



Akut İnmeye Yaklaşım

Canan TOGAY IŞIKAY*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bölümü, ANKARA

İnme, ileri yaştaki erişkinlerde özür-lülüğe neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Son yıllarda iskemik inmeye spesifik tedavilerin bulunmasıyla, inme çabuk fark edilip tedavi edilmesi gereken bir hastalık haline gelmiştir. İskemik inmeye spesifik tedavilerin başında trombolitik tedavi gelmektedir. Trombolitik tedavinin inmeyle ilgili nörologların gözetiminde, tedavi komplikasyonlarıyla baş edebilecek merkezlerde, acil servis veya yoğun bakım şartlarında uygulanması gerekir. İntravenöz trombolitik tedavinin inmenin ilk üç saati içinde, intraarteryel trombolitik tedavinin ise ilk altı saat içinde tamamlanmış olması gerekir. Nöroprotektif ajanların henüz akut iskemik inmede klinik faydası gösterilememiştir, ancak bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Trombolitik tedavi verilemeyen hastalarda da, akut/subakut inme komplikasyonlarının (beyin ödemi ve transtentoriyal herniasyon, tekrarlayan inme, infarktın hemorajik transformasyonu, epileptik nöbet, hidrosefali, kardiyovasküler ve pulmoner komplikasyonlar, infeksiyonlar, tromboembolizm, ateş, malnütrisyon, metabolik

komplikasyonlar, bası yaraları, ağrı gibi) gelişmesi önlenerek ve uygun tedavisi yapılarak ölüm ve özür-lülük oranları azaltılabilir. Bunun için akut inme hastalarının, tecrübeli ve kalıcı bir ekibin (inmeyle ilgili nörolog, fizyoterapist, konuşma ve yutma terapisti, inmeyle ilgili hemşire ve sosyal hizmet uzmanı) çalıştığı inme ünitelerinde izlenmesi en idealidir. Tekrarlayan inme riski, özellikle inme sonrası ilk aylarda yüksektir ve bu riski belirleyen en önemli faktör inme etyolojisidir. Bu nedenle inme etyolojisi erken dönemde belirlenmeli ve profilaktik tedaviye geçilmelidir. İnme profilaksisinde etyolojiye göre antikoagülan tedavi veya antiagreganlardan biri veya birkaçı kombine olarak başlanabilir. Hastaların mümkün olduğu kadar çabuk mobilize edilip, rehabilitasyon ünitelerine sevk edilmesidir.

Acute Stroke Management

Key Words: Acute stroke, Treatment.

Anahtar Kelimeler: Akut inme, Tedavi.

İnme, ileri yaştaki erişkinler arasında ölümün önde gelen nedenlerinden biridir ve özür-lülük yaratan hastalıkların başında gelmekte-

dir. Epidemiyolojik çalışmalar, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda 730.000'in üzerinde yeni inme olgusu olduğunu göstermiştir

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Canan TOGAY IŞIKAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi,
Nöroloji Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 21.03.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 28.03.2003

ve bunların yaklaşık %27'si ölümlerle sonuçlanmaktadır^[1]. İnmenin erken dönemde en etkili şekilde tedavisi, inmeye bağlı gelişebilecek komplikasyonların ve tekrarlayan inmelerin önlenmesi ile inmeye bağlı ölüm ve özürllülük riski azaltılabilir.

AKUT İNMELİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akut inmeyle başvuran hastalarda, inmenin geliştiği zamanın, inme ciddiyetinin, inme tipi ve olası mekanizmalarının belirlenmesi gerekir^[2]. İnmenin geliştiği zamanın kesin olarak belirlenmesi, trombolitik tedavi kararı verirken önemlidir. İnme ciddiyeti hastanın prognozunu ve gelişebilecek nörolojik veya medikal komplikasyonları öngörmemizi, hastanın hangi yoğunlukta izlenmesi gerektiğine ve hangi tedaviyi tolere edebileceğine karar vermemizi sağlar. İnme tipi ve olası mekanizmaların belirlenmesi ile de hastaların etyolojiye yönelik tedavisi mümkün olur. İnme, çok heterojen bir hastalıktır ve birçok alt grubu bulunmaktadır. Akut inmenin %80-85'ini iskemik inmeler, yaklaşık %15-20'sini ise hemorajik inmeler oluşturur. İskemik inmenin en sık üç nedeni, aterotromboz, embolizm ve hipoperfüzyondur. İskemik inmenin diğer nedenlerinden bazıları vaskülit, arteriyel diseksiyon ve venöz trombozdur. Kardiyembolik inmelerin yaklaşık yarısında neden atriyal fibrilasyondur^[1]. Bu derlemede öncelikle iskemik inme tedavisi ele alınmıştır.

Akut inmeli hastaya yaklaşımda üç temel hedef vardır (Tablo 1). Bunlar;

1. İnmenin etkilerini ortadan kaldırmak,
2. İnme komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek,
3. İnme tekrarını önlemektir.

İskemik inmenin erken döneminde merkezdeki infarkt alanının etrafında henüz canlılığını koruyan ancak normal fonksiyon göremeyen, penumbra olarak isimlendirilen iskemik kalmış bir alan vardır^[3]. İnmenin erken döneminde reperfüzyon sağlanarak beyin hasarı azaltılabilir^[4]. Reperfüzyon intravenöz (IV) veya intraarteriyel tromboliz ile sağlanabilir^[4]. Ancak trombolitik tedavide zaman sınırlaması vardır ve altı saatten sonra gelen hastalar bu tedavi şansını kaybetmiş olurlar. İskemik hasarı azaltmaya yönelik tasarlanan nöroprotektif tedavi ise hala güncelliğini korumaktadır, an-

Tablo 1. Akut iskemik inmede tedavi hedefleri.

