
Inme geliştiği anda yalnız mıydı? Hipertansiyonu var mı?
Diabetes mellitusu var mı?
Koroner arter hastalığı var mı?
Atrial fibrilasyonu var mı?
Geçmişinde TIA öyküsü var mı?
Geçmişinde inme öyküsü var mı?
Acil servise daha önce başvurdu mu?
Ailede inme geçiren var mı?

Tablo 2. Hastaneye başvuru sırasındaki fiziksel ve nörolojik muayene bulguları

Başvuru sırasındaki kan basıncı
Başvuru sırasındaki kan şekeri, vücut ısısı
Inmenin gelişimi (akut, saatler içinde, günler içinde)
Inmenin ciddiyeti (silik, orta, şiddetli)
Klinik seyir (aynı, artarak, azalarak, değişken)
Bilinç bozukluğu var mı?
Baş ağrısı var mı? Vertigosu var mı?
Afazisi var mı?
Parezisi var mı?
Duyu kaybı var mı?
Serebellar bulguları var mı?
Oftalmolojik bulguları var mı?
Inme tipi (TIA, iskemik laküner, iskemik nonlaküner, hemorajik)

Tablo 3. Inme geliştikten sonra neler yaptı?

Inmeyi fark eder etmez ne yaptı?
<input type="checkbox"/> Hiçbir şey <input type="checkbox"/> Ambulansı aradı <input type="checkbox"/> Yakınlarını aradı <input type="checkbox"/> Diğer
Inmeyi kendisi veya yakını anladi mı?
Neden hemen gelmedi?
<input type="checkbox"/> Inmeyi fark etmedi <input type="checkbox"/> Düzeler dedi <input type="checkbox"/> Yardımcısı yoktu
Hastaneye ulaşımı ne ile oldu?
<input type="checkbox"/> Ambulans <input type="checkbox"/> Diğer

SONUÇLAR

Toplam 71 tane hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalamaları 68.7 (dağılım 45-95) idi. Bunların 47'si (%66.2) kadın, 24'ü erkekti. Başvurudan sonra aldıkları tanıya göre ise, TIA olan 13 hasta (%18.3), laküner infarktı olan 10 hasta (%14.1), iskemik non-laküner inmesi olan 40 hasta (%56.3), hemorajik inmesi olan 8 hasta (%11.3)

vardı. Hastalar, inmenin ilk belirtilerinin ortaya çıkmasından sonra ortalama olarak 22.4 saat (dağılım 0,25-336 saat) sonra acil servise başvurmuşlardı. İlk üç saatte başvuran hasta sayısı 35 (%49.2) iken, 36 hasta üç saatten daha geç sürede baş vurmuştu. İlk üç saatte başvuran hastaların 18'i (%51.4) birinci saatte, 10'u (%28.6) ikinci saatte, 7'si (%20) üçüncü saatte gelmişti. Acil servise başvurduktan ortalama 0.7 saat (dağılım 0.0-8 saat) saat sonra, nöroloji araştırma görevlisi tarafınca değerlendirilmişti. Hastaların NIHSS skoru ortalama 9.3 (0-23) idi. Acil servise başvurudan ortalama 1.6 saat sonra beyin tomografileri çekilmişti. Bilinç bozukluğu olanlar ortalama 8.4 saatte başvururken, olmayanlar ortalama olarak 29.0 saatte başvurmuştu (p=0.04). Laküner inmesi olanlar ortalama 7.5 saatte acile başvururken, diğer inmeli hastalar ortalama 26 saat sonra başvurmuşlardı (p=0.01). Bu fark, laküner inmeli hasta grubunun daha genç olmasına bağlı olabilir (63.7'ye 71.4) (p=0.05). Parezi olanlar ortalama 8.7 saatte gelirken, olmayanlar 27.2 saatte başvurmuşlardı (p=0.04). %16.2 hastada önceden TIA öyküsü, %28.2 hastada ise inme öyküsü vardı. Bu iki hasta grubu hastaneye gelme süresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Yaş ortalaması, cinsiyet, eğitim düzeyi, hastaneye üç saatten önce ve sonra gelme açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu. Hastaların %32.4'ü ambulans kullanırken %67.6'sı diğer araçları kullanmışlardı. Bu iki parametre, üç saatten erken gelenler ve geç gelenler açısından karşılaştırıldığında yine anlamlı fark yoktu.

Inme geliştikten sonra acile neden hemen gelmediğine bakıldığında; gelemeyenlerin 4'ü (%23.5) belirtileri fark etmemişti, 10'u (%58.8) "düzeler" demişti, yardımcısı olmadığı için gelemeyen 3 hasta (%17.6) vardı ve tüm hastalarımızın 54'ü (%76.1) hemen hastaneye gelmek için hareket etmişti.

