

AKUT İSKEMİK İNMEDE TROMBOLİTİK TEDAVİ

M.Akif Topçuoğlu*, Saruhan Çekirge**, Okay Sarıbaş***

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi uygulaması yeni değildir. Bu yöndeki ilk girişim tam kırk yıl öncedir. 1958'de Susman ve Finch ilk kez, IV yolla plazminojen kullanmışlar ve intraserebral kanama komplikasyonunun fazlalığına dikkat çekmişlerdir. Daha ilk makalede bile bu tip bir tedavinin, ancak erken dönemde uygulanabildiğinde yararlı olma potansiyeli olabileceğinin belirtilmiş olması ilginçtir (27). CT öncesi bu dönemde 1970'lerin başına kadar daha çok IV-Streptokinaz, daha sonra ise IV-Urokinazın denendiği görülmektedir. 1963 yılında Mayer ve arkadaşları IV-Streptokinaz ile ilk randomize kontrollü çalışmayı yayınlamıştır. İlk 72 saatte, 73 hastayı 37'si IV-Streptokinaz ve tam doz heparin, 36'sını ise sadece heparin alacak şekilde randomize etmişler, sonuçta iyi gidişat açısından fark belirmediğini ancak ölüm ve semptomatik serebral kanama oranının streptokinaz grubunda 3.5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma akut inme tedavisinde trombolizisin etkinliğini incelemeye yönelik çalışmaları tam anlamıyla baltalamıştır. 1980'lerin başına dek yaklaşık 20 yıllık bir süre içinde ancak birkaç tane ve o devrin "Akut inme tedavisinde trombolitik tedavi zararlıdır." kabulünü değiştiremeyen sonuçlar üreten vaka kontrol çalışmaları dışında deneme olmamıştır. CT öncesi bu dönemde tümör ya da kanama gibi diğer lezyonların ayırımındaki problemlerin ve uygulamanın da genel olarak ilk 36 saatte yapılmasının sonuçlara olumsuz etkisi olduğu düşünüldüğünden, bu tedavi yöntemi özellikle seksenli yılların ortalarından itibaren tekrar gündeme gelmiş, özellikle 1995 yılında bu konudaki büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmaların bitirilmesi ve peşi sıra yayınlanması ile serebrovasküler hastalıklar gündeminin ilk sırasına oturmuş, klinik nörolojinin en çok konuşulan konularından biri olmuştur. Bu güne değin literatürde bu tarz bir tedavinin uygulandığı hasta sayısı da 5000'i geçmiştir (36).

Kısaca "pıhtı" ile tıkanmış olan serebral damarın "pıhtı eritici ilaçlar" ile açılması demek olan trombolitik tedavinin kullanıldığı randomize kontrollü veya açık olgu serisi çalışmaları, "semptom tabanlı" ve "anjiyografi ta-

banlı" olarak iki gruptur. Bunlardan uygulama semptom tabanlı çalışmalarda daha çok intravenöz (sistemik) iken, doğası gereği anjiyografi tabanlı çalışmalarda daha çok intra-arteryel (lokal) dir. Semptom tabanlı çalışmalarda; tüm dışlama kriterlerini içerecek şekilde değerlendirme yapabilmek süresi kısaltmakta ve tedavi daha erken uygulanabilmektedir. Bu süre yaklaşık olarak 90 dakikadır ve anjiyografi tabanlı çalışmaların yansı kadardır. Ancak anjiyografi yapılmadığından tanı sorunu hiçbir zaman tam anlamıyla aşılammaktadır (24).

Hem bu konudaki anjiyografi çalışmalarından hem de anjiyo-tabanlı tromboliz çalışmalarının kontrol gruplarından elde ettiğimiz bilgilere göre, tedavi penceresi olarak öngörebileceğimiz ilk 6 saat içinde, akut iskemik inmeli hastalarının yaklaşık %20'sinde anjiyografik olarak gösterebileceğimiz yani nispeten büyük damarlara lokalize bir tıkanma yoktur (8,37). Spontan rekanalizasyon oranı zaman içinde eksponansiyel olarak artmaktadır. İlk 6 saatte yaklaşık %75-80 hastada saptanan trombuslar ise genellikle büyük olup; %10 oranında da birden fazla yerdedir. Bu oran aslında kliniğin ağır ve enfarktn da büyük olacağı hastalardaki orandır, tüm inme hastaları düşünülürse kuşkusuz daha az olacaktır. Ama trombolitik tedavinin esas hedef kitlesi zaten ağır hastalardır. Aynı zamanda anjiyografi ile küçük arteriollerin net olarak görüntülenemediği de unutulmamalıdır. Yani bazen semptom yaratan bir infarkt anjiyoda görülmeyen bir tıkanıklıktan kaynaklanıyor olabilir. Bu durum sadece tıkanıklık olan hastaların konu edildiği "anjiyografi tabanlı" çalışmalarda göz ardı edilmiştir. Anjiyo negatif hastalarda trombolizisin etkinliği konusundaki bilgilerimiz ise kısıtlıdır. Ancak NINDS-rtPAS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-rtPA Study) çalışmasından bildiğimize göre, küçük damar hastalığı olanlar da bu tedaviden yararlanırlar. Bu çalışmada tipik olarak anjiyografik intralüminal trombusun belirlenebildiği aterotrombotik/embolik veya kardiyoembolik inmeli hastalar ile bu grup arasında tedavinin yararlılığı bakımından fark olmadığı net olarak ortaya konulmuştur (31).

Spontan rekanalizasyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Endojen fibrinolizin aktive olması neden olarak gösterilmiş olmakla birlikte insanlarda çalışılmamıştır. Zaman geçtikçe rekanalize olan hasta oranı artsa bile, rekanalizasyon şansı pıhtı retraksiyonu ne-

*: Uzman Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

** : Doç. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

***: Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

deniyle giderek azalmaktadır. Bu sıklığın ekponansiyel artışını açıklayıcıdır. Aslında trombolitik tedavinin etkin uygulanımı için pıhtının kompozisyonunu bilmemiz gerekir. Çünkü serebrovasküler pıhtılar ve emboliler, fibrin, eritrosit, trombosit, kolesterol kristalleri ve kalsifiye partiküller gibi çok çeşitli maddeler içerirler. Pıhtıdaki fibrin ne kadar fazla diğer maddeler ne kadar az ise trombolitik ajan ile o kadar kolay lizis sağlanır. İleride bu yönden bilgi verecek tekniklerin gelişmesi ön açıcı olacaktır (10).

