

ARAŞTIRMA YAZISI

ORIGINAL ARTICLE

**AKUT İSKEMİK İNMELİ OLGULARDA KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ'NİN İNTRAVENÖZ
TROMBOLİTİK TEDAVİ DENEYİMLERİ**

Serdar ORUÇ*, Hayri DEMİRBAŞ*, Mehmet YAMAN*, Özge YILMAZ KÜSBECİ*, Oya AKPINAR ORUÇ,
Kamil TÜNAY**, Ceren GÜNEBAKAN***

***Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, AFYONKARAHİSAR**

****Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, AFYONKARAHİSAR**

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimizde intravenöz trombolitik tedavi (IV-tPA) uyguladığımız akut iskemik inme tanılı hastaların verilerinin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya 2011-2015 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı ile hastanemize kabul edilen ve IV-tPA uygulanan 40 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, radyolojik ve klinik verileri retrospektif olarak kayıt edildi. Taburculuk sonrası 3 aylık süre içinde saptanan intrakranial kanamaları ve 3. ay sonundaki nörolojik durumları modifiye Rankin skoru (MRS) ve Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası (NIHSS) skorları ile değerlendirildi. Semptom-iğne zamanı, Alberta inme programı erken bilgisayarlı tomografi skoru (ASPECT) ve NIHSS skorlarının ilk başvuru ve takip sırasındaki değerleri analiz edildi.

BULGULAR: Hastaların 15'i kadın 25'i erkek olup yaş ortalaması 66.45±10.56 idi. Hastaların başvuru esnasındaki başlangıç NIHSS skorları ortalaması 13±4.33, 3. ayın sonunda ise 4.10±3.37 idi. Başvuru esnasında ASPECT skoru ortalaması 8.23 ±1.20 idi. 1 hastada tedavi sonrası cerrahi gerektiren semptomatik intrakranial kanama, 6 hastada ise kontrol görüntülemelerinde nörolojik tabloda bozulmaya neden olmayan asemptomatik intrakranial kanama varlığı saptandı. Ortalama semptom-iğne zamanı 139.0±48.1 dakika idi. 3. ay sonunda 13 hastanın (% 32.5) nörolojik özürüllüklerinin tam olarak düzeldiği, 7'sinin (% 17.5) ise exitus oldukları saptandı. 3. ay sonunda nörolojik özürüllüklerine göre MRS 0-2 ve MRS 3-6 olmak üzere ikiye ayrılan hasta grubunda başvuru esnasındaki NIHSS ve ASPECT skorları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken (p=0.03, p=0.006 sırasıyla) semptom-iğne zamanı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0.79).

SONUÇ: Bu çalışmanın sonuçları geçmişteki çalışmalara benzer olarak, akut iskemik inmede IV-tPA tedavisinin güvenli ve etkili bir tedavi olduğu, ayrıca 3. ay sonunda bu tedavinin özürüllüğü azalttığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut iskemik inme, trombolitik tedavi.

**INTRAVENOUS THROMBOLYTIC TREATMENT EXPERIENCES IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC
STROKE AT THE UNIVERSITY OF KOCATEPE, NEUROLOGY CLINICS**

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to discuss the results of the intravenous thrombolytic treatment (IV-tPA) to acute ischemic stroke patients, in the light of the literature.

MATERIAL and METHODS: We performed our study with forty acute ischemic stroke patients who were receiving the IV-tPA in the intensive care unit of our neurology clinic between 2011 and 2015.. The demographic, clinical and radiological data were collected retrospectively. The intracranial hemorrhage detected within 3 months after discharge and neurological status at the end of the 3rd month were evaluated by using modified Rankin scale (MRS) and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores. The symptom-to-needle time, Alberta stroke programe early computed tomography score (ASPECT) and initial and follow-up scores of NIHSS were analyzed.