• İnme etkilerinin ortadan kaldırılması
Intravenöz trombolitik tedavi
Intraarteriyel trombolitik tedavi
Nöroprotektif tedavi
• İnme komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisi
Hipertansiyon ve hiperglisemi tedavisi
Hiperglisemi tedavisi
Ateş tedavisi
Beyin ödemi tedavisi
Tromboembolizm profilaksisi
Aspirasyon pnömonisi profilaksisi
Bası yaralarının önlenmesi
• Rekürren inme profilaksisi
Antikoagülan tedavi
Asetil salisilik asit
Tienopiridinler (tiklopidin/klopidogrel)
Asetil salisilik asit + dipiridamol

cak klinik etkinliği kanıtlanmış bir nöroprotektif ajan henüz yoktur.

Altı saatten sonra gelen hastalar her ne kadar inmeye spesifik tedavi şansını kaybetse de, bu hastaların inme ünitelerinde iyi klinik izlem ve bakım ile çok daha iyi prognoz gösterdikleri bilinmektedir^[5]. Her inmeli hastada uyulması gereken bazı genel tedavi prensipleri vardır. Bunların yanı sıra inme komplikasyonları önlenerek inme mortalitesi ve morbiditesi önemli ölçüde azaltılabilir. İnmenin en önemli komplikasyonlarından biri de tekrarlayan inmedir. Bu nedenle inme profilaksisi, en az inme tedavisi kadar önemlidir ve mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır.

AKUT İNMELİ HASTALARDA GENEL TEDAVİ PRENSİPLERİ

Ayrıntılı muayene ve inmeye spesifik olan tedavilere başlamadan önce her hastanın mutlaka hava yolu kontrol edilmeli, ateşi ve kan basıncı ölçülmeli, kalp ritmi ve mümkünse oksijen saturasyonu monitörize edilmelidir^[6,7]. Özellikle bilinci kapalı hastaların hava yolu açık tutulmalı ve 2 L/dakika'dan nazal oksijen desteği başlanmalıdır. Buna rağmen arter kan gazları düzelmeyen veya hava yolu korunamayan hastalar entübe edilmeli ve mekanik venti-

latör desteğinde tutulmalıdır. Özellikle bilinci kapalı olan ve beyin sapı disfonksiyonu olan hastalar için entübasyon gerekebilir. PaO₂'nin 60 mmHg'nın altında, PaCO₂'nin ise 50 mmHg'nın üzerinde olduğu durumlarda veya arter kan gazları normal olduğu halde hastanın yüksek aspirasyon riski varsa entübasyon kararı verilir^[8]. Durumu ağır olan hastaların bir yandan genel destek tedavisi yapılırken diğer yandan dikkatli öyküleri alınmalı, kardiyovasküler muayeneleri (kan basıncı, kardiyak ve karotis arterlerin oskültasyonu, her iki koldan nabız ve alt ekstremitte nabızları) ve nörolojik muayeneleri (bilinç durumu, ense sertliği, lisan muayenesi, pupillerin çapı ve reaktivitesi, gözlerin pozisyonu, görme alanı, kas gücü, taban derisi refleksi, koordinasyon ve denge) çabuk bir şekilde yapılmalıdır. Bu değerlendirmeler yapılırken laboratuvar incelemelerine başlanmalı ve muayene sonrası hastanın acil olarak kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) yaptırılmalıdır. Akut inmeyle başvuran hastalarda yapılması gereken incelemeler Tablo 2'de gösterilmiştir.

BBT, erken dönemde hematoma ve akut inme benzeri bulgulara neden olabilecek yapısal lezyonların görülmesini ve inmenin tümör, travma, apse gibi durumlardan ayırıcı tanısını sağlar. Ancak ilk 12 saatte yapılan BBT ile beyin infarktlarının %50'den fazlası görüntülenemez^[1]. Büyük infarktların erken döneminde BBT'de serebral ödem veya kitle etkisi gibi erken bulgular göze çarpabilir. Diğer erken in-

Tablo 2. Akut inmeli hastalarda yapılması gereken incelemeler.

- Kan glikoz düzeyi
- Tam kan sayımı
- Serum elektrolitleri
- Böbrek fonksiyon testleri
- Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- Arter kan gazları
- Elektrokardiyografi
- Akciğer grafisi
- Kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisi
- Lomber ponksiyon*
- Elektroensefalografi*

* Bazı hastalarda gerekli olan incelemelerdir.

farkt bulguları; dens arter bulgusu, striatokapsüler hipodansite, sulkuslarda silinme, gri ve ak madde ayrımının kaybolmasıdır^[2]. BBT, laküner infarktların ve vertebrobaziler sistem infarktlarının görüntülenmesinde yeterince başarılı değildir. Bu durumlarda eğer tedavi planını değiştirecekse manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilmelidir. Ancak infarktın ilk saatlerinde çekilen MRG de normal bulunabilir. İnfarktın ilk dakikalardan itibaren görüntülenebilmesini sağlayan yeni MRG teknikleri geliştirilmiştir. Yeni MRG teknikleri ile (difüzyon, perfüzyon ve spektroskopi) beyin bölgelerinin metabolik durumu ve kanlanması hakkında bilgi edinilebilir ve iskemik bölgenin lokalizasyonu ve boyutları görüntülenmiş olur. İdeal şartlarda trombolitik tedavi verilen merkezlerde, BBT'nin hasta acil servise getirildikten sonraki ilk 30 dakika içinde çekilmesi gerekir^[4]. İncelemeler sonrası hastalar nörolojik yoğun bakım veya varsa inme ünitelerinde izlenmelidir. Trombolitik tedavi yapılacak olan hastaların, zaman kaybindan kaçınmak için tedavi sonrası transportu tercih edilmelidir. İnme ünitelerinde tedavi gören hastaların hastanede kalış süresi daha kısa, mortalite ve morbidite oranları da daha düşüktür^[5].

Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA), özellikle genç ve nedeni bulunamayan inme olgularında, vaskülit, diseksiyon, vasküler malformasyon düşünülen veya karotis endarterektomisi için aday olabilecek hastalarda yardımcı bir inceleme yöntemidir. Postiktal Todd parézisi düşünülen hastalarda elektroensefalografi (EEG), subaraknoid hemoraji şüphesi olan hastalarda ise lomber ponksiyon yapılmalıdır. Embolik inme düşünülen hastalarda transtoraksik veya transözefageal ekokardiyografi (EKO) ve paroksizmal atriyal fibrilasyon veya diğer aritmilerin düşünüldüğü durumlarda ise Holter monitörizasyon istenmelidir. İnme etyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan bu incelemeler, hastanın tedavisini belirlemede önemli rol oynar.

İnme Etkilerini Ortadan Kaldırmaya Yönelik Tedavi

1. İntravenöz trombolitik tedavi: İnme etkilerini ortadan kaldırmaya veya azaltmaya yönelik yapılan tedavidir. Trombolitik tedavi ile amaç mümkün olduğu kadar çabuk reperfüzyonu sağlayarak iskemik kalmış beyin dokusu-

nu kurtarmaktır. Bu nedenle çalışılmış olan ilaçlardan biri streptokinazdır. Streptokinazla ilgili yapılmış olan çok merkezli çalışmalar, ilk altı saatte IV uygulanan streptokinazın faydalı değil aksine zararlı olduğunu göstermiştir^[9-11]. Tedavi alan grupta intraserebral hemoraji oranı çok yüksek çıkmıştır.

Bir başka trombolitik ajan olan rt-PA ile yapılmış çalışmalardan biri olan "National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)" anlamlı sonuçlar vermiştir^[12]. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, üçüncü ayın sonunda minör sekelli kalan veya nörolojik muayenesi normal olan hasta oranı, tedavi grubunda kontrol grubundan %11-13 oranında yüksek bulunmuştur. Rt-PA alanlarda semptomatik intraserebral hemoraji oranı %6, fatal intraserebral hemoraji oranı %3 olarak bulunmuştur. Tedavi alan gruptaki intrakranial hemoraji oranı kontrol grubundan 10 kat fazladır. Ancak üçüncü ayın sonunda mortalite iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir. İntraserebral hemorajinin, başlangıçta nörolojik durumu ağır olanlarda, akut dönem BBT'de erken infarkt bulguları görülenlerde, diyabeti veya hiperglisemisi olanlarda ve kan basıncı kontrol altına alınamayanlarda daha sık olduğu gözlenmiştir^[13-15]. Bu çalışmayı takiben, IV rt-PA ile trombolitik tedavi 1996 yılında ABD'de "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almıştır.

Günümüzde Kuzey Amerika ülkelerinde akut iskemik inmeli hastalardan NINDS'de kullanılmış olan uygunluk kriterlerini karşılayanlar rt-PA ile tedavi edilmektedir (Tablo 3)^[4]. Bu kriterlere göre trombolitik tedavi inme gelişiminden sonraki ilk üç saat içinde tamamlanmış olmalıdır. Ancak ilk üç saat içinde donanımlı bir hastaneye başvuran ve trombolitik tedavisi tamamlanabilen hasta oranı %5 olarak bildirilmiştir^[16]. Bu oranın artırılması için halkın inme konusunda bilinçlendirilmesi ve hastaneye hızlı ulaşım imkanlarının artırılması gerekir.

Rt-PA ile ilgili çok merkezli çalışmalardan diğer ikisi Avrupa ülkelerinde yapılmıştır [The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS-I ve ECASS-II)]. Bu çalışmalardan ilkinde (ECASS-I) NINDS'den farklı olarak 1.1 mg/kg rt-PA inmenin ilk altı saatinde tamamlanmak üzere uygulanmıştır^[17]. BBT'de orta

serebral arter (OSA) alanının üçte birinden fazlasında ödem görülen hastalar çalışma dışında tutulmuşlardır. Çalışmaya alınan tüm hastaların analizi yapıldığında, tedavi alan grup ile almayan grubun seyri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Protokol ihlali yapılarak çalışmaya alınan hastaların dışlandığı analizlerde, rt-PA alan grubun üç ay sonunda kontrol grubuna göre daha iyi özürülük skorları olduğu görülmüştür. Tedavi grubunda %20 oranında intraserebral hemoraji gelişmiştir, ancak çalışmanın birinci ayında iki grup arasında mortalite oranları farklı bulunmamıştır. İlk üç saatte tedavi alan grup, üç-altıncü saatler arasında tedavi alan gruba göre daha iyi seyir göstermiştir. ECASS-II çalışmasında hastalar ilk altı saatte ancak 0.9 mg/kg rt-PA ile tedavi görmüştür^[18]. Bu çalışmada kontrol grubundaki hastalar ECASS-I ve NINDS çalışmalarındaki kontrol grubuna göre daha iyi seyir göstermiştir ve tedavi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark (asemptomatik olan ve özürülüğe yol açmayan semptomu kalan hastalar karşılaştırıldığında) çıkmamıştır. Ancak sonradan, hafif özürülü kalan hastalar da değerlendirmeye dahil edildiğinde, tedavi alan grubun kontrol grubuna göre daha iyi prognoz gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışma, rt-PA ile trombolitik tedavinin inmenin ilk altı saatine kadar uzatılabilmesi için yeterli kanıt ortaya koyamamıştır. "Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)" çalışmasının sonuçları da trombolitik tedavinin inmenin ilk üç saati içinde verilmesi gerektiğini ortaya çıkarmıştır^[19]. İntrakranial veya ekstrakranial internal karotis arter oklüzyonu olan hastalarda IV rt-PA tedavisi sonrası rekanalizasyon oranı düşüktür. Rt-PA bu konuda bilgi sahibi nörologlar tarafından kullanıldığında, semptomatik intrakranial hemoraji riski %3 civarında bulunmuştur^[20].