İnsan ve hayvanlarda trombolitik tedavi amacıyla kullanılan ajanlar çeşitli olup en sık denenmiş olanlar rtPA, streptokinaz ve Urokinazdır. Bu ajanlar plazminojeni plazmine çevirirler. Normalde 791 aminoasit içeren Glu-plazminojenin ⁵⁶¹Arg-⁵⁶² Val aminoasitleri arasından kırılması ile plazmin oluşur. Fibrine bağlanmış durumdaki plazminojenin aktivasyonu plazmadaki serbest plazminojenden daha farklıdır. Plazminojen aktivatörlerinin (PA) plazminojen aktivatörü inhibitör tip-1 (PAI-1) tarafından inhibisyonu, bu durumda daha azalmıştır. Fibrine bağlı durumdaki plazminojene karşı aktivitesi daha fazla olan PA'lerine "Fibrin spesifik PA"ler denir. Örneğin rtPA'nın aktivitesi plazminojen fibrine bağlı ise 400 kat daha fazladır. Fibrine bağlı plazmin, α_2 -Anti plazmin tarafından 2-3 kat daha az inhibe edilir. Fibrine spesifik olmayan PA'ler ise plazmadaki serbest plazminojeni de aynı oranda inhibe etmektedir. Ürokinaz bu gruptandır. Plazminojen aktive olunca, fibrine oldukça yüksek afinite gösterdiği halde sensitivitesi düşük olduğundan ve kanda açıkta "arginin bağı" olan tüm proteinleri yıktığından hem bir taraftan fibrini yıkarken aynı zamanda albumin, faktör 5, 8, 9, 10 ve α_2 -Anti plazmin gibi maddeleri de yıkar. Bu nedenle sistemik koagülolitik bir durum oluşur ve kanamaya meyil artar. Bu etkiler fibrine spesifik olan ajanlarda bariz olarak daha azdır. Bu bir avantaj olarak görünse de fibrine spesifik olmayan ajanların da sistemik viskozitede azalmayla sonuçlanan bu etkilerinin olumlu tarafı vardır. Bu nedenle urokinaz ve streptokinazın mikrosirkülasyon üzerindeki olumlu etkileri daha fazladır. Bu ajanların diğer önemli bir etkinlik farkı trombositler üzerine olan etkileridir. Alteplaz, tromboksan B₂ salınımını azaltır. Bunu trombosit membranındaki GP1b bölgesini değiştirerek yapar, sonuçta da trombosit aggregasyonu azalır. Pıhtıda bulunan trombositlerde normalde %90 oranında inaktif konformasyonda olan PAI-1 aktive olarak tPA'yı inhibe eder. Bu durum trombositte zengin trombuslarda fibrin spesifik olmayan ilaçların daha fazla etkinlik gösterme potansiyelini getirir. Kısacası teorik olarak bu ilaçların birbirine üstünlüğü pratik deneyimler kadar net değildir (2,9).

1995 yılı intravenöz trombolizin dönüm noktası oldu. Amerikan Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Ens-

tütüsü'nün (NINDS) olumlu sonuçlar bildiren rtPA çalışması (31), ayrıca dikkatli incelendiğinde hiç de olumsuz sonuçlar vermemiş olan Avrupa Kooperatif Akut Stroke Çalışması (ECASS) (15) bu yıl yayınlandı. Bu arada intravenöz streptokinaz ile yapılan geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalar olan Çok Merkezli Akut Stroke çalışmaları- Avrupa (MAST-E) (30) ve İtalya (MAST-I) (23) ile Avustralya Akut Stroke Çalışması (ASK) (11) yayınlandı. Derken 18. Haziran.1996'da Amerika'da FDA "Seçilmiş hastalarda IV rtPA'nın akut iskemik inme tedavisinde kullanımına olumlu onay verdi (4). Onay nörolojik hastalıklar komitesininin 10 üyesinin tamamının yani oybirliği ile verilmişti. Burada rol oynayan en önemli faktör NINDS'in 2. kısmının sonucu idi (3,4). Bu kısımda ilk 3 saat içinde IV rtPA'yı 0.9 mg/kg dozunda verilirse, 3 ay sonra defisitsiz ya da hafif defisitli hasta oranının plaseboya göre göreceli olarak %32-55 kadar arttığı bulunmuştu. Dört değerlendirme skoru tümünden incelenirse göreceli olarak rtPA lehine 1.7 katlık (1.2-2.6) bir avantaj belirmişti. Diğer bir deyimle çalışma her 6-9 inme hastasını rtPA ile belirtildiği gibi tedavi edersek birinin 3 ay sonra fazladan fonksiyonel olarak bağımsız olacağını gösteriyordu (31).

Bu makalede önce intravenöz, ardından lokal trombolizdeki mevcut deneyim gözden geçirilecek, uygulamanın pratik sonuçları ve yakın gelecekte beklenen gelişmeler ele alınacaktır.

Intravenöz trombolizis: İnmede intravenöz tromboliz çalışmaları semptom tabanlı 9, anjio tabanlı 3 olmak üzere toplam 12 randomize kontrollü çalışma ve 14 açık çalışma'dan ibarettir. Bu makalede önce rtPA çalışmaları olan NINDS ve ardından EACSS 'in sonuçları etraflı şekilde irdelenecek, daha sonra genel sonuç değerlendirmesi yapılacaktır.

NINDS çalışması ABD'de 8 merkezin katılımıyla yapılmış olan randomize kontrollü çalışma olup, 624 hastada iki basamaklı olarak rtPA'nın etkinliği araştırılmıştır. Birinci kısımda ilk 24 saat içinde rtPA'nın tam düzelme veya NIHSS ("National Institute of Health Stroke Scale")'da 4 puandan fazla azalma olarak belirlenen "erken klinik düzelme"ye, pivotal tarzda olan ikinci kısımda ise 3. ay sonunda "mortalite ve sakatlık derecesi üzerine olan etkisi" incelenmiştir. İkinci kısmın değerlendirmesi 4 ölçek ki bunlar "NIHSS", "Barthel indeksi", "Modifiye Rankin Skoru"ve "Glasgow gidişat ölçeği (GOS)" ile bunların tamamını kapsayan "Global ölçek" ile yapılmıştır. İyi gidişat kriteri olarak minimal defisitli veya defisitsiz kalan hasta oranı yani NIHSS'dan 0-1, Barthel'den 95-100, Rankin'den 0-1 ve GOS'dan da 1 alanların sayısı incelenmiştir.

Bu çalışmada hasta alma kriterleri geniş tutulmuştur. Belirlenebilen kesin başlangıçlı kesin iskemik inme kliniği

olan erişkin hastalarda, ilk 3 saatte iseler tedavi uygulanmıştır. Çalışmaya alınmama kriterleri ise tablo-1'de özetlendiği gibi, iskemik inmeyi taklit eden ama olmayan durumlar ile kanama riskini yükselten durumlardır. Hipoglisemi, hiperglisemi, inme başlangıcında epileptik nöbet olanlar (Todd's paralizisini dışlamak amacıyla), intrakranial kanama ("Intracranial Hemorrhage=ICH") ve intrakranial kitle (IKK) olması ilk kategorideki dışlama kriterleridir. PTZ'si 15'in üzerinde olanlar veya son 48 saatte heparin alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca son 3 ay içinde herhangi bir tip inme geçirmiş olan hastalar da dışlanmıştır. Aspirin alanlar ise çalışmaya dahil edilmiştir. Diğer önemli bir dışlama kriteri ise hipertansiyondur. Bu çalışmada hipertansiyon ciddi şekilde monitörize ve manipüle edilmiştir. Diastolik kan basıncı (DKB)'nın >110 mmHg ve/veya sistolik kan basıncı (SKB)'nin >185 mmHg olan hastalar alınmamıştır. Tansiyonu hafif derecede yüksek olan hastalar örneğin 195/115 mmHg gibi olanlarda hastalara IV Labetolol uygulanmış ve normotansiyon sağlamaya yetmemişse çalışmaya alınmamıştır. Yani KB kontrolü basit önlemlerle belirtilen aralığa gelmiyorsa o hastaya rtPA verilmemiştir. Aslında çoğu hasta hemen hiç tansiyon düşürücü ilaç almamıştır. Bu çalışmaya önemli ölçüde hasta vermiş olan Houston Grubu labetololu çalışmaya dahil ettikleri hastalarda hiç uygulamamışlardır (22). Bu çalışmada tedavi öncesi bilgisayarlı beyin tomografisi (Kranial CT) çekilmesi zorunluluktadır, Ama sonradan belirteceğimiz gibi ECASS'da olduğu gibi erken infarkt bulgularının olmaması şeklinde bir dışlama kriteri konulmamıştır. Eğer kranial CT'de ICH veya IKK yoksa hastaya tedavi verilmiştir. Sonuçta erken infarkt bulgularının %2-6 hastada olduğu gözlemlenmiş ve bu hastalar ayrıca değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya ayrıca hızlı düzelen hastalar da dahil edilmemiştir. Plasebo grubunda ilk 24 saatte tam düzelen hasta oranı yani transiyent iskemik ataklar (TIA) sadece %2'dir. Sonuçları değerlendirilmeden önce şu nokta belirtilmelidir ki bu çalışmada randomizasyon pek başarılı olmamıştır. rtPA grubunda aspirin alan hasta oranı %40 olup plasebonun %26'lık oranından anlamlı ölçüde fazladır. NINDS çalışmasında ilk 24 saatte yani erken dönemde düzelen oranlarına bakıldığında, rtPA grubu plasebodan farksızdır. Ancak ilk 24 saat sonunda NIHSS rtPA grubunda ortalama olarak daha düşüktür. Üçüncü ay sonunda rtPA tedavisinin fonksiyonel gidişata olan etkisi ise olumludur. Dört ölçekte de iyi gidişat gösteren hasta sayısının tedavi ile arttığı görülmektedir. Tüm değerlendirmelerde rtPA lehine 1.73 katlık bir iyileşme söz konusudur. İyi olma için mutlak risk azalımı %12'dir ve bu bir hastayı 3. ay sonunda fazladan bağımsızlaştırmak için en az 9 hastaya bu tedavinin verilmesinin gerektiğini söylemektedir. Bu sonuç tedavinin ilk ve ikinci 90 da-