RESULTS: Fifteen patients were female, twenty-five were male, and the mean age was 66.45±10.56. The initial mean

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Serdar Oruç, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Ali Çetinkaya Kampüsü 03200 Afyonkarahisar.

E-mail: drserdaroruc@gmail.com **Telefon:** 0272 246 33 04

Geliş Tarihi: 24.05.2015

Kabul Tarihi: 05.08.2015

Received: 24.05.2015

Accepted: 05.08.2015

Bu makale şu şekilde atf edilmelidir: Oruç S, Demirbaş H, Yaman M, Yılmaz Küsbeci Ö, Akpınar Oruç O, Tünay K, Günebakan C. Akut iskemik inmeli olgularda Kocatepe Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nin intravenöz trombolitik tedavi deneyimleri. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2015; 21(3): 189-193
doi: 10.5505/tbdhd.2015.73645.

Oruç ve ark.

NIHSS score was 13 ± 4.33 , whereas it was $4,10 \pm 3,37$ at 3rd month. The initial mean ASPECT score was 8.23 ± 1.20 . Symptomatic intracranial hemorrhage was detected in 1 patient and asymptomatic intracranial hemorrhage was detected in 6. The mean symptom-to-needle time was $139,0 \pm 48,1$ minutes. The neurological disability of 13 patients (%32.5) were fully recovered at the end of the 3rd month, while 7 patients were died. (% 17,5) The initial NIHSS and ASPECT scores were significantly different between group of patients with a MRS score between 0-2 and between 3-6 ($p=0.03$ and $p=0.006$; respectively), while the symptom-to-needle time was not different ($p=0.79$).

CONCLUSION: The results of the current study are in accordance with previous studies in the literature. These results have shown that the IV-tPA treatment is efficient and safe treatment modality in acute ischemic stroke, and reduces disability at the end of the 3rd month.

Key Words: Acute ischemic stroke, thrombolytic treatment.

GİRİŞ

Nörolojik hastalıklar içerisinde sık gözlenen inme, serebrovasküler hastalığa bağlı olarak gelişen, ani yerleşimli, fokal nörolojik bir sendromu ifade etmektedir. Tüm inmelerin % 80-85'i iskemik nedenlerle oluşmaktadır. Dünyada mortalite ve morbidite sıralamasında üst sıralarda yer alan iskemik inmenin tedavisinde 1995 yılında NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) doku plasminojen aktivatörü inme çalışma grubunun yapmış oldukları çok merkezli çalışma sonrasında yeni bir sayfa açılmıştır (1). Bu çalışmada intravenöz doku plasminojen aktivatörü (IV tPA) tedavisinin akut iskemik inme (Aİİ) tedavisinde etkili ve güvenli bir ajan olduğu gösterilmiş, ardından bu tedavi kılavuzlardaki yerini almıştır (2). Günümüzde IV tPA tedavisi Aİİ tanılı hastaların tedavisinde onay almış olan etkili tek tedavidir. Aİİ'de IV tPA tedavisi tüm dünyada olduğu gibi son yıllarda ülkemizde de farklı merkezlerde uygulanmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde IV tPA tedavisi vermeye başladığımız tarihten günümüze kadar geçen sürede IV tPA tedavisi alan Aİİ tanılı hastaların genel profilinin çıkartılması ve sonuçların literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde 2011-2015 tarihleri arasında Aİİ tanısı ile IV tPA tedavisi uygulanan 40 hasta dahil edilmiştir. Bu tarihler arasında hastanemize başvurarak Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre inme tanısı almış olan ve semptom başlangıcından başvuruya kadar geçen sürenin 4,5 saati aşmadığı hastalar değerlendirildi. Ölçülebilir nörolojik defisiti olan, nörogörüntüleme yöntemlerin yardımıyla (bilgisayarlı beyin tomografisi -BBT- ve beyin manyetik rezonans görüntüleme -MRI-) kanama olmadığı gösterilen ve ilk 4.5 saat içerisinde tedavi