TARTIŞMA

Hastalarımızın inme olduktan sonra hastaneye ulaşma süreleri (ort. 22.4 saat), yapılan diğer çalışmalara göre (1.5-5.7 saat) daha uzun çıkmış olmasına rağmen, ilk üç saatte gelme oranımız %49'dur ve yapılan diğer çalışmalarla uyumludur (%22-59).^{1,7,8,10,11,13,14,15,17,22} Ülkemizde ise, erken dönemde trombolitik tedavi başlanması için düşünülebilecek hasta oranını %38 bulan daha önceki çalışmaya göre daha yüksek olması nedeniyle önemlidir.³

Hastalık ortaya çıktıktan sonra, acil servise başvuruyu etkileyen inme belirtilerine bakıldığında, parezi olanlar, olmayanlara göre, bilinç bulanıklığı olanlar, olmayanlara göre daha erken başvurmuştu. Ancak, diğer inme belirtilerinde böyle bir anlamlılık yoktu. Bu sonuca dayanarak, hastanın acil servise erken başvurması için, dramatik belirtiler olması gerektiğini, daha az dramatik olan belirtileri ise önemsemediğini söylemek mümkün olabilir. Bir çalışmada, yaş, cinsiyet, bilinç seviyesi ve parezi varlığının hastaneye ulaşma süresini etkilemediği, ancak önceki inme hikayesi varlığı, konuşma bozukluğu olması ve ani başlangıç göstermesinin bu süreyi kısalttığı gösterilmiştir.¹³ Ancak, bizim çalışmamızda bu klinik bulgularla seyreden hastalarda hastaneye ulaşma açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine başka bir çalışmada da, parezi varlığı ve bilinç değişikliğinin, hastaneye ulaşma süresini etkilemediği çıkmıştır.¹³ Diğer bir çalışmada ise, ciddi inmesi olanların daha erken ulaştıkları belirtilmiştir.²² Bizim sonucumuz da bu çalışma ile uyumludur.

Yine bizim çalışmamızda laküner inmeli hastalar, diğer iskemik inmelilere göre daha erken hastaneye ulaşmaktaydı. Bu durum büyük olasılıkla laküner inmeli hastalarımızın daha genç olmasından kaynaklanmaktaydı. Yapılan çalışmaların bazılarında, yaşın, hastaneye ulaşma

süresine bir etkisinin olmadığı bulunurken,^{11,13,17,22} bir çalışmada ise genç hastaların hastaneye daha erken ulaştıkları bulunmuştur.²¹ Ancak, özellikle laküner infarktli hastaların hastaneye ulaşma sürelerinin bakıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan, bu veri de değerlidir.

Hastaneye gelmek için hemen hareket etmeyen hastaların çoğunluğunun (%59) gelmeme nedeni, belirtileri fark ettikten sonra düzelir diye beklmeleri idi. Bir çalışmada, hastaneye hemen gelmeyenlerin %31'i semptomlarını ciddiye almamış, %29'u ise düzelir diye beklemişti.² Yani, bizim hastamızda oranlar, bu çalışmaya göre daha yüksekti. Bir başka çalışmada ise, acil servise 24 saatten uzun sürede gelenlerin %37'si belirtileri ciddiye almadığını söylemişti.¹⁵ Bu sonuçla, inme ve tedavisi hakkında toplumun bilgilendirilmesinin önemi bir kez daha görülmektedir.

Hastaneye ulaşmak için ambulans kullanımı, %32.4 oranındaydı ve geri kalanı ise kendi özel arabası ile ya da taksiyle gelmişti. Ülkemizde ambulans kullanımı, yurt dışı yayınlara göre daha azdı (%50-65).^{1,13,17,22} Tayvan'da yapılan bir çalışmadaki ambulans kullanım oranına (%22) göre ise daha yüksekti.²² Yapılan çalışmalarda, ambulans ile acile servise ulaşım daha erken olmakta, ambulans ile gelenlerin hastane içindeki gecikmesi daha kısa sürmekte ve özellikle 80 yaşından sonra ambulans tercih etme oranı daha çok olmakta iken, bizim çalışmamızda hastaneye ambulansla gelme söz konusu değişkenleri etkilememişti. Yani, ambulans kullananlar daha erken gelmemekte, yaşa bağlı ambulans kullanımı değişmemekteydi. Bu sonuç, ülkemizdeki ambulans hizmetinden az yararlandığını ve ambulans kullanıldığında da diğer ulaşımlardan farklı sonuç elde edilmediğini göstermekte, bu konudaki eksikliği ortaya koymaktadır.

Yine dikkat çeken bir sonuç ise, öncesinde inme veya TIA geçirme öyküsü olanların, Acil Servise

inme nedeniyle başvuru sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda kısa olmaması idi. Bu sonuç, diğer çalışmalar ile de uyumluydu.^{7,13,15,22} Hatta DASH II çalışmasında, önceden inme belirtilerini bilen ve inme geçiren hastaların ambulans kullanım oranı diğerlerine göre daha az çıkmıştı.¹⁵ Bir çalışmada, önceden inme, geçici iskemik atak veya kalp krizi geçiren hastaların hastaneye ulaşma süreleri daha kısa olmaya eğilimli olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.¹⁷

Hasta acile başvurduktan sonra beyin tomografileri ortalama olarak 1.6 saatte çekilmişti. Bu sonuç, diğer çalışmalarla uyumlu idi.(1.1-3)^{1,7,14} Hastanın bir nörolog tarafından muayenesi ise, ortalama olarak 0.7 saatte (0.0-8 saat) yapılmaktaydı. Diğer çalışmalarda bu aralık 15 dk-4 saat arasında değişmektedir.^{7,17} Yine bir çalışmada, acil servise ambulans ile gelenlerin nörolojik muayenelerinin daha erken yapıldığı çıkmıştır.¹⁷ Acil servis ünitesinde bir nöroloji doktorunun ya da acil servis doktorlarının inme konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahip olmaları ile ve beyin tomografilerinin hızlıca çekilmesi ile, inmeli hastanın hastane içindeki tedavideki gecikmesi en aza indirilebilir.

