

Girişimsel Vasküler Nöroloji Kliniğinde Endovasküler Yolla Tedavi Edilen İnme Olgularında Sonuçların Değerlendirilmesi: Bir İnme Merkezi Deneyimi

Evaluation of The Clinical Results In Stroke Patients Treated With Endovascular Therapy In The Interventional Neurology Department: Experience of A Stroke Center

Nihat ŞENGEZE^{1*}, Vedat Ali YÜREKLİ¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, ISPARTA

Alınış / Received: 27.08.2020 Kabul / Accepted: 03.11.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 31.12.2020

Özet

Amaç: İnme halen dünya çapında ölümlerin ve engellilik gelişiminin en sık nedenlerinden biridir. Endovasküler tedaviler ise akut inme tedavisinde adeta bir devrim yaratmıştır. İnmenin endovasküler tedavisinde sıklıkla intraarteriyel trombolitik tedavi ve mekanik trombektomi tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, inme tanısı ile endovasküler tedaviye aldığımız hastalarda, tedavi stratejileri, klinik sonlanım ve mortalite oranlarını değerlendirdik. **Materyal-Metod:** Çalışmaya Haziran 2019-Mart 2020 yılları arasında akut iskemik inme kliniği ile hastaneye başvuran, sonrasında endovasküler yolla tedavi edilen 42 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan bütün olguların hemogram, rutin biyokimyasal inceleme, eritrosit sedimentasyon hızı, pıhtılaşma zamanı, aPTT, INR değerleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların endovasküler tedavi stratejileri, inme risk faktörleri, inme etyolojisi, endovasküler tedavi sonrası mTICI skorları ile rekanalizasyon başarısı, üçüncü ay sonundaki fonksiyonel sonlanımı, üçüncü aydaki mortalite oranları incelendi. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın ortalama yaşı 64,7±12,3 ve 16 (%38,1)'sı kadın'dı. Hastaların başvuru sırasındaki NIHSS ortanca ve persentil (25-75) değerleri ise 13,5 (8-16), beyin bilgisayarlı tomografi ASPECT skoru 10 (9,75-10) olarak saptandı. Hastaların 28 (%66,7)'inde büyük damar oklüzyonu mevcuttu, 31 (%73,8)'i başvuru sonrası endovasküler tedaviye alınana kadar intravenöz trombolitik tedavi almıştı. Hastaların 21 (%50)'inde işlem sırasında geri çekilebilir stent kullanılmıştı. Endovasküler işlem sonunda hastaların 33 (%78,6)'ünde mTICI 2b ve üzeri başarılı rekanalizasyon elde edilmişti. Hastaların 30 (%71,4)'ü üçüncü ay sonu mRS 0-2 arasında iyi sonlanıma sahipti ve üçüncü ay sonunda 7 (%16,7)'sinde mortalite gerçekleşmişti. **Sonuç:** Endovasküler işlemlerin inme tedavisinde önemli gelişmelere neden olduğu mortalite ve morbiditeyi belirgin düzeyde azalttığı çalışmamızda da görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnme, Büyük damar oklüzyonu, İnme merkezi, Endovasküler tedavi, Klinik sonlanım

Abstract

Objective: Stroke is still one of the most common cause of death and disability in the worldwide. Endovascular treatments have almost revolutionized treatment of stroke. Intra-arterial thrombolytic therapy and mechanical thrombectomy are frequently treatment options for endovascular treatment. We evaluated the treatment strategies, clinical outcomes and mortality rates in stroke patients treated with endovascular therapy. **Material-Method:** Of the 42 patients treated by endovascular therapy between June 2019 and March 2020 were included this study. Hemogram, routine biochemical examination, erythrocyte sedimentation rate, coagulation time, aPTT, INR values of all patients were examined. Endovascular treatment strategies, stroke risk factors and etiology, mTICI recanalization scores, functional outcomes and mortality rates were analyzed. **Results:** Among 42 patients, the mean age was 64.7±12.3 and 16 (38.1%) were women. NIHSS at admission were obtained as 13.5 (8-16), ASPECT score as 10 (9.75-10). Of 42 patients, large vessel occlusion was present in 28 (66.7%), and 31 (73.8%) had received intravenous thrombolytic therapy until the endovascular treatment. Stent retrievers were used in 21 (50%) of the patient. The successful recanalization of mTICI 2b-3 was obtained in 33 (78.6%). There were 30 (71.4%) patients had a favorable functional outcome (mRS 0-2) and 7 (16.7%) patients had mortality at third month.