verilmeye başlanabilecek hastaların tümüne, tanımlanan kontrendikasyonlar dışlandıktan sonra 0,9 mg/kg (maximum 90 mg) IV tPA verildi. Uygulama öncesinde hasta ve/veya hasta yakınlarından ilaç etkilerinin ve olası komplikasyonlarının anlatıldığına ve ilaç uygulamasının kabul edildiğine dair yazılı onam alındı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru esnasında ve takiplerinde saptanan veya özgeçmişinde varlığı gösterilen hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, kalp hastalığı, atrial fibrilasyon gibi risk faktörleri, sigara kullanma alışkanlıkları hastanede tedaviye başlama saatleri kaydedildi. Başvuru esnasındaki inme şiddeti National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ile belirlendi (3). Ayrıca ön sistem iskemisi düşünülen hastalarda Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) hesaplanarak kaydedildi (4). TOAST sınıflamasına göre inme alt tipleri belirlenen hastaların tedavi sonrası 24. saatte ve takipleri süresince gereklilik durumunda ilk 3 ay içinde çekilen BBT'de saptanan ve genel durumda bozulmaya neden olabilecek semptomatik ve kontrol görüntülemelerinde rastlantısal olarak saptanan asemptomatik kanama varlığı kaydedildi. Tedavi verilen hastaların nörolojik özürüllükleri NIHSS ve modifiye rankin skalası (MRS)(5) yardımıyla taburculuk ve kliniğimiz inme polikliniğinde 3. Aydaki kontrollerinde yeniden hesaplandı. 3. Ayın sonunda nörolojik özürüllükleri MRS yardımıyla saptanan hastalar MRS skorlarına göre MRS 0-2 ve MRS 3-6 olarak 2'ye ayrılarak her iki grubun başvuru esnasındaki NIHSS, ASPECT ve semptom-ıgne zamanları karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler: İstatistik inceleme SPSS 17.0 paket programı ile yapıldı. Temel istatistik analiz olarak, tanımlayıcı istatistikler metodları (Ortalama; Standart Sapma; Frekans tabloları) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise oranca ve yüzde olarak ifade edildi. İleri analizde gruplar arası

farkın anlamlılığı testi (bağımsız değişkenler için t testi) kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya IV tPA tedavisi verilen 40 Aİİ hastası alınmıştır. Hastaların 25'i (% 62,5) erkek, 15'i (% 37,5) kadın olup tüm hastaların yaş ortalaması 66.45 ± 10.56 (48-80) yıldır.

İnme için risk faktörlerinin değerlendirilmesinde; 26 hastada (% 65) hipertansiyon, 20 hastada (% 50) hiperlipidemi, 18 hastada (% 45) kalp hastalığı, 15 hastada (% 37,5) diabetes mellitus 13 hastada (% 32,5) sigara kullanma alışkanlığı öyküsünü, 11 hastada (% 27,5) karotis arter hastalığı varlığı saptandı.

Hastaların başvuru esnasındaki NIHSS skorları ortalaması $13 \pm 4,33$, ASPECT skoru ortalaması $8,23 \pm 1,20$ olarak hesaplandı. Semptom-igne zamanı $139,0 \pm 48,01$ dakika olarak belirlendi (Tablo I).

Tablo 1. Hasta popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri.

	Hasta n=40
Yaş ort.	66.45 ± 10.56
Cinsiyet E/K, n	25/15
Hipertansiyon, n (%)	26 (% 65)
DM n (%)	13 (% 32,5)
HL n (%)	20 (% 50)
Kalp Hastalığı n (%)	18 (% 45)
Sigara n (%)	13 (% 32,5)
Karotis arter hast > % 50 n (%)	11 (% 27,5)
NIHSS başvuru skoru ort.	$13 \pm 4,33$
ASPECT skoru ort.	$8,23 \pm 1,20$
Semptom iğne zamanı dk.	$139 \pm 48,01$