Sonuç olarak; inme gibi morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıkta yüz güldürücü bir tedavi seçeneği olan trombolitik tedavinin uygulanabilmesi için gerekli şartlar, bu tedavinin uygulanabilmesini oldukça sınırlamaktadır. Bunlardan en önemlisi ise, hastanın inmeden sonraki ilk 3 saatte hastaneye ulaşması ve tetkiklerinin bitmiş olması gerekliliği gibi zor bir şarttır. Bu nedenle, trombolitik tedavi sınırlı bir hasta grubuna uygulanabilmektedir. Ancak bu çalışmayla, hastaların yaklaşık yarısında, trombolitik tedavi uygulamasının düşünülebileceğini söylemek mümkündür. Hastanın acil servise transportunun, hastane içindeki ilk nörolojik muayenesinin ve beyin tomografisi çekilmesinin hızlıca yapılmasının da,

bu tedavinin kullanılabilme şansını artırmaktadır. Bu nedenle, bunların yapılmasını geciktirecek faktörlerin belirlenmesi ve bunların düzeltilmesi, önem taşımaktadır.

Çalışmamızın sonuçları, hastaların erken başvurmasındaki gecikmeden, toplumumuzun bu konuda yeterince eğitilmemesi (inme semptomlarını tanıma ve acil olduğunu bilme) ve ambulans sistemimizin yeterince iyi olmamasının sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kothari R, Jauch E, Broderick J, et al. Acute stroke: delays to presentation and emergency department evaluation. *Annals of Emergency Medicine*. 1999;33:3-8.
2. Rodriguez R, Passanante M, Phelps M, et al. Delayed emergency department presentation in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2001;vol 29,12:2318-21.
3. Topalkara K, Akyüz A, Bolayır E, et al. İskemik inmelerde başvuru gecikmesi ile erken dönem prognoz ilişkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1999;212:145-148.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al., for the ECASS study group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
5. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al., for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999;282:2019-2026.
6. Higashida R, Furlan A, Gent M., et al., for the PROACT Investigators. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999;282:2003-2011.
7. Rosalind FY, Jose MCZS, Manzanilla B, et al. Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2002;199:49-54.
8. Barber PA, Zhang J, Demchuk A, et al. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? *Neurology*. 2001;56:1015-1020.
9. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333:1581-1587.
10. Feldmann E, Gordon N, Brooks J, et al. Factors associated with early presentation of acute stroke. *Stroke*. 1993;24:1805-1810.
11. Azzimondi G, Bassein L, Fiorani L, et al. Variables associated with hospital arrival time after stroke. *Stroke*. 1997;28:537-542.
12. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomised trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke: PROACT Investigators: prolyse in acute cerebral thromboembolism. *Stroke*. 1998;29:4-11.
13. Wester P, Radberg J, Lundgren B, et al., for the Seek-Medical Attention in Time Study Group. Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA. *Stroke*. 1999;30:40-48.
14. Morris DL, Rosamond W, Madden K, et al. Prehospital and emergency department delays after acute stroke. The Genentech Stroke Presentation Survey. *Stroke*. 2000;31:2585-2590.
15. Schroeder EB, Rosamond WD, Morris DL, et al. Determinants of use of emergency medical services in a population with stroke symptoms. DASH II study. *Stroke*. 2000;31:2591-2596.
16. Clark WM, Albers GW, Madden KP, et al., for the Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators. The rtTPA (Alteplase) 0-to 6- hour acute stroke trial, part A: results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke*. 2000;31:811-816.
17. Clifton RL, Dobg-Churl S., Maureen B, et al. S.T.R.O.K.E. Collaborative Study Group. Delay in presentation and evaluation for acute stroke. *Stroke*. 2001;32:63-69.
18. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, et al. Computed Tomographic Findings in Patients Undergoing Intra-arterial Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke due to Middle Cerebral Artery Occlusion. Results from the PROACT II Trial. *Stroke*. 2002;33:1557-1567.
19. Higashida RT, Furlan AJ, for the Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:e109-e137.
20. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, et al., for the PROACT II Investigators. Factors influencing outcome and treatment effect in PROACT II. *Stroke*. 2003;34:1224-1229.
21. Nedeltchev K, Arnold M, Brekenfeld C, et al. Pre-and in-hospital delays from stroke onset to intra-arterial thrombolysis. *Stroke*. 2003;34:1230-1234.
22. Chang K, Tseng M, Tan T. Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke*. 2004;35:700-704.
23. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al., for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet*. 1998;352:1245-1251.