İskemik inme hastalarında Tablo 3'teki kriterlerin karşılandığı durumlarda rt-PA ile trombolitik tedavi önerilmektedir. Ancak bu tedavinin, olası komplikasyonları ile baş edebilecek ekibi olan, hastaların yakın izleminin mümkün olduğu ve gerektiği durumlarda acil görüntüleme incelemelerinin yapılabileceği hastanelerde uygulanması gerekir. Trombolitik tedavi öncesi hasta veya yakınları tedavinin komplikasyonları hakkında mutlaka bilgilendirilmeli ve onayları alınmalıdır^[21]. Tedavi, za-

Tablo 3. Trombolitik tedaviye uygunluk kriterleri.

- Herhangi bir arter alanında iskemik inme gelişmesi
- Hastanın 18 yaş veya üzerinde olması (80 yaşın üzerindeki hastalarda ilacın güvenliği ve etkinliği kesin değildir)
- İnmenin geliştiği zamanın kesin olarak biliniyor olması
- Trombolitik tedavinin inme belirtileri başladıktan sonraki ilk üç saatte tamamlanabilecek olması
- Kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisinde hemoraji olmaması
- Trombolitik tedavi kontrendikasyonları (göreceli kontrendikasyonlar)
- Medikal öykü
- Son üç ay içinde geçirilmiş inme veya ciddi (bilinç kaybına neden olan) kafa travması olması
- İntrakranial kanama öyküsü olması
- İntrakranial arteriyovenöz malformasyon, tümör veya anevrizma öyküsü olması
- Son iki hafta içinde majör cerrahi, biyopsi veya invaziv bir işlem öyküsü olması
- Son üç hafta içinde genitoüriner veya gastrointestinal kanama öyküsü olması
- Yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü olması
- İnme öncesi veya inme sırasında nöbet olması
- Herediter veya edinilmiş hemostaz bozukluğu olması
- Oral antikoagülan kullanımı veya protrombin zamanının > 15 saniye (INR > 1.7) olması
- Son 48 saatte heparin kullanımı ve uzamış aPTT
- Klinik muayene
- Subaraknoid kanama şüphesi olması
- Koma veya stupor
- Hızlıca düzelen nörolojik bulguların olması
- Minör nörolojik semptomların (pür ekstremite ataksisi veya hemihipoestezi gibi) olması
- Sistolik kan basıncının > 180 mmHg, diyastolik kan basıncının > 110 mmHg olması (on dakika ara ile yapılan üç ölçümde) veya kan basıncı kontrolü için agresif tedavi gerekmemesi
- Aktif internal kanama
- Laboratuvar veya radyolojik inceleme sonuçları
- Trombosit sayısının < 100.000/mm³ olması
- Glikozun < 50 mg/dL veya > 400 mg/dL olması

man kaybına neden olmamak için yoğun bakım servisinde uygulanabilir, ancak sonrasında hastaların mutlaka nörolojik veya inme yoğun bakımında izlenmesi gerekir. Rt-PA, 0.9 mg/kg dozunda toplam dozun %10'u hızlı IV enjeksiyon, geri kalanı ise bir saat içinde infüzyon şeklinde verilmelidir. Verilebilecek en yüksek doz 90 mg'dır⁽⁴⁾.

Tedavi öncesi kan basıncı tedaviye rağmen 180/110 mmHg'nın altına düşürülemeyen hastalara trombolitik tedavi verilmemelidir^[22,23]. Hastaların rt-PA infüzyonu sırasında ve sonrasında ilk bir gün, saatte bir nörolojik durumları değerlendirilmelidir. Nörolojik durumun kö-

tüleşmesi halinde ilk dışlanması gereken şey intrakranial kanamadır. Eğer klinik kötüleşme infüzyon sırasında gelişirse, infüzyonun kesilmesi ve acil BBT tekrarı yapılması gerekir. İntrakranial hemoraji durumunda intraventriküler drenaj veya hematoma boşaltılması gerekebilir ve bu tedavi seçenekleri için hasta nöroşirürji ile konsülte edilmelidir. Sistemik kanamalar için önceden hastanın kan grubunun belirlenmiş olması ve acil durumlar için taze donmuş plazma, eritrosit ve trombosit süspansiyonlarının hazırlanmış olması gerekir. Trombolitik tedavi sonrası antiagregan ve antikoagülanların güvenli olduğunu gösterir çalışmalar

yoktur ve bu nedenle bu tedavi seçeneklerine trombolitik tedaviden 24 saat sonra başlanmalıdır. Trombolitik tedavi sonrası ilk 24 saat santral venöz kateter uygulanmamalı, arteriyel kan alınmamalıdır ve nazogastrik tüp yerleştirilmemelidir. İnfüzyon sonrası ilk yarım saatte ise üriner kateter takılmamalıdır. Akut inme tedavisinde trombolitik tedavi henüz Sağlık Bakanlığı onayı almamıştır ve bu nedenle rutin olarak kullanılamamaktadır.

2. İntraarteryel trombolitik tedavi: “Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT)” çalışmaları intraarteryel trombolizin akut iskemik inmede faydasını ortaya koymuştur^[24]. PROACT-II çalışmasında anjiyografi ile MCA’da oklüzyon gösterilmiş olan hastalar inmenin ilk altı saati içinde, tek başına heparin veya heparinle birlikte intraarteryel 9 mg pro-ürokinaz tedavisine randomize edilmişlerdir. Üçüncü ayın sonunda trombolitik tedavi alan grupta özürsüz veya hafif özürlü hasta oranı %40 iken, diğer grupta %25 olarak bulunmuştur. Ancak intraarteryel trombolitik tedavinin uygulanabilmesi için kalabalık bir tedavi ekibinin toplanması gerekir ve maliyeti IV trombolizden daha yüksektir. Anjiyografi sonrası tedaviye uygun bulunmayan hastalar ek olarak anjiyografi risklerine de maruz kalmış olurlar. Bu tedavinin olumlu tarafı, inme sonrası üç-altıncı saatler arasında gelen hastalar için bir fırsat olmasıdır. Ancak ilk üç saatte başvuran hastalarda uygulama kolaylıkları nedeniyle IV tromboliz, tercih edilen tedavi şeklidir.

