



Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği deneyimi

Zeynep Tanrıverdi¹, Dilek Necioğlu Örken², Selma Aksoy³, Nihan Parasız Yükselen³, Emine Öztürk Kargı³, Sibel Mumcu³, Hulki Forta²

ÖZET:

Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği deneyimi

Amaç: İnme ülkemizde ölüm nedenleri arasında 3. sırayı almaktadır ve fonksiyon kaybının başta gelen nedenlerindedir. Tüm inmelerin %80'den fazlası iskemik kökenlidir. Akut iskemik inme hızlı tedavi gerektiren acil bir durumdur. İlk 3 saatte uygulanan rt-PA akut iskemik inmede en etkili tedavi yöntemidir. Çalışmamızın amacı kliniğimizin trombolitik tedavi deneyimini paylaşmaktır.

Yöntem: Çalışmamızda 2006-2012 yılları arasında hastanemiz Nöroloji Kliniği Yoğun Bakım Ünitesinde intravenöz trombolitik tedavi uygulanan 15 hastanın Türk Nöroloji Derneği İnme Çalışma Grubu veri tabanında prospektif olarak biriktirilen verileri değerlendirildi. Tüm hastalara inme başlangıcından itibaren ilk 3 saatte intravenöz 0.9 mg/kg rt-PA uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 66.2±13.8 olan 8'i kadın (%53.3) toplam 15 akut iskemik inme tanılı hasta alındı. Hastaların semptom- kapı zamanı ortalama 50.1 dakika (10-90 dakika arasında) ve semptom-iğne zamanı 132.6 dakika (75-205 dakika arasında) idi. On beş hastanın 8'inde (%53.3) tedaviden sonraki ilk 24 saat içerisinde NIHSS değerlerinde %25 üzerinde klinik iyileşme gözlemlendi. Beş hastada da ilk haftanın sonunda %100 klinik iyileşme gözlemlendi.

Sonuç: Bulgularımız, akut iskemik inme tedavisinde ilk 3 saatte kullanılan rt-PA'nın güvenli bir tedavi olduğunu ve ilk 3 ayda fonksiyon kaybını azalttığını göstermektedir. Akut iskemik inme tedavisinin güvenli uygulanması için, o kurumda inme konusunda eğitilmiş ve iyi organize olmuş ekiplerin bulunması gerekmektedir. Hastanemiz bu olanaklara sahiptir. Ancak ekipler arasında koordinasyon sağlanması ve kurumsal bir organizasyon şeması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Trombolitik tedavi, doku plazminojen aktivatörü, akut iskemik inme

ABSTRACT:

Intravenous thrombolytic therapy in acute stroke: the experience of the neurology department of sisli etfal education and research hospital

Background: Stroke is the third leading cause of death and is a major cause of disability in our country. Up to 80% of all strokes are of ischemic origin. It is a clinical emergency requiring urgent medical intervention. Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) is the best treatment of acute ischemic stroke (AIS) when given within three hours of symptom onset. The main aim of this study was to review our thrombolytic treatment experience.

Methods: In our study, data of the 15 patients who were treated with intravenous thrombolytic therapy in the Intensive Care Unit of the Neurology Department of Şişli Etfal Research and Education Hospital between the years 2006 and 2012 were evaluated prospectively within the context of database of Stroke Study Group of Turkish Neurological Society. 0.9 mg/kg IV rt-PA had been administered to all of the patients in first 3 hours.

Results: Fifteen patients with acute ischemic stroke received rt-PA. Mean age ± SD of our patients was 66.2±13.8 years (range 35-80). Eight of the patients (53.3%) were female. Patients presented in 10-90 (mean: 50.1) minutes and they were treated in 75- 205 (mean 132.6) minutes after stroke onset. We observed clinical improvement of > 25% in NIHSS points in 8 of the 15 (53.3%) patients within 24 hours of therapy. 5 patients were improved %100 at the end of the first week.

Conclusion: Our analysis suggests that administration of 0.9 mg/kg IV rt-PA is safe and is associated with better functional outcome in the first 3-month- period. Hospitals must have the ability to provide treatment with intravenous (IV) rt-PA 24 hours a day, 7 days a week and have to provide brain imaging facilities necessary to perform before this therapy. Our hospital covers these requirements. Nevertheless, it is necessary to provide coordination between the members of the medical staff and a corporate organization scheme is required.