kikada yapılmış olması ile değişmez, ilaç ilk 3 saatte kesin olarak etkilidir ve bu süre içinde uygulama zamanından bağımsızdır.

Fonksiyonel aktiviteyi kısıtlamayacak düzeyde defisiti olan veya hiç defisiti olmayan hasta sayısını artıran bu tedavi, 3. ayda mortalite oranını artırmamaktadır. Sağkalım oranı rtPA grubunda plasebodan daima daha yüksek kalmaktadır. Tedavinin etkinliği yaş, inmenin yarattığı nörolojik defisitün ağırlığı, daha önceden aspirin kullanıp kullanmama durumu ve başlangıçta yapılan inme sınıflamasına göre yani inmenin etyopatogenetik tipine göre değişmemiştir. Laktüner infarktılı olgular diğer tipler kadar bu tedaviden yararlanmışlardır (32).

İlk 36 saatte meydana gelen semptomatik kanama oranı rtPA grubunda %6.4 olup, bu plasebo'nun %0.6'lık oranından daha yüksektir. Ayrıca tedavi grubunda daha fazla hasta serebral kanamadan ölmüştür. Ancak daha önceden de belirttiğimiz gibi 3. ay sonunda ölüm oranı rtPA grubunda daha azdır. Kanama hemen tamamen ilk 24 saatte olmaktadır ve 36. saatten sonra olan kanamalar tedavi ile ilgili değildir. Kanamaların yaklaşık %20'sinin infarkt alanı dışında olması önemlidir. Kanayan hastaların prognozu ise oldukça kötüdür. Kanama görülen hastaların %61'inin 3 ay içinde ölmesi bunu gösterir. NINDS çalışmasında kanama açısından risk yaratan etmenlerin analizi daha sonra yayınlanmıştır. Buna göre başlangıçtaki nörolojik defisitün ağır olması ve CT'de erken infarkt bulgusu olması kanamayı artırıcı faktörler olarak belirlenmiştir. Kranial CT'de ödem bulgusu olması da kanama riskini artırır; CT'de ödem belirtisi olanlarda hemorajik transformasyon %30, olmayanlarda ise %4 oranında görülmüştür. Sigara tiryakiliği ise tromboliz nedenli kanamaları azaltır veya diğer bir deyişle sigara içenlerde trombolitikler daha az kanamaya yol açmaktadır. Ancak NINDS çalışmasında kanama riski yüksek olan bu gruplarda uygulama yapılmasını diye bir sonuç belirtilmemiştir. Hem ağır durumdaki hem de CT'de ödem olan hastalarda bu tedavi kanama riski artmış olsa bile son kertede yararlıdır (33).

NINDS hastalarının 1 yıllık takiplerinde akut dönemde uygulanan trombolitik tedavinin olumlu etkisinin 6. ve 12. aylarda da aynen devam ettiği görülmüştür (18). Bu hastalarda yapılan bir diğer analizde rtPA verilmiş olan hastalarda infarkt volumunun de plaseboya göre azaldığı ayrıca saptanmıştır (34).

Inme tedavisinde trombolitik tedavinin diğer önemli ön açıcı çalışması da ECASS'dır. Bu çalışmada ilk 6 saatte, iskemik inmeli hastalarda 1.1 mg/kg dozunda rtPA IV olarak uygulanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri NINDS'den önemli bir fark olarak belirtmek gerekir ki

infarkt bulgusu olan hastalar bu çalışmaya alınmamıştır. ECASS 14 ülkeden 75 merkezde yapılmış olup toplam 620 hasta içermektedir. İlk 24 saatte IV heparin veya oral antikoagülan kullananlar çalışmaya dahil edilmemiştir. SC heparin ise 15,000 ü/gün'e kadar serbest bırakılmıştır. Bilinç kaybı olan ya da baş ve/veya göz deviasyonu bulunan dens hemiplejiler ile hafif defisitler ve hızlı düzelenler de bu çalışmada dışlanmıştır (tablo-1) (15).

ECASS'da dışlama kriterlerine tam olarak uymama belli oranda (a priori olarak %20) olacağı önceden öngörülmüş ve yapılacak "post-hoc" değerlendirmede bu hastaların dışlanacağı planlanmıştı. Bu suretle sonuçlar hem tedavinin uygulandığı tüm hastalar ("Intention to treatment"=ITT; tüm hasta grubu) hem de ideal hasta grubu ("Target Population"=TP; Hedef grup) için verilmiştir. Protokol ihlalleri %17 (109 hasta) oranında görülmüştür. Bu hastaların 66'sında yanlışlık kranial CT'deki erken infarkt bulgularının görülebilmesi nedeniyledir. MCA alanının 1/3'ünü aşan hipodansite, insular ribbon kaybı, gri cevher beyaz cevher riminin görülebilmesi, kortikal sulkal silinme ve striatal belirsizleşme eğitime rağmen çalışma nörologlarınca atlanmış ve bu uygunsuz hastalara da rtPA uygulanmıştır. Bu gerçekte eleştirilecek bir dizayn değildir. Aslında gündelik yaşam pratiğini yansıtan iyi bir değerlendirmedir. İşlem randomizasyon öncesi yapıldığı için çalışmanın istatistiksel gücünü de azaltmamıştır. ECASS'da 90. günde, günlük yaşam aktivitesinin belirteci olarak Barthel indeksinde 15 puandan fazla artış ve global klinik düzelme için de modifiye Rankin ölçeği kullanılmıştır. Ölenlere Barthel'den 0, Rankin'den ise 6 puan verilmiştir ki bunlar olası en kötü skorlardır. Ayrıca ikincil ölçütler olarak 90. günde Iskandinav İnme Ölçeği (SSS), 30. gün mortalite hızı, kurtulanlarda kombine Barthel-Rankin Skoru (kombine BRS), SSS ile belirlenen düzelme hızı, hastanede kalış süresi gibi pek çok parametre değerlendirilmiştir (15).