İnme sonrası altı saat geçtikten sonra uygulanabilecek ve nörolojik önlemede trombolitik tedavi kadar etkili bir başka tedavi seçeneği henüz yoktur.

3. Aspirin: İnmenin akut döneminde aspirinin ılımlı da olsa olumlu etkilerini gösterir iki çalışma vardır^[25,26]. Bu çalışmalarda aspirinin, inmenin ilk 48 saatinde 160-300 mg dozlarda başladığında, rekürren inme ve ölüm oranlarında düşme sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle, inmenin akut döneminde mümkün olduğu kadar erken aspirin başlanması önerilmektedir. İskemik inmenin akut döneminde aspirini, subkütanöz heparin ile karşılaştıran “The International Stroke Trial (IST)”, heparinin inme profilaksisinde daha faydalı olduğunu göstermiştir, aynı zamanda heparin alan grupta intrakranial hemoraji diğer gruba göre daha yük-

sek bulunmuş ve bu komplikasyon heparinin olumlu etkisini ortadan kaldırmıştır^[25].

4. Nöroprotektif tedavi: İskemik inmenin etkilerini azaltmak veya geriye döndürmek için çok çeşitli nöroprotektif ajanlar çalışılmıştır. Nöroprotektif ajanların etki mekanizmaları, eksitator aminoasitlerin postsinaptik reseptörlerinin blokajı, glutamat salınımının inhibisyonu, kalsiyum ve serbest radikallerin etkilerinin azaltılması ve nitrik oksit oluşumunun inhibisyonudur^[27]. Hayvan inme modellerinde infarkt boyutlarını küçülttüğü gösterilen birçok nöroprotektif ajan vardır, ancak aynı sonuçlar insan çalışmalarında elde edilememiştir^[28]. Nöroprotektif ajanların akut iskemik inmede etkinliğine ait geniş faz III çalışmalar devam etmektedir.

İnme Komplikasyonlarının Önlenmesi ve Tedavisi

İnme semptomlarının ağırlığı hastaların prognozunu kötü olacağını ve daha çok nörolojik veya medikal komplikasyonun ortaya çıkacağını gösterir. İnme sonrası gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve uygun tedavisi hastaların ölüm, özürlülük oranlarını ve hastanede kalış sürelerini azaltır. İnme sonrası gelişebilecek akut/subakut nörolojik ve medikal komplikasyonlar Tablo 4’te gösterilmiştir.

1. Kan basıncı ve hiperglisemi tedavisi: İskemik inmenin akut döneminde kan basıncı sıklıkla yükselir ve bu yükselme özellikle kronik hipertansif hastalarda daha belirgindir. Ancak günler içinde kan basıncı eski bazal seviyesine döner. Bu dönemde kan basıncının düşürülmesi, infarktın çevresindeki iskemik kalan ve otoregülasyonu bozulan penumbra alanının daha çok hasar görmesine ve inme bulgularının kötüleşmesine neden olabilir. Bu nedenle, iskemik inmenin akut döneminde, sistolik kan basıncı 220 mmHg’yı, diyastolik kan basıncı ise 120 mmHg’yı geçmediği sürece kan basıncının düşürülmemesi önerilmektedir^[29]. Bununla birlikte kan basıncının düşürülmesini gerektiren bazı durumlar vardır. Bunlar; malign hipertansiyon, aortik diseksiyon, kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, renal yetmezlik ve trombolitik tedavidir^[15,30]. Trombolitik tedavi alan hastalarda sistolik kan basıncının 180 mmHg, diyastolik kan basıncının ise 110 mmHg altında tutulması önerilmektedir^[30]. Kan basıncının düşürülmesi gerektiği durumlarda sistolik

Tablo 4. İnmenin akut veya subakut komplikasyonları.

Nörolojik/psikiyatrik komplikasyonlar	Medikal komplikasyonlar
Beyin ödemi ve herniasyon	Kardiyovasküler komplikasyonlar: Hipertansiyon, aritmiler, miyokard infarktüsü, EKG değişiklikleri
Tekrarlayan inme	Pulmoner komplikasyonlar: Aspirasyon pnömonisi, atelektazi, hipoventilasyon
Hemorajik transformasyon	Metabolik komplikasyonlar: Hiperglisemi, hipoglisemi, hipernatremi, hiponatremi, dehidratasyon, hipoalbuminemi
Epileptik nöbet	Yüksek ateş
Hidrosefali	İnfeksiyonlar: Solunum sistemi/üriner sistem infeksiyonları, bakteremi
Uyumsuz antidiüretik hormon salınımı	Gastrointestinal kanama
Konfüzyon	Tromboembolizm: Derin ven trombozu, pulmoner emboli
Depresyon	Bası yaraları
Anksiyete bozukluğu	Malnütrisyon
Baş ağrısı	Ağrı İdrar inkontinansı/retansiyonu Konstipasyon

basıncın kademeli olarak 170-180 mmHg'ya ve sonra gerekiyorsa 150-160 mmHg'ya, diyastolik basıncın ise önce 95-100 mmHg'ya ve gerekiyorsa daha sonra 90-95 mmHg'ya düşürülmesi önerilmektedir^[1]. IV heparin kullanılan hastalarda da kan basıncının 185/110 mmHg'nın altında tutulması, hemorajik dönüşüm riskini azaltabilir^[29].