Key words: Thrombolytic therapy, tissue plasminogen activator, acute stroke

Ş.E.Ç.A.H. Tıp Bülteni 2012;46(4):165-169

¹Uzm. Dr., Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul-Türkiye
²Doç. Dr., Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul-Türkiye
³Dr., Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Uzm. Dr. Zeynep Tanrıverdi, Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5000

E-posta / E-mail:
zeynep.tanriverdi@sislietfal.gov.tr

Geliş tarihi / Date of receipt:
23 Ağustos 2012 / August 23, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance:
29 Ağustos 2012 / August 29, 2012

GİRİŞ

İnme ülkemizde kalp hastalıkları ve kanserden sonra en sık görülen ölüm nedeni iken erişkin dönemdeki sakatlıkların en sık ikinci nedenidir (1). İnme sonrası uzun süreli izlemde hastaların pek çoğunun kişisel bakım ve günlük yaşam aktiviteleri için bir başkasının yardımına ihtiyaç duyduğu ve de sosyal açıdan hem kendilerinin hem de yakınlarının kısıtlandığı görülmüştür. Ayrıca neden olduğu işgücü kaybı ülke için bir maddi zarar oluşturmaktadır.

İskemik inme tüm serebrovasküler olaylar arasında %80 oranında görülür (2). 1996 yılında yapılan NINDS çalışmasından sonra iskemik inme tedavisinde yeni bir çığır açılmıştır. İlk 3 saatte gelen akut iskemik inme hastalarında rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ile intravenöz trombolitik tedavinin etkinliği kanıtlanmıştır (12). 2008 yılında tamamlanan ECASS3 çalışmasının ardından tedaviye başlama süresi 4.5 saate uzatılmıştır (13).

Akut inme tedavilerinin güvenli uygulanması için, o kurumda inme konusunda eğitilmiş ve iyi organize olmuş ekiplerin bulunması önerilmektedir. Trombolitik tedavi 24 saat nörolojik hizmet verilen, BT ve laboratuvar olanaklarına sahip, yoğun bakım ünitesi olan hastanelerde uygulanabilir. Ayrıca hem il hem ülke bazında bu konuda sağlık politikalarının olması önemlidir. İntravenöz trombolitik tedavi için ilk 3 saat tanımı tedaviye başlama zamanını ifade etmektedir. Tedaviye zamanında başlanabilmesi için hastaların yaklaşık 2. saatte hastaneye ulaşmış olması gerekir.

Hastanemizde 2006 yılından beri intravenöz trombolitik tedavi uygulanmaktadır. Bu tarihten beri İstanbul 112 Hızır Acil ekiplerine akut inme hastalarının tanınması ve doğru merkezlere naklinin sağlanması için eğitim verilmektedir. Bu çerçevede hastanemiz Avrupa yakasında nakil yapılan 3 hastaneden biridir.

Çalışmamızda 2006-2012 yılları arasında akut iskemik inme nedeniyle ilk 3 saat içinde Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvuran ve trombolitik tedavi uygulanan hastaların verilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

2006-2012 yılları arasında hastanemiz Nöroloji Kliniği Yoğun Bakım Ünitesinde intravenöz trombolitik tedavi uygulanan 15 hastanın Türk Nöroloji Derneği İnme Çalışma Grubu veri tabanında prospektif olarak biriktirilen verileri değerlendirildi.

Hastanemize inme geçiren ilk 2 saatte başvuran, ölçülebilir bir nörolojik defisiti olan ve çekilen kranial BT'de hemorajisi dışlanan hastalar trombolitik tedavi için değerlendirildi. Tüm hastalar trombolitik tedavi kontrendikasyonları açısından sorgulandı (Tablo 1).

Tablo 1: NINDS Çalışmaya Alınma Kriter

İnme semptomlarının başlangıcı ve hastaneye varış arasında 3 saatten kısa zaman geçmiş olması
NIHSS ile inme skorunun ölçülmüş olması
Çekilen Kranial BT'de hemorajinin dışlanmış olması

Tüm hastalara rutin biyokimya ve hematolojik incelemeler yapıldı, elektrokardiografi ve PA akciğer grafisi çekildi. Hastalara kranial BT yapılarak ASPECT skoru hesaplandı (14). Damar görüntüleme için kranial BT anjiyografi ve/veya MR anjiyografi yapıldı.

Tedavi için kontrendikasyonu olmayan hasta ve/veya hasta yakınları tedavinin yararları ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. rt-PA, 0.9 mg/kg dozunda ve toplam dozun %10'u hızlı intravenöz enjeksiyon, geri kalanı ise bir saat içinde bitecek şekilde infüzyon olarak verildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, inme başlangıcından sonra kaç dakikada hastaneye geldikleri (semptom-kapı zamanı), kaç dakikada tedaviye başlandığı (kapı-iğne zamanı), başlangıç National Institute of Health Stroke Skalası (NIHSS) skorları ve izlem sırasında skor değişiklikleri, hangi görüntüleme tetkiklerinin yapıldığı, damar görüntüleme yapılıp yapılmadığı, erken enfarkt bulgularının olup olmadığı (hiperdens orta serebral arter bulgusu, derin gri beyaz cevher ayırımında kayıp, insular kurdelenin silinmesi, sınırlı alanda sulkus silikliği gibi), sistemik ya da kranial kanama komplikasyonu olup olmadığı, etyolojik tanıları, 7.30 ve 90. gün prognozları ve protokol ihlali olup olmadığı kaydedildi.

Tablo 2: NINDS Dışlama Kriterleri

Son 3 ay içinde inme geçirmiş olmak
Son 14 gün içinde majör cerrahi geçirmiş olmak
Son 3 ay içinde ciddi kafa travması geçirmiş olmak
İntraserebral hemoraji geçirmiş olmak
Sistolik kan basıncının > 185 mmHg olması yada diyastolik kan basıncının > 110 mmHg olması yada kan basıncını belirtilen bu limitlerin altında tutabilmek için agresif tedavinin uygulanmasını gerektiren durumlar
Semptomların hızla düzelmesi yada minör semptomlar
Semptomların Subaraknoid kanamayı düşündürmesi
Son 3 hafta içinde gastrointestinal yada üriner kanama geçirmiş olmak
Son 7 gün içinde kompresyon yapılamayacak bölgeden arteriyel girişim yapılmış olması
Semptomların başlangıcında eşlik eden postiktal nörolojik tutulum bırakan epileptik nöbet bulunması
Semptomların başlamasından 48 saat önce antikoagülan yada heparin uygulanması yada parsiyel tromboplastin zamanının > 1.5 kat veya protrombin zamanının > 15 sn olması yada INR > 1.7 olması
Trombosit sayısının < 100.000 olması
Kan şekerinin < 50 veya > 400 mg/ dl olması
Bilinen kanama diyatezi olması
Periton diyalizi yada hemodiyaliz
Hamile olmak yada post partum ilk 10 gün içinde olmak

BULGULAR

Hastaların yaşları 35-80 arasında ortalama $66.,2 \pm 13.8$ idi ve 8'i kadındı. Hastaların giriş NIHSS skorları 7-27 arasında ortalama 14.7 ± 6 olarak saptandı. Akut dönemde çekilen kranial BT'lerin hiçbirinde erken enfarkt bulgusu izlenmedi. Hastaların 24. saatte çekilen kontrol BT ve/veya MRC'lerinde 5 hastada sol orta serebral arter (OSA) dal, 1 hastada sol OSA total enfarktı, 3 hastada sağ OSA dal, 5 hastada sağ OSA total enfarktı, 1 hastada arka sistem enfarktları saptandı. Etyolojik olarak 7 hastada büyük arter ateroskleroza, 7 hastada kardiyembolizm saptandı. Bir hastaya etyolojik tanı konulamadı.

Hastaların semptom kapı zamanı 10-90 dakika arasında ortalama 50.1 dakika ve kapı iğne zamanı 45-145 dakika arasında ortalama 82.5 dakika idi. Hastaların hiç birinde infüzyon sırasında komplikasyon görülmedi.

On beş hastanın 8'inde (%53.3) tedaviden sonraki ilk 24 saat içerisinde NIHSS değerlerinde %25 üzerinde klinik iyileşme gözlemlendi. Bu 8 hastanın 5'inde (%62.5) birinci haftanın sonunda klinik düzelmelerin %100 olduğu görüldü.

Trombolitik tedavi öncesi, 15 hastanın 12'sine damar görüntülemesi yapıldı. Damar görüntülemesi yapılan 12 hastanın 3'ünde sol OSA (1 hastada M1, 1 hastada M2, 1 hastada M3 dal tıkanıklığı), 8'inde sağ OSA (4 hastada M1, 3 hastada M2, 1 hastada M3 dal tıkanıklığı), 1'inde baziler arter oklüzyonu saptandı. İnfüzyon sonrası 24. saatte yapılan kontrol kranial BT'de hiçbir hastada semptomatik kanama görülmedi. İnfüzyon sonrası 24. saatte 9 (%60) hastaya kontrol damar görüntülemesi yapıldı. Bu 9 hastanın 6'sında (%66.7) rekanalizasyon görüldü; 3 hastanın (%33.3) damarı halen tıkalı idi. Rekanalizasyon görülen 4 hastanın 24. saatte NIHSS'da %50 ve üzerinde iyileşme saptanırken 2 hastada klinik iyileşme ve NIHSS'da değişim olmadığı görüldü. Rekanalizasyon olmayan 3 hastadan birinin 24. saatte NIHSS hiç değişmezken, ikisinde %10 altında iyileşme görüldü.

Acil Tıp Kliniğinde işlem öncesi nazogastrik sonda takılan bir hastada infüzyon sonrası nazofaringeal kanama görüldü. Aynı hastanın 24. saat kontrolünde hemorajik transformasyon saptandı. Hastada 48. saatte ödem artışı meydana geldi ve hastaya dekompresyon uygulandı. Bu hasta hastane enfeksiyonuna bağlı olarak 49. günde kaybedildi. Bir hastanın 3. günde intraserebral ödemin artması ve shift gelişmesi nedeniyle öldüğü ve 4 hastada da ilk 7 günde hiç klinik düzelme olmadığı saptandı. Acil servise girişte mRS, dokuz hastada 5, bir hastada 4, beş hastada 3 idi. Üçüncü ayda kontrole gelen 8 hastanın 5'inde (%62.5) mRS 0-1 idi, bir hastada hiç klinik düzelme olmazken, iki hastada tam iyileşme görülmemekle birlikte dizabilitelerinde azalma saptandı.

TARTIŞMA

Beynin fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünün korunması için, yeterli glikoz konsantrasyonuna sahip oksijenli kana sürekli ihtiyacı vardır. Serebral iskemiye yol açan bir patolojik süreç sonucunda, beyin kan akımı 100gr beyin için dakikada 20 mililit-

renin altına düşerse, elektrofizyolojik sessizlik hali ortaya çıkar. Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt düzeydedir. Böylelikle bir süre için de olsa hücre bütünlüğü korunur. Erken rekanalizasyon olduğu takdirde fonksiyonlarını geri kazanabilen bu bölgeye iskemik penumbra denir. Beyin kan akımı 10ml/dak/100gr olduğunda hücre ölümü başlar.

Serebral büyük damarların tıkanması sonucu, beyin dokusunda erken dönemde hücre ölümü görülen bölge enfarkt olarak adlandırılmaktadır. Bu enfarkt alanının kurtulma şansı olmadığından hedef, çekirdeğin periferindeki iskemik penumbradır.

Trombolitik tedavinin amacı penumbrayı kurtarmaktır. Hayvan deneylerinde beyin dokusunun geri dönüşümsüz hasardan kurtarılabilmesi için gereken süre 3 saattir. Bu nedenle i.v rt-PA ilk 3 saatte uygulanmalıdır (3).

Akut iskemik inme tedavisinde National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) çalışmasının sonuçları ve tedavi uygulama protokolü, United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından kabul edilmiş ilk çalışmadır. NINDS çalışmasında akut iskemik inme kliniği ile başvuran hastalara ilk 3 saat içinde 0.9 mg/ kg i.v rt-PA uygulaması plasebo ile karşılaştırılmış ve rt-PA uygulanan grupta prognoz %30 daha iyi bulunmuştur. Trombolitik tedavi alan ve almayan grupların mortalite oranları ise sırasıyla %17 ve %21 olarak bulunmuştur (12).

European- Australian Cooperative Study-2 (ECASS-2) çalışmasında ilk 6 saatte 0.9 mg/ kg IV rt-PA uygulaması plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 3.ayda rt-PA alan grupta mRS daha iyi bulunmuştur. Mortalite 2 grup arasında farklı değilken tedavi alan grupta intra serebral hemoraji daha yüksek oranda saptanmıştır. European- Australian Cooperative Study-3 (ECASS-3) çalışmasında güvenli tedavi aralığı 4.5 saat olarak saptanmıştır (4).

Trombolitik tedavi alan hastaların %30'unda tam rekanalizasyon, %48'inde kısmi rekanalizasyon saptanırken %22'sinde değişiklik olmadığı ancak kısmi ya da tam rekanalizasyon görülen hastaların 3. aydaki klinik durumunun daha iyi olduğu görülmüştür (5). Proksimal OSA, İnternal karotis arter ve baziler arter tıkanıklığında prognozun kötü olduğu, i.v rt-PA'nın en etkili olduğu damarların ise OSA'nın M2 ve M3

dalları olduğu saptanmıştır (6).

Türkiye'de intravenöz rt-PA'nın akut iskemik inmede kullanımı için ruhsat 2006 yılında verilmiştir. Hastanemiz Nöroloji Kliniğinde de 2006 yılından beri i.v rt-PA uygulanmaktadır.

Klinik verilerimiz incelendiğinde, trombolitik tedavi sonrası hastaların %66.7'sinde rekanalizasyon saptanması ve bu hastaların NIHSS'da %50 üzerinde iyileşme olması literatür ile uyumlu bulundu. Önceki çalışmalardan farklı olarak 15 hastanın hiç birinde majör kanama ve ona bağlı ölüm görülmedi. Akut dönemde kaybedilen 2 hasta da herniasyon sonucu ex oldu. Hastalardan birine dekompresyon uygulandığı halde araya giren hastane enfeksiyonu nedeni ile hasta kaybedildi; diğer hastaya ise dekompresyon uygulanmadı ve 3. günde ex olduğu saptandı.

M1 oklüzyonu nedeni ile trombolitik tedavi uygulanan ve infüzyon bitiminde rekanalizasyon görülen 2 hastada klinik düzelme olmadı. Yapılan çalışmalarda tıkanmış serebral damarlarda rekanalizasyon olsa bile, distal dolaşımdaki mikrodamarlarda kan akımının geri dönmediği gözlenmiştir. Bu patofizyolojik süreç 'No-reflow' olarak adlandırılmıştır ve hücresel kan elemanları, fibrin ve şişmiş endotel ve astrosit son ayaklarının mikrodolaşımı engellemesi sonucu meydana geldiği öne sürülmüştür (15). İnmeli hastalarda, trombolitik tedavi ile iskemik beyin dokusuna yeniden kan akımı sağlanabilmektedir ancak bazı hastalarda gelişen beyin ödemi ve kanamaların, morbidite ve mortaliteyi artırdığı görülmüştür. Kan akımının tekrar sağlanması ile ortaya çıkan bu duruma 'reperfüzyon hasarı' denmektedir. Reperfüzyon hasarının mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak yapılan çalışmalar kan beyin bariyeri yapısının bozulmasının önemli rol oynadığını göstermiştir (15).

Hastanemizde trombolitik tedavi literatüre göre uygulanmış ve eşdeğer bir başarı oranı yakalanmıştır. Trombolitik tedavi sonrası major bir komplikasyon görülmemiş olması ve 3. aydaki mRS değerlendirildiğinde hastaların %62'sinin defisitsiz ya da minör sekelli olması trombolitik tedavinin hasta seçimi doğru yapıldığında akut iskemik inmede güvenilir ve uygulanabilir bir tedavi olduğu sonucunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Wolf PA, Kannel WB, Mc Gee DL. Epidemiology of strokes in North America. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu M, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Churchill Livingstone 1986; 19-29.
2. Zeumer H, Freitag HJ, Knospe V. Intravascular thrombolysis in central nervous system cerebrovascular disease. *Neurol Clin North Am* 1992; 2:359-369.
3. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978 Aug;28(8):754-62.
4. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997 Nov;28(11):2109-18.
5. Noser EA, Shaltoni HM, Hall CE, et al. Aggressive mechanical clot disruption: a safe adjunct to thrombolytic therapy in acute stroke? *Stroke* 2005 Feb;36(2):292-6.
6. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, et al. Acute intravenous--intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke* 2002 Jan;33(1):279-82.
7. Ringer AJ, Qureshi AI, Fessler RD, Guterman LR, Hopkins LN. Angioplasty of intracranial occlusion resistant to thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery*. 2001 Jun;48(6):1282-8; discussion 1288-90.
8. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke* 2000 Mar;31(3):610-4.
9. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002 Sep 24;59(6):862-7.
10. Song JK, Cacayorin ED, Campbell MS, et al. Intracranial balloon angioplasty of acute terminal internal carotid artery occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Sep;23(8):1308-12.
11. Gönner F, Remonda L, Mattle H, et al. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998 Sep;29(9):1894-900.
12. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
13. Werner Hacke, Markku Kaste, Erich Bluhmki, et al, for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317-1329 September 25, 2008.
14. J. H. Warwick Pexman, Philip A. Barber, Michael D. Hill, et al. Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1534-1542, September 2001.
15. Gürsoy-Ozdemir Y, Can A, Dalkara T. Reperfusion-induced oxidative/nitrative injury to neurovascular unit after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2004 Jun;35(6):1449-53.