Conclusion: It is also seen in our study that endovascular therapy leads to significant improvements in stroke treatment, and significantly reduce mortality and morbidity.

Keywords: Stroke, Large vessel occlusion, Stroke center, Endovascular therapy, Clinical outcomes of stroke

Giriş

İnme halen dünya üzerinde engelliliğin en sık nedeni, mortalitenin ise ikinci en sık nedenidir [1,2]. İntravenöz trombolitik tedavi yaklaşık 20 yıldır inme tedavisinde standart bir tedavi haline gelmiştir. Buna rağmen kullanımında bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi halen, inme semptom başlangıcından itibaren ilk 4,5 saat içinde uygulanabilmektedir. İkincisi koagülasyon problemi olan ve kumadin kullanan hastalar gibi birçok kontraendikasyon oluşturan neden ile kullanımında sınırlılıklar bulunmaktadır [3].

Endovasküler tedaviler ise akut inme tedavisinde adeta bir devrim yaratmıştır [4]. İnmenin endovasküler tedavisinde sıklıkla intraarteriyel trombolitik tedavi ve mekanik trombektomi tedavi seçenekleri kullanılmaktadır [2]. Endovasküler tedavilerin sadece medikal tedaviye ve IV-TPA (intravenöz doku plazminojen aktivatorü) tedavisine göre üstün olduğunu gösteren birçok randomize çalışma bulunmaktadır [5-7].

Güncel veriler sonucunda hazırlanan American Heart Association (AHA) ve American Stroke Association (ASA) klavuzlarına göre inme tedavisi standardizasyonları yapılmıştır. Bu klavuzlar yine güncellenerek yayınlanmaya devam etmektedir. Mevcut veriler ışığında, büyük damar oklüzyonlarına bağlı inmelerde, semptom başlangıcından itibaren ilk 6-8 saat içinde endovasküler tedavi güvenli ve başarılı görünmektedir [8]. Mekanik trombektomi tedavisinin akut inme hastalarında inme semptom başlangıcından 8'inci saate kadar yapıldığı çalışmalar da mevcuttur [9].

Bununla birlikte, yeni yapılan çok merkezli çalışmalar ile, daha detaylı hasta seçimi ve multi-modal görüntüleme yöntemleri sayesinde endovasküler tedavi penceresini genişletmeye yönelik çalışmalar gündeme gelmiştir. DAWN ve DEFUSE III çalışmaları ile inme semptom başlangıcından 6-24 saat aralığında bile, endovasküler tedaviden yarar gören vakaların olduğu gösterilmiştir [10-12].

Biz bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, inme tanısı ile endovasküler tedaviye aldığımız hastalarda, tedavi stratejileri, klinik sonlanım ve mortalite oranlarını değerlendirdik.

Materyal ve Metot

Çalışmaya Haziran 2019 - Mart 2020 yılları arasında akut iskemik inme kliniği ile hastaneye başvuran, sonrasında endovasküler yolla tedavi edilen 42 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan bütün olguların hemogram, rutin biyokimyasal inceleme, eritrosit sedimentasyon hızı, pıhtılaşma zamanı, aPTT, INR değerleri incelendi. Hastaların endovasküler tedavi stratejileri, inme risk faktörleri, inme etyolojisi, endovasküler tedavi sonrası mTICI (modified treatment in cerebral infarction) skorları ile rekanalizasyon başarısı, üçüncü ay sonundaki fonksiyonel sonlanımı mRS, üçüncü aydaki mortalite oranları incelendi.

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik araştırmalar Etik Kurulunun 27.07.2020 tarih 199 sayılı onayı alındı.

İnme ağırlığını değerlendirmek için "National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)" skalası, endovasküler tedavi öncesi hastaların beyin tomografisini değerlendirmek için "The Alberta stroke programme early CT score" (ASPECT) skoru ve prognoz belirteci olarak da "modifiye Rankin Skalası (mRS)" kullanıldı.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 23 paket programı kullanıldı. Çalışmaya ait normal dağılıma uymayan veriler non-parametrik testler ile, normal dağılıma uyan veriler ise parametrik testler ile karşılaştırıldı. Gruplanmış veriler ki-kare yöntemi ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama±SD (normal dağılım veriler, ortalama-range normal dağılmayan veriler) ve yüzde (%) olarak verildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ve parametrik olmayan değişkenler için Spearman

analizi ile test edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın ortalama yaşı $64,7 \pm 12,3$ ve 16 (%38,1)'sı kadın'dı. Hastaların başvuru sırasındaki NIHSS ortanca ve persentil (25-75) değerleri ise 13,5 (8-16), beyin bilgisayarlı tomografi ASPECT skoru 10 (9,75-10) olarak saptandı. Hastaların 28 (%66,7)'inde büyük damar oklüzyonu (Tandem oklüzyon, orta serebral arter M1 oklüzyonu, Baziler oklüzyon) mevcuttu, toplam 31 (%73,8)'i başvuru sonrası endovasküler tedaviye alınana kadar intravenöz trombolitik tedavi almıştı. Hastaların 21 (%50)'inde işlem sırasında geri çekilebilir stent kullanılmıştı. Endovasküler işlem sonunda hastaların 33 (%78,6)'ünde mTICI 2b ve üzeri başarılı rekanalizasyon elde edilmişti. Hastaların 30 (%71,4)'ü üçüncü ay sonu mRS 0-2 arasında iyi sonlanıma sahipti ve üçüncü ay sonunda 7 (%16,7)'sinde mortalite gerçekleşmişti.

Tüm hastaların inme risk faktörlerine ait demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar büyük damar oklüzyonu olan ve olmayan olarak iki grup altında incelendiğinde elde edilen fonksiyonel sonlanım, mortalite, tedavi seçenekleri ve inme risk faktörlerine ait veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışmaya alınan 42 hastanın inme risk faktörleri, klinik verileri, tedavi seçenekleri ve sonuçları

Demografik veriler	Çalışmaya alınan hasta N=42 N (%), Median [25-75]
Yaş	66,5 [58-72,5]
Cinsiyet (Kadın)	16 (38,1)
Başvuru NIHSS	13,5 [8-16]
Başvuru ASPECT	10 [9,75-10]
Büyük Damar oklüzyonu	28 (66,7)
Varfarin kullanımı	1 (2,4)
YOAK kullanımı	5 (11,9)
IV-TPA tedavi - işlem öncesi	31 (73,8)
Semptom - ponksiyon süresi (dk)	210 [180-245]
Semptom - rekanalizasyon süresi (dk)	275 [225-300]
Başarılı rekanalizasyon \geq mTICI 2b	33 (78,6)
İlk pass ile başarılı rekanalizasyon	10 (23,8)
Stent retriever kullanımı	21 (50)
İntraarteriyel litik tedavi	34 (81)
Kontrol BBT'de ilk 24 saatte kanama	12 (28,6)
Atriyal fibrilasyon	17 (40,5)
Hipertansiyon	5 (11,9)
Obezite	17 (40,5)
Sigara	14 (33,3)
Diyabet	25 (59,5)
Koroner arter hastalığı	15 (35,7)
Geçirilmiş inme öyküsü	6 (14,3)

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale Scores, ASPECTS: Alberta stroke programme early CT score, YOAK: Yeni oral antikoagulan, IV-TPA: İntravenöz trombolitik, BBT: Beyin bilgisayarlı tomografi

Hastalar büyük damar oklüzyon varlığına göre iki grup olarak incelendiğinde, büyük damar oklüzyonu olan grupta geri çekilebilir stent (stent retriever) ve distal erişim kateter (DAK) kullanımı anlamlı oranda daha fazlaydı ($p=0,001$). Yine büyük damar oklüzyonu olmayan hastalarda daha yüksek oranda başarılı rekanalizasyon (\geq mTICI 2b) elde edilmişti ($p=0,017$) (Tablo 2).

Büyük damar oklüzyonu olan hastalarda obezite anlamlı oranda daha yüksek sıklıkta görülmüştü (p=0,014). Yine büyük damar oklüzyonu olan hastalarda üçüncü ayda klinik sonlanım (mRS 0-2) daha kötüydü (p=0,004) ve mortalite daha yüksekti (p=0,04) (Tablo 2).

Tablo 2. Büyük damar oklüzyonu varlığına göre hastaların inme risk faktörleri, klinik veriler, tedavi seçimi, tedavi başarısı ve klinik sonlanımın karşılaştırılması

Demografik ve Klinik veriler	Büyük damar oklüzyonu olmayan n=14	Büyük damar oklüzyonu olan n=28	p*
	N (%)	N (%)	
Cinsiyet (kadın)	6 (37,5)	10 (62,5)	0,653
IV-TPA işlem öncesi	10 (32,3)	21 (67,7)	0,804
Başarılı rekanalizasyon (\geq mTICI 2b)	14 (42,4)	19 (57,6)	0,017
Stent retriever kullanımı	1 (4,8)	20 (95,2)	0,001
Distal erişim kateter kullanımı	3 (11,5)	23 (88,5)	0,001
İntraarteriyel litik tedavi	13 (38,2)	21 (61,8)	0,165
Antiagregan kullanım öyküsü	5 (26,3)	14 (73,7)	0,381
Kontrol BBT (ilk 24 saat) kanama gelişimi	2 (16,7)	10 (83,3)	0,147
Atriyal fibrilasyon	3 (17,6)	14 (82,4)	0,075
Hipertansiyon	11 (29,7)	26 (70,3)	0,178
Obezite	2 (11,8)	15 (88,2)	0,014
Sigara kullanımı	4 (28,6)	10 (71,4)	0,643
Diyabet	6 (24)	19 (76)	0,120
Koroner arter hastalığı	6 (40)	9 (60)	0,495
Geçirilmiş inme	4 (66,7)	2 (33,3)	0,061
mRS (0-2) iyi klinik sonlanım	14 (46,7)	16 (53,3)	0,004
Üçüncü ayda mortalite	-	7 (100)	0,040
	Median [25-75]	Median [25-75]	p**
Yaş	62 [48-71]	68 [61,5-73,5]	0,200
Başvuru NIHSS	8 [7-9]	16 [13-18]	0,001
BBT ASPECTS	10 [10-10]	10 [9-10]	0,224
Semptom - ponksiyon (dk)	210 [150-270]	220 [180-240]	0,553
Semptom - rekanalizasyon (dk)	240 [180-300]	287,5 [252,5-317,5]	0,034
Toplam intrakranial işlem sayısı	1 [1-1]	2 [1-3]	0,001
Glukoz	115,5 [101-198]	142 [108-180]	0,277
Lökosit	9600 [7400-10700]	9800 [7850-11500]	0,640
Platelet	236,5 [207-300]	206,5 [168-258,5]	0,066
Hemogloblin	13,8 [11,8-15,2]	13,8 [12,6-14,4]	0,769
RDW	13,6 [13,2-18,9]	14,3 [13,7-16,7]	0,749

*Ki-kare test, **Mann-Whitney U test

IV-TPA: İntraaenöz trombolitik, BBT: Beyin bilgisayarlı tomografi, mRS: modifiye Rankin Skalası, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale Scores, ASPECTS: Alberta stroke programme early CT score, RDW: Eritrosit dağılım aralığı

Endovasküler işleme alınan hastalardan büyük damar oklüzyonu olan hastalarda başvuru sırasındaki NIHSS değeri anlamlı oranda daha yüksekti (p=0,001), inme semptom başlangıcından rekanalizasyona kadar geçen süre daha uzundu (p=0,034) ve toplam intrakranial işlem sayısı daha fazla idi (p=0,001) (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda inme merkezimize başvuran ve yüksek NIHSS skoru (NIHSS \geq 6) olan hastaların %66,7'sinde büyük damar oklüzyonu saptanmıştı ve endovasküler tedavi sırasında 21 (%50) hastada geri çekilebilir stent kullanılmıştır. İnme tedavisinde mekanik trombektominin etkinliğinin değerlendirildiği ve bu konudaki 5 randomize kontrollü klinik çalışmanın incelendiği bir çalışmada, mekanik trombektomi uygulanan her 2,6 olgunun birinde en az bir puanlık dizabilite skorunda düzelme olduğu gösterilmiştir [13].

Çalışmamızda endovasküler işleme alınan hastaların işlem sonu mTICI skoruna göre mTICI 2b ve üzeri rekanalizasyon başarısı %78,6 oranındaydı, üçüncü ay sonunda mortalite %16,7 oranındaydı ve üçüncü aydaki mRS (0-2) arasında 30 (%71,4) hasta bulunmaktaydı. Tüm bu veriler literatür verisi ile uyumluydu. Randomize kontrollü çalışmalarda inmenin endovasküler tedavisinde, oklüzyon yeri ve uygulanan tedavi stratejilerine göre değişiklik göstermekle birlikte, genellikle işlem sonrası mTICI 2b-3 rekanalizasyon oranları %60-90 aralığında, üçüncü ay sonunda iyi fonksiyonel sonlanım mRS (0-2) arasında %30 ve mRS (0-3) arasında %50, üçüncü ay sonunda mortalite %20 oranında görülmektedir [7,14].

İskemik inme hastalarında tedaviden yarar görebilecek hastaları belirlemek için ASPECT skoru kullanılır. Skor hesaplaması sıklıkla endovasküler tedavi öncesi çekilen beyin BT veya daha az oranda MRG ile yapılır. Proksimal damar oklüzyonu olan ve ASPECT skoru düşük hastalarda (ASPECT<6) endovasküler tedaviden yarar görme oranı daha düşük olduğu için AHA/ASA kılavuzlarında sınıf II kanıt düzeyi B olarak gösterilmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu aşikardır [8,15]. Çalışmamızda tüm hastalarımızda işlem öncesi BBT'deki ASPECT oranı yüksekti. İşlem sonrası üçüncü aydaki düşük mortalite ve iyi klinik fonksiyonel sonlanım oranının buna bağlı olduğu söylenebilir.

Trombektomi tedavisinin inme semptom başlangıcından ilk 24 saate kadar hastaların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak özellikle 6-24 saat aralığındaki hastaların seçimi oldukça karmaşık ve özen gerektiren bir durumdur [16]. Çalışmamızda endovasküler tedavi, inme semptom başlangıcına göre ilk 6 saat içindeki hastalarda uygulanmıştı. Bununla birlikte büyük damar oklüzyonu olan hastalarda semptom-ponksiyon arası süre büyük damar oklüzyonu olmayanlara göre anlamlı bir farklılık içermemesine rağmen ($p=0,553$); büyük damar oklüzyonu olan hastalarda semptom-rekanalizasyon süresi anlamlı oranda daha uzundu ($p=0,034$). Bunun sebebinin büyük damar oklüzyonu olan hastalarda işlem sayısının ve rekanalizasyon süresinin uzamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Nitekim büyük damar oklüzyonu olan hastalarda toplam intrakranial işlem sayısı anlamlı oranda daha yüksektir ($p=0,001$). Yine hastalarda büyük damar oklüzyonu olan vakalarda yapılan işlem sayısı ve teknik çeşitinin artışına bağlı olarak geri çekilebilir stent kullanım oranı ($p=0,001$) ve DAK kullanımı ($p=0,001$) anlamlı oranda daha yüksektir.

Çalışmamızda endovasküler tedaviye alınan hastalarımızda, işleme alınıncaya kadar intravenöz trombolitik tedavi uygulanma oranı %73,8 olarak oldukça yüksek bir orandadır. Bu oranın yüksekliği muhtemelen hastaların inme merkezine yönlendirilmesindeki organizasyon, ilk değerlendiren hekimimin tedaviye erken sürede başlamasına ve tak-gönder metodunun başarı ile kullanılmasına bağlıdır. Endovasküler tedavi uygulanan proksimal damar oklüzyonu olan inme hastalarında, hasta halen IV-TPA teröpatik penceresinde ise endovasküler tedavi öncesi IV-TPA tedavisi verilmelidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda endovasküler tedavi öncesi IV-TPA verilen hastalarda semptomatik intraserebral hemoraji ve mortalitede risk artışı olmaksızın başarılı tedavi sonuçlarının elde edildiğini göstermektedir [17-20]. Özellikle MCA-M2 oklüzyonlarına bağlı inmeler, yani distal damar oklüzyonları IV-TPA tedavisine iyi cevap veriler. Endovasküler tedavi sırasında M2 segmetin ince kalibrasyonu ve uzak yerleşimi nedeniyle işlem sırasında komplikasyon riski daha yüksektir [15]. Bu nedenle AHA/ASA kılavuzlarında sınıf II kanıt düzeyi B olarak gösterilmiştir [8]. M2 oklüzyonlarının endovasküler tedavisi açısından literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır [21-23]. Bu düzeydeki oklüzyonların endovasküler tedavisinin deneyimli ellerde ve yeterli ekipman desteği ile yapılması gerekmektedir.

Sonuç

Endovasküler işlemlerin inme tedavisinde önemli gelişmelere neden olduğu mortalite ve morbiditeyi belirgin düzeyde azalttığı çalışmamızda da görülmektedir. İnme merkezlerinin yaygınlaşması ve bu konuda deneyimli nörogirişimsel uzmanların sayısının artması ile inmenin morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklar arasında daha geri planda kalacağı günlerin geleceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):143-52.
2. Akpınar ÇK. Anterior Sirkülasyon Akut İskemik İnmelelerinde Endovasküler Tedavi Stratejileri. Müngen B, Özdemir AÖ, editörler. *Akut İskemik İnmede Endovasküler Revaskülarizasyon*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.26- 34.
3. Lambrinos A, Schaink AK, Dhalla I, Krings T, Casaubon LK, Sikich N, et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(4):455-60.
4. Desai SM, Haussen DC, Aghaebrahim A, Al-Bayati AR, Santos R, Nogueira RG, et al. Thrombectomy 24 hours after stroke: beyond DAWN. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(11):1039-42.
5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95.
6. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30.
7. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 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* 2018;49(3):e46-e110.
9. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306.
10. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke*. 2017;12(6):641-52.
11. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke*. 2017;12(8):896-905.
12. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18.
13. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomized trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
14. Sweid A, Hammoud B, Ramesh S, Wong D, Alexander TD, Weinberg JH, et al. Acute ischaemic stroke interventions: large vessel occlusion and beyond. *Stroke Vasc Neurol*. 2019;5(1):80-85.
15. Aykaç Ö, Özdemir AÖ. Kilavuzlarda net olmayan vakalarda akut iskemik inme endovasküler tedavisi (Diseksiyon, M2 oklüzyonları, düşük NIHSS, düşük ASPECT). Müngen B, Özdemir AÖ, editörler. *Akut İskemik İnmede Endovasküler Revaskülarizasyon*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.19-25.
16. Ragoschke-Schumm A, Walter S. DAWN and DEFUSE-3 trials: is time still important? *Radiologe*. 2018;58(Suppl 1):20-3.
17. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale RV, James RF, Volpi JJ, et al. Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(9):2450-6.
18. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, Nogueira RG, Clark W, Dávalos A, et al. Combined intravenous thrombolysis and thrombectomy vs thrombectomy alone for acute ischemic stroke: a pooled analysis of the SWIFT and STAR studies. *JAMA Neurol*. 2017;74:268-74.
19. Hassan AE, Kotta H, Garza L, Preston L, Tekle W, Sarraj A, et al. Pre-thrombectomy intravenous thrombolytics are associated with increased hospital bills without improved outcomes compared with mechanical thrombectomy alone. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(12):1187-90.

20. Özkul A. Mekanik trombektomi öncesi intravenöz tromboliz. Müngen B, Özdemir AÖ, editörler. Akut İskemik İnmede Endovasküler Revaskularizasyon. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.40-6.
21. Rahme R, Yeatts SD, Abruzzo TA, Jimenez L, Fan L, Tomsick TA, et al. Early reperfusion and clinical outcomes in patients with M2 occlusion: pooled analysis of the PROACT II, IMS, and IMS II studies. J Neurosurgery. 2014;121(6):1354-8.
22. Dorn F, Lockau H, Stetefeld H, Kabbasch C, Kraus B, Dohmen, et al. Mechanical thrombectomy of M2-occlusion. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(7):1465-70.
23. Salahuddin H, Ramaiah G, Slawski DE, Shawver J, Buehler M, Zaidi SF, et al. Mechanical thrombectomy of M1 and M2 middle cerebral artery occlusions. J Neurointerv Surg. 2018;10(4):330-334.