İntraserebral hemorajisi olan hastalarda antihipertansif tedavi yaklaşımı daha farklıdır. Bu hastalarda ortalama arteryel kan basıncının 130 mmHg'nın üzerine çıkmayacak şekilde regüle edilmesi önerilmektedir. İntrakranial basınç monitörizasyonu yapılan hastalarda, serebral perfüzyon basıncı 70 mmHg'nın üzerinde tutulmalıdır^[8].

Akut dönemde kan basıncının dil altı nifedipin ile düşürülmesi, kan basıncının ani ve kontrolsüz düşmesine neden olabilir. Bu nedenle dil altı nifedipin kullanılmamalıdır. Sodyum nitroprusid, nitrogliserin ve kalsiyum kanal blokerlerinin vazodilatasyon yaparak intrakranial basıncı arttırma olasılıkları vardır, bu nedenle de kan basıncının, serebrovasküler hemodinamikleri etkilemeyen beta-blokerler ve

ya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile düşürülmesi daha uygundur. Bu amaçla yurtdışında en sık kullanılan ilaç IV labetaloldür, ancak bu ilaç henüz ülkemizde yoktur. Yerine iyi tolere edilen oral kaptopril tercih edilebilir. Tedaviye dirençli hipertansiyon durumlarında 0.5-10 µg/kg/dakika'dan nitroprusid infüzyonu yapılabilir^[8,31].

İnme hastalarında diabetes mellitus (DM) sıklıktır. Ancak öyküde DM olmayan hastalarda da akut inme sonrası hiperglisemi saptanabilir ve her iki durumda da hiperglisemi anaerobik metabolizmayı ve laktik asidozu arttırarak iskemik beyin hasarının şiddetlenmesine neden olabilir^[32]. Bu nedenle, inmenin akut döneminde hipergliseminin mümkün olduğu kadar etkili tedavi edilmesi ve 150 mg/dL'nin altında tutulması gerekir^[33].

2. Ateş: Ateş iskemik beyin hasarını arttıran bir faktördür. İlk yedi gün içinde ateşi yükselen inme hastalarının prognozu ateşi yükselmeyen hastalara göre daha kötü bulunmuştur^[34]. Ateş nedeni ortadan kaldırılmalı ve gerekirse anti-piretiklerle ve soğutma battaniyeleri ile ateş düşürülmelidir.

3. Beyin ödemi tedavisi: İskemik inme sonrası sıklıkla iki-beşinci günlerde gelişen beyin ödemi, hastanın nörolojik durumunun bozulmasına ve hatta beyin herniasyonu ile ölümüne neden olabilir. Ancak, bu günlerde gelişen bilinç bozukluğunun tek nedeni beyin ödemi değildir. Hipoksi, metabolik bozukluklar ve elektrolit dengesizlikleri, inmenin progresyon göstermesi veya hemorajik infarkta dönüşmesi gibi durumlar da klinik kötüleşmeye neden olabilir.

Beyin ödemi olan hastalarda hastanın başı 30-45° yüksekte tutulmalıdır. Hastanın sıvı alımı, sodyum ve ozmolalite takibi ile hastayı dehidrate bırakmayacak şekilde kısıtlanır. Ozmolalite 300-310 mOsm düzeyinde tutulmalı ve hiperozmolar sıvılar tercih edilmelidir. Beyin ödemini arttırabileceği ve hiperglisemiye neden olabileceği için %5 dekstroz gibi hipotonik ve şekerli solüsyonlardan kaçınmak gerekir. Steroidlerin, beyin ödemi tedavisinde faydası yoktur ve komplikasyon (hiperglisemi, infeksiyon gibi) sıklığını arttırarak prognozu olumsuz etkileyebilir. Ozmotik diüretiklerden %20'lik mannitol, intrakranial basıncın hızla düşmesini sağlar, ancak klinik faydası hala tartışmalıdır^[7,8]. Mannitol, serum ozmolalite takiplerine göre, ilk doz 30 dakika içinde 1-1.5 g/kg'dan, diğer dozlar dört-altı saatte bir 0.25 g/kg'dan ve günlük doz 2 g'ı geçmeyecek şekilde verilmelidir^[8]. Birden kesilmesinin rebound ödem yapıcı etkisinden bahsedilmektedir. Mannitolün tedavi süresi ve nasıl kesilmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Mannitol tedavisinin rutin kullanımdan çok, sadece kitle etkisi olan ve giderek klinik durumu bozulan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Tedavi süresince ozmolalitenin 300-310 mOsm düzeyinde olması hedeflenmelidir.

Barbitürat komasının, beyin metabolizmasını yavaşlatarak beyin kan akımını ve intrakranial basıncı düşürmesi beklenir, ancak bu konudaki çalışmalar olumlu sonuçlar vermemiştir^[7]. Hiperventilasyon tedavisi ile PaCO₂ 25-35 mmHg'ya kadar düşürülebilir ve beyin omurilik sıvısı (BOS) pH'sının yükselmesi sağlanabilir. Bu şekilde serebral vazokonstriksiyon ve intravasküler kan volümünde azalma olur ve böylece intrakranial basınç düşürülmüş olur. Ancak bu tedavinin teknik zorluklarının yanı sıra etkisi kısa sürelidir ve serebral vazokonstriksiyon, serebral kan akımı ve volümünü

azaltarak iskemik hasarın artmasına ve yayılmasına da neden olabilir^[7]. Kırkbeş yaşından genç ve sağ hemisferik lezyonu olan hastalarda erken dönemde cerrahi dekompresyon ile hastanın hayatı kurtarılabilir^[35]. Ancak bu girişim hastanın ağır özürülük durumunu etkilemez.

4. Tromboembolik komplikasyonlar: Derin ven trombozu ve pulmoner emboli, akut inmenin en önemli ancak önlenemez komplikasyonlarından. Pulmoner emboli inmeli hastalarda üçüncü sıradaki ölüm nedenidir^[36]. Tromboembolik komplikasyonlardan kaçınmak için en etkili ve ucuz önlem, hastaların mümkün olduğu kadar çabuk mobilize edilmeleridir. Rehabilitasyon, inme sonrası mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Erken rehabilitasyon hızlı klinik düzelmeyi sağlar ve ileri dönemde ağrılı kas kontraksiyonlarının gelişmesini önler. Mobilize olamayan hastalarda tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için 12 saatte bir 5000 ünite düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılabilir^[37]. Heparinin kontrendike olduğu durumlarda elektrikli kompresyon çorapları önerilmektedir, ancak bu malzeme henüz ülkemizde bulunmamaktadır ve maliyeti çok yüksektir. Bunun yerine elastik çoraplar kullanılabilir.

5. Aspirasyon pnömonisi: İnme hastalarının yaklaşık yarısı akut dönemde yediklerini aspire etmektedir ve yaklaşık %15'inde buna bağlı aspirasyon pnömonisi gelişmektedir^[38]. Beyin sapı büyük vasküler hastalığı olanların %80-90'ında, hemisferik büyük arter hastalığı olanların %40-60'ında ve küçük damar hastalığı olanların %10-15'inde aspirasyon pnömonisi gelişme riski vardır. Büyük arter hastalığına bağlı inme geçiren hastalar akut dönemde, yutma fonksiyonları değerlendirilene kadar oral olarak beslenmemelidir^[21]. Aspirasyon riski olan hastalar nazogastrik beslenme tüpü ile beslenmelidir ve beslenmenin mümkün olduğu kadar erken başlanması önerilmektedir. Beslenme tüpünün postpilorik yerleştirilmesi aspirasyon riskini azaltır. Ek olarak enteral beslenme sırasında hastanın başı 45° dik tutulmalıdır. Bir aydan sonra hala aspirasyon riski devam eden hastalarda gastrostomi ile beslenmeye geçilmesi önerilmektedir, ancak bu konuda henüz fikir birliği yoktur. Bilateral hemisferik veya beyin sapı lezyonu olanlarda disfaji genellikle uzun sürelidir.

6. Bası yaralarının önlenmesi: Erken mobilizasyonun ve beslenmeye mümkün olduğu kadar erken başlanması bir diğer faydası bası yaralarının önlenmesidir. Bası yaraları, bilinci kapalı ve beslenme bozukluğu olan hastalarda daha kolay gelişir. Hastaların yatak çarşaflarının temizliği ve bedene temas eden kısımlarında kat olmaması, hastanın cildinin temiz ve kuru olması ve gerekirse cildi nemlendirecek kremlerin kullanılması ve hastalara sık ve uygun şekillerde pozisyon verilmesi gerekir.

Rekürren İnme Profilaksisi

Akut inmeli hastalarda bir diğer amaç özellikle ilk aylarda sık olan inme tekrarının önlenmesidir. Profilaktik tedavi, antikoagülan tedavi ve antiagregan tedavi seçeneklerini (asetil salisilik asit, asetil salisilik asit + dipiridamol, tiklopidin, klopidogrel) içermektedir.

1. Antikoagülan tedavi: Heparin, heparinoidler ve düşük molekül ağırlıklı heparin, akut iskemik inmede rutin olarak kullanılmamalıdır. Ancak kardiyembolizme bağlı inme geliştiği düşünülen veya kanıtlanan hastalarda antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Heparinin, atriyal fibrilasyonu veya yakında geçirilmiş miyokard infarktüsü olan hastaların inme profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir^[39,40]. Heparin ilerleyen inme, baziler arter trombozu, arteriyel diseksiyon, bazı hiperkoagülabilité durumları, giderek artan geçici iskemik ataklar ve arterden artere emboli gibi durumlarda da kullanılmaktadır. Ancak bu durumlarda kullanımına ait randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, prospektif çalışmalar yoktur. İntrakranial arter stenozu (> %50) olan hastalarda antikoagülan tedavinin aspirine göre daha koruyucu olduğuna dair bir retrospektif çalışma vardır, ancak bu konuda yürütülen çok merkezli prospektif bir çalışma ile yakında daha kesin bilgiler elde edilecektir^[41]. İnternal karotis arterin oklüzyonu veya ileri stenozu sonucu iskemik inme gelişen hastalarda da, erken dönemde yüksek olan inme tekrarını önlemek için heparin önerilebilir^[42].

Heparin inmenin akut döneminde kullanıldığında teorik olarak hemorajik dönüşüme neden olabilir veya var olan hemorajinin miktarının artmasına yol açabilir. Bu durum, özellikle büyük infarktı olan ve aPTT değeri bazal değerin iki katından yüksek olan hastalarda gelişebilir.

Bu nedenle, atriyal fibrilasyonu olan inmeli hastalarda profilakside antikoagülan tedavinin gerekliliği kesin olmakla birlikte, tedaviye ne zaman başlanması gerektiği tartışmalı bir konudur. Genellikle, büyük hemisferik infarktı olan hastalarda, hemorajik dönüşümü arttırarak beyin herniasyonuna neden olabileceği için erken dönemde heparin tercih edilmemelidir^[1,21]. Çoğu kardiyembolik inme geçiren bu hastalarda hemorajik infarkt riskinin de çok yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Hastanın klinik özellikleri göz önüne alınarak antikoagülan tedavi 7-14 gün ertelenebilir. Erken dönemde (ilk 48 saat) başlanan düşük molekül ağırlıklı heparinin bile intrakranial hemoraji riskini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır^[25]. Antikoagülan tedavi başlamadan 12-24 saat önce BBT ile intrakranial kanamanın dışlanması gerekir. Trombolitik tedavi sonrası ilk 24 saat heparin kullanımı kontrendikedir.

Antikoagülan tedavi alan hastalarda ciddi kanama riski yılda %1'in altındadır^[43]. Ancak bu oran INR düzeyi 2.0-3.0 arasında dengelenmiş olan hastalar için geçerlidir. Demansı olan, alkolizmi olan, ataksik yürüyüşü veya düşme riski yüksek olan ve kontrollere gelemeyecek veya ilaçlarını düzenli kullanamayacak olan hastalar antikoagülan tedavi için uygun değildir. Bu hastalarda, koruyucu etkisi daha düşük olmakla birlikte antiagregan ilaçlar tercih edilmelidir.

2. Antiagregan tedavi: Büyük veya küçük arterlerin aterosklerozuna bağlı inme geçiren hastalarda profilaksi için antiagreganlar kullanılmalıdır. Türkiye'de en sık kullanılan antiagregan ilaçlar aspirin ve klopidogrel'dir. İnme profilaksisinde kullanılması gereken aspirin dozu tartışmalıdır. Ancak genel olarak kabul gören ve kullanılan doz aralığı 50-325 mg'dır^[15]. Tiklopidin ve klopidogrel ADP blokajı yaparak etki gösterir. Ancak tiklopidin %2 oranında agranülozitosa ve nadiren trombotik trombositopenik purpuraya neden olabilmektedir ve bu nedenle artık son yıllarda kullanılmaz olmuştur. Tiklopidin başlanan hastaların tedavinin ilk üç ayında 15 günde bir kan sayımlarının yapılması gerekir. Tiklopidinin yerini aynı etki mekanizmasına sahip olan klopidogrel almıştır. Aspirin, tekrarlayan inme riskini %15, klopidogrel ve tiklopidin ise 1/3 oranında azaltmaktadır^[44-46].

Bir çalışmada dipiridamolün aspirin ile birlikte kullanıldığında (günde iki defa 200 mg yavaş salımlı dipiridamol + 25 mg aspirin) inme tekrarını ve ölümü %37 oranında azalttığı bulunmuştur^[47]. Bu şimdiki kadar elde edilmiş en yüksek etkinliktir, ancak bu çalışmayı destekleyen başka çalışmalar olmamıştır. Ülkemizde yavaş salımlı dipiridamol ve 25 mg'lık aspirin preparatları yoktur.

KAYNAKLAR

- Alberts MJ. Diagnosis and treatment of ischemic stroke. *Am J Med* 1999;106:211-21.
- Adams HP. Treatment of acute ischemic stroke: Selecting the right treatment for the right patient. *Eur Neurol* 2001;45:61-6.
- Fisher M, Garcia JH. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology* 1996;47:884-8.
- Hickenbottom SL, Barsan WG. Acute ischemic stroke therapy. *Neurol Clin* 2000;19:379-97.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomized trials of the randomized trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-9.
- Carrozzella J, Jauch EC. Emergency stroke management. *Nursing Clin North Am* 2002;37:35-56.
- Becker K. Intensive care unit management of the stroke patient. *Neurol Clin* 2000;19:439-54.
- Gebel JM, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin* 2000;19:419-39.
- Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Trials of streptokinase in severe acute ischemic stroke. *Lancet* 1995;345:578-9.
- The multicenter acute stroke trial-Italy (MAST-I) group: Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1995;346:1509-14.
- The Multicenter Acute Trial-Europe Study Group: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-50.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke; rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;333:1581-7.
- The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Symptomatic intracerebral hemorrhage after rt-PA for stroke. *Stroke* 1997;26:272.
- Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:34-9.
- The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-2018.
- Sparks J, Rea T. Ischemic stroke: Acute management and secondary prevention. *The Am J Managed Care* 2000;6:234-46.
- 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 (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-51.
- Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: The ATLANTIS study: A randomized controlled trial alteplase thrombolysis for acute non-interventional therapy in acute stroke. *JAMA* 1999;282:2019-26.
- Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute ischemic stroke: The Standard Treatment for Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-50.
- Meschia JF. Management of acute ischemic stroke. What is the role of t-PA and antithrombotic agents? *Postgrad Med* 2000;107:85-93.
- Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Practice Advisory: Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke-summary statement. *Neurol* 1996;47:835-9.
- 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;27:1711-8.
- Furlan A, Higashida R, Wechsler, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial, Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003-11.
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19.435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
- Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group. CAST: Randomized placebo controlled trial of early aspirin use in 20.000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9.
- Muir KW, Lees KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995;26:503-13.
- Fisher M, Bogousslavsky J. Further evolution toward effective therapy for acute ischemic stroke. *JAMA* 1998;279:1298-303.
- Powers WJ. Acute hypertension after stroke: The scientific basis for treatment decisions. *Neurol* 1993;43:461-7.

30. 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;27:1711-8.
31. Murphy C. Hypertensive emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 1995;13:973-1005.
32. Benavente O, Hart R. Stroke: Part II. Management of acute ischemic stroke. *Am Fam Physician* 1999;59:2475-82.
33. Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: Review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 1996;71:801-12.
34. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. *Stroke* 1995;26:2040-3.
35. Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ, et al. One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery* 1997;40:1168-76.
36. Turpie AG. Prophylaxis of venous thromboembolism in stroke patients. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:155-7.
37. Turpie AG, Levine MN, Hirsch J, et al. Double-blind randomized trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet* 1987;i:523-6.
38. Horner J, Massey EW, Riski JE, et al. Aspiration following stroke. Clinical correlation and outcome. *Neurol* 1988;38:1359-62.
39. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
40. Feinberg WN. Anticoagulation for prevention of stroke. *Neurol* 1998;51:20-2.
41. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al. The warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease study. *Neurol* 1995;45:1488-93.
42. Adams HP, Bendixen BH, Leira E, et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion of severe stenosis of the internal carotid artery: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurol* 1999;53:122-5.
43. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
44. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-9.
45. Hass WK, Easton JD, Adams HP, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501-7.
46. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
47. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study II: Dipyridamol and acetyl salicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.