ECASS'da tüm popülasyonda tedavinin olumlu etkisi görülmemiştir. Ama hedef popülasyonda 3. ayda Rankin skoru daha iyi düzeydedir. Modifiye Rankin skorunda bir birim iyileşme oranında rtPA'da daha fazladır. Yine SSS'da 2 puan veya üzerindeki iyileşme ve kombine BRS derecesi hedef grup için rtPA ile daha iyidir. 30. gün mortalitesi hedef grupta istatistiksel anlamlılığa çıkmamakla beraber tedavi grubunda daha yüksektir. Tedavi grubunda 90. günde defisitsiz ve/veya bağımsız kalma oranı artmaktadır. Özellikle hedef grupta rtPA'nın bu olumlu etkisi barizleşmektedir. ECASS'ın daha sonra yapılan bir sonuç analizinde ölmeyen hastalarda kliniği ağır olanların bu tedaviden özellikle yararlanma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. rtPA ile düzelme hızlı, hastanede kalış süresi ise kısadır. ECASS'da yaş (> veya < 70 olarak), tedavi zamanı

Tablo-1:

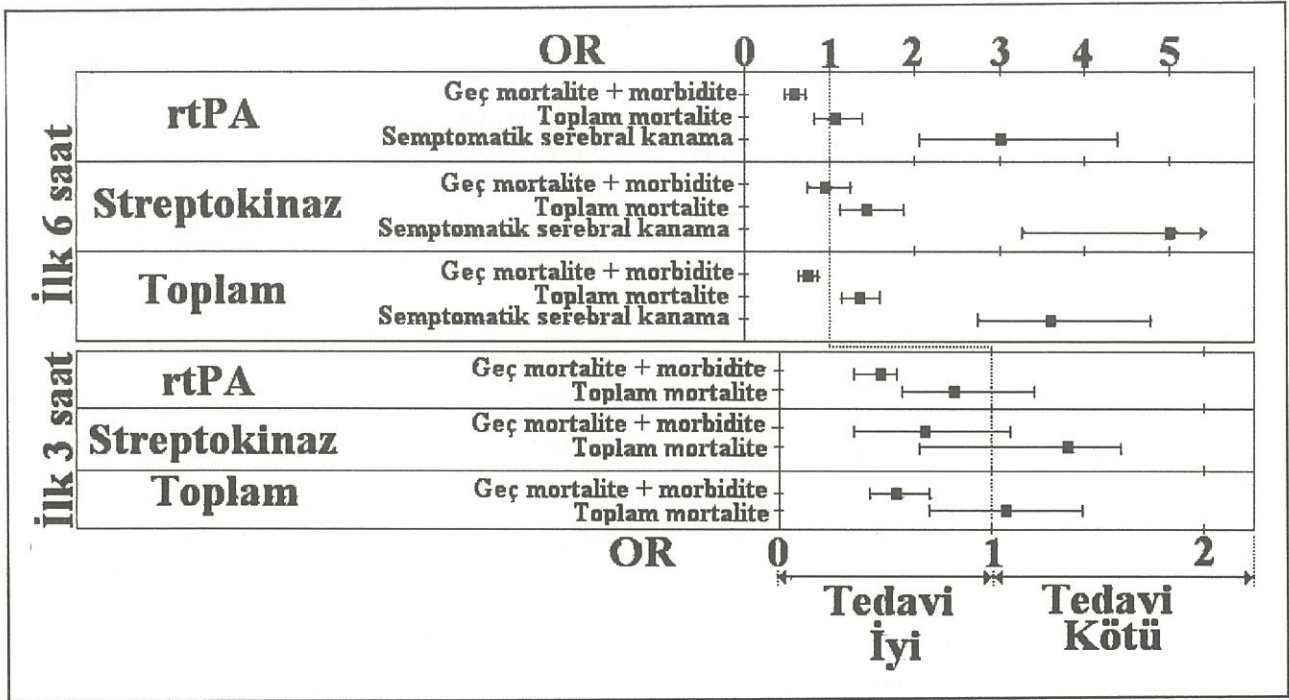
A-NINDS-rtPA Çalışması Dışlama Kriterleri

- Herhangi bir zamanda intrakranial kanama
- Son 3 ay içinde inme veya kafa travması
- Son 21 gün içinde gastrointestinal veya genitoüriner sistem kanaması
- Son 14 gün içinde major cerrahi
- Son 7 gün içinde komprese edilemeyecek bölgeden arteriyel ponksiyon
- Oral antikoagülan kullanımı (PTZ >15 sn)
- Son 48 saat için heparin kullanımı (aPTT normalden uzun)
- Trombosit sayısı < 100,000
- Kan şekeri: < 50 mg/dlt veya >400 mg/dlt
- Hızlı düzelen veya minör semptomlarla karakterize inme
- Subaraknoid kanamaya uyar klinik belirtiler
- İnme başlangıcında epileptik nöbet olması
- Sistolik KB>185 mmHg, Diastolik KB >110 mmHg
- KB'nın bu aralığa indirilmesi için agresif tedavi gerekmesi (tek doz IV Labetolol dahil, tekrarlayan doz ya da Nitroprusside hariç)

B-ECASS Dışlama Kriterleri

- Ağır nörolojik defisit (Bilinç kaybı, baş ve göz deviasyonu+dens hemipleji)
- Hafif nörolojik defisit (SSS>50)
- Düzelen nörolojik defisit
- CT'de erken infarkt bulguları (MCA'nın 1/3'ünden büyük alanda)
- Önceden sakatlayıcı hastalığı olanlar
- Sistemik hastalıklar ve kanamaya meyil yaratan durumlar (Ösefagus varisi, Peptik ulkus, oral antikoagülan, Aort anevrizması vs.
- 1-3 ay içinde Travma, Ameliyat, Ponksiyon

(ilk 3 saatte veya ikinci 3 saatte olarak) ve nörolojik defisitinin ağırlığı (SSS>28 veya SSS<28 olarak)'nın tedaviye etkisi incelenmiş ve bu faktörlerin yanıtı etkilediği gözlenmiştir. ECASS'ta 30. gün mortalitesi rtPA grubunda anlamlı olmamakla beraber yükseliyordu, bunda plasebo grubundaki %15 gibi şaşırtıcı düşük oran da etkili olmuştur (16). Bu oran NINDS'de %21 idi. 90. günde tüm popülasyonda tedavi grubunda %22.4, plasebo grubunda ise %15.8 ölüm olmuştur ve bu artış anlamlıdır. Vaka ölüm hızı hem ITT hem de TP analizinde rtPA ile artmıştır ve 90. günde ITT analizinde bu artış istatistiksel olarak da anlam kazanmaktadır. Yine tüm popülasyonda ICH'den ölme oranı rtPA ile artma trendindedir. Ancak bu iki artış da hedef popülasyonda belirmemiştir. Bu sonuç rtPA'nın sa-



Şekil-1: İlk 6 saat ve ilk 3 saat içinde intravenöz trombolitik tedavi uygulamasının kullanılan ajana göre ve genel olarak etkinlik değerlendirmeleri (OR: "Odd's Ratio", Açıklama için metne bakınız.)

hedef popülasyonda belirmemiştir. Bu sonuç rtPA'nın sadece iyi bir hasta seçiminde güvenli olabildiğini ancak yine de riskli olduğunu işaret etmektedir (16).

ECASS'ta parankimal ICH oranı tedavi grubunda %19.8 olup plasebonun %6.5'lük oranından anlamlı olarak fazladır. Bu çalışmada rtPA'nın hemorajik transformasyonu değil, intrainfarkt hematomu (Çoğu zaman semptomatiktir.) artırdığı görülmüştür. Hemorajik transformasyon için risk faktörleri CT'de erken infarkt bulgularının bulunması ile ağır nörolojik defisit olması iken parankimal ICH için ileri yaş ve atrial fibrillasyon olarak verilmiştir. Özellikle CT'de erken infarkt bulguları MCA sahasının 1/3'ünden fazla alanda ise, bu hastalarda kanama fazla ve tedaviden yararlanma azdır, Kısacası tedavi bu durumda zararlıdır (19). ECASS'da daha sonra yapılan bir analiz ile hastaların ilk başvuruda %17 oranında laküner inme kliniği gösterdiği, 7. günde CT'de laküner infarkt saptanma oranının ise %15 olduğu ve klinik ile CT arasında korelasyon olmadığı ama bu hastalarda da tedavinin etkin olduğu belirlenmiştir (16).

ECASS ve NINDS dışında 3 tane daha nispeten küçük ölçekli olan randomize kontrollü IV rtPA çalışma vardır. Bunların tümüne yapılan meta-analiz sonunda (36) IV rtPA uygulaması ile geç mortalite ve morbiditenin anlamlı derecede azaldığı, total mortalitenin ise hafif derecede arttığı ama bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gö-

rülür. rtPA tedavisi ile mortalite artışının nedeni büyük ölçüde tedavi komplikasyonu olarak ICH artışıdır. IV trombolitik uygulanması ile semptomatik ICH oranı kesin olarak artmaktadır (Şekil-1). İlk 3 saatte uygulama yapılacak olursa mortalite oranında artma olmadığı aksine biraz azaldığı ve yararlılığında barizleştiği saptanmıştır (Şekil-1).

1995-96 yıllarında aynı zamanda IV Streptokinaz randomize kontrollü çalışmaları da yayınlandı. Bu çalışmalarda hasta sayıları Fransa ve İngiltere'de 48 merkezin katılımıyla yapılan MAST-E'de 310, 70 merkezin katılımıyla İtalya'da gerçekleştirilen MAST-I'de 622 ve Avusturya'da 40 merkezin iştirak ettiği ASK'da 340'dır. MAST-I'nin sadece aspirin alan grubu dışlanırsa bu çalışmalar 1000 civarında hasta içermektedir, ancak bu hedeflenmiş olan hasta sayısının altındadır, çünkü bu çalışmaların hepsi tek tek olumsuz sonuçlar üretmiş ve yarıda durdurulmuşlardır (11,23,30). Bu kötü sonuca yol açan faktörlerden en önemlileri streptokinazın yüksek dozu (Bu çalışmalarda AMI dozu kullanılmıştır, oysa rtPA için NINDS'de AMI dozunun %60'ı, ECASS'da ise %77'si kullanılmıştır.) ve tedaviye geç başlanmasıdır. Diğer ilaçların kullanımı da etkili olmuştur; MAST-E'de IV heparin hiç yasaklanmamış ve streptokinaz grubunda daha fazla kullanılmış (30), MAST-I'de Sc heparin tamamen serbest bırakılmış (23), ASK'da ise tüm hastalar aspirin almıştır (11). Kötü sonuçlarda streptokinaz yan etkisi olarak hipotansiyon da rol oynamış olabilir; ASK'da sistolik kan

basıncında %20'den fazla düşme hastaların en az üçte birinde görülmüştür (11). Bu üç çalışmaya Kanada'dan gelen küçük ölçekli diğer bir randomize kontrollü çalışmayı da ilave ederek sonuçların meta-analizi yapılsa (36); streptokinaz ile mortalite ve morbiditede hafif ve önemsiz derecede bir azalma olsa da mortalite oranının bariz olarak arttığını görülmektedir. Bu artışta semptomatik İCH'ların IV streptokinaz ile çok fazla artması rol oynamıştır (Şekil-1). Bu ilacın özellikle MAST-I'da ortaya konduğu gibi aspirin ile birlikte kullanımı özellikle olumsuzdur. Eğer streptokinaz uygulaması NINDS'deki rtPA uygulamasında olduğu gibi ilk 3 saatte yapılsa idi; tedavinin mortalitede hafif artmaya yol açsa da gidişatı bariz olarak olumlu etkilediği görmekteyiz (Şekil-1).

Makalenin başında da belirttiğimiz gibi streptokinaz ile rtPA'nın etki profilleri açısından birbirlerine teorik üstünlükleri olduğu söylenemez (5). Bu nedenle randomize kontrollü çalışmalara konu olmuş olan tüm hastalarda (yaklaşık 2,700 hasta) bu ajanların etkisinin birlikte değerlendirilmesinde yarar vardır. Bunu inceleyen meta-analizin sonuçlarına göre (36) trombolitiklerin akut iskemik inme tedavisinde kullandıklarında mortalite ve semptomatik İCH'yi artırdıklarını ama sonradan mortalite ve ağır sakatlığı birleştirip bakarsak, nihai etkinin olumlu olduğunu görürüz. Bu olumlu etki tedavinin ilk 3 saatte tamamlanması durumunda daha da gelişmektedir (Şekil 1). Daha kolay anlaşılır bir dille ifade edersek, 1000 akut iskemik inme hastasını IV trombolizis ile tedavi edersek, 91'i fazladan erken dönemde ölse ve 70'inde fazladan beyin kanaması olsa bile (bu arada 51'i beyin kanamasından ölmüş olacaktır), tüm bunlar dahil edildiğinde bile sonuçta 65 tanesi fazladan yaşıyor ve daha iyi durumda olacaktır.

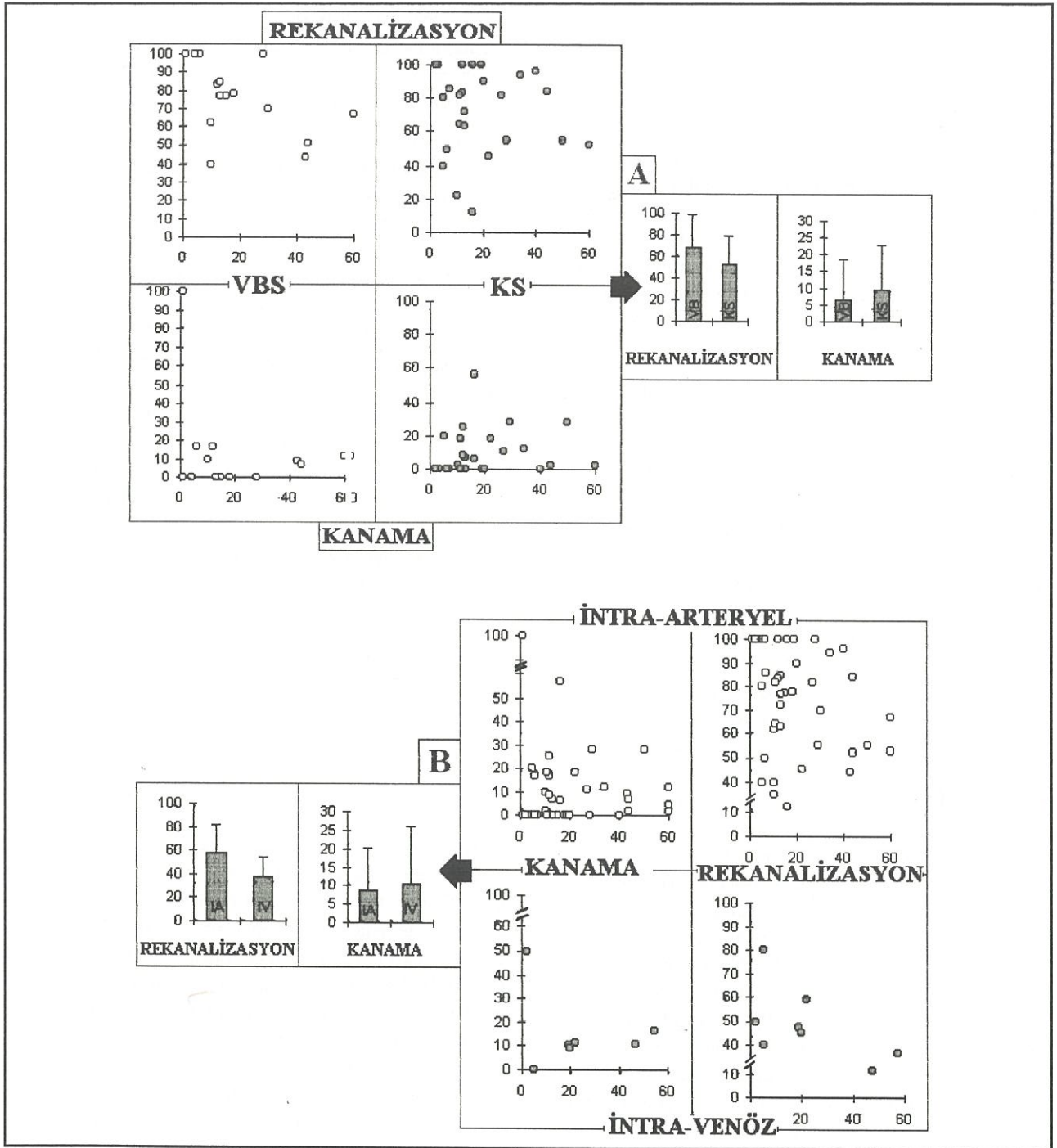
Bu durumda nöroloji klinik pratiğinde ne yapılmalıdır? ABD'de belirli şartlarda bu tedavinin uygulanması onay almıştır (1,20,25), Avrupa'da ise yaklaşım bu kadar olumlu değildir (29), daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğu söylenmektedir. Hastanede daha fazla hastanın ölmesine yol açan ancak daha sonra biraz olumlu etki yapan bu tedavi yöntemi pek çok çevre tarafından hiç de etik bulunmamıştır (14,26). Ancak hastaların en azından bir kısmının bu şansı kullanmak istediğini de biliyoruz (28). O zaman öncelikle bu ilaçları ve uygulama yöntemini iyi tanımalı, riskli hastalara ki bunlar ağır durumdaki yaşlı hastalar, diabetikler, yaşlı ve hipertansif olanlar, gelişte çekilen kranial CT'si normal olmayanlardır. Anjiyografi yapılmışsa pıhtının büyük ve daha proksimalde lokalize olduğu hastalarda daha kötü sonuç alınmaktadır. Kolateralin zayıf olduğu hastalarda da aynı şekilde çoğu zaman sonuç yüz güldürücü olmamaktadır. Bu hastalarda kanama daha fazla olacaktır. Sağlık Bakanlığı bu ilaçların

rutin kullanımına onay vermediğine göre ancak lokal etik komitelerden izin alınarak ve sürekli kendi kendini denetleyerek bu ilaçların ancak bazı hastalarda kullanımı mümkün olabilir. Trombolitik tedavi ancak oluşabilecek kanama komplikasyonuna cerrahi müdahalede bulunabilme olanağı olan merkezlerde yapılmalıdır. Bu hastalar yoğun bakım ünitesine alınmalı, KB kontrolleri çok titiz yapılmalıdır (1,17,25).

Lokal (İntra-arteryel) uygulama:

Lokal veya selektif olarak iskemik inme tedavisinde trombolitik ajanların kullanılması ilk olarak posterior sirkülasyonda 1982'de Herman Zeumer tarafından tarif edilmiştir. 1989'da Jungeris süperselektif kateterizasyonla MCA trombotik oklüzyonunda trombolitik uygulamasının esaslarını etraflı olarak tanımlamıştır. Bu gün literatürde bu yöntemin uygulandığı hasta sayısı 1,000'i geçmiştir. Trombolitik ajanın pıhtı içine veya çevresine direkt uygulanmasının avantajları daha düşük dozda ilaç kullanılması, tanı sorunun kesinlikle aşılması, pıhtı yeri, boyutu ve kollateral dolaşımı gibi prognostik öğelerin saptanabilmesidir. Literatürde intraarteryel trombolizisin kullanıldığı çalışmalar doz, süre uygulama tekniği gibi açılardan eş ölçülmezdir. Pek çoğunda ilk 24-48 saatte kontrol CT yapılmadığından bildirilmiş olan kanama komplikasyonu oranları şüpheli kalmıştır. Bu genel analiz yapmaya elverişsizlik yaratan özellikler dışında tekniğin dezavantajları; işlemin en az 2 saatte tamamlanması, arteryel rüptür, SAK, pıhtının itilme riski ve trombolitik ajanın rejurjitasyonu komplikasyonlardır. Bu teknik ancak deneyimli ellerde uygulanabilir, bu nedenle kullanım potansiyeli intravenöz uygulamaya göre daha dardır. Lokal trombolizis çalışmalarında anterior sirkülasyon için genellikle rtPA 10-80 mg ve urokinaz 1,000,000 üniteye kadar kullanılmıştır. Rekanalizasyon sağlama açısından bu iki ilaç arasında fark yoktur. Posterior sirkülasyonda tedavi penceresi süresi, karotid sistem için öngörülen 6-8 saati genellikle aşmakta ve 48-72 saate kadar uzatılmaktadır. Hatta literatür incelendiğinde vertebrobasiller sistemde ilk 3 saat içinde bu tedavinin uygulandığı hasta olmadığı görülmüştür. Vertebrobasiller sistemde aterosklerotik büyük damar hastalığı nedeni inmelerin daha sık olması nedeniyle post-rekanalizasyon reoklüzyon oranları da daha yüksektir.

Şekil-2 a'da intraarterial uygulamada karotid ve vertebrobasiller sistemde rekanalizasyon ve kanama komplikasyonu oranları görülmektedir. Buna göre posterior sirkülasyonda rekanalizasyon elde etme oranı %70, anterior sirkülasyonda %55 dolayında olup, kanama komplikasyonu oranları sırasıyla %6.5 ve %9.5'dir. Bu oranların



Şekil-2: İntra-arteryel trombolitik tedavinin vertebrobasiller sistem (VBS) ve karotid sistemdeki (KS) etkinliği A'da gösterilmiştir. Toplam rekanalizasyon oranı VBS için (n=308 hasta) %68.2±20.3 (aralık: %40-100) KS için ise (n=651 hasta) %53.5±25.9 (aralık: %12.5-100)'dür. VBS'de rekanalizasyon oranı karotid sistemden daha fazladır (p<0.001, Pearson X² testi). Kanama oranı ise VBS için %6.5±12.2 ve KS için %9.5±13.1 olup farksızdır (p=0.1125). İntra-arteryel uygulamanın anjiyo tabanlı intravenöz uygulamalarla kıyaslaması B'de özetlenmiştir. İntra-arteryel uygulama ile toplam rekanalizasyon oranı (959 hasta için) %58.2±23.3 olup, intravenöz uygulamadaki %37.5±17.4'lük ortalama rekanalizasyon oranından yüksektir (p<0.001). Semptomatik kanama oranı ise intra-arteryel uygulamada %8.5±11.8 olup intravenöz uygulamadan (%10.3±15.8) farksızdır (p=0.1589). [Vertebrobasiller Sistem (Nenci-1983, Henze-1987, Buteux-1988, Hacke-1988, Zeumer-1989, Matsumoto-1990, Bockenheimer-1991, Möbius-1991, Pfeifer-1991, Zeumer-1993, Brandt-1996, Fox-1996, Becker-1996, Mayr-1997, Chavot-1997), Karotid sistem (Zeumer-1983, Miyakawa-1984, Mori-1988, del Zoppo-1988, Matza-1988, Theron-1989, Matsumoto-1991, Sugawara-1992, Casto-1992, Ezura-1992, Zeumer-1993, Clark-1993, Wong-1993, Ueda-1994, Barnwell-1994, Higashida-1994, Hiramoto-1994, Sasaki-1995, LeMonte-1995, Jansen-1995, Bolaert-1995, Satoh-1996, Nakagawa-1996, Kinoshida-1996, Urbach-1997, Levy-1998) ve her iki sistemde (Bockenheimer-1991, Zeumer-1993, Barr-1994, Casto-1996) intraarteryel trombolitik tedavinin etkinliğini inceleyen çalışmalardan derlenmiştir. Bu makaleler ayrıca kaynaklar kısmında gösterilmiştir. Grafiklerde aksis çalışmalardaki hasta sayısı orinalat ise "%" olarak düzenlenmiştir.]

tüm sistemik trombolizis çalışmalarından daha iyi olduğu görülmektedir (Şekil-2b). Ama bu yıl başında yayınlanan PROACT çalışmasında da kanama oranı bu ortalamaların üzerindedir (7). Düşük kanama oranlarına çalışma desenlerinin etkisi muhtemeldir. İlk 15 hastalık pilot çalışması yayınlanan AUST (Australian Urokinase Stroke Trial) çalışmasında randomize kontrollü olarak baziller arter oklüzyonlarında 1 milyon ünite lokal urokinaz ve tam doz heparin ile sadece heparin grubu karşılaştırılmıştır. Halen 12 merkezde devam eden ve 200 hastanın alınacağı bu çalışmada 6. ayda mortalite ile modifiye Rankin Skoru ve Barthel indeksi ile belirlenecek olan morbidite oranları karşılaştırılacaktır (6).

Intraarteriyel trombolizisin etkinliğini araştıran ve mayıs 1998 itibarıyla tek randomize kontrollü çalışma olan PROACT (Prolyse in Acute cerebral thromboembolism Trial)'da değerlendirilen 1314 hastanın %3.1'ini teşkil eden 40 hasta; 26'sı prourokinaz (6 mg) ve 14'ü de plasebo olarak randomize edilmiştir. Bu çalışmaya ABD'de 37 merkezde ile 6 saatte MCA alanına uyar klinik semptomlarla gelen, NIHSS'u 4 veya üzerinde olan ve yapılan anjiyoda M1 ye da M2'de tıkanıklık saptanan hastalar alınmıştır. İşlemden 1 saat sonra kontrol anjiyo, 24 saat sonra ise kontrol kranial CT yapılmıştır. NIHSS>30, komada oluş, son 1.5 ayda inme geçirmiş olma, laküner inme şüphesi, başta epileptik nöbet olanlar, KB> 180/110 mmHg olanlar ile SAK veya endokardit şüphesi olanlar çalışmaya alınmamıştır. İşlem öncesi kranial CT'de kanama ve/veya şift olmaması yeterli görülmüş, erken infarkt bulgularının tespiti dışlama kriteri olarak alınmamıştır. Tek delikli kateter pıhtının 1/3 proksimaline konulmuş ve mekanik trombolizis yapılmaksızın 2 saat boyunca prourokinaz verilmiştir. Tedavi sonunda rekanalizasyon birinci değerlendirme ölçütüdür. 7., 30. ve 90. gün modifiye Rankin skoru ve Barthel İndeksi ile klinik etkinlik değerlendirilmiştir. Tüm hastalar ilk 4 saat boyunca heparin almışlardır; ilk 16 hasta 100 ünite/kg bolusu takiben 4 saat içinde saatte 1000 ü olarak heparin almış (yüksek doz heparin grubu) daha sonraki hastalara ise 2000 ünite bolusu takiben sonraki 4 saatte 500 ünite/saatten heparin verilmiştir (düşük doz heparin grubu). Parsiyel veya tam rekanalizasyon oranı prourokinaz grubunda %58 olup plasebonun %14'lük oranından anlamlı derecede fazladır. Erken ve geç kliniği kötüleştirici serebral kanama oranları arasında plaseboya göre artma saptanmamıştır. Üçüncü aydaki klinik gidişat ve mortalite iki grup arasında fark göstermemiştir ancak prourokinaz lehine iyi gidişte %19-22'lik bir mutlak risk artımı gözlenmiştir. PROACT'ta heparin dozu yüksek ise hem rekanalizasyonun hem de kanama komplikasyonunun arttığı belirlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçları olumlu olarak bulunmuş ve ABD'de 60 merkezin katılımıyla 200 hasta'nın dahil edileceği 9 mg

prourokinaz ve düşük doz heparinin sadece heparin ile karşılaştırılacağı PROACT-2 çalışması başlatılmıştır. Değerlendirme kriteri Rankin skoru 2 ve altında olan hasta oranı olarak saptanmıştır (7).

Intraarterial trombolitik tedavinin en önemli sınırlarından biri rekanalizasyon sağlama işleminin nispeten uzun sürmesidir. Bu nedenle planlanmış olan EMS çalışmasında IV uygulamaların hızı ile intraarterial uygulamalarının yüksek rekanalizasyon oranlarının birleştirilmesine çalışılmıştır. Henüz yayınlanmamış olan bu randomize kontrollü çalışmada ilk 3 saat içinde NIHSS≥6 olan hastalara 0.6 mg/kg dozda IV yolla rtPA 30 dakika'da veya plasebo verilmiş, daha sonra anjiyografi yapılarak vasküler oklüzyon görülenerne 10 mg rtPA daha bu sefer lokal olarak tatbik edilmiştir. Çalışmaya alınan ilk 35 hastada %63 oranında oklüzyon saptanmıştır. Kombine uygulama ile rekanalizasyon oranı %67 olup, IV plasebo ve lokal uygulamanın %60'lık oranından anlamlı olarak yüksek değildir. Hepsi intravenöz rtPA grubunda olmak üzere 3 ciddi kanama gözlenmiştir. İlk bulgular kombine uygulamanın yararlı olmadığı görüşünü doğurmuştur (12,13).

İnmede trombolitik tedavi alanında öntümüzdeki yıllarda gelişmenin şu alanlarda olacağı belirtilmektedir; Bir kere kombine ilaç uygulaması gündemdedir. Almanyada yapılan bir pilot çalışmada Lys-Plasminojen ve rtPA kombinasyonunun daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir. Trombolitik ajanlarla antitrombotik ve antitrombotik ajanların birlikte kullanımı araştırılacaktır. Özellikle AMI için onaylanmış olan GP2b3a antagonistleri olan Abciximab ve Lamofiban'ın trombolitiklerle kombine kullanımı araştırılacaktır. Özellikle trombolitik ajanların nöroprotektiflerle kombinasyonu umutvardır. EMFATAS çalışması bu kombinasyonun etkinliğini araştırmak üzere İtalya'da başlatılmıştır. Daha güvenilir olan yeni trombolitik ajanlar kullanılacaktır. Bunlardan E6010, TNK-tPA, reteplaz ve stafilokinaz ile elde olunan ön sonuçlar son derece olumlu bulunmuştur. Uygun hasta sayısını artırmak amacıyla populasyon eğitimi, hastane dışı ilk yardım ve acil servisteki yaklaşımın sil baştan düzenlenerek uygulamaya alınma süresinin kısaltılması sağlanacaktır. Ayrıca yeni görüntüleme metodları bu tedavinin uygulama alanında çok yol gösterici olacaktır. Pıhtı yeri ve içeriği, irreversibl nöron hasarı ve derecesini erken ve kesin olarak gösterecek yeni yöntemler, tedavinin kar yarar oranını bireysel olarak ön görmemize olanak tanıyabilecektir. Bu gün hemen sadece tedavi öncesi ve sonrası kranial CT bulgularının prognostik olduğunu bildiğimize göre, CT Anjiyo, Fonksiyonel CT, Kranial MR, MR Anjiyografi, MR Spektroskopi, Diffüzyon-Perfüzyon MR, SPECT, TCD, Xe CT-CBF çalışmaları, NIRS ve hatta PET

gibi yöntemlerin devreye girmesi ile yaklaşım son derece kolaylaşabilecektir (3).

Önümüzdeki yıl içinde ise ECASS-2, PROACT-2, EMS, AUST, EMFATAS, TTATTS, ATLANTIS yayınlanması beklenmektedir. Bunlardan ECASS-2 çalışması Şubat 1998 itibarıyla tamamlanmıştır. İlk 6 saatte 0.9 mg/kg dozda IV alteplaz akut MCA oklüzyonlarında toplam 800 hastada uygulanmıştır. Avrupa ve Avusturalya'da 100 merkezin iştiraki ile yapılan bu çalışmada ilk duyumlara göre tedavi sonrası ilk gün geniş enfarkt (%42'den %19'a) ve parankimal kanama komplikasyonu (%12'den %6'ya) yarı yarıya azalmıştır. 30. gün mortalitesi %15.3'den %10'a, CT nedensiz protokol hatası %18'den %5'e düşmüştür (35).

Görüldüğü gibi trombolitik tedavi uygulaması önümüzdeki yıllarda da serebrovasküler hastalıkların en popüler konularından biri olacaktır. Bu hastaların kaderini değiştirecek potansiyeli olduğu artık anlaşılmış olan bu yöntemin en kısa zamanda tüm detayları ile doğru olarak öğrenilmesi kaçınılmaz olarak gereklidir. Aslında en başta nörologların belkide serebrovasküler olaylarla ilgili olarak yılların getirdiği yanlış inançları kafalarından silmeleri gerekmektedir (21,22). Bunun zamanı tam olarak gelmiştir.

Kaynaklar:

- 1- Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*-1996; 27: 1711-1718.
- 2- Bell WR. Evaluation of thrombolytic agents. *Drugs*-1997;54 (suppl-3):11-17.
- 3- Brott T. Reopening occluded cerebral arteries. In: *Acute Stroke Treatment* ed J Bogousslavsky; 1997:109-148.
- 4- Brott T. Thrombolysis for stroke. *Arch Neurol*-1996; 53: 1305-1306
- 5- Collen D. Thrombolytic therapy. *Thromb Hemostasis*-1997; 78: 742-746.
- 6- Davis SM, Donnan GA, Gerraty RP, et al. Australian Urokinase Stroke Trial. *Cerebrovasc Dis*-1996; 6: 188.
- 7- del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ et al. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery Stroke. *Stroke*-1998; 29: 4-11.
- 8- del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ et al. The prolyse in acute cerebral thromboembolism trial (PROACT): results of 6 mg dose tier. *Stroke*-1996; 27: 164.
- 9- del Zoppo GJ. Antithrombotic therapy of acute stroke. *Thrombolysis and Haemostasis*-1997; 78: 183-190.
- 10- del Zoppo GJ. Trombolytic therapy in the treatment of stroke. *Drugs*-1997; 54 (suppl3): 90-99.
- 11- Donnan GA, Davies SM, Chambers BR et al. (ASK) Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA*-1996; 276: 961-966.
- 12- Emergency Management of Stroke (EMS) Investigators. Combined intra-arterial and intravenous t-PA for stroke. *Stroke*-1997; 28: 273.
- 13- EMS Bridging Trial Investigators. Combined intravenous/intra-arterial thrombolytic therapy. safety, time-to-treatment, and frequency of clot. *Stroke*-1996;27:165.
- 14- Furlan AJ, Kanoti G. When is thrombolysis justified in patients with acute ischemic stroke? A Bioethical Perspective. *Stroke*-1997; 28: 214-219.
- 15- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study Study (ECASS). *JAMA*-1995;274:1017-1025
- 16- Hacke W. rtPA in acute ischemic stroke-European Perspective. *Neurology*-1997; 49 (suppl-4): 60-62
- 17- Koudstaal PJ, Stibbe J, Vermeulen M. Fatal ischemic brain oedema after early thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute stroke. *BMJ*-1988; 297: 1571-1574.
- 18- Kwiatowski TG, Libman R, Frankel M et al. The NINDS rtPA Stroke Study. Sustained benefit at one year. *Stroke*-1998; 29: 288.
- 19- Larrue V, Von Kumer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the ECASS. *Stroke*-1997; 28: 957-960.
- 20- Lyden PD, Grotta JC, Levine SR, et al. Intravenous thrombolysis for acute stroke. *Neurology*-1997;49:14-29.
- 21- Morgenstern LB, Villar-Cordova C, Barnholtz JS et al. Neurologists' attitudes regarding rt-PA for acute ischemic stroke. *Stroke*-1998; 29: 303.
- 22- Morgenstern LB. rtPA in acute ischemic stroke-the North American Perspective. *Neurology*-1997; 49 (suppl-4): 63-65.
- 23- Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I). Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet*-1995;346: 1509-1514
- 24- Onal MZ, Fischer M. Acute ischemic stroke therapy, *Eur Neurol*-1997;38:141-154.
- 25- Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Advisory: Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke- Summary Statement. *Neurology*-1996;47: 835-839.
- 26- Riggs JE. Tissue-type plasminogen activator should not be used in acute ischemic stroke. *Arch Neurol*-1996;53: 1306-1308.
- 27- Smith TP. Radiologic intervention in the acute stroke patient. *JVIR*-1996; 7: 627-640.
- 28- Solomon NA;Glick HA, Russo CJ et al. Patient preferences for stroke outcomes. *Stroke*-1994;26:1721-1725.
- 29- The European Ad Hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. *Cerebrovasc Dis*-1996; 6:315-324.
- 30- The Multicenter Acute Stroke Trial- Europe (MAST-E) Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *New Engl J Med*-1996; 335: 145-150.
- 31- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group; Tissue Plasminogen Activator for acute ischaemic stroke. *N Eng J Med*-1995;333: 1581-1587
- 32- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group; generalized efficacy of t-PA for acute stroke-Subgroup analysis of the NINDS tPA Stroke Trial. *Stroke*-1997;28:2119-2125.
- 33- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group; Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*-1997;28: 2109-2118.
- 34- The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Effect of rtPA on ischemic stroke lesion size by computed tomography: Preliminary results from the NINDS rtPA Stroke Trial. *Stroke*-1998; 29: 287.
- 35- Von Kumer R, Meier D, Hacke W for the ECASS group. Extent of ischemic lesion and hemorrhage in ECASS II. *Stroke*-1998; 29: 289.
- 36- Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Lancet*-1997;350:607-614.
- 37- Wolpert SM, Bruckman H, Greenlee R et al. Neuroradiological evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR*-1993;14: 3-13.