DM: Diabetes Mellitus HL: Hiperlipidemi

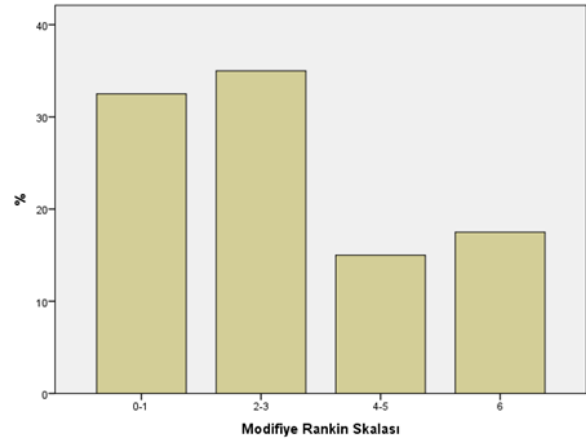
Hasta grubunda 1 hastada (% 2,5) tedaviden 1 gün sonra cerrahi gerektiren semptomatik intrakranial kanama, 6 hastada (% 15) ise tedavi sonrası 3 aylık süreçte klinikte yatış esnasında veya polikliniğimizde kontrol amaçlı çekilen BBT'de nörolojik tabloda bozulmaya neden olmayan asemptomatik intrakranial kanama varlığı saptandı (Resim I). 1 hasta (% 2,5) verilen tedaviye rağmen nörolojik tablosunun ağırlaşması nedeniyle dekompresif cerrahi uygulanmak üzere beyin cerrahi kliniğine devredildi. 6 hasta yatışı esnasında 1 hasta ise taburculuk sonrasında olmak üzere toplamda 7 hasta 3. ay sonunda (% 17,5) exitus oldu. 9 hasta sekel kalmadan (MRS 0-1) taburcu edildi. Başvuru esnasındaki $13 \pm 4,33$ olarak hesaplanan NIHSS skorları ortalaması



Resim I. i.v. tPA tedavisi alan hastada gelişen intraparakranial hematom.

taburculukta $5,87 \pm 4,24$, 3. ayın sonunda $4,10 \pm 3,37$ değerlerine gerilediği saptanmıştır.

3. ay sonunda 13 hastanın (% 32,5) nörolojik özüllüklerinin düzeldiği (MRS 0-1), 14 hastanın (% 35) özüllüklerinin devam etmesine rağmen bağımsız olarak hayatlarını sürdürebildikleri (MRS 2-3) 6 hastanın (% 15) hayatlarını bağımlı olarak sürdürdükleri, 7 hastanın ise (% 17,5) ise exitus oldukları bulunmuştur (Resim II).



Resim II. Tedavi alan hastaların 3. ay sonunda MRS skorlarının değerlendirilmesi.

Hasta grubu 3. ay sonunda nörolojik özüllüklerine göre MRS 0-2 ve MRS 3-6 olmak üzere ikiye ayrıldığında başvuru NIHSS ve ASPECT

Oruç ve ark.

skorlarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur. ($p=0,03$ $p=0,006$ sırasıyla) Semptom-igne zamanı ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p=0,79$)

TARTIŞMA

İnme dünyada mortalite sıralamasında üç, morbidite sıralamasında ise ilk sırada yer alan ciddi bir sağlık problemidir. Her yıl 795.000 kişinin inme geçirdiği tahmin edilen ABD’de 17 ölümden 1’sinin inme nedeniyle gerçekleştiği saptanmıştır (6). Daha çok iskemik nedenlerle oluşan inme tedavisinde 1995 yılında yayınlanan NINDS çalışmasıyla önemli gelişmeler kaydedilmiştir (1). Bu çalışmada iskemik inme de semptom başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde uygulanan tPA tedavisinin etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. NINDS çalışması sonrasında yapılan çalışmalarda ise tPA tedavisinin Aİİ’de 4,5 saate kadar etkin olabileceği tespit edilmiş ve bu tespitler tedavi kılavuzlarındaki yerini almıştır (7). Günümüzde tPA Aİİ tedavisinde onaylanmış tek medikal tedavi seçeneğidir.

Aİİ tedavisinde Dünya’daki bu gelişmelerle beraber 2006 yılında IV tPA tedavisi Ülkemizde de ruhsatlandırılmış ve günümüze dek geçen süre içinde birçok merkezde başarıyla uygulanmış ve halen uygulanmaya devam etmektedir. Kliniğimizde de 2011 yılından günümüze endikasyon konan Aİİ hastalarına IV tPA tedavisi verilmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde Aİİ tanısı ile IV tPA tedavisi alan hastaların risk faktörleri, etiyolojileri, ilk 3 ay içindeki klinik seyirleri ve 3. Ayın sonundaki tedavi etkinliği ve komplikasyon gelişimi değerlendirilmiştir.

Literatürdeki çalışmalarla Aİİ hastalarında IV tPA tedavisinin etkinliği ve komplikasyon gelişimini belirleyen bazı faktörlerin varlığı gösterilmiştir. Başvuru esnasındaki NIHSS skoru, semptom-igne zamanı ve başvuru esnasındaki ASPECT skoru tedavi etkinliğini belirleyen bu önemli kriterlerden bazılarıdır. Çalışmamızda başvuruda esnasında yüksek ASPECT skoru ile IV tPA tedavisi alan hastaların 3. ay sonunda daha az özürülük ile iyileştikleri gösterilmiştir. Literatürde de benzer şekilde yüksek ASPECT skoru ile tedavi alan hastalarda nörolojik defisit düzelmesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (8, 9). Bu çalışmalarda, inme sonrası geçen süre uzadıkça başlamış olan iskemik süreçlerin serebral dokuda hasarlanma ile sonuçlandığı ve BT

görünümlerinde dolayısıyla ASPECT skorlarında değişimlere sebep olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmalarda etkilenen arter lokalizasyonu ile ASPECT skorları arasındaki korelasyon varlığı gösterilmiştir. Ciddi nörolojik defisitlerle başvurarak yüksek NIHSS skorları hesaplanan ve proksimal arter oklüzyonları düşünülen hastaların inmelerinde ASPECT skorlarının daha belirgin etkilendiği ve bu arter oklüzyonları ile ortaya çıkan inmelerde prognozun daha kötü olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olarak yüksek NIHSS skorları ile tedavi alanların 3. Ay sonunda özürülük oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir.

IV tPA tedavisi alan hastalarda 3. ay sonunda tedavi etkinliği ve komplikasyon gelişimini belirleyen diğer bir faktör ise semptom-igne zamanıdır. Aİİ tedavisinde tPA etkinliğini ilk kez gösteren NINDS çalışmasında 0-90 dakika ile 91-180 dakika arasında tedavi alan hastalarda 3. Aydaki klinik düzelmeler arasında anlamlı farklılıklar olmadığı gösterilmiştir (1). Ancak ilerleyen yıllarda klinik iyileşmede semptom-igne zamanının önemli bir prediktör olduğu farklı çalışmalarda saptanmıştır (10, 11). Bu çalışmalarda sıklıkla ilk 90 dakikada tedavi alan hastalar 90 dakika sonrasında tedavi alan hasta grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda semptom-igne zamanı ve 3. ay sonunda MRS skorları arasındaki ilişki ise gösterilememiştir. Elde edilen sonucun çalışmamızda ilk 90 dakika içinde tedavi alan az sayıda hasta olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte tedavi verilen hastalardaki semptom-igne zamanı ortalaması literatürdeki çalışmalarla benzeşmektedir (12, 13).

Etkinliği farklı çalışmalarda gösterilmiş olan IV tPA uygulamalarının anaflaksi/anjioödem, miyokardial rüptür, sistemik ve intrakranial kanama gibi yan etkileri bildirilmiştir (14). Bu komplikasyonlardan en korkulunu kuşkusuz intrakranial kanamalarıdır. Geçmişte yapılan çalışmalarda IV tPA uygulanan hastalarda intrakranial kanama oranları farklılık göstermiştir (15, 16). Farklı oranların nedeni olarak intrakranial kanama üzerine yapılan farklı tanımlamalar gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ağır nörolojik defisitlerle seyreden inmenin, beyin ödemi varlığının ve tedavi öncesi BBT de kitle etkisinin varlığının intrakranial kanama için risk oluşturduğu, kritik lokalizasyonda ve NIHSS skorunda 4’ün üzerinde düşmeye sebep olan

kanamaların ise kötü klinik prognozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. (17, 18). Literatürde tPA tedavisinin intrakranial kanamaları arttırmakla birlikte mortalite oranlarında artma nedeni olmadığı farklı çalışmalarla gösterilmiştir (1, 15). Çalışmamızda elde edilen tedavi sonrası intrakranial kanama ilişkili veriler NINDS çalışmasındaki semptomatik kanama % 6,4 ve asemptomatik kanamadaki % 30 oranlarına yakındır.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması, tedavi öncesi ve sonrası vasküler görüntülemedeki eksiklikler, bunun yanında dosya kayıtlarımızdaki bazı verilerin yetersiz kayıtlanması nedeniyle belli verilere ulaşılamaması çalışmamızın sınırlılıklarıdır.

Hastanelerdeki iş yoğunluğu, hastanın nakli esnasındaki gecikmeler, bu tedavinin uygulanması konusunda özelleşmiş merkezlerin yokluğu, hastanelerimizdeki fiziki şartların yetersizlikleri, konu ile ilgili hekimlerin gelişmesi olası komplikasyonlar nedeniyle isteksiz yaklaşımları bu tedavinin hastalara ulaşmasında zorluklar yaşanmasına neden olmaktadır. Konu hakkında ilgili sağlık kurumları ve hekimlerin IV tPA tedavisi konusundaki sorumlu yaklaşımları daha çok hastaya bu tedavinin ulaşmasına imkan sağlayacak ve inme hastaları daha etkin olarak tedavi edilebilecektir.

Teşekkür

IV tPA uygulamaları konusunda desteklerini esirgemeyen Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği Öğretim Üyeleri Doç. Dr. A. Özcan Özdemir ve Prof. Dr. Nevzat Uzuner'e kliniğimiz adına teşekkür eder saygılar sunarız.

KAYNAKLAR

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.
2. Adams HP, Jr., 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. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1996;27(9):1711-8.

3. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-70.
4. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet* 2000;355(9216):1670-4.
5. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988;19(12):1497-500.
6. Marsh JD, Keyrouz SG. Stroke prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):683-91.
7. Jauch EC, Saver JL, Adams HP et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(3):870-947.
8. Tsvigoulis G, Saqqur M, Sharma VK et al. Association of pretreatment ASPECTS scores with tPA-induced arterial recanalization in acute middle cerebral artery occlusion. *J Neuroimaging*. 2008;18(1):56-61.
9. Hill MD, Demchuk AM, Tomsick TA et al. Using the baseline CT scan to select acute stroke patients for IV-IA therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(8):1612-6.
10. Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):Cd000213.
11. Azzimondi G, Bassein L, Fiorani L et al. Variables associated with hospital arrival time after stroke: effect of delay on the clinical efficiency of early treatment. *Stroke* 1997;28(3):537-42.
12. Olsen TS, Langhorne P, Diener HC et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(4):311-37.
13. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ*. 2005;172(10):1307-12.
14. Chapman SN, Mehndiratta P, Johansen MC et al. Current perspectives on the use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA) for treatment of acute ischemic stroke. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:75-87.
15. Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363(9411):768-74.
16. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39(12):3316-22.
17. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28(11):2119-25.
18. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2006;37(2):556-61.