

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
PROF. DR. HADİYE ŞİRİN



**AKUT İSKEMİK İNMEDE TROMBÜS HİSTOPATOLOJİSİ İLE
GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ VE İNME ETİYOLOJİSİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DERYA YÖNDEM**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HADİYE ŞİRİN**

**YARDIMCI TEZ DANIŞMANLARI
PROF. DR. FUNDA YILMAZ BARBET
DOÇ. DR. CELAL ÇINAR
DOÇ. DR. AYŞE GÜLER
UZM. DR. RASİM TUNÇEL**

İZMİR, 2022

ÖN SÖZ

Büyük emek ve özenle ortaya koyduğum tezimin bu sayfasında müsaadenizle şahsım için anlam ifade eden birkaç samimi söz yazmak ve birkaç kişiye özel teşekkür etmek isterim.

Öncelikle eğitim sürecim boyunca mesleki becerilerimi edinmemde bilgi ve tecrübeleriyle katkı sağlayan, iyi bir nörolog olmam için bana yol gösteren tüm değerli hocalarıma, zor zamanlarımda desteğini ve ilgisini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Hadiye ŞİRİN'e

Mesleki etik değerleri bana ilham olan, bilgisi ve tecrübesinden sonuna kadar faydalanmamıza müsaade eden, ekip olmaktan büyük keyif duyduğum Doç. Dr. Celal ÇINAR'a

Bana benden daha çok inanan, desteğini ve samimiyetini hiç eksik etmeyen, her türlü konu için kapısını çalabilme özgürlüğünü bana veren çok sevgili hocam Doç. Dr. Ahmet Acarer'e

Günümüze sorularıyla ve kimliğiyle renk katan, fikirlerine her daim çok önem verdiğim, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için çok şanslı hissettiğim Uzm. Dr. Rasim TUNÇEL'e

Zorlu asistanlık sürecinin üzerimizde yarattığı gerginliği yüzündeki gülümsemesiyle kıran, toplantılarda görmeyi çok özlediğim çok sevgili sayın hocam Prof. Dr. Hatice KARASOY'a

teşekkürlerimi sunarım.

Sevgisini üzerimizden hiç eksik etmeyen annem Melek YÖNDEM'e, yıllarını çocuklarını okutmak için veren özverili bir baba Aydın YÖNDEM'e, tanıdığım en iyi niyetli insan olan biricik ablam

Yurda YÖNDEM'e, tüm yaşadıklarını en derinden hissettiğim meslektaşım kardeşim Dr. Selin YÖNDEM'e hayatımdaki varlıkları için teşekkürlerin en büyüğünü borç bilirim.

Son olarak bana kattıkları benim ona verdiklerimden çok daha fazla olan, son 3 yılımda tüm zorlukların üstesinden sayesinde geldiğim biricik dostum kedim YIRTIK'a benimle kalmayı seçtiği için sonsuz teşekkür ederim.

“Our knowledge has made us cynical. Our cleverness, hard and unkind. We think too much and feel too little. More than machinery we need humanity. More than cleverness we need kindness and gentleness. Without these qualities, life will be violent and all will be lost...” Charlie Chaplin.

Derya Yöndem

İzmir, 2022

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İNME VE AKUT İSKEMİK İNME(Aİİ) TANIM.....	3
2.2 AKUT İSKEMİK İNME ETİYOLOJİ.....	4
2.3 AKUT İSKEMİK İNME TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	6
2.3.1 TROMBOLİTİK TEDAVİ	6
2.3.2 ENDOVASKÜLER TEDAVİ	6
2.4 Aİİ'DE PIHTI HİSTOLOJİSİ VE YAPISI HAKKINDA BİLGİLER.....	7
2.5 PIHTI GÖRÜNTÜLEME VE HİSTOLOJİ İLİŞKİSİ HAKKINDA GÜNCEL LİTERATÜR	9
2.5.1 TROMBÜS DANSİTE ÖLÇÜMÜ VE HİPERDENS ARTER BULGUSU (HAS)	9
2.5.1.1 Trombüs dansite ve HAS varlığının Histolojik Korelasyonu	10
2.5.2 TROMBÜS GEÇİRGENLİĞİNİN ÖLÇÜLMESİ	10
2.5.2.1 Trombüs Geçirgenliğinin Histolojik Korelasyonu	11
2.5.3 DİĞER GÖRÜNTÜLEME BELİRTEÇLERİ	12
2.5.3.1 Trombüsün Uzunluğu.....	12
2.5.3.2 Trombüsün Lokalizasyonu.....	13
2.5.3.3 Pıhtı Yüğü Skoru (Clot Burden Score).....	13
2.6 PIHTI HİSTOLOJİSİ VE ETİYOLOJİ İLİŞKİSİ HAKKINDA GÜNCEL LİTERATÜR	13
2.7 TROMBÜS DANSİTESİNİN, GEÇİRGENLİĞİNİN VE HİSTOPATOLOJİSİNİN TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1 Hasta Seçimi ve Klinik Verilerin Toplanması	17
3.2 İnmenin Etiyolojik Sınıflandırması.....	17
3.3 Trombüslerin Histolojik Analizi	17
3.4 Trombüsün Görüntüleme Özelliklerinin Değerlendirilmesi	18
3.5 Mekanik Trombektomiye Ait Veriler.....	18
3.6 İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR	20
4.1 SOSYO- DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER.....	20
4.2 İNME ETİYOLOJİSİNE YÖNELİK TETKİKLERİN SONUÇLARI	25
4.3 TROMBÜS GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNE AİT VERİLER.....	27
4.4 MEKANİK TROMBEKTOMİ İŞLEMİNE AİT VERİLERİN SONUÇLARI	29
4.5 TROMBÜS HİSTOLOJİK İNCELEMELERİNE AİT VERİLERİN SONUÇLARI	33

4.6 VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	34
4.6.1 TROMBÜS HİSTOLOJİSİ - GÖRÜNTÜLEME BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ	34
4.6.1.1 HİPERDENS ARTER BULGUSU İLE HİSTOLOJİK VERİLERİN ANALİZİ.....	34
4.6.1.2 TROMBÜS DENSİTESİ İLE HİSTOLOJİK VERİLERİN ANALİZİ.....	35
4.6.1.3 TROMBÜS GEÇİRGENLİĞİ İLE HİSTOLOJİK VERİLERİN ANALİZİ.....	37
4.6.2 TROMBÜS HİSTOLOJİSİ İLE ETYOLOJİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ.....	39
4.6.3 GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ VE ETYOLOJİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ.....	42
4.6.4 TROMBÜS HİSTOLOJİSİ İLE REKANALİZASYON DÜZEYLERİ VE İŞLEM SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ	44
5.TARTIŞMA.....	46
5.1 Trombüs Histolojisi ile Etiyoloji Arasındaki İlişki	46
5.2 Trombüs Histolojisi ile Trombüsün Dansitesi, HAS bulgusu ve Trombüs Geçirgenliği İlişkisi	47
5.3 Etiyolojik gruplar ile Görüntüleme Özellikleri Arasındaki İlişki	50
5.4 Trombüs Histolojisi ile Rekanalizasyon düzeyi/ İşlem süresi Arasındaki İlişki	50
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7.KAYNAKLAR	53

ÖZET

AKUT İSKEMİK İNMEDE TROMBÜS HİSTOPATOLOJİSİ İLE GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ VE İNME ETİYOLOJİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

AMAÇ: Mekanik trombektomi uygulanmış hastalarda pıhtıya ait görüntüleme özelliklerinin ve pıhtının histopatolojik özelliklerinin tanımlanması inme etiyojisi ve ideal tedavi stratejileri hakkında fikir verebilir. Bu çalışmada pıhtının histopatolojik bileşimi ile tanısal görüntüleme özellikleri ve olası inme etiyojisi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Ege Üniversitesi Hastanesi'ne Ocak 2020- Ocak 2021 yılları arasında akut iskemik inme ile başvuran ve mekanik trombektomi tedavisi sonrası trombüslerin histolojik incelemeleri yapılabilen 44 hasta dahil edildi. İskemik inmenin etiyojistik sınıflaması TOAST (Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması) kriterlerine göre yapıldı. Trombüslerin histolojik analizi hematoksilen eozin boyası kullanılarak uzman bir nöropatolog tarafından değerlendirildi. İçerikteki komponentlerin rölatif yüzdesine göre trombüsler fibrin/trombositten zengin (F/T-zengin), eritrositten zengin (ERT-zengin) veya mikst tip olarak sınıflandırıldı. Uzman bir nöroradyolog tarafından görüntülemeler üzerinden trombüslerin dansitesi ve trombüs kontrast geçirgenliği ölçümleri yapıldı. Hiperdens arter bulgusu (HAS) varlığı araştırıldı. Trombüsün geçirgenliği doğrudan ölçülemediği için geçirgenliğin bir temsilcisi olarak trombüs atenuasyon indeksi (TAİ) kullanıldı. $TAİ \geq 10$ HU olan pıhtılar geçirgen pıhtı, $TAİ < 10$ HU olan pıhtılar ise geçirimsiz pıhtılar olarak tanımlandı. Mekanik trombektomi işlemine ait zaman parametreleri, rekanalizasyon düzeyleri ve komplikasyonlar değerlendirildi.

BULGULAR: Literatürle benzer şekilde HAS varlığının ve yüksek dansite değerlerinin eritrositten zengin trombüs tipi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Trombüsün pre-kontrast dansite değeri ile eritrosit yüzdesi arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon bulunurken, post-kontrast dansite değeri ile eritrosit yüzdesi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu görüldü. Ancak TAİ değerleri ile trombüsün komponentleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Eritrositten zengin trombüslerin TAİ değeri, F/T'ten zengin trombüslerin TAİ değerinden daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun yanında geçirgen pıhtıların ($TAİ \geq 10$) geçirimsiz pıhtılara ($TAİ < 10$) kıyasla eritrosit bileşen oranlarının anlamlı düzeyde daha yüksek, fibrin/trombosit bileşen oranlarının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı. Büyük arter aterosklerozundan (BAA) kaynaklı trombüslerin daha yüksek TAİ değerlerine sahip olduğu gözlenirse de etiyojisi ile TAİ arasında anlamlı bir ilişki ortaya konamamıştır. Literatürü destekler şekilde büyük arter aterosklerozu kaynaklı trombüslerin kardiyembolik trombüslere kıyasla daha yüksek eritrosit bileşeni içerdiği gözlenirse de etiyojistik gruplar

arasında trombüs tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Literatürle benzer şekilde kardiyoembolik inmelere göre anlamlı düzeyde daha yüksek miktarda lökosit içeriğine sahip olduğu görüldü.

SONUÇ: Çalışmamız küçük bir örneklem grubuna sahip olmasına rağmen bulgularımız literatürü destekler şekilde pıhtı histolojisinin etiyoloji ve görüntüleme özellikleri ile ilişkisini destekler bazı sonuçlara ulaşmıştır. Eritrositten zengin trombüsün yüksek dansite ve HAS varlığı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Yine trombüsün lökosit içeriğinin kardiyak kökenli inmeler ile ilişkili olduğu görülmüştür. Trombüs geçirgenliğinin histoloji ile ilişkisi henüz literatürde netlik kazanmamış çelişkili sonuçlarla kuşatılmıştır. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak çalışmamızın sonuçlarından elde edilen eritrositten zengin trombüslerin daha yüksek geçirgenlik düzeylerine sahip olduğu, büyük arter aterosklerozundan kaynaklı inmelerin daha yüksek eritrosit içeriklerine sahip olduğu ve büyük arter aterosklerozundan kaynaklı trombüslerin daha yüksek geçirgenlik değerlerine sahip olduğu sonuçları birlikte değerlendirildiğinde dolaylı olarak trombüs geçirgenliğinin eritrosit içeriği ile korelasyon gösterdiği öngörülebilir. Trombüsün radyolojik ve patolojik özelliklerinin ileri karakterizasyonu yapılabilirse inmenin etiyolojisi ve ideal tedavi stratejileri hakkında fikir verebilir. Ayrıca tekrarlayan inmelerin büyük bir kısmını oluşturan nedeni belirlenemeyen inme hastalarında trombüs histolojisi ve görüntüleme özellikleri kullanılarak altta yatan etiyolojiyi tahmin etmede kullanılabilir.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THROMBUS HISTOPATHOLOGY AND IMAGING FEATURES & STROKE ETIOLOGY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

OBJECTIVE: The identification of imaging features and the histopathological features of the clot in patients who have undergone mechanical thrombectomy can give an idea about the etiology of stroke and ideal treatment strategies. In this study, it was aimed to investigate the relationship between the histopathological composition of the clot and radiologic imaging features & possible etiology of stroke.

MATERIALS AND METHODS: Forty-four patients who applied to Ege University Hospital with acute ischemic stroke between January 2020 and January 2021 and whose histological examination of thrombi could be performed after mechanical thrombectomy treatment were included in the study. The etiological classification of ischemic stroke was made according to TOAST (Org 10172 Study in the Treatment of Acute Stroke) criteria. Histological analysis of thrombi was evaluated by a specialist neuropathologist using hematoxylin-eosin stain. Thrombi were classified as fibrin/platelet-rich (F/T-rich), erythrocyte-rich (ERT-rich) or mixed type, according to the relative percentage of the components. Density of thrombi and thrombus contrast permeability were measured by a specialist neuroradiologist. Presence of hyperdense artery sign (HAS) was investigated. Since the permeability of the thrombus could not be measured directly, the thrombus attenuation index (TAI) was used as an indicator of the permeability. Clots with $TAI \geq 10$ HU were defined as permeable clots and clots with $TAI < 10$ HU were defined as impermeable clots. Time parameters, recanalization levels and complications of the mechanical thrombectomy procedure were evaluated.

RESULTS: Similar to the literature, we found that the presence of HAS and high density values were associated with erythrocyte-rich thrombus type. While there was a weak positive correlation between the pre-contrast density value and the erythrocyte percentage of the thrombus, there was a moderate positive correlation between the post-contrast density value and the erythrocyte percentage. However, no significant correlation was found between TAI values and the components of thrombus. TAI value of erythrocyte-rich thrombi was higher than that of F/P-rich thrombi. However, no statistically significant relationship was found. In addition, permeable clots ($TAI \geq 10$) were found to have significantly higher erythrocyte component ratios and significantly lower fibrin/platelet component ratios compared to impermeable clots ($TAI < 10$). Although it was observed that thrombi originating from large artery atherosclerosis had higher TAI values, no significant relationship could be demonstrated between etiology and TAI. Additionally it has been observed that thrombi originating from large artery atherosclerosis contain a higher erythrocyte component compared to cardioembolic thrombi, which supports the

literature, but there was no significant difference between two groups in terms of thrombus types. Similar to the literature, cardioembolic strokes were found to have a significantly higher leukocyte content than large artery atherosclerosis induced strokes.

CONCLUSION: Despite the small sample size of our study, our findings supported the literature and showed some results supporting the relationship of clot histology with stroke etiology and imaging features. It has been observed that erythrocyte-rich thrombus is associated with high density and the presence of HAS. It has also been observed that the leukocyte content of the thrombus is associated with strokes of cardiac origin. The relationship between thrombus permeability and histological findings is controversial and have not yet been clarified in the literature. No statistically significant relationship was found in our study either. However, when the results of our study that erythrocyte-rich thrombi have higher permeability levels, strokes from large artery atherosclerosis have higher erythrocyte contents, and thrombi from large artery atherosclerosis have higher permeability values are evaluated together, it can be foreseen that thrombus permeability is indirectly correlated with erythrocyte content. If further characterization of radiological and pathological features of thrombus can be made, it can give an idea about the etiology of stroke and ideal treatment strategies. In addition, it can be used to predict the underlying etiology by using thrombus histology and imaging features in stroke patients with undetermined etiology, which accounts for the majority of recurrent strokes.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1- BT ve BTA’da pıhtı histolojisini ve tedavi yanıtını tahmin etmede en sık kullanılan ölçümlerin genel sonuçları.....	16
Tablo 2 - Çalışmada kullanılan rekanalizasyon sınıflaması	19
Tablo 3 - Hastaların yaş dağılımı	20
Tablo 4 - Serebrovasküler risk faktörleri ve kronik hastalıkların dağılımı	21
Tablo 5 - Hastaların inme öncesi antiagregan ve antikoagülan kullanım durumları	21
Tablo 6 - MT işlemi öncesi ve sonrası NIHSS skorlarına ait bilgiler	23
Tablo 7 - İnme öncesi ve taburculuk sırasında mRS skoruna ait bilgiler.....	24
Tablo 8 - Öyküde AF varlığına göre tetkikler sonucu AF tanısı alan hastaların karşılaştırılması	25
Tablo 9 - Hastaların Transtorasik EKO sonuçları	26
Tablo 10 - Hastaların etiyolojik sınıflaması	26
Tablo 11 - Vasküler oklüzyonun lokalizasyonuna göre hastaların dağılımı	27
Tablo 12 - Hastaların ASPECT skorlaması.....	27
Tablo 13 - Hiperdens arter işareti varlığına göre hastaların dağılımı.....	28
Tablo 14 - Trombüsün kontrast öncesi ve sonrası ölçülen dansite değerleri.....	28
Tablo 15 - TAI skorlarına göre kontrast geçirgenliği açısından pıhtıların sınıflandırılması	29
Tablo 16 - Mekanik trombektomide kullanılan cihaz tipleri.....	29
Tablo 17 - Mekanik Trombektomi ile uygulanan tedavi şekline göre hastaların dağılımı.....	30
Tablo 18 - MT işlemine ait rekanalizasyon sonuçları	30
Tablo 19 - Mekanik trombektomi işlemi sırasında uygulanan manevra sayılarının dağılımı	31
Tablo 20 - MT ilişkili görülen komplikasyonlar	31
Tablo 21 - Mekanik trombektomiye ait zaman parametreleri	32
Tablo 22 - HAS bulgusu ile trombüs tipi arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	34
Tablo 23 - Trombüs tiplerinin dansite değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 24 - Trombüs tiplerinin TAI değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 25 - Etiyolojik grupların trombüs hücre bileşenlerine göre analizi.....	40
Tablo 26 - Etiyolojik grupların trombüs alt tipleri açısından analizi	41
Tablo 27 – Etiyolojik grupların trombüs lökosit içerikleri açısından analizi	41
Tablo 28 - Etiyoloji ve trombüs dansitesi arasındaki ilişkinin analizi	43
Tablo 29 - Etiyoloji ile TAI değerleri arasındaki ilişkinin analizi	43
Tablo 30 - Hiperdens arter işareti ile etiyoloji arasındaki ilişkinin analizi	44
Tablo 31 - Trombüs tipi ile rekanalizasyon sonuçlarının karşılaştırılması.....	45
Tablo 32 - Pıhtı tiplerine göre işlem süresi	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. BT ve BTA’da pıhtı geçirgenliğinin TAI kullanılarak ölçümü.....	11
Şekil 2. Hastaların cinsiyet dağılımı.....	20
Şekil 3. İnme başlangıç saatine göre ve IV tPA uygulanma durumuna göre olgular	22
Şekil 4. Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası NIHSS skorlarına göre dağılımı.....	23
Şekil 5. İnme öncesi ve taburculuk sırasında mRS dağılım grafiği.....	24
Şekil 6. Trombüslerin histolojik tiplerine göre dağılımı	33
Şekil 7. HAS bulgusu ile trombüs hücre bileşenleri arasındaki ilişkinin analizi	35
Şekil 8. Trombüs dansitesi ile trombüs hücre bileşenleri arasındaki ilişkinin korelasyonu.....	36
Şekil 9. Trombüs kontrast sonrası dansitesi ile trombüs hücre bileşenleri arasında ilişkinin korelasyonu	37
Şekil 10. Geçirgen ve geçirimsiz pıhtıların eritrosit ve fibrin/trombosit bileşenlerinin karşılaştırılması...	39
Şekil 11 – Etiyolojik gruplara göre trombüs lökosit hücre varlığının analizi	42

KISALTMALAR LİSTESİ

ACA	: Anterior Serebral Arter
AF	: Atrial Fibrilasyon
Aİİ	: Akut İskemik İnme
AHA	: Amerikan Kalp Birliği
ASD	: Atrial Septal Defekt
ASPECTS	: Alberta Stroke Programme Early CT Score
BAA	: Büyük Arter Ateroskleroza
BAO	: Baziller Arter Oklüzyonu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
CA	: Kontakt/Direkt Aspirasyon
ERT	: Eritrosit
F/T	: Fibrin/Trombosit
HAS	: Hiperdens Arter Bulgusu
H&E	: Hematoksilen Eozin
HU	: Hounsfield Ünitesi
ICA	: İnternal Karotid Arter
IV	: İntravenöz
IV tPA	: İntravenöz Doku Plazminojen Aktivatörü
MCA	: Orta Serebral Arter
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MT	: Mekanik Trombektomi

mTICI	: modified treatment in cerebral ischemia
mRS	: Modifiye Rankin Skor
NETs	: Nötrofil Hücre Dışı Tuzakları
NIHSS	: The National Institutes of Health Stroke Scale
PACS	: Picture archiving and communication system
PAF	: Paroksizmal Atrial Fibrilasyon
PFO	: Patent Foramen Ovale
PTA	: Perkutan Translüminal Anjiyoplasti
ROI	: Regions Of Interest
SAK	: Subaraknoid Kanama
SR	: Stent Retriever
TAİ	: Trombus Atenüasyon İndeksi/Artışı
TOAST	: Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
vWF	: von Willebrand faktör

ark.	: Arkadaşları
örn.	: Örneğin
vs.	: Vesaire
ort.	: Ortalama

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, gelişmiş ülkelerde uzun dönem disabilitenin en önemli nedeni ve tüm dünyada mortalitenin esas sebeplerinden biridir (1). Akut inmenin %80-85 ini iskemik inmeler oluşturur. İskemik inmeler de kendi içinde kardioembolik, küçük damar oklüzyonu, büyük arter ateroskleroza ve etiyolojisi belli olmayan inmeler şeklinde alt gruplara ayrılır. Kardioembolik inmelerin yaklaşık yarısında neden atriyal fibrilasyondur (AF). Ancak AF, paroksizmal doğası nedeniyle sıklıkla rutin tetkiklerde saptanamaz. Bu nedenle hastaların büyük bir kısmı tekrarlayan inmeler için yetersiz korunma altında kalır.

İnme tedavisinde intravenöz doku plazminojen aktivatörü (IV tPA) yaklaşık 20 yıldır kullanılmasına karşın uygulama için gerekli zaman aralığının daha dar olması, çok sayıda kontrendikasyonu bulunması ve internal karotid arter (ICA) – orta serebral arter (MCA) gibi büyük damarların tıkanması sonucu oluşan inmede etkin rekanalizasyon sağlayamaması nedeniyle yetersiz kalmakta ve ek müdahaleler gerektirmektedir.

Son yıllarda yayınlanan randomize çalışmalardan MR CLEAN, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME, ESCAPE ile birlikte proksimal arter oklüzyonu olan hastalarda endovasküler tedavi altın standart tedavi haline gelmiştir (2–6). Son yıllarda yayınlanan DAWN ve DEFUSE 3 çalışmaları sonrası ise tedavi penceresi multimodal görüntüleme yöntemleri ile seçilmiş hastalarda 24 saate kadar uzatılabilmektedir (7,8).

Trombektomi işlemi trombüs patolojisinin değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Bu pıhtıların büyük bir kısmı 4 ana bileşenden oluştuğu görülmüştür; eritrositler, lökositler ve fibrin/trombosit kümelenmeleri. Bu bileşenlerin nispeten yoğunlukları pıhtılar arasında heterojeniteye sebep olmaktadır. Bu pıhtı bileşimindeki farklılıklar inme etiyolojisi ve mekanik trombektomi (MT) tedavi sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Birkaç çalışmada fibrin/trombosit açısından zengin pıhtıların kardioembolik kökenli olduğu ve revaskülarizasyon girişimlerine daha az yanıt verdiği bulunmuştur. Eritrosit bileşeninden zengin pıhtıların tromboliz ve trombektomiye daha uygun olduğu düşünülmektedir.

Akut iskemik inmenin değerlendirilmesinde BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve BTA (Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi) en yaygın kullanılan görüntüleme teknikleridir. BT ve BTA pıhtının konumu ve yoğunluğu hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Bu görüntülerden elde edilen bir başka parametre de pıhtı geçirgenliğidir. Pıhtı geçirgenliği pıhtı dokusunun içine yayılan kontrast miktarını gösterir. Birkaç klinik çalışma pıhtı geçirgenliğinin tPA ve mekanik trombektomi tedavilerinden alınan yanıtı etkileyebildiğini iddia etmiştir.

Nonkardiyoembolik inmeler ile karşılaştırıldığında kardiyoembolik inmelerin hiperdens arter işareti varlığı, yüksek trombüs geçirgenliği, daha uzun trombüs, daha yoğun pıhtı yüklü ve daha proksimal yerleşim ile doğru ilişkili bulunmuştur. Ayrıca nedeni belirlenemeyen inmelerde trombüs görüntüleme özellikleri kardiyoembolik inmelere benzer bulunmuştur. Hiperdens arter işareti, eritrositten zengin trombüs ve iyileştirilmiş rekanalizasyon oranları ile ilişkili bulunmuştur.

Farklı biyolojik bileşenlerin farklı yoğunlukları olduğundan geçirgenliğin pıhtının hücresel bileşimi ile ilgili olması muhtemeldir. Pıhtı fragmentasyonu ve rekanalizasyon başarısızlığı ile sonuçlanan kötü nörolojik sonuçlar daha iyi sonuçlara ulaşabilmek için dikkatimizi pıhtı bilimini anlamaya yöneltmemiz gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmada pıhtının histopatolojik bileşimi ile tanısal görüntüleme özellikleri, geleneksel TOAST sınıflaması (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ile ortaya konan olası inme etiyojisi ve rekanalizasyon sonuçları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu bilgiler ışığında trombüsün radyolojik ve patolojik olarak ileri karakterizasyonunun akut iskemik inmenin klinik yönetiminde ve ikincil korunma kararında olumlu etkileri olabilir. Ayrıca nedeni belirlenemeyen inme hastalarında pıhtı histolojisi ve görüntüleme özellikleri kullanılarak altta yatan etiyojii tahmin etmek için klinik puanlama sistemi geliştirilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İNME VE AKUT İSKEMİK İNME (Aİİ) TANIM

İnme, vasküler bir nedenden dolayı merkezi sinir sisteminin (serebral, spinal veya retinal) akut fokal hasarına bağlı gelişen nörolojik bir disfonksiyon olarak tanımlanır (9). İnmelerin çoğu, genellikle arteriyel oklüzyondan kaynaklanan iskemik tiptedir. Daha nadir bir iskemik inme türü, serebral damarların veya venöz sinüslerin tıkanmasına bağlı venöz enfarktüstür. Bölgesel epidemiyolojiye bağlı olarak inme vakalarının geri kalan %10-40'ı hemorajiktir ve serebral arterlerin yırtılmasından kaynaklanır (10,11). Bu kanamalar intraserebral veya subaraknoid olabilir; subaraknoid kanamalar tipik olarak rüptüre bir anevrizmadan kaynaklanır. İskemik inme, beyin görüntüleme bir enfarktüsün varlığı ile geçici iskemik ataktan ayrılır. 24 saat içinde semptomların çözülmesine dayanan eski klinik tanımların kullanılmasıyla geçici iskemik atak teşhisi konan hastalarda, vakaların yaklaşık %40'ında difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de enfarktüs kanıtı vardır ve tekrarlayan inme için yüksek risk altında olan bir grubu temsil eder (12).

İnme ve İnme Benzeri Durumların Teşhisi

İnmenin temel klinik özelliği, fokal nörolojik defisitini ani başlangıçlı olmasıdır. Bu ani başlangıcın zamanlaması, hasta inme semptomlarıyla uyanırsa veya başlangıcına tanık olan yoksa ve hasta iletişim kuramıyorsa veya iç görüye sahip değilse maskelenebilir. Bu nedenle inmenin başlama zamanı, hastanın en son iyi olduğu bilinen zaman olarak tanımlanır.

Nöroanatomik yapılar ve vasküler alanların bilgisi, etkilenen bölgenin büyüklüğünü ve lokalizasyonunun tahmin edilmesini sağlar; örneğin sol orta serebral arterin tıkanmasına bağlı afaziyle birlikte sağ hemiparezi gibi paternler yaygındır ve iyi bilinmektedir. Bulantı, kusma, vertigo ve bilinç düzeyinde azalma gibi yeterince fark edilmeyen inme semptomları posterior dolaşımdaki tıkanıklıklarda daha sık görülür (13).

Ani başlayan nörolojik defisit genellikle vasküler bir nedeni gösterir, ancak nöbetler, özellikle fokal farkındalığın bozulduğu nöbetler veya postiktal durum da ani başlangıçlı semptomlar üretebilir. Ek olarak, auralı migren veya hemiplejik migren de ani başlangıçlı fokal nörolojik semptomlara yol açabilir, ancak bu bir dışlama tanısı olmalıdır. Konversiyon bozukluğu gibi fonksiyonel (psikojenik) defisitler de inmeyi taklit edebilir. Bazen yer kaplayan lezyonlar nöbet veya kanamaya neden olurlarsa ani başlangıçlı bulgularla ortaya çıkabilirler. Yeterli bir hasta öyküsü ile tipik olarak ani başlangıç göstermeyen diğer taklitler arasında toksik metabolik düzensizlikler (örn., hipoglisemi) yer alır. Özellikle daha önce inme öyküsü olan hastalarda, önceki nörolojik defisit, araya giren hastalıklarla geri dönebilir (14).

Beyin görüntüleme (BT taraması veya MRG), inme alt tipini ve mekanizmasını ayırt etmek için klinik muayeneyi önemli ölçüde tamamlar. Klinik semptom ve bulgular tek başına iskemik inmeyi intraserebral kanamadan güvenilir bir şekilde ayırt edemez ve bu iki durum arasındaki tedavi yönetimi keskin bir şekilde ayrılır. İskemik inmede internal karotid arter, proksimal orta serebral arter veya baziler arterde tıkanıklık olarak tanımlanan büyük damar oklüzyonunun varlığı reperfüzyon tedavisini belirler. Büyük arter ateroskleroza (BAA) ve kardiyembolik inmenin ikincil korunmaları da önemli ölçüde farklıdır. Bu nedenle hastalar inme şüphesi ile hastaneye başvurdıklarında beyin ve damar görüntülenmesi en acil önceliklerden biridir.

2.2 AKUT İSKEMİK İNME ETİYOLOJİ

İskemik inmenin etiyolojisi, prognoz, sonuçlar ve hasta yönetimini etkileyen bir unsurdur. İnme alt tiplerinin ayrıntılı analizi, klinik özellikler, tanısal testler ve potansiyel etiyolojik faktörler hakkında bilgi toplanmasını gerektirir (15). Nedene yönelik olarak en yaygın kullanılan sistem, TOAST sınıflamasıdır (16). TOAST sınıflaması, Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) için geliştirilen ve etiyolojiyi esas alan bir iskemik inme alt tip kategorizasyon sistemidir (15).

TOAST sınıflaması 5 kategoriye sahiptir:

1. Büyük arter ateroskleroza
2. Kardiyembolizm
3. Küçük damar hastalığı
4. Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme
5. Sebebi bilinmeyen inme

Genel olarak, serebral infarktüs hastalarının %20'sinden kardiyak emboli, %50'sinden büyük damar hastalığı ve %25'inden ise küçük damar hastalığı sorumlu olduğu görülmektedir. Hastaların %30-35'inde ise kesin bir sebep belirlenememektedir (17). Tanı, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleriyle (BT/MRG) konulur. Etiyolojik araştırma için kardiyak testler (ekokardiyografi, Holter EKG vs.), ekstrakraniyal ve intrakraniyal arterlerin görüntülenmesi ve tromboza yatkınlık yaratan durumların laboratuvar incelemeleri gibi testlerden elde edilen bilgiler kullanılır (15).

Büyük arter ateroskleroza (BAA):

Bu hastalarda; boyun veya beyin damarlarının, yüksek olasılıkla ateroskleroza bağlı ciddi (>%50) stenozu veya oklüzyonuna dair klinik veya görüntüleme bulguları vardır. Aynı vasküler alanda geçici iskemik atak veya karotis üfürümü klinik tanıyı destekler. BT veya MRG'de 1,5 cm'in

üzerindeki kortikal veya serebellar lezyonların ve beyin sapı veya subkortikal hemisferik infarktların varlığı, yüksek olasılıkla büyük arter aterosklerozuna bağlıdır. İntrakraniyal veya ekstrakraniyal arterlerin uygun bir görüntüleme yöntemiyle %50'den fazla oranda stenozu olduğunun kanıtlanmış olması gereklidir. Olası kardiyak emboli sebeplerini dışlamalıdır (15).

KardiyoeMBOLİZM:

Kalpden kaynaklı bir emboliye bağlı olduğu düşünülen arteriyel oklüzyon hastalarını içerir. Kardiyak emboli tanısı için, en az bir tane kardiyak emboli kaynağı tespit edilmiş olmalıdır. Klinik ve görüntüleme özellikleri BAA görülenlere benzerdir. Sistemik emboli veya birden fazla vasküler alanda geçirilmiş geçici iskemik atak veya inme bulgusu, kardiyak inme tanısını destekler. Tromboz veya embolinin büyük arter aterosklerozuna bağlı potansiyel sebepleri dışlanmış olmalıdır (15).

Küçük damar hastalığı:

Bu etiyolojik alt grup, laküner infarkt olarak tanımlanan hastaları içerir (15). Hastada klinik laküner sendromlardan birisi olmalıdır ve serebral kortikal disfonksiyon bulunmamalıdır. Diabetes mellitus veya hipertansiyon öyküsü gibi serebrovasküler risk faktörlerinin varlığı tanıyı destekler. Hastada ayrıca çapı 1,5 cm'i geçmeyen beyin sapı veya subkortikal hemisferik lezyon bulunmalıdır. Olası bir kardiyak emboli kaynağı ve ekstrakraniyal büyük arterlerin değerlendirmesinde infarkt ile aynı taraf bir arterde %50'den fazla stenoz bulunmamalıdır (15).

Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan akut inme:

Bu kategori, non-aterosklerotik vaskülopati, diseksiyon, hiperkoagülabilité veya hematolojik bozukluklar gibi nadir görülen inme sebeplerini içerir. Bu kategorideki hastaların klinik ve BT/MRG değerlendirmesinde, boyut ve konumdan bağımsız akut iskemik inme bulguları olmalıdır. Hematolojik, romatolojik testler veya damar görüntülemesi gibi tanısal testler, bu sebeplerden birini ortaya koymalıdır. Olası kardiyak emboli ve büyük arter aterosklerozu dışlanmış olmalıdır.

Sebebi bilinmeyen inme:

Bazı durumlarda, inmeye neden olan sebep güvenilir bir şekilde bulunamaz. Bir kısım hastada, geniş çaplı incelemeye rağmen bir etiyoloji saptanamaz; bazılarında ise inceleme daha yüzeyseldir ve sebep bulunamaz. Bu kategori, aynı zamanda birden fazla potansiyel sebebin bulunduğu ve hekimin tam olarak tanı koyamadığı durumları da içerir (15).

2.3 AKUT İSKEMİK İNME TEDAVİ SEÇENEKLERİ

2.3.1 TROMBOLİTİK TEDAVİ

İlk kez 1995 yılında akut iskemik inmede semptomlar başladıktan sonraki ilk 3 saat içinde IV tPA tedavisinin yararı gösterilmiştir. NINDS çalışması (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) ardından ECASS-III (European Cooperative Acute Stroke Study-III) çalışması ile tedavi penceresi 4,5 saate çıkarılmıştır (18–20). Etkin bir tedavi olmasına karşın IV tPA'nın tedavi penceresinin darlığı, sistemik/intrakraniyel kanama riski ve proksimal oklüzyonu olan hastalarda düşük yanıt oranı alternatif tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesine yol açmıştır (21,22). Bu alternatif tedavi seçeneklerin başında pıhtıya direkt müdahale imkânı sağlayan endovasküler girişimler gelmektedir. İlk kez PROACT-II çalışması ile proksimal MCA oklüzyonlarında intraarteriyel pro-ürokinaz uygulaması ile %66 oranında (kontrol grubunda %18) rekanalizasyon sağlanabildiği gösterilmiştir (23). Bu yöntem kontrol grubuna göre belirgin şekilde başarı sağlamış olmasına karşın 2000'li yılların başlarından itibaren trombüsün doğrudan uzaklaştırılmasını sağlayacak çeşitli mekanik cihazlar geliştirilmiş ve akut iskemik inme tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Pıhtının geri toplanabilir stentler ya da aspirasyon sistemi ile çıkartılmasını sağlayan bu endovasküler tedavi yöntemleri ile geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalar proksimal oklüzyonları olan akut iskemik inme hastalarında %80'lere varan rekanalizasyon oranları sağlandığını ortaya koymuştur. (24–27).

2.3.2 ENDOVASKÜLER TEDAVİ

Mekanik trombektomi tedavisi, beyin damarını oklüde eden pıhtının mekanik yollar ile uzaklaştırılması yöntemine dayanır. Mekanik trombektomi işlemi için geri çekilebilir stentler (stent-retriever) veya direkt aspirasyon cihazları ayrı ayrı ya da birlikte kullanılabilir. 2015 yılında yapılan beş büyük çok merkezli çalışmanın dahil edildiği meta analizde (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials , HERMES) iskemik inme hastalarında mekanik trombektominin güvenli ve etkili olduğu bildirilmiş ve standart IV trombolitik tedaviden üstün olduğu ortaya konulmuştur (22).

2013 yılında mekanik trombektomi tedavisinin standart tedavi yaklaşımlarına karşı ek bir fayda sağlayıp sağlayamayacağına dair arka arkaya çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan IMS-III çalışması (28), MR RESCUE çalışması(29) ve SYNTHESIS Expansion çalışması (30) mekanik trombektominin IV trombolitik tedaviye karşı üstünlük sağlamadığını göstermiştir. Çalışma sonuçları detaylı incelendiğinde hasta alım kriterlerinin mekanik trombektomiden fayda görmesi beklenen proksimal oklüzyonları olan hastaları seçmeye yönelik güncel kriterleri kullanmaması bu çalışmaların eleştirilere maruz kalmasına sebep olmuştur.

2014 ve 2015 yılları içerisinde yeni nesil trombektomi ve tromboaspirasyon cihazlarının kullanıldığı MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME, THRACE ve THERAPY çalışmaları ile, proksimal arter oklüzyonu varlığı olan hastalarda endovasküler tedavi yöntemlerinin standart tedavi yaklaşımlarına göre daha yüksek oranda rekanalizasyon sağladığı ve daha iyi fonksiyonel klinik sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (31–35). Çok sayıda çalışmadan gelen bu tutarlı sonuçlar ışığında Amerikan Kalp Birliği (AHA) akut iskemik inmenin 2015 tedavi rehberlerinde geri toplanabilir stentler (stent retriever) ile endovasküler tedavinin aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalarda sınıf I, kanıt Seviyesi A düzeyinde bir tavsiye kararı ile kullanılmasını önermiştir (36) :

- İnme öncesi mRS skoru ≤ 1
- İlk 4,5 saat içerisinde IV tPA tedavisi almış olma
- İCA veya M1 oklüzyonu
- Yaş ≥ 18 yıl
- NIHSS skoru ≥ 6
- ASPECTS ≥ 6
- İnme başlangıcı- kasık girişi arası semptom süresi ≤ 6 saat

2.4 Aİİ'DE PIHTI HİSTOLOJİSİ VE YAPISI HAKKINDA BİLGİLER

Trombüsün kompozisyonunu anlamak inmenin etiyolojisini, patofizyolojisini anlamaya ve tedavi hedeflerini belirlemeye olanak sağlayabilir. Mekanik trombektominin (MT) kullanıma girmesi ve yaygınlaşması, inme araştırmalarında pıhtının histolojik analizi yeni bir çağın başlangıcı oldu. Alınan trombüslerin histolojik ve fiziksel özelliklerinde önemli bir heterojenlik vardı. Bu gözlem, pıhtı alt tiplerinin tedavi etkileri, etiyolojik kökenleri ve prognostik göstergeleri hakkında geniş çaplı araştırmalara yol açmıştır

Geleneksel bilgiye göre eritrositten zengin trombüsler (kırmızı trombüs) düşük basınçlı sistemden kaynaklanmakta olup genellikle venözdür. Trombositten zengin trombüsler (beyaz trombüs) ise arteriyel sistemde görülmekle birlikte darlığa bağlı yüksek akımdan ve plak rüptüründen kaynaklıdır (37). Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda Aİİ'de trombüs kompozisyonunun oldukça değişken olduğu görülmüştür.

Pıhtılar 4 ana bileşenden oluşur: eritrositler, fibrin, trombositler ve lökositler. Çeşitli pıhtılarda her bileşenin göreceli oranında önemli bir değişkenlik mevcuttur. Pıhtı bileşimini tanımlamak için en sık kullanılan terimler eritrosit açısından zengin/-fakir, fibrin açısından zengin/-

fakir ve trombosit açısından zengin/-fakirdir. Bununla birlikte, belirli bir histolojik bileşende bir pıhtıyı neyin zengin veya fakir yaptığına dair standart bir tanım yoktur.

Bir pıhtının histolojik bileşimi, pıhtının fiziksel özelliklerini tanımlamak için kullanılır. Eritrosit açısından zengin trombüsler daha yumuşak ve daha gözeneklidir ve daha düşük bir statik sürtünme katsayısına sahiptir; trombosit açısından zengin ve fibrin açısından zengin pıhtılar daha sert ve daha az gözeneklidir ve daha yüksek bir statik sürtünme katsayısına sahiptir (38). Bununla birlikte, pıhtıların histolojik geçirgenliği konusunda kapsamlı deneyler yapılmamıştır.

Pıhtılar arasındaki histolojik farklılıklar, pıhtıların mekanik tromboektomi veya tromboliz ile tedavi edilme kolaylığı veya zorluğu ile ilgili olarak, doğrudan klinik çıkarımlar vermektedir. Eritrositten zengin pıhtılar, tPA'ya fibrinden zengin veya trombositten zengin pıhtılardan daha duyarlıdır (39,40). Fibrinden zengin pıhtıları da MT sırasında çıkarmak daha zordur ve daha uzun müdahale süreleri gerektirir. MT ile başarıyla alınan pıhtıların daha yüksek eritrosit yoğunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir (41,42).

Bu farklılıkları açıklamak için farklı patomekanizmalar önerilmiştir. Örneğin, fibrin açısından zengin pıhtıların, MT sırasında embolize olma olasılığı daha yüksektir, bu da bu tür pıhtıların daha kırılğan olduğunu düşündürür (43). Eritrosit açısından zengin pıhtılar daha az serttir, bu nedenle ekstraksiyon sırasında stent cihazlarının trombüsün içine daha iyi entegrasyonunu sağlar (44). Ek olarak, fibrin açısından zengin pıhtıların sergilediği daha fazla sürtünme, MT sırasında bunların çıkarılmasını zorlaştırabilir (38,45). Bununla birlikte, sürtünme farklılıkları aynı zamanda eritrositten zengin pıhtıları prosedür içi migrasyona daha yatkın hale getirir (46).

Akut iskemik inmede trombüsler hematoksilin eozin (H&E) boyası kullanılarak baskın olan hücre komponentine göre 3 ana alt gruba ayrılabilir. Bunlar eritrosit-zengin (ERT-zengin), fibrin/trombosit zengin (F/T-zengin ve mikst tip. H&E boyaması fibrin ile trombositler arasında ayrım yapamaz.

Bazı çalışmalarda fibrin ve trombosit arasında daha iyi ayrım sağlayan Martius scarlet blue (MSB) boyası kullanılmıştır. Trombüsün diğer bileşenlerini tanımlamak için çeşitli çalışmalarda diğer histolojik boyalar kullanılmıştır. Örneğin, kollajen için Masson's Trichrome, kalsifikasyon için von Kossa, elastik lifler ve kollajen için Elastica van-Gieson, fibrin ve kollajen için Mallory'nin fosfotungstik asit hematoxylin'i kullanan çalışmalar vardır. Takip eden çalışmalarda trombüsleri daha iyi analiz edebilmek için histokimyasal ve immünohistokimyasal çeşitli boyamalar kullanılmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda trombüs analizinde lökosit, von Willebrand faktör (vWF) ve nötrofil hücre dışı tuzakları (NETs) bileşenleri de incelemeye alınmıştır.

2.5 PIHTI GÖRÜNTÜLEME VE HİSTOLOJİ İLİŞKİSİ HAKKINDA GÜNCEL LİTERATÜR

Son yıllarda, inmede pıhtı/trombüs görüntüleme alanında önemli ilerlemeler olmuştur. Bu çalışmalar trombüsün görüntüleme özelliklerinin değerlendirmesi yoluyla, trombüsün histolojik bileşimini tahmin etmeyi amaçlamıştır. Bir trombüsün histolojisi, invaziv olmayan görüntüleme yöntemleriyle güvenilir bir şekilde belirlenebilirse, tedaviden beklenen yanıtı ve hastanın klinik sonucu hakkında kritik bilgiler tahmin edilebilir. Son yıllarda pıhtıların histolojik yapısını belirlemek için çeşitli görüntüleme modalitelerini kullanma girişimlerinin yapıldığı radyoloji-patoloji korelasyonunun alt alanına olan ilgiyi de hızlandırmıştır.

En önemlisi, inme tedavisinin bireyselleştirilmesi çağına girerken, bir pıhtının histolojik bileşiminin belirlenmesi, kesin ve hedefe yönelik tedavi çabalarına rehberlik edebilir. Bununla birlikte, çoğu radyolog, pıhtı görüntüleme konusuna büyük ölçüde aşina değildir.

Görüntüleme yöntemlerinde pıhtı histolojisini karakterize etmek için iki ana yöntem kullanılmıştır: kontrastsız BT' de bir pıhtının zayıflama değeri(dansitesi) ve pıhtının geçirgenliği. "Geçirgenlik" kavramı kanın ve dolayısıyla kontrastın bir pıhtının içerisinden akma derecesini ifade eder. Oldukça geçirgen bir pıhtı sezgisel olarak tromboliz ve mekanik trombektomi prosedürlerine daha fazla yanıt verebilen gözenekli bir yapıyı temsil eder. Bununla birlikte, hala gelişmekte olan pıhtı geçirgenliği görüntüleme alanı, sonuçsuz ve zaman zaman çelişkili verilerle kuşatılmıştır.

İntrakraniyal pıhtı görüntüleme alanı, inme tedavisinin bireyselleştirilmesinin geleceği için umut vaat etmektedir. Bir pıhtının fiziksel ve histolojik özellikleri, görüntüleme özelliklerinden ön görülebilirse, tanısal görüntüleme, çeşitli terapötik çabaların erken kararına izin verebilir ve hatta pıhtı alt tipleri temelinde spesifik farmakolojik ve girişimsel tedavileri uyarlamak için kullanılabilir. Bu önemli klinik çıkarımlar, özellikle son birkaç yılda, geçirgenlik görüntülemesinin bilimsel arayışına yol açmıştır.

2.5.1 Trombüs Dansite ölçümü ve Hiperdens Arter Bulgusu (HAS)

Pre-kontrast BT' de en yaygın pıhtı değerlendirmesi yöntemleri, mutlak atenüasyon, göreceli atenüasyon ve hiperdens arter işaretinin (HAS) varlığı veya yokluğudur. Mutlak atenüasyon, trombüsün seyri boyunca pıhtı üzerinden ROI (regions of interest) ölçülerek belirlenir (47). Göreceli atenüasyon, bu hesaplamanın kontralateral arterde yapılan benzer ölçümlerle karşılaştırılmasıyla belirlenir (48). Genel olarak, pıhtı üzerinden atenüasyon ölçümleri için ince kesitli ($\leq 2,5$ mm) görüntüleme önerilir (49,50). Bir hiperdens arter işareti varlığı ise bir arterin subjektif olarak tanımlanmasına dayanır.

2.5.1.1 Trombüs dansite ve HAS varlığının Histolojik Korelasyonu

Daha düşük Hounsfield birimlerinin (HU) fibrin ve/veya trombositlerden zengin pıhtılarla, daha yüksek Hounsfield birimlerinin ise eritrositten zengin pıhtılarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (40,44,46,51–53).

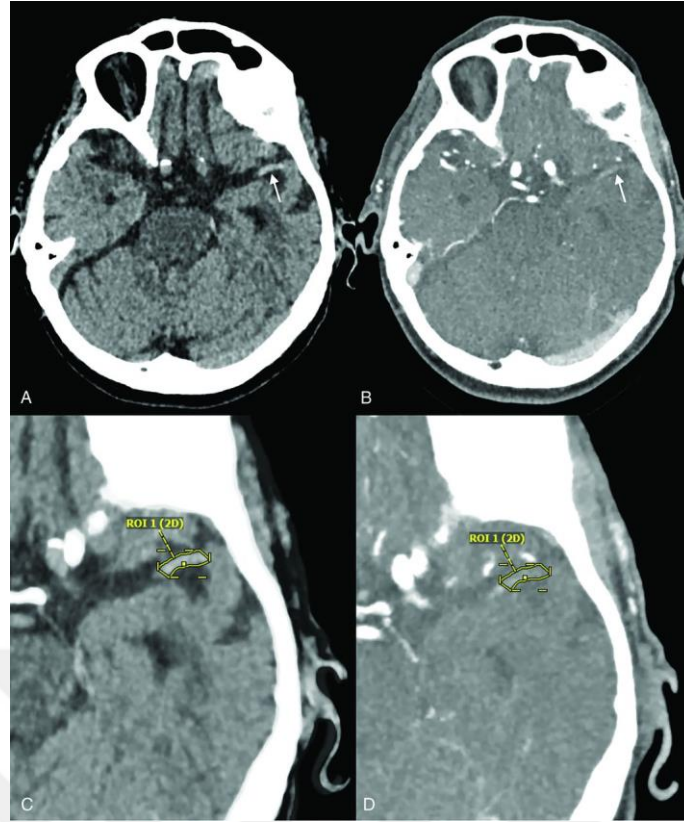
Eritrosit açısından zengin pıhtının dansitesi, raporlar arasında büyük ölçüde farklılık göstermiştir. Bu durum muhtemelen BT tarama parametrelerindeki farklılıklar ve pıhtı bileşimi tanımları ile ilgili görülmüştür. Örneğin Maekawa ve ark. (54) eritrositten zengin pıhtıların yoğunluğunun 48.1 HU olduğunu, fibrin açısından zengin muadillerinde 32.1 HU olduğunu bulmuştur. Tersine, Liebeskind ve ark. (55) HAS' a sahip pıhtıların ortalama yoğunluğunu 61 HU olarak rapor etmelerine rağmen, sonuçlarını HAS' ın varlığının veya yokluğunun subjektif bir analizine dayandırmışlardır.

2.5.2 Trombüs Geçirgenliğinin Ölçülmesi

Geçirgenlik, kanın bir pıhtının içinden akma derecesidir. BTA pıhtının geçirgenliğini göstermek için kavramsal olarak en basit tekniktir. Geçirgenlik görüntüleme için BTA kullanımı, inme görüntülemede neredeyse her yerde bulunması nedeniyle de cazip bir kavramdır.

BTA' da geçirgenlik, kontrast maddenin uygulanmasından önce ve sonra pıhtı üzerinden ölçülen HU birimleri karşılaştırılarak ölçülür. Literatürde trombüs atenuasyon artışı (TAİ) olarak ifade edilmiştir. Yüksek geçirgenliğe sahip pıhtılar, kontrast infüzyonundan önce ve sonraki ölçümler arasında önemli farklılıklar gösterecektir; geçirimsiz pıhtılar ise tersine minimal olarak değişecektir.

TAİ tipik olarak ince kesitli pre-kontrast BT görüntülerinin BTA görüntüleriyle kıyaslanması ile ölçülür. Her iki görüntü setinde trombüs boyunca ROI' ler ölçülür. Pre-kontrast BT'de ölçülen ortalama ROI değerinin, post-kontrast BT de ölçülen ROI değerinden çıkarılması TAİ'yi verir (Şekil 1) (47). Çalışmalar arasında TAİ'nin belirlendiği yöntemler farklılık göstermiştir. Bazı yazarlar, pre-kontrast BT ve BTA' nın ortak kaydını kullanarak tüm pıhtının ölçümünü yapmışlardır. Ancak diğerleri, pıhtı segmenti içinde basitçe ≥ 1 dairesel ROI çizmiştir, bu nedenle daha az hassas bir ölçüme neden olmuştur (47). “Geçirgenlik” tanımları da buna göre değişmiştir.



Şekil 1. BT ve BTA’da pıhtı geçirgenliğinin TAI kullanılarak ölçümü. Kontrastsız BT’de (A) sol MCA distal M1’de (ok) hiperdens arter işareti gösteriliyor, bu bölgenin BTA görüntüsü (B, ok). Kontrastsız BT (C) ve BTA (D) arasındaki pıhtı içi atenüasyon karşılaştırılmasında kontrast uygulamasının ardından Hounsfield birimlerinde artış izleniyor. (47)

TAİ ölçümleri için, kalsifikasyonların atenüasyon değerleri üzerindeki önemli etkisi ve ilişkili artefaktları nedeniyle yüksek derecede kalsifiye trombüs ile uğraşırken dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, kalsifiye trombüs genellikle analizlerin dışında tutulur.

2.5.2.1 Trombüs Geçirgenliğinin Histolojik Korelasyonu

BTA’nun teknik olarak pıhtı geçirgenliğini belirlemek için kullanılabileceği teorik kolaylık sağlamasına rağmen, pıhtı geçirgenliği ve histolojisinin korelasyonunda daha önce yapılan birçok denemeden elde edilen sonuçlar tutarsız olmuştur. BTA’daki pıhtı geçirgenliğini, histoloji ile karşılaştıran ilk büyük çalışmada, Berndt ve ark. (56) geçirgen pıhtıların daha büyük fibrin/trombosit kümelenmelerine ve daha az eritrosit fraksiyonuna sahip olduğunu bulmuşlardır. Benson ve ark. (57) daha sonra geçirgen pıhtıların (kontrastsız BT ile karşılaştırıldığında BTA’da intratrombus Hounsfield biriminde ≥ 10 ’luk bir artış olarak tanımlamışlardır) eritrosit açısından zengin olma olasılığının daha yüksek olduğunu, geçirimsiz pıhtıların ise fibrin ve lökositten zengin olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. En yakın zamanda, MT ile tedavi edilen 40 hastadan oluşan bir kohortu

kullanan Patel ve ark. (42), geçirgenliğin hem fibrin/trombosit agregatlarının daha yüksek histolojik yüzdeleri ile ilişkili olduğunu, hem de eritrositlerin yüzdesi ile negatif korele olduğunu bulmuşlardır.

Bu çelişkili sonuçlar kafa karışıklığına sebep olmuştur. Hem eritrosit açısından zengin pıhtılarda hem de geçirgen pıhtılarda üstün terapötik yanıtlar, geçirgen pıhtıların eritrosit yüklü histoloji sergileyeceğini gösteriyor gibi görünmektedir. Ancak, gözlemlenen farklılıklar için birkaç olası açıklama vardır. Patel ve ark. (42) belirttiği gibi, istatistiksel metodolojideki tutarsızlıklar bu çalışmalarda sonuçlardaki değişkenliğe katkıda bulunmuş olabilir. Görüntüleme ve pıhtı alımı arasındaki süre de bir rol oynamış olabilir. Cines ve ark. (58), pıhtıların zamanla doğal bir kontraksiyona uğradığını ve bu tip histopatolojik değişimin sonuçları potansiyel olarak etkilemiş olabileceğini bulmuştur. Son olarak, sonuçlardaki değişkenlik, nötrofil hücre dışı tuzakları (NET's) ve von Willebrand faktörü (vWF) gibi spesifik olarak değerlendirilmeyen histolojik belirteçlerle ilgili olma olasılığını da yükseltir. Sonuç olarak görüntüleme-deki geçirgenlik, henüz histolojik olarak belirleyemediğimiz bir şey olarak görülmekte.

2.5.3 Diğer Görüntüleme Belirteçleri

Geçirgenlik ve radyoloji-patoloji korelasyonları, pıhtı görüntüleme alanının yalnızca küçük alanını temsil eder. İntrakraniyal pıhtıların prognostik ve terapötik öneme sahip olan çok sayıda başka görüntüleme özellikleri mevcuttur.

2.5.3.1 Trombüsün Uzunluğu

İlk olarak, hem BTA'da hem de kontrastsız BT'de ölçülebilen trombüs uzunluğu vardır (59). kontrastsız BT'de, trombüsün uzunluğu, hiperdens arter bulgusu mevcut olduğunda artan pıhtı dansitesinin boyutu ile belirlenir. Pıhtıları bu şekilde yeterli şekilde görselleştirmek için ince kesitli görüntüler ($\leq 2,5$ mm) gereklidir (60). BTA'da, trombüsün uzunluğu, intra-arteriyel dolum defekti ile temsil edilen kontrast boşluğu ile ölçülür (61). Bununla birlikte, pıhtının distal ucu opak madde trombüsü geçmediği sürece esasen görünmezdir. Bu nedenle, BTA sıklıkla trombüs uzunluğunun fazla tahmin edilmesine yol açar. Gecikmeli fazlı görüntüleme, ya çok fazla BTA'nın bir parçası ya da kontrastlı BT'nin bir parçası olarak, bu eksikliğin giderilmesine yardımcı olabilir (62). Daha kısa trombüs, daha iyi fonksiyonel sonuç ve daha kısa endovasküler prosedür süreleri dahil olmak üzere daha uygun metriklere sahiptir (49). 3D yazılımlar ile yapılan volümetrik pıhtı ölçümleri de benzer sonuçlar vermiştir: Daha küçük pıhtılar önemli ölçüde daha yüksek rekanalizasyon oranlarına sahiptir (63).

2.5.3.2 Trombüsün Lokalizasyonu

Genel olarak, daha proksimal pıhtıları olan hastalar, daha kötü rekanalizasyon oranlarına ve daha kötü klinik sonuçlara sahiptirler (64). Örneğin Bhatia ve ark. (65) distal ICA'daki trombüslerin %4.4'lük bir rekanalizasyon oranına sahip iken, MCA'nın M1 segmentindekilerin ise %32.3'lük bir rekanalizasyon oranına sahip olduğunu gösterdi. Seners ve ark. (66) tarafından yapılan bir meta-analizde, proksimal MCA'daki pıhtıların %35'inde ve ICA'daki pıhtıların %13'ünde ve distal MCA pıhtılarının %52'sinde erken rekanalizasyonun sağlandığını bulmuşlardır. Pıhtının yerleşim yerinin rekanalizasyon oranları ile olan ilişkisi, farklı yerlerde bulunan pıhtıların boyutuyla ilgilidir: Daha büyük hacimli pıhtılar proksimal arterlere yerleşirken, daha küçük pıhtılar daha uzaklara gidebilir.

2.5.3.3 Pıhtı Yüğü Skoru (*Clot Burden Score*)

Pıhtı yüğü skoru hem büyüklük hem de lokasyon özelliklerini birleştiren, pıhtı şiddetini ölçmek için yarı niceliksel bir yöntemdir. Pıhtı yüğü skorlama sistemi; intrakraniyal ICA ve MCA M1 ve M2 dalları ve anterior serebral arter (ACA) A1 segmenti içinde BTA da kontrast varlığı için alanlar belirleyerek intrakraniyal trombüsün boyutunu ölçen 10 puanlık bir puanlama sistemidir. Kontrast izlenmeyen segmentin puanı 10 dan çıkartılarak hesaplanır; yani düşük pıhtı yüğü skorları daha fazla pıhtı yüğü anlamına gelir (67). Beklendiği üzere, yüksek pıhtı yüğü skorları (daha küçük pıhtılar) olan hastalar daha iyi klinik sonuçlara ve daha yüksek rekanalizasyon oranlarına sahiptir (68,69).

2.6 PIHTI HİSTOLOJİSİ VE ETYOLOJİ İLİŞKİSİ HAKKINDA GÜNCEL LİTERATÜR

Akut iskemik inmede, tekrarlayan inmeleri önlemek etiyolojinin belirlenmesi ve inmenin potansiyel patogenezi hakkında bilgi sahibi olmak ikincil korunma tedavilerinin seçiminde önemli bir rol oynar. İnmeli hastaların %25 inde ilk 5 yıl içinde halen tekrarlayan inmeler görülmektedir (70).

İskemik inmeler TOAST sınıflamasına göre etiyolojik 5 alt gruba ayrılır: 1) Büyük arter ateroskleroza, 2) kardiyomebolizm, 3) küçük damar oklüzyonu, 4) belirlenebilen diğer nedenler 5) belirlenemeyen nedenler/kriptojenik inmeler. Kardiyoembolik inmeler genellikle atriyal fibrilasyondan kaynaklanmakta olup temel olarak antikoagülanlar ile tedavi edilirlerken, büyük arter ateroskleroza bağlı inmeler antiagreganlar ile tedavi edilmektedir (71). Tüm iskemik inmelerin üçte birini oluşturan kriptojenik inmelerde ise uygun ikincil korunma stratejilerinin seçimindeki zorluk önemli bir problem yaratmaktadır.

Mekanik trombektomi ile elde edilen trombüslerin histopatolojik incelemesinin trombüsün kökeni ve inmenin etiyolojisi hakkında fikir verebileceği öngörülerek bunun üzerine çalışmalar

yapılmıştır. Son yıllarda trombüs bileşenleri üzerine yapılan çalışmalarla bilim insanları etiyojinin göstergesi olabilecek yeni biyobelirteçler aramaktadırlar.

Bir pıhtının bileşimi, pıhtının oluşum sürecindeki lokal hemodinamik faktörler tarafından etkilenir. Geleneksel öğretiye göre kardiyak kökenli bir trombüsün kalpteki yavaş akıma bağı olarak eritrosit/fibrin-baskın tipte ve büyük arter aterosklerozundan kaynaklı bir trombüsün ise darlık olan segmentteki yüksek akım stresine bağı olarak trombosit-baskın tipte olması beklenir. Ancak serebral trombüsler ile bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda arteriyel ve kardiyak kökenli trombüslerin hücresel bileşenleri arasında çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Bazı çalışmaların sonucunda kardiyak kökenli trombüslerin daha yüksek eritrosit içeriğine ve daha düşük fibrin içeriğine sahip olduğu gözlemlenirken, bazı çalışmalarda bunun tam tersi sonuçlar elde edilmiştir, bazı çalışmalarda ise kardiyak ve arteriyel kökenli trombüs içeriklerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Daha büyük veri kümeleri ile yapılan sonraki çalışmalarda, kardiyembolik kökenli trombüslerin daha yüksek fibrin ve daha düşük eritrosit içeriğine sahip olduğu , arteriojenik kökenli trombüslerin ise daha yüksek eritrosit içeriğine sahip olduğu gözlemlenmiştir (72–75).

Yalnızca H&E boyama yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalara bakıldığında, Marder ve ark. 2006 yılında 25 olgunun yer aldığı çalışmalarda etiyojiler arasında trombüs ana bileşenlerinde bir farklılık saptamamışlardır (76). Yine Liebeskind ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan 50 olgunun yer aldığı çalışmada etiyojiler arasında trombüs bileşenleri açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (77). Maekawa ve ark. tarafından 2018 yılında 43 olgu ile yapılan çalışmada ise fibrin-baskın trombüslerin kardiyak etiyoji ile ilişkili olduğu, eritrositten-zengin trombüslerin ise non-kardiyojenik olduğu saptanmıştır (78).

Lökositlerle ilgili veriler de tutarsızlık göstermektedir. Çeşitli raporlar lökosit içeriğinin inme etiyojisiyle ilişkili olmadığını göstermekle birlikte birkaç çalışmada kardiyak kökenli inmelere daha yüksek lökosit içeriği olduğu saptanmıştır (71,74,79).

Birkaç çalışmanın sonuçlarına göre kriptojenik inmelerin histolojik analizlerinin, girişimsel tedaviye ve klinik sonlanıma ait bulgularının benzer sonuçlar göstermesine dayalı olarak kardiyak kökenli olabileceği önerilmiştir (73,74).

2.7 TROMBÜS DENSİTESİNİN, GEÇİRGENLİĞİNİN VE HİSTOPATOLOJİSİNİN TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ

Birden fazla çalışma, IV tromboliz sonrası tedavi sonuçlarının kontrastsız BT'deki trombüs yoğunluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Genel olarak, trombüs ne kadar yoğunsa (dens ise), pıhtı IV tPA'ya o kadar iyi yanıt veriyor gibi görünmektedir (80,81). Puig ve ark. (81) örneğin, göreceli daha düşük intraklot Hounsfield üniteleri olan hastaların IV tPA'ya karşı daha fazla dirence sahip olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar, <382'lik bir göreceli Hounsfield biriminin (semptomatik taraftaki MCA'nın Hounsfield birimi/aseptomatik taraftaki MCA'nın Hounsfield birimi), %100 duyarlılık ve %87'lik bir özgüllük ile tedaviden sonra kalıcı tıkanmayı öngördüğünü bulmuşlardır. Benzer şekilde, Kim ve ark. (80), tPA ile tedavi edilen hastalarda, kontrastsız BT de daha yüksek dansite gösteren pıhtıların, üstün rekanalizasyon oranlarına sahip olduğunu göstermiştir.

Benzer şekilde, kontrastsız BT deki hiperdens pıhtılar, genellikle MT sırasında üstün sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (51,82,83). Örneğin, Froehler ve ark. (84), hiperdens trombüslerin %79'unda, ancak izodens trombüslerin sadece %36'sında başarılı bir rekanalizasyon bildirmişlerdir. Moftakhar ve ark. (85) müdahale tipinden bağımsız olarak (MT veya IV veya intra-arteriyel tPA) daha yüksek trombüs yoğunluğu olan hastalarda müdahale sonrası mTICI (modified treatment in cerebral infarction) skorlarının daha üstün olduğunu bulmuşlardır. Bazı raporlar, yukarıdaki bulgularla çelişen veriler sunmuş olsa da, bunlar mevcut literatürün küçük bir azınlığını temsil etmektedir (86).

Çok sayıda çalışma, tPA ile tedavi edilen hastalarda, BTA da daha büyük bir TAI'ye dayanan geçirgenliğin, daha iyi rekanalizasyonu öngördüğünü göstermiştir (47,87,88). Santos ve ark. (47), geçirgen pıhtıları olan hastaların, konservatif olarak tedavi edilen grup ile karşılaştırıldığında tPA tedavisinden sonra tam rekanalizasyona sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır; geçirimsiz trombüsü olan hastalarda ise tPA tedavisinin böyle önemli bir etkisi görülmemiştir. Mishra ve ark. (87) da geçirgen pıhtıların geçirgen olmayan trombüslere göre 5 kat daha fazla reperfüze olduğunu bulmuşlardır. Teorik olarak, geçirgen pıhtıların tedaviye daha iyi yanıt verme özelliği, tPA'nın kana benzer şekilde bir pıhtı üzerinde daha fazla hareket etme yeteneği ile ilgilidir. Geçirgenlik tPA'nın pıhtı üzerinde hareket etmesi için daha fazla yüzey alanı yaratır; bu nedenle bir pıhtıyı çözmede daha etkili olduğu varsayılır (89).

Pıhtı geçirgenliği ile MT girişimleri sırasındaki başarı derecesi arasındaki ilişkiyi de araştıran çok sayıda çalışma vardır. Örneğin Mokin ve ark. (82), Antikoagülasyon Tedavilerini Kullanan Hastalar için Kardiyovasküler Sonuçlar (COMPASS) çalışmasının sonuçlarını incelerken, geçirgenliğin, başarılı MT girişimleriyle ilişkili olduğunu buldular. Yazarlar, ortalama geçirgenliğin (TAI), mTICI alt grupları arasında önemli ölçüde değiştiğini bildirmiştir: mTICI 2c/3 için 32.6 ve mTICI 0-2a için 17.7. Santos ve ark. (90), Hollanda'da Akut İskemik İnmenin Endovasküler Tedavisinin Çok Merkezli Randomize Klinik Çalışması (MR CLEAN) çalışmasından bir hasta

grubundan elde edilen verileri bildirdi. Yazarlar, geçirgen pıhtıların ($TAI \geq 10.9$ olan pıhtılar olarak tanımlanmış) hem rekanalize olma hem de iyi klinik sonuçlara sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Ancak, bu konuda çelişkili raporlar mevcuttur. Örneğin Borst ve ark. (91), hem kontrastsız BT hem de BTA'da bir dizi trombüs özelliğini incelemişlerdir: trombüsün lokalizasyonu (ICA terminalini içeren veya içermeyen olarak ikiye ayrılır), ICA terminalinden trombüse olan mesafe, trombüsün uzunluğu ve hacmi, trombüsün yoğunluğu ve TAI değeri. İncelenen pıhtı özelliklerinin hiçbirisi ile tedavi yanıtı arasında ilişkili bulunamamıştır. Byun ve ark. (92), benzer şekilde, Stent retriever kullanılarak yapılan mekanik trombektomilerde, BTA'daki kontrast geçirgenliği ile ilk geçişte rekanalizasyon oranları arasında bir ilişki bulamamışlardır.

Akut iskemik inmede rekanalizasyon daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğundan, geçirgen pıhtıların daha olumlu sonuçlara yol açacağı dolaylı olarak öngürebilir. Gerçekten de, geçirgenlik ile klinik sonuç arasında bir ilişki kurulmuştur (90). Örneğin, Santos ve ark.'nın (47) çalışmasında, geçirgenlik, rekanalizasyon sağlandıktan sonra bağımsız olarak üstün sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Diğer birçok çalışma, geçirgen trombüs olan hastalarda 90 günlük modifiye Rankin Skorlarına dayalı üstün sonuçları doğrulamıştır (49,93) (tablo 1).

Tablo 1- BT ve BTA'da pıhtı histolojisini ve tedavi yanıtını tahmin etmede en sık kullanılan ölçümlerin genel sonuçları (49,93)

	Ölçüm Metodu	Histolojik korelasyon	İyi Klinik Yanıt
BT (kontrastsız)	HU	$\uparrow$ HU = $\uparrow$ ERT, $\downarrow$ fibrin/trombosit	$\uparrow$ HU
BTA	TAİ	Çelişkili Veriler	$\uparrow$ TAİ

Baziler Arter Oklüzyonları (BAO)

Trombüs bileşimi üzerine yapılan çalışmaların çoğu anterior serebral oklüzyondan kaynaklanan akut iskemik inmeleri içermiştir. Baziler arter oklüzyonu hakkında çok az veri mevcuttur. Bir çalışmada 59 BAO ve 122 ön sistem oklüzyonu karşılaştırılmış ve BAO'nuna ait trombüslerin belirgin ölçüde ERT'den zengin olduğu görülmüştür. Bu durumun BAO olan hastalarda büyük arter aterotrombozu ile daha yüksek ilişkili olabileceği düşünülmüştür (95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi ve Klinik Verilerin Toplanması

Bu çalışma yerel tıbbi etik kurul tarafından onaylandı. Hastalar veya yakınları tarafından yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya Ege Üniversitesi Hastanesine Ocak 2020- Ocak 2021 yılları arasında akut iskemik inme ile başvuran ve mekanik trombektomi tedavisi sonrası trombüslerin histolojik incelemeleri yapılabilen 44 hasta dahil edildi.

Olguların yaş, cinsiyet, serebrovasküler hastalık risk faktörleri, antiagregan antikoagülan kullanım durumları, mekanik trombektomi öncesi IV trombolitik alıp almadıkları, tanıklı ve tanıksız inme bilgileri kaydedildi. Hastaların nörolojik bulguları işlem öncesi ve işlem sonrası 24. Saat NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale) ile değerlendirildi. İnme öncesi modifiye Rankin Skorları (mRS) ve taburculuk sırasındaki mRS ları kaydedildi. Hastaların fonksiyonel sonuçlarını değerlendirebilmek için gerekli olan 30. Gün ve 90. gün mRS'larına ulaşılamadı.

3.2 İnmenin Etiyolojik Sınıflandırması

İskemik inmenin etiyolojik sınıflaması TOAST (Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması) kriterlerine göre yapıldı. Olgu grubumuz majör damar oklüzyonu olan hastalardan oluşmaktaydı. Bu nedenle küçük damar hastalığına bağlı inme grubunu temsil eden TOAST 3 sınıflamada yer almadı.

Bu sınıflandırma sistemine göre çalışmada yer alan majör damar oklüzyonu bulunan inmeler etiyolojik olarak: TOAST 1: büyük arter ateroskleroza (BAA), TOAST 2: kardiyoembolizm, TOAST 4: nedeni belirlenebilen diğer sebepler ve TOAST 5: nedeni belirlenemeyen/kriptojenik inmeler olarak kategorize edilmiştir.

3.3 Trombüslerin Histolojik Analizi

Elde edilen trombüsler mekanik trombektomi işleminden hemen sonra %10 tamponlu formalin içinde tespit edildi. Ardından rutin doku takip süreçlerinden geçirildikten sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan elde edilen kesitler hematoksilin-eozin ile boyandıktan sonra standard ışık mikroskopunda incelendi. Trombüs kitlesi içeriğindeki fibrin/trombosit komponenti, eritrosit komponenti, lökosit komponenti varlığı x200 büyütmede semikantitatif olarak değerlendirildi.

Değerlendirme klinik ve girişimsel verilere kör olan uzman bir nöropatolog tarafından yapıldı. Fibrin/trombosit komponenti ve eritrosit komponentinin, bütün kitledeki kapladığı alan yüzde (%), lökosit hücre komponentinin yaygınlığı minimal, hafif, yaygın olarak değerlendirildi. İçerikteki

komponentlerin rölatif yüzdesine göre trombüsler fibrin/trombositten zengin (F/T-zengin), eritrositten zengin (ERT-zengin) veya mikst tip olarak sınıflandırıldı.

3.4 Trombüsün Görüntüleme Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Büyük damar tıkanıklığına bağlı akut iskemik inme tanılı çalışmaya dahil olguların kontrastsız BT ve BT anjiyografi tetkikleri retrospektif olarak PACS sistemindeki görüntülerden pıhtı histolojik sonuçlarından ve hasta klinik verilerinden bağımsız olarak uzman bir nöroradyolog tarafından değerlendirildi. Hastaların başvuru BT'leri üzerinden ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) skorları hesaplandı. Pıhtıların pre-kontrast dansitesi ve post-kontrast dansitesi, trombüs geçirgenliği ve HAS varlığı incelendi.

Kontrastsız BT ve BT anjiyografi tetkiklerinde pıhtı üzerinden 3 farklı alandan ROI kursörü kullanılarak 1mm³ alanlardan ölçümler gerçekleştirildi. Pıhtı alanlarından yapılan ölçümlerde her bir pıhtı için ayrı ayrı Hounsfield değerlerinin ortalaması alındı. Bu 3 ölçümün ortalamaları alınarak pıhtıların pre-kontrast ve post-kontrast dansite değerleri HU (hounsfield ünitesi) birimi ile hesaplandı.

Elde edilen bu değerler kullanılarak pıhtı geçirgenliğinin tespiti amacıyla kontrastsız tetkikler ile kontrastlı tetkikler arasındaki atenuasyon farkları tespit edildi. Kontrastlı ve kontrastsız tetkikler arasındaki pıhtı alanındaki ölçülen HU değerlerindeki farklar trombüs atenuasyon artışı (TAİ) olarak hesaplandı. Trombüsün geçirgenliği doğrudan ölçülemediği için geçirgenliğin bir temsilcisi olarak TAİ kullanıldı. Benson ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada pıhtı geçirgenliği için Youden's indexi kullanılarak cut-off değeri 10 HU olarak belirlenmiş (57). Bu çalışmada da $TAİ \geq 10$ HU olan pıhtılar geçirgen(*permeable*) pıhtı, $TAİ < 10$ HU olan pıhtılar ise geçirimsiz pıhtılar olarak tanımlandı.

BTA incelemesinde etkilenen majör damar oklüzyonları MCA M1, ICA T oklüzyonu, ICA I oklüzyonu, Baziler arter (BA) oklüzyonu ve Vertebral arter (VA) oklüzyonu olarak kategorilere ayrıldı.

3.5 Mekanik Trombektomiye ait veriler

Mekanik trombektomi sırasında kullanılan cihaz tipleri stent retriever (SR), kontakt aspirasyon (CA) veya kombine tedavi (SR/CA) olarak kaydedildi. Uygulanan tedavi yöntemleri embolektomi veya embolektomiyle birlikte stentleme işlemi olarak değerlendirildi.

Mekanik trombektomi işlemine ait zaman parametreleri kaydedildi. Nörolojik semptomların başlangıcından kasık ponksiyonuna kadar geçen süre semptom-kasık süresi, kasık ponksiyonundan rekanalizasyona kadar geçen süre kasık-rekanalizasyon süresi olarak belirtildi. Tanıksız inmeler için semptom-kasık süresi son sağlıklı görüldükleri saat baz alınarak hesaplandı.

Hastalar trombektomi işlemi sırasında ve trombektomi sonrası 6. Saat ve 24. Saatte çekilen kontrol kranial BT'ler ile komplikasyon açısından değerlendirildi. 24. Saate kadar çekilen kranial BT'lerde hemoraji izlenen hastalar işleme bağlı komplikasyon olarak değerlendirildi. Hemorajiler, reperfüzyon hemorajisi ve subaraknoid kanama (SAK) olarak gruplandırıldı. İşleme ait intraoperatif komplikasyonlar olarak distal emboli ve diseksiyon gelişimi kaydedildi.

Çalışmamızda mekanik trombektomi tekniğinin etkinliğini belirlemek amacıyla işlem sonrası anjiyografik olarak mTICI (modified treatment in cerebral ischemia) skorlaması kullanıldı. mTICI skorunun 0, 1 ve 2a olması yetersiz revaskülarizasyon, 2b ve 3 olması başarılı revaskülarizasyon olarak değerlendirildi (Tablo 2).

Tablo 2 - Çalışmada kullanılan rekanalizasyon sınıflaması

Rekanalizasyon Düzeyi	mTICI
0	Perfüzyon yok
1	Minimal perfüzyon, oklüzyon distalinde minimal dolum
2	2a. Reperfüzyon ancak oklüde vasküler alanın yarısından az 2b. Reperfüzyon ancak oklüde ancak yavaş dolum vasküler alanın yarısından fazla 2c. Reperfüzyon ancak oklüde vasküler alanın ¾'den fazla ama total değil
3	Tam reperfüzyon

3.6 İstatistiksel Analiz

Verilen değerlendirilmesi bilimsel metodolojiye hâkim, nöropatoloji, nöroradyoloji ve nörobilim alanında uzman ve araştırma projeleri bakımından deneyimli ekip üyeleri tarafından gerçekleştirildi. Toplanan tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) programı (version 21.0; SPSS Chicago, IL, USA) ile gerçekleştirildi. Çalışmamızda tanımlayıcı bulgular frekans, yüzde, minimum, maksimum değerler olarak sunuldu. Merkezi dağılım ölçütleri olarak ortalama, standart sapma değerleri verildi. Normal dağılıma uyan veriler One Way ANOVA testi ile, normal dağılıma uymayan veriler non-parametrik test olan Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin analizi için Ki-Kare analiz yöntemi kullanıldı. Sonuçlar $p < 0,05$ olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

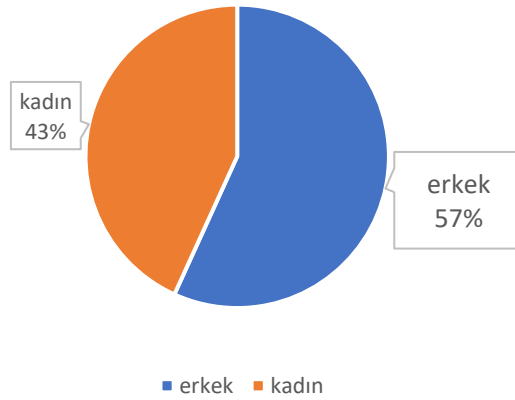
Büyük damar oklüzyonuna bağlı akut iskemik inme geçiren 44 hastadan mekanik trombektomi yöntemi ile elde edilen trombüslerin histolojik özelliklerinin, görüntüleme özellikleri ve etiyoloji ile ilişkisini araştırmak amacıyla veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

4.1 SOSYO- DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER

Hastaların yaş dağılımı 24-85 yaş arasında değişmekte iken ortalama yaşları $65,2 \pm 13,3$ olarak saptandı (Tablo 3). Hastaların 25'i (%56,8) erkek, 19'u (%43,2) kadındı (Şekil 2).

Tablo 3 - Hastaların yaş dağılımı

N	Minimum yaş	Maksimum yaş	Ortalama yaş	Standart Sapma $\pm$
44	24	84	65,25	13,32



Şekil 2. Hastaların cinsiyet dağılımı

Olgular kronik hastalıklar ve serebrovasküler hastalık risk faktörleri açısından incelendi. Hastaların 12'sinde (%27) bilinen ek bir kronik hastalık öyküsü yoktu. Kalan 32 hastaya ait kronik hastalık öyküleri ve serebrovasküler risk faktörleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Hastaların başvuru öncesi antiagregan ve antikoagülan kullanım öyküleri de Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 4 - Serebrovasküler risk faktörleri ve kronik hastalıkların dağılımı

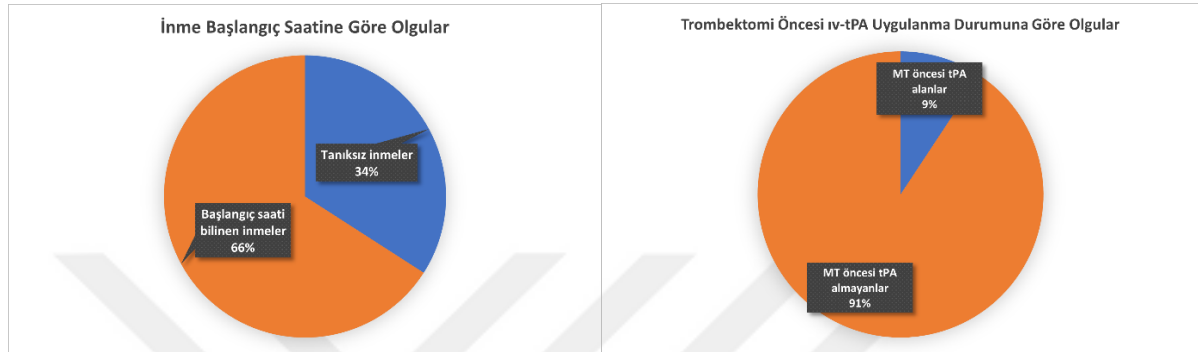
Risk Faktörleri ve Kronik hastalıklar	n	%
Hipertansiyon	25	56,8
Diyabetes Mellitus	11	25,0
Hiperlipidemi	2	4,5
Kalp Yetmezliği	3	6,8
Atrial Fibrilasyon	9	20,5
Kalp kapak patolojisi	7	15,9
Koroner arter hastalığı	9	20,5
GİA öyküsü	2	4,5
İnme öyküsü	8	18,2
Konjenital kalp defekti (ASD/VSD/PFO)	3	6,8
Diğer belirtilen	2	4,6
Akut romatizmal ateş	1	2,3
Miyokardiyal enfarktüs	1	2,3
Hastalık öyküsü bulunmayan	12	27,3

Tablo 5 - Hastaların inme öncesi antiagregan ve antikoagülan kullanım durumları

	Antiagregan Kullanımı		Antikoagülan Kullanımı	
	n	%	n	%
Kullanmayan	35	79,5	33	75,0
Düzenli kullanan	3	6,8	5	11,4
Düzensiz kullanan	6	13,6	6	13,6
Total	44	100,0	44	100,0

Hastaların 15'i (%34,5) uyanma inmesi veya başlangıcı bilinmeyen tanıksız inme idi. Kalan 29 (%65,9) hastanın ise semptom başlangıç saati biliniyordu (Şekil 3).

Mekanik trombektomi işlemi öncesinde IV tPA alan 4 (%9,1) hasta vardı. 39 (%88,6) hastaya IV tPA uygulanmamıştı. 1 (%2,3) hastaya ise IV tPA başlanmış ancak gastrointestinal sisteme ait kanama komplikasyonu nedeni ile tamamlanamamıştı (Şekil 3).



Şekil 3. İnme başlangıç saatine göre ve IV tPA uygulanma durumuna göre olgular

Hastaların klinik durumları işlem öncesinde ve işlem sonrası 24. Saat NIHSS skoru ile değerlendirildi. Ayrıca hastaların inme öncesi ve taburculuk sırasındaki mRS skorlarına bakıldı. mRS'ları takip notlarına ulaşamadığı için hastaların taburculukları sırasındaki durumlarına göre skorlandı. 1 hastanın işlem sonrası klinik verilerine işlemden hemen sonra başka bir hastaneye sevk olması nedeni ile ulaşamadı.

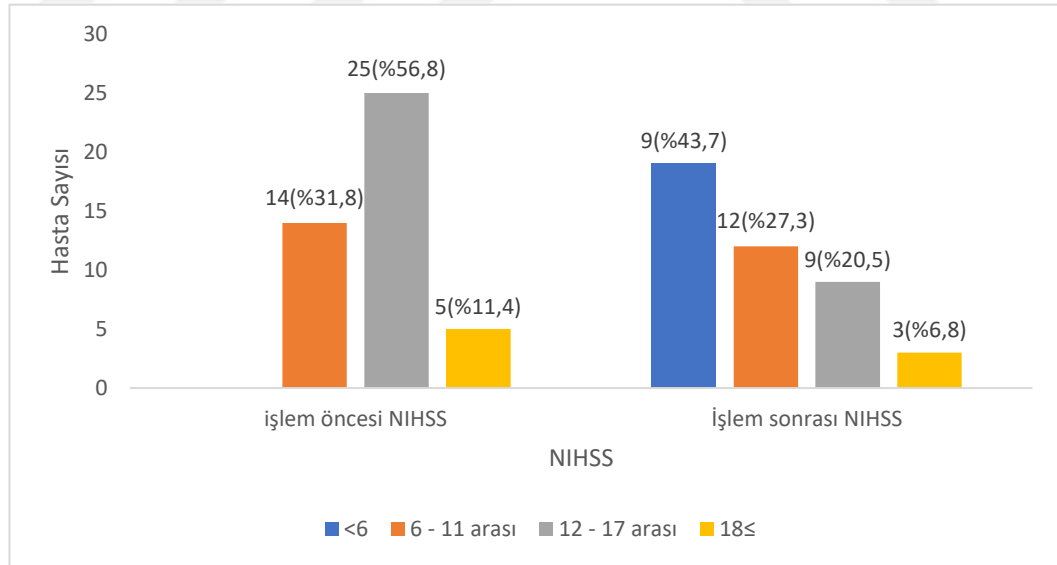
44 hastanın işlem öncesi NIHSS skor ortalaması $12,8 \pm 3,87$, minimum 6, maksimum 20 idi. İşlem sonrası 43 hastanın verileri değerlendirildiğinde NIHSS skor ortalaması $7,8 \pm 5,80$, minimum 0, maksimum 20 idi (Tablo 6).

İşlem sonrası ve öncesi NIHSS skor değişimine bakıldığında ortalama $4,63 \pm 4,42$ puanlık bir gerileme olduğu görüldü. Minimum gerileme 0, maksimum gerileme 14 puandı. Hastaların hiçbirinde işlem sonrası NIHSS skorunda artış izlenmedi. 11 (%25,6) hastanın skoru değişmezken 32 (%74,4) hastada düşüş saptandı. İşlem öncesi ve sonrası NIHSS skorları Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. İşlem sonrası NIHSS skorları işlem öncesi NIHSS skorlarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6 - MT işlemi öncesi ve sonrası NIHSS skorlarına ait bilgiler

	n	minimum	maksimum	ortalama	Standart sapma $\pm$	p
İşlem öncesi NIHSS	44	6	20	12,86	3,874	0.00
İşlem sonrası NIHSS	43	0	20	7,86	5,805	
NIHSS değişimi	43	0	14	4,63	4,424	

Hastaların NIHSS skorları <6 , 6-11, 12-17 ve $18 \leq$ olanlar olarak sırasıyla inme şiddetine göre dağılımı Şekil 4'te görülmektedir.

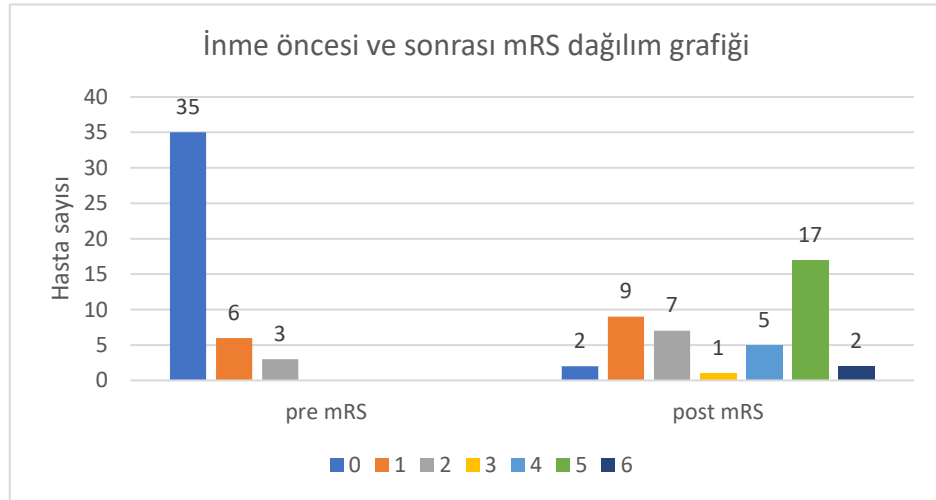


Şekil 4. Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası NIHSS skorlarına göre dağılımı

İşlem öncesinde 35 hastanın mRS' u 0'dı. 6 hastanın mRS'u 1 ve 3 hastanın mRS'u 2 idi. İşlem öncesinde mRS minimum 0, maksimum 2, ortalama $0,27 \pm 0,58$ idi. İşlem sonrası mRS minimum 0, maksimum 6, ortalama $3,33 \pm 1,87$ idi. İşlem öncesi ve işlem sonrası mRS skorları wilcoxon testi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. 5 hastanın mRS'unda değişiklik izlenmez iken, 38 hastanın işlem sonrası mRS skorunda anlamlı düzeyde artış izlendi. ($p < 0,05$) İşlem sonrası mRS 0-2 arasında olan 18 hasta vardı. Kalan 22 hastanın post mRS'u 2'nin üzerinde idi (Tablo 7) Hastaların mRS'larına göre dağılımı ayrıca Şekil 5'te gösterilmiştir.

Tablo 7 - İnme öncesi ve taburculuk sırasında mRS skoruna ait bilgiler

	n	minimum	maksimum	ortalama	Standart sapma $\pm$	p
İnme öncesi mRS	44	0	2	,27	,585	0.000
İnme sonrası mRS	43	0	6	3,33	1,874	



Şekil 5. İnme öncesi ve taburculuk sırasında mRS dağılım grafiği

4.2 İNME ETYOLOJİSİNE YÖNELİK TETKİKLERİN SONUÇLARI

Hastalar inme etiyolojisine yönelik kardiyembolik olaylar açısından EKG, EKO ve 24 saatlik Holter EKG kaydı ile değerlendirildi. Ancak tüm hastaların EKO ve Holter EKG sonucuna ulaşamadı. Tüm hastalar vasküler etiyolojiye yönelik beyin ve boyun BTA sonuçları ile değerlendirildi. Genç inme hastaları için kardiyovasküler genetik panel yapılan hastalarda anlamlı bir sonuca ulaşamadı.

Acil başvurusunda veya yatışı sırasında takipte çekilen EKG’lerde hastaların 24’ünde (%54,5) AF saptandı. Kalan 20 (%45,5) hastada EKG de aritmi saptanmadı. Hastaların 24’ünün (%54,5) Holter EKG kaydı mevcuttu. Bu 24 hastanın 9 unda Holter kaydında AF/PAF saptandı (Tablo 8).

Topluca bakılacak olduğunda hastaların 9 unda bilinen AF vardı. Bilinen AF si olmayan 35 hastanın EKG veya Holter EKG kaydı ile 19 unda yeni tanı AF saptandı. Sonuç olarak 44 hastanın 28’inde (%63,6) bilinen ya da yeni tanı AF mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8 - Öyküde AF varlığına göre tetkikler sonucu AF tanısı alan hastaların karşılaştırılması

		EKG/HOLTER		Toplam
		AF saptanmayan veya tetkik edilmemiş	AF saptanan	
Bilinen AF	Yok	16	19	35
	Var	1	8	9
Toplam		17	27	44

Hastaların 34’ü (%77,3) EKO ile tetkik edildi. Bu hastaların 26’sında (%76,5) yapılan EKO da anlamlı bir bulgu saptanmadı. 4 (%11,8) hastada ciddi kapak patolojisi ve/veya atrial dilatasyon, 1 hastada protez kapakta vejetasyon, 2 hastada ileri dönem kalp yetmezliği, 1 hastada da ASD/PFO konjenital kalp defekti vardı. Hastaların hiçbirinde EKO ile intrakardiyak trombus teşhis edilemedi (Tablo 9).

Tablo 9 - Hastaların Transtorasik EKO sonuçları

Transtorasik EKO		n	%	EKO su yapılan hastalar %
	Tetkik edilemeyen	10	22,7	
	Anlamlı bulgu olmayan	26	59,1	76,5
	Ciddi kapak patolojisi	4	9,1	11,8
	Protez kapakta vejetasyon	1	2,3	2,9
	İleri kalp yetmezliği	2	4,5	5,9
	ASD/PFO	1	2,3	2,9
	Total	44	100,0	100,0

Tüm hastalar başvuru anında Beyin BTA ile tetkik edildi. Hastaların 10'unda (%22,7) semptomatik ICA darlığı saptandı. BTA kesitlerine giren kardiyak görüntülerin değerlendirilmesinde 5 (%11,4) hastada sol atrial trombüs kuşkulu görünüm izlendi.

İskemik inmenin etiyolojik sınıflaması TOAST sınıflamasına göre yapıldı. Hasta grubumuz majör damar oklüzyonu olan hastalardan oluşmaktaydı. Bu nedenle küçük damar hastalığına bağlı inme grubunu temsil eden TOAST 3 sınıflamada yer almadı. Hastalar etiyolojik olarak incelendiğinde 10 (%22,7) hastada büyük arter ateroskleroza, 27 (%61,4) hastada kardiyoemboli, 2 (%4,5) hastada diseksiyon saptandı. 5 (%11,4) hastada altta yatan sebep bulunamadı.

Tablo 10 - Hastaların etiyolojik sınıflaması

Etiyolojik sınıflama	n	%
TOAST 1 büyük arter ateroskleroza	10	22,7
TOAST 2 kardiyoemboli	27	61,4
TOAST 4 diğer belirlenebilen	2	4,5
TOAST 5 belirlenemeyen	5	11,4
Total	44	100,0

4.3 TROMBÜS GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNE AİT VERİLER

Hastalar vasküler oklüzyonun lokalizasyonuna göre incelendiğinde 25 (%56,8) hastada izole MCA M1 oklüzyonu olduğu, 5 (%11,4) hastada İCA T oklüzyonu, 6 (%13,6) hastada tandem oklüzyon (ICA servikal + MCA M1), 3 (%6,8) hastada İCA servikal, 4 (%9,1) hastada BA, 1 hastada da VA+BA oklüzyonu saptandı. Ön ve arka sistem olarak gruplandırıldığında çalışmaya alınan hastaların 39'u (%88,6) ön sisteme ait, 5'i (%11,4) ise arka sisteme ait oklüzyona sahipti (Tablo 11).

Tablo 11 - Vasküler oklüzyonun lokalizasyonuna göre hastaların dağılımı

Oklüzyonun Lokalizasyonu		n	%
	MCA M1	25	56,8
	İCA T oklüzyon	5	11,4
	Tandem oklüzyon	6	13,6
	İCA servikal (I oklüzyonu)	3	6,8
	Baziler arter	4	9,1
	Vertebral + baziler arter	1	2,3
	Total	44	100,0

Başvuru sırasında çekilen kontrastsız BT görüntüleri üzerinden tüm hastaların ASPECT skorları hesaplandı. Kalan 36 (%81,8) hastanın ASPECT skoru 10'du. ASPECT skoru ≤ 6 olan hasta ise yoktu. ASPECT skorlarına göre hastaların dağılımı Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12 - Hastaların ASPECT skorlaması

ASPECT skoru		n	%
	7	1	2,3
	8	4	9,1
	9	3	6,8
	10	36	81,8
	Total	44	100,0

Tüm hastaların 22'sinde (%50) HAS bulgusu mevcuttu. 21 hastada (%47,7) ise HAS bulgusu izlenmedi. 1 hastanın görüntüleme özellikleri kalsifiye pıhtı olarak değerlendirildi (Tablo 13).

Tablo 13 - Hiperdens arter işareti varlığına göre hastaların dağılımı

Hiperdens arter işareti		n	%
	Yok	22	50,0
	Var	21	47,7
	Kalsifiye pıhtı	1	2,3
	Total	44	100,0

Trombüsün kontrastsız BT üzerinden ölçülen dansitesi pre-HU olarak ifade edildi. Kalsifiye pıhtıya ait ölçümler uç değere sahip olduğu için ayrıca analiz edildi. Diğer trombüslere ait Pre-HU değeri min. 28,6 HU, maks. 71,3 HU, ort. $49,2 \pm 10,2$ HU olarak saptandı. BTA görüntüleri üzerinden ölçülen trombüs dansitesi post-HU olarak ifade edildi. Post-HU min. 45,3 HU, maks. 113 HU ort. $71 \pm 14,2$ olarak saptandı. Kontrast sonrası ölçülen trombüs dansitesinde kontrast öncesi ölçülen trombüs dansitesine göre anlamlı düzeyde artış izlendi (Tablo 14) ($p < 0,05$).

Kalsifiye pıhtının pre kontrast dansitesi 247,6 HU, post kontrast dansitesi 328,3 olarak ölçüldü.

Tablo 14 - Trombüsün kontrast öncesi ve sonrası ölçülen dansite değerleri

	n	minimum	maksimum	ortalama	Standart sapma $\pm$	p
Pre HU	43	28,6	71,3	49,2	10,2	0.000
Post HU	43	45,3	113,0	71,0	14,2	
Post-Pre HU (TAİ)	43	-,7	44,0	21,7	11,6	

Post-HU değerinden pre-HU değeri çıkartılarak trombüslerin kontrast madde sonrasındaki atenüasyon indeksleri (TAİ) ölçüldü. TAİ değeri min. -0,7 HU, maks. 44 HU ort. $21,7 \pm 11,6$ HU olarak saptandı. Kalsifiye pıhtının TAİ değeri 80,7 HU olarak ölçüldü.

TAİ değeri ≥ 10 üzerinde olan pıhtılar geçirgen, $10 <$ olanlar ise geçirimsiz pıhtı olarak tanımlandı. Buna göre hastaların 7'sinde (%15,9) geçirimsiz pıhtı, 37'sinde (%84,1) ise geçirgen pıhtı saptandı (Tablo 15).

Tablo 15 - TAİ skorlarına göre kontrast geçirgenliği açısından pıhtıların sınıflandırılması

Geçirgenlik Tipi	n	%
Geçirimsiz pıhtı (TAİ < 10 HU)	7	15,9
Geçirgen pıhtı (TAİ ≥ 10 HU)	37	84,1
Total	44	100,0

4.4 MEKANİK TROMBEKTOMİ İŞLEMİNE AİT VERİLERİN SONUÇLARI

Hastaların 29'u (%65,9) stent retriever ile, 11'i (%25) direkt aspirasyon cihazı ile, 4'ü (%9,1) de kombine (stent retriever + direkt aspirasyon) cihaz kullanımı ile tedavi edildi. Hastaların 23'ünde (%52,3) işlem sırasında balon kılavuz kateter kullanıldığı, 21' inde (%47,7) ise kullanılmadığı görüldü.

Tablo 16 - Mekanik trombektomide kullanılan cihaz tipleri

Mekanik Trombektomi Cihazı	n	%
Stent Retriever (SR)	29	65,9
Direkt Aspirasyon Cihazı (CA)	11	25,0
Kombine (SR+CA)	4	9,1
Toplam	44	100,0

Hastaların büyük bir çoğunluğunda mekanik trombektomi işleminde sadece embolektomi işlemi uygulandı. 33 (%75) hastaya sadece embolektomi uygulanırken kalan 11 (%25) hastada ek olarak stentleme veya balon anjiyoplasti ihtiyacı oldu. Embolektominin yanında 8 (%18,2) hastaya İCA stentleme, 1 hastaya ICA balo anjiyoplasti (PTA), 1 hastaya rescue stentleme, 1 hastaya da VA stentleme yapıldı.

Tablo 17 - Mekanik Trombektomi ile uygulanan tedavi şekline göre hastaların dağılımı

MT ile uygulanan tedavi yöntemi	n	%
embolektomi	33	75,0
embolektomi + İCA stentleme	8	18,2
embolektomi + İCA PTA	1	2,3
embolektomi + rescue stentleme	1	2,3
embolektomi + VA stentleme	1	2,3
Total	44	100,0

MT işleminin rekanalizasyon sonuçları radyolojik olarak mTICI skorlaması ile yapıldı. 40 hastanın (%90,9) mTICI skoru 3'tü. 1 hastanın 2c, 2 hastanın 2b ve 1 hastanın da mTICI skoru 1 olarak saptandı. mTICI 2b ve üzerinde olan başarılı rekanalizasyona sahip hasta sayısı 43'tü. Sadece kalsifiye pıhtıya sahip olan 1 hastanın rekanalizasyon düzeyi mTICI 1 olarak başarısız kabul edildi (Tablo 18)

Tablo 18 - MT işlemine ait rekanalizasyon sonuçları

Rekanalizasyon sonuçları	n	%
mTICI skoru	0	1
	2b	2
	2c	1
	3	40
	Toplam	44
		100,0



Trombektomi işlemi sırasında uygulanan manevra sayılarına ayrıntılı olarak bakıldığında 18 olguda tek manevra ile ilk geçiş rekanalizasyonunun sağlandığı, 17 olguda 2 manevra uygulandığı, 5 olguda 3 manevra uygulandığı ve kalan 4 olguda 5-8 arasında manevra ihtiyacı olduğu görüldü (Tablo 19).

Tablo 19 - Mekanik trombektomi işlemi sırasında uygulanan manevra sayılarının dağılımı

Manevra sayısı	n	%
1	18	40,9
2	17	38,6
3	5	11,4
4	1	2,3
5	1	2,3
7	1	2,3
8	1	2,3
Toplam	44	100,0

Hastaların 34'ünde (%77,3) mekanik trombektomi işlemine bağlı herhangi bir komplikasyon izlenmezken, 7'sinde (%15,9) sulkal SAK, 2'sinde (%4,5) reperfüzyon hemorajisi, 1 hastada yeni arter alanına emboli olduğu görüldü.

Tablo 20 - MT ilişkili görülen komplikasyonlar

MT ilişkili Komplikasyon	n	%
Komplikasyon izlenmeyen	34	77,3
Sulkal SAK	7	15,9
Reperfüzyon hemorajisi	2	4,5
Yeni arter alanına emboli	1	2,3
Total	44	100,0

Mekanik trombektomiye ait zaman parametreleri semptom-kasık süresi ve kasık-rekanalizasyon süresi olarak ifade edildi. Olguların 15'inin uyanma inmesi/tanıksız inme nedeniyle semptom başlangıç saati bilinmiyordu. Bu olguların semptom-kasık süreleri son sağlıklı görüldükleri saat baz alınarak hesaplandı. Kalsifik pıhtıya ait veriler uç değerlere sahip olması nedeniyle ayrıca belirtildi.

Tanıklı ve tanıksız inmeler için ayrı ayrı semptom-kasık süreleri hesaplandı. Buna göre 29 tanıklı inme olgusunun semptom-kasık süreleri en kısa 40 dk, en uzun 425 dk ve ort. 170 ± 97 dk olarak saptandı. Tanıksız 15 inme olgusuna ait semptom-kasık süreleri ise en kısa 126 dk, en uzun 810 dk, ort. 429 ± 204 dk olarak hesaplandı (Tablo 21)

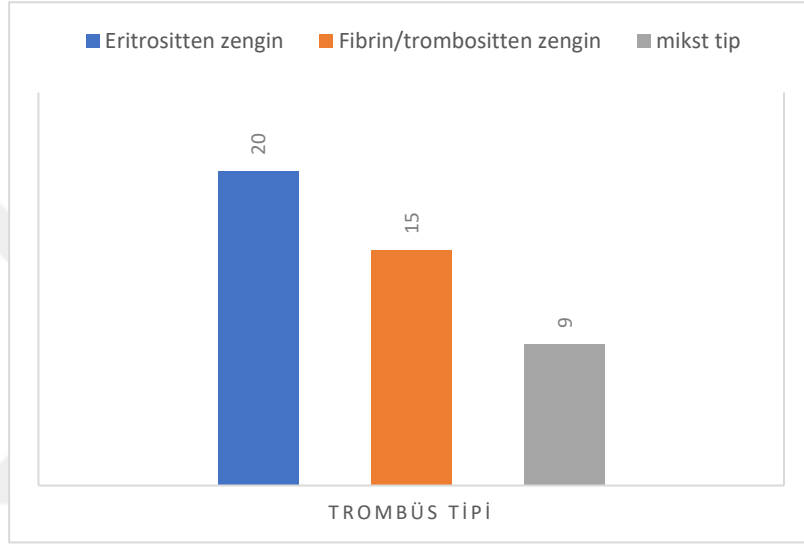
Kalsifik pıhtı dışındaki tüm olgulara ait kasık-rekanalizasyon süreleri değerlendirildiğinde en kısa 2 dk, en uzun 120 dk, ort. 27 ± 23 dk olduğu görüldü. Kalsifik pıhtının kasık-rekanalizasyon süresi 101 dk idi.

Tablo 21 - Mekanik trombektomiye ait zaman parametreleri

	Olgu Grubu	n	Ortalama (dk)	Minimum (dk)	Maksimum (dk)	Standart Sapma $\pm$
Semptom-Kasık Süresi	Tanıklı inme	29	170	40	425	97
	Tanıksız inme	15	429	126	810	204
Kasık-Rekanalizasyon süresi	Tüm hastalar (kalsifik pıhtı hariç)	43	27	2	120	23

4.5 TROMBÜS HİSTOLOJİK İNCELEMELERİNE AİT VERİLERİN SONUÇLARI

Trombüsler işlemiden sonra uygun şekilde preparatlandı. Klinik verilere kör bir uzman patoloğ tarafından eritrosit, fibrin/trombosit, lökosit bileşenleri semikantitatif olarak hematoksilen-eozin boyası altında analiz edildi. Alınan trombüsler baskın olan hücre içeriğine göre konvansiyonel olarak eritrositten zengin, fibrin/trombositten zengin ve mikst tip olarak üç gruba ayrıldı. 44 hastadan elde edilen veriler değerlendirildi. 15 trombüs (%34,1) F/T-zengin, 20 trombüs (%45,5) ERT-zengin ve 9 trombüs (%20,5) mikst tipte idi (Şekil 6).



Şekil 6. Trombüslerin histolojik tiplerine göre dağılımı

4.6 VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Olguların klinik bilgileri, mekanik trombektomiye ait veriler, trombüs tipi, inme etiyojisi ve trombüsün görüntüleme özellikleri arasındaki ilişkiler istatistiksel analiz yöntemleri ile incelendi.

4.6.1 TROMBÜS HİSTOLOJİSİ İLE GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ

Trombüslerin histolojik özellikleri ile görüntülemelerden elde edilen trombüse ait dansite ölçümleri, HAS bulgusu ve kontrast geçirgenliği ölçümleri arasındaki ilişki istatistiksel analizler ile incelenmiştir. Normal dağılımı bozan 1 olguya ait kalsifiye pıhtının verileri analiz dışı bırakıldı.

4.6.1.1 HİPERDENS ARTER BULGUSU İLE HİSTOLOJİK VERİLERİN ANALİZİ

Hiperdens arter bulgusu olan trombüslerin 16'sı ERT-zengin, 2 si F/T zengin ve 3'ü mikst tipte idi. Hiperdens arter bulgusu olmayan trombüslerin ise 12'si F/T zengin, 4'ü ERT-zengin ve 6'sı mikst tipte idi (Tablo 22).

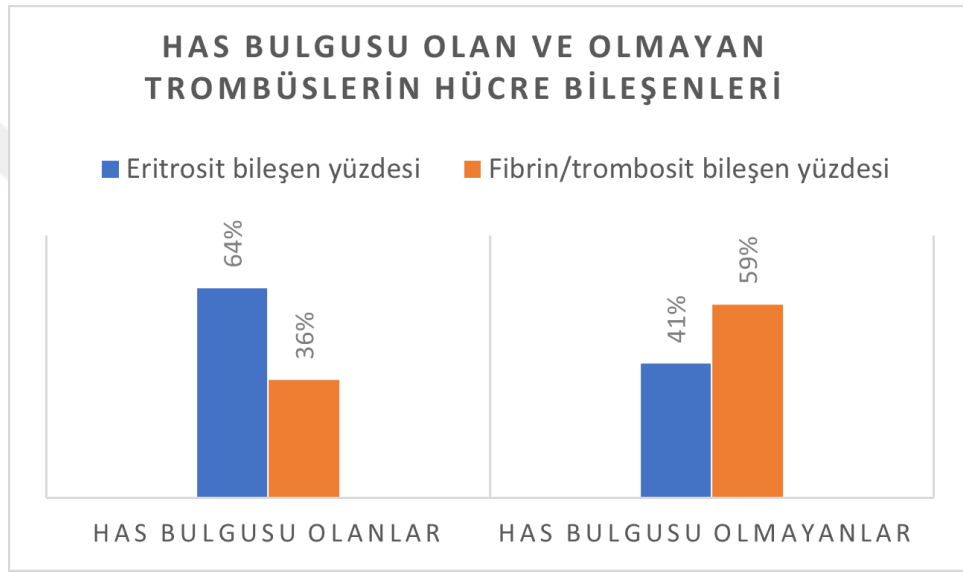
Hiperdens arter işaretinin, trombüs histopatolojik tipi ile ilişkisi ki-kare testiyle analiz edildi. Analizin sonuçlarına göre HAS varlığı ile eritrositten zengin pıhtı tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulundu (Tablo 22) ($p < 0,05$).

Tablo 22 - HAS bulgusu ile trombüs tipi arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Trombüs Histopatolojik Tipi				
	F/T zengin	ERT zengin	Mikst tip	Toplam	p
HAS (-)	12	4	6	22	0.000*
HAS (+)	2	16	3	21	
Toplam	14	20	9	43	

*fisher's exact test

HAS bulgusu olan ve olmayan trombüsler eritrosit ve fibrin/trombosit bileşen oranları açısından incelendi. HAS bulgusu olan trombüslerin eritrosit bileşen oranlarının ortalaması 64 ± 21 , fibrin/trombosit bileşen oranlarının ortalaması 36 ± 21 , HAS bulgusu olmayan trombüslerin eritrosit bileşen oranları ortalaması 41 ± 18 , fibrin/trombosit bileşen oranları ortalaması 59 ± 18 olarak saptandı. Sonuçlar bağımsız gruplar T-test ile analiz edildi. HAS bulgusu olan trombüslerin anlamlı düzeyde daha yüksek eritrosit bileşenlerine ve daha düşük fibrin/trombosit bileşenlerine sahip olduğu saptandı. ($p=0.00$)



Şekil 7. HAS bulgusu ile trombüs hücre bileşenleri arasındaki ilişkinin analizi

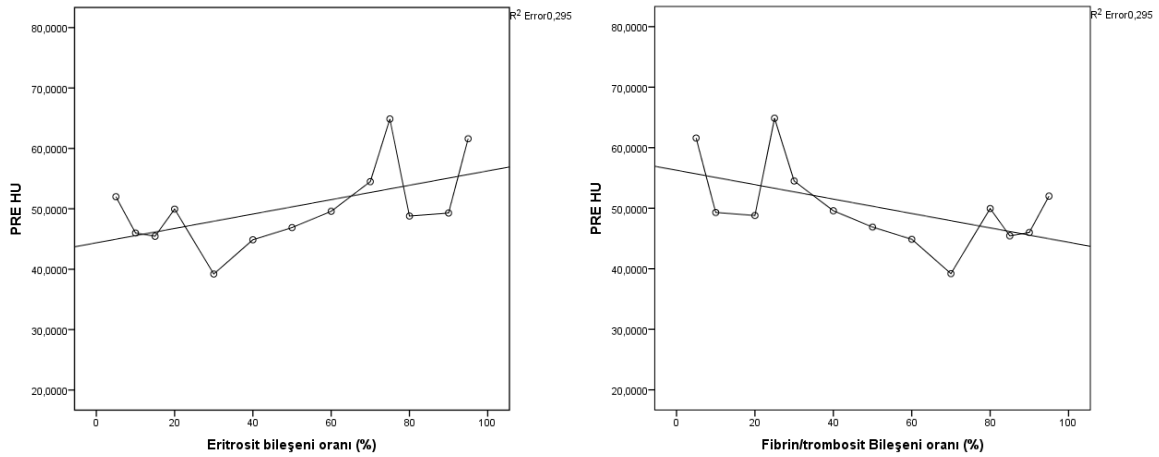
4.6.1.2 TROMBÜS DANSİTESİ İLE HİSTOLOJİK VERİLERİN ANALİZİ

Trombüs tipleri ortalama dansite değerleri (pre-HU) açısından incelendi. F/T-zengin trombüslerin ortalama dansitesi 44,65 HU, ERT-zengin trombüslerin ortalama dansitesi 53,53 HU ve mikst tip trombüslerin ortalama dansitesi 46,88 olarak bulundu. Trombüs tiplerinin ortalama dansite değerleri One Way ANOVA testi ile analiz edildiğinde ERT-zengin trombüslerin, F/T-zengin trombüslere göre anlamlı düzeyde daha yüksek dansiteye sahip olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 23).

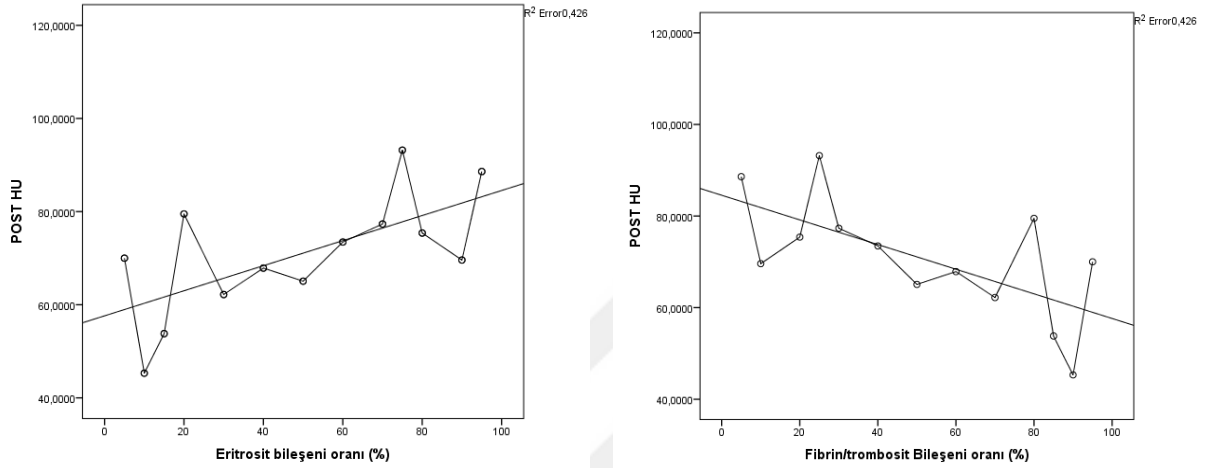
Tablo 23 - Trombüs tiplerinin dansite değerlerinin karşılaştırılması

		PRE-HU				ANOVA test
Trombüs tipi	N	Ortalama	Standart sapma $\pm$	Minimum	Maximum	p
F/T zengin	14	44,65	6,98	29,60	59,30	0.03
ERT zengin	20	53,53	10,83	28,60	71,30	
Mikst	9	46,88	10,24	38,60	71,00	
Toplam	43	49,25	10,25	28,60	71,30	

Trombüse ait pre-kontrast dansite ölçümleri ile trombüsün eritrosit yüzdeleri ve fibrin/trombosit yüzdeleri arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Analiz sonucuna göre trombüsün pre-kontrast dansite değeri ile trombüsün eritrosit yüzdesi arasında zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon ($p=0,02$, $r=0,35$), trombüsün fibrin/trombosit yüzdesi ile zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon ($p=0,02$, $r= -0,35$) saptandı (Şekil 8).

**Şekil 8.** Trombüs dansitesi ile trombüs hücre bileşenleri arasındaki ilişkinin korelasyonu

Yine trombüse ait post-kontrast dansite ölçümleri ile trombüsün eritrosit yüzdeleri ve fibrin/trombosit yüzdeleri arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Analiz sonucuna göre trombüsün post-kontrast dansite değeri ile trombüsün eritrosit yüzdesi arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon ($p=0,02$, $r=0,46$), trombüsün fibrin/trombosit yüzdesi ile orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon ($p=0,002$, $r=-0,46$) saptandı (Şekil 9).



Şekil 9. Trombüs kontrast sonrası dansitesi ile trombüs hücre bileşenleri arasında ilişkinin korelasyonu

4.6.1.3 TROMBÜS GEÇİRGENLİĞİ İLE HİSTOLOJİK VERİLERİN ANALİZİ

Trombüsün post-kontrast dansite değerinden pre-kontrast dansite değerinin çıkartılması ile hesaplanan ve geçirgenliğinin bir temsili olarak kabul edilen TAI (trombüs dansite değişimi) değeri ile trombüslerin histolojik bileşenleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi.

ERT-zengin trombüslerin ortalama TAI değeri 24,8 HU, F/T-zengin trombüslerin ortalama TAI değeri 19,7 HU, mikst tip trombüslerin ortalama TAI değeri 18,7 HU olarak saptandı. Trombüs tipi ile TAI değerleri arasındaki ilişki One Way ANOVA analiz yöntemi ile incelendi. Eritrositten zengin trombüslerin ort. TAI değeri, F/T ten zengin trombüslerin ort. TAI değerinden daha yüksekti. Ancak analiz sonucu Trombüs tipi ile TAI değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 24).

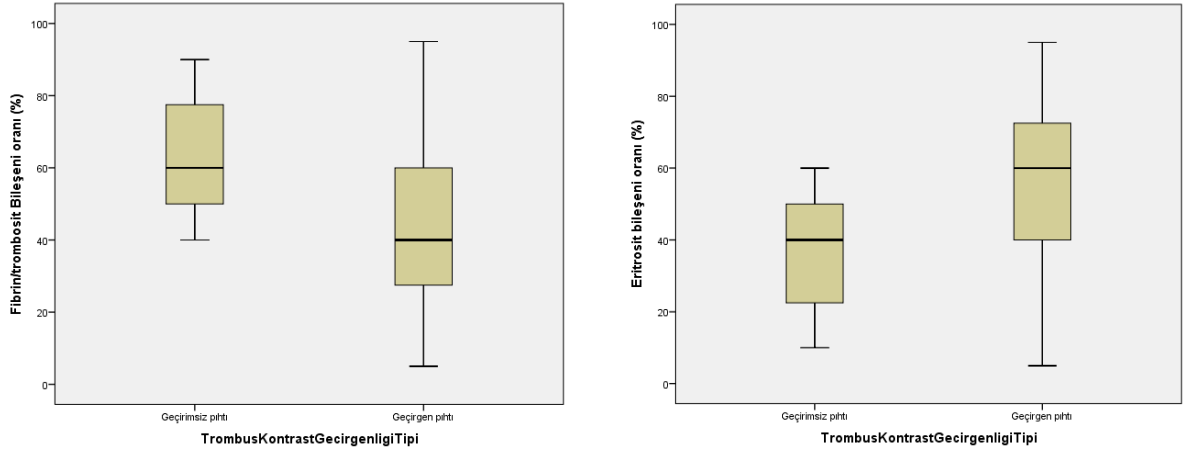
Tablo 24 - Trombüs tiplerinin TAI değerlerinin karşılaştırılması

		TAI değeri (HU)				ANOVA test
Trombüs tipi	N	Ortalama	Standart sapma $\pm$	Minimum	Maximum	p
F/T zengin	14	19,79	13,47	-,70	39,40	0,275
ERT zengin	20	24,81	10,80	1,00	44,00	
Mikst	9	18,17	9,75	-,40	30,30	
Toplam	43	21,78	11,64	-,70	44,00	

TAİ değeri ile trombüslerin eritrosit yüzdeleri ve fibrin trombosit yüzdeleri arasındaki ilişki Pearson Korelasyon testi ile analiz edildi. TAI değerleri ile trombüsün eritrosit yüzdesi ve fibrin/trombosit yüzdeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,09$)

TAİ değeri ≥ 10 olan pıhtılar geçirgen, <10 olanlar ise geçirimsiz pıhtı olarak tanımlandı. Geçirgen ve geçirimsiz pıhtıların, eritrosit bileşim yüzdeleri ve fibrin/trombosit bileşim yüzdeleri arasındaki ilişki bağımsız gruplar T- testi ile sırasıyla analiz edildi. Geçirgen pıhtıların eritrosit bileşim yüzdeleri ort. 55,5, Fibrin/trombosit yüzdeleri ort. 44,5 idi. Geçirimsiz pıhtıların eritrosit bileşim yüzdeleri ort. 36,4, fibrin/trombosit yüzdeleri ort. 63,5 idi (Şekil 10).

Analizin sonuçlarına göre geçirgen pıhtıların geçirimsiz pıhtılara göre eritrosit bileşim oranlarının anlamlı düzeyde daha yüksek, fibrin/trombosit bileşim oranlarının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ($p=0,038$) (Şekil 10).



Şekil 10. Geçirgen ve geçirimsiz pıhtıların eritrosit ve fibrin/trombosit bileşenlerinin karşılaştırılması

4.6.2 TROMBÜS HİSTOLOJİSİ İLE ETYOLOJİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ

Trombüslerin histolojik bileşenleri (eritrosit yüzdeleri, fibrin/trombosit yüzdeleri ve lökosit içerikleri), trombüs alt tipleri ve etiyolojik gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi.

Etiyolojik gruplar trombüs hücre bileşenleri açısından analiz edildi. Kardiyak kökenli inmelerin fibrin/trombosit bileşen oranları ortalama %50, eritrosit bileşen oranları ortalama %50 olarak saptandı. BAA kaynaklı inmelerde ise fibrin/trombosit bileşen oranları %60 iken eritrosit bileşen oranları %40 olduğu görüldü. Ancak sonuçlar ANOVA testi ile analiz edildiğinde etiyolojik gruplar arasında fibrin/trombosit bileşen oranı ve eritrosit bileşen oranları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. BAA kaynaklı trombüslerin fibrin/trombosit içeriklerinin eritrosit içeriklerine göre daha yüksek düzeyde olduğu dikkat çekmekteydi (Tablo 25).

Tablo 25 - Etiyolojik grupların trombüs hücre bileşenlerine göre analizi

	ETYOLOJİK GRUP	N	Ortalama	Standart sapma ±	p
Fibrin/trombosit Bileşen oranı (%)	Büyük arter ateroskleroza	10	40,50	21,14	0,358
	Kardiyoemboli	27	50,19	21,41	
	Diseksiyon	2	32,50	38,89	
	Belirlenemeyen	5	58,00	25,88	
	Toplam	44	48,07	22,52	
Eritrosit bileşen oranı (%)	Büyük arter ateroskleroza	10	59,50	21,14	
	Kardiyoemboli	27	49,81	21,41	
	Diseksiyon	2	67,50	38,89	
	Belirlenemeyen	5	42,00	25,88	
	Toplam	44	51,93	22,52	

Trombüs tipi etiyolojik gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında kardiyoembolik kökenli 27 olgunun 12'sinde ERT-zengin, 9' unda F/T-zengin, 6'sında mikst tipte trombüs mevcuttu. BAA kökenli 10 olgunun 6'sında ERT-zengin, 2'sinde F/T-zengin, 2'sinde mikst tipte trombüs mevcuttu. Diseksiyon kaynaklı 2 olgunun 1'inde ERT-zengin, 1'inde F/T zengin tipte trombüs izlenirken, inme etiyolojisi belirlenemeyen 5 olgunun 3'ünde F/T zengin, 1'inde ERT-zengin, 1'inde de mikst tipte trombüs olduğu görüldü. Kardiyoembolik etiyolojiye ait olduğu varsayılan 27 olgunun verileri ile BAA kaynaklı olduğu varsayılan 10 olgunun verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,88) (Tablo 26).

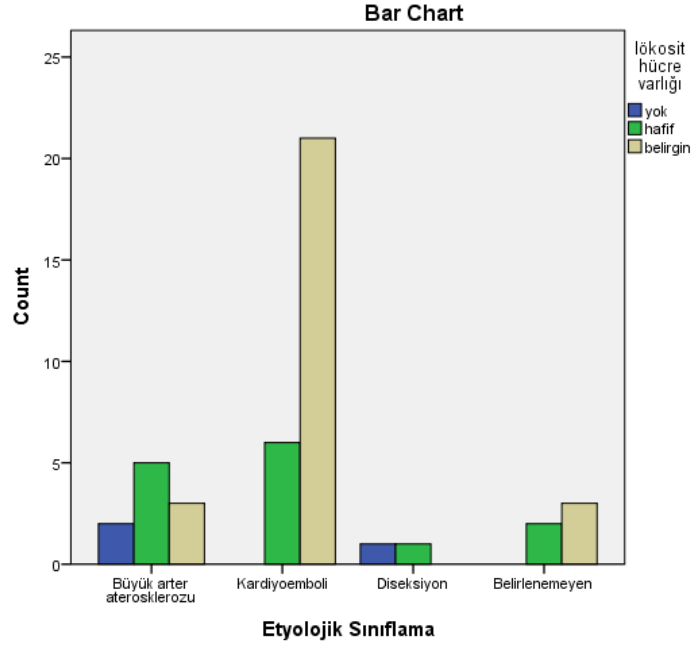
Tablo 26 - Etiyolojik grupların trombüs alt tipleri açısından analizi

ETYOLOJİK GRUP	TROMBÜS TİPİ				
	F/T zengin	ERT zengin	mikst	Toplam	p
Büyük arter ateroskleroza	2	6	2	10	0,88
Kardiyoemboli	9	12	6	27	
Diseksiyon	1	1	0	2	
Belirlenemeyen	3	1	1	5	
Toplam	15	20	9	44	

Trombüsler inme etiyojilerine göre lökosit içeriği açısından da analiz edildi. BAA kaynaklı inmelere ait trombüslerin %50 sinde hafif, %30 unda belirgin, %20 sinde eser miktarda lökosit içeriği mevcuttu. Kardiyoemboli kaynaklı inmelere ait trombüslerin ise %77,8 inde belirgin, %22,2 sinde hafif miktarda lökosit içeriği olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda kardiyoembolik inmelerin, büyük arter aterosklerozundan kaynaklı inmelere göre anlamlı düzeyde daha yüksek miktarda lökosit içeriğine sahip olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27 - Etiyolojik grupların trombüs lökosit içerikleri açısından analizi

ETYOLOJİK GRUP	Lökosit Hücre Varlığı			Toplam	p
	Eser	Hafif	Belirgin		
Büyük arter ateroskleroza	2	5	3	10	0.008
	20,0%	50,0%	30,0%	100,0%	
Kardiyoemboli	0	6	21	27	
	0,0%	22,2%	77,8%	100,0%	
Diseksiyon	1	1	0	2	
	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%	
Belirlenemeyen	0	2	3	5	
	0,0%	40,0%	60,0%	100,0%	



Şekil 11 – Etiyolojik gruplara göre trombüs lökosit hücre varlığının analizi

4.6.3 GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ VE ETYOLOJİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ

Trombüse ait görüntüleme özelliklerinin değerlendirilmesi sırasında kalsifiye pıhtıya ait veriler normal dağılımı bozduğu için analize dahil edilmedi. İstatistiksel analizler 43 hasta verileri üzerinden yapıldı.

Öncelikle etiyolojik alt gruplar ile trombüslerin ortalama dansite değerleri arasındaki ilişki incelendi. BAA kaynaklı trombüslerin ortalama dansite değerinin 48,22 HU, kardiyoembolik kaynaklı trombüslerin ortalama 50,57 HU, diseksiyon kaynaklı 2 trombüsün ortalama 54,45 HU ve nedeni belirlenemeyen olgulara ait trombüslerin ortalama dansite değerinin 42,36 HU olduğu görüldü. Etiyolojik grupların trombüs dansiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28 - Etiyoloji ve trombüs dansitesi arasındaki ilişkinin analizi

		N	Ortalama	Standart sapma ±	p
PRE HU	Büyük arter ateroskleroza	10	48,22	12,00	0,35
	Kardiyoemboli	26	50,57	10,27	
	Diseksiyon	2	54,45	10,11	
	Belirlenemeyen	5	42,36	2,83	
	Total	43	49,25	10,25	

Etiyolojik alt gruplar, trombüs kontrast geçirgenliği açısından analiz edildi. Kontrast geçirgenliği TAI değerleri üzerinden belirlendi. BAA kaynaklı trombüslerin ortalama TAI değeri 25,8 HU, kardiyoembolik kökenli olduğu varsayılan trombüslerin ortalama TAI değeri 20,7 HU, diseksiyon kaynaklı trombüslerin ortalama TAI değeri 15,5 HU, nedeni belirlenemeyen gruba ait trombüslerin ortalama TAI değeri 21,7 HU olarak saptandı. BAA kaynaklı trombüsler kardiyoembolik kökenli trombüslere göre daha yüksek TAI değerine sahipti. Ancak gruplar ANOVA testi ile analiz edildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,583$) (Tablo 29).

Tablo 29 - Etiyoloji ile TAI değerleri arasındaki ilişkinin analizi

		TAİ (HU)				
Etiyolojik Grup	N	Ortalama	Standart sapma ±	Minimum	Maximum	p
Büyük arter ateroskleroza	10	25,86	6,68	19,60	39,40	0,583
Kardiyoemboli	26	20,71	11,31	-,40	43,00	
Diseksiyon	2	15,50	16,26	4,00	27,00	
Belirlenemeyen	5	21,72	19,70	-,70	44,00	
Total	43	21,78	11,64	-,70	44,00	

Kardiyak kökenli trombüslerin 14'ünde HAS bulgusu varken 12' sinde yoktu. BAA kaynaklı trombüslerin 5'inde HAS bulgusu izlenirken, 5'inde izlenmedi. Etiyolojik gruplar arasında HAS varlığı veya yokluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Tablo 30)

Tablo 30 - Hipertansiyon arter işareti ile etiyoloji arasındaki ilişkinin analizi

		Etiyolojik Sınıflama		Toplam	p
		Büyük arter aterosklerozi	Kardiyoemboli		
HAS	yok	5	12	17	0,83
	var	5	14	19	
Toplam		10	26	36	

4.6.4 TROMBÜS HİSTOLOJİSİ İLE REKANALİZASYON DÜZEYLERİ VE İŞLEM SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ

Bir olguya ait olan kalsifik pıhtı dışındaki tüm pıhtılar pıhtı tipinden bağımsız olarak başarılı rekanalizasyon düzeyine sahipti. (mTICI $\geq$ 2b). Pıhtı tipi ile rekanalizasyon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. (p=0,76) (Tablo 31) Yalnızca kalsifik pıhtı varlığının rekanalizasyon başarısını düşürdüğü, manevra sayısını arttırdığı ve işlem süresini uzattığı izlendi.

Tablo 31 - Trombüs tipi ile rekanalizasyon sonuçlarının karşılaştırılması

		mTICI skoru				Toplam
		0	2b	2c	3	
TROMBÜS TİPİ	F/T zengin	1	1	1	12	15
	ERT zengin	0	1	0	19	20
	mikst	0	0	0	9	9
Toplam (n)		1	2	1	40	44

Pıhtı tiplerine ait işlem süreleri kasık-rekanalizasyon süresi olarak Tablo 32’de verilmiştir. Pıhtı tiplerinin rekanalizasyon süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p=0,83)

Tablo 32 - Pıhtı tiplerine göre işlem süresi

PIHTI TİPİ	KASIK- REKANALİZASYON SÜRESİ (dk)				p
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Standart Sapma±	
F/T zengin	28,64	6	120	32,743	0,83
ERT zengin	27,10	2	63	18,937	
mikst	23,11	6	50	15,431	

5.TARTIŞMA

Literatürde inme etiyojisi tüm çalışmalarda TOAST sınıflaması ile yapılırken, trombüslerin histolojik analizlerinde laboratuvar imkanları nedeniyle farklılıklar olduğu görülmektedir. Kimi çalışmalarda çalışmamızda da olduğu gibi yalnızca H&E boyaması ile histolojik incelemeler yapılırken bir çok çalışmada ek boyamalar ve immünohistokimyasal analizlerin kullanıldığı ve vWF, DNA, NETs gibi ek parametrelerin değerlendirildiği görüldü. H&E boyaması ile fibrin ve trombositler arasında ayırım yapılamadığı için çalışmamızda trombüs bileşenleri eritrosit, fibrin/trombosit ve lökosit kümeleri açısından incelendi. Trombüsler baskın komponente göre ERT-zengin, F/T zengin ve mikst tip olarak sınıflandırıldı.

Kontrastsız BT görüntüleri üzerinden yapılan ölçümler ile trombüslerin dansitesi ve subjektif değerlendirme ile HAS bulgusu kaydedildi. Trombüsün geçirgenliği doğrudan ölçülemediği için geçirgenliğin bir temsilcisi olarak kontrastsız tetkikler ile kontrastlı tetkikler arasındaki atenuasyon farkları (TAİ) kullanıldı. Benson ve ark. (57) tarafından yapılan benzer bir çalışma baz alınarak $TAI \geq 10$ HU olan pıhtılar geçirgen pıhtı, $TAA < 10$ HU olan pıhtılar ise geçirimsiz pıhtılar olarak tanımlandı.

5.1 Trombüs Histolojisi ile Etiyoloji Arasındaki İlişki

Trombüslerin histopatolojik incelemesinin trombüsün kökeni ve inmenin etiyojisi hakkında fikir verebileceği öngörülerek bunun üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar ile pıhtının ileri karakterizasyonu sağlanarak birincil ve ikincil tedavi stratejilerinin seçiminde yeni biyobelirteçler aranmaktadır.

Literatüre baktığımızda bazı çalışmaların sonucunda kardiyak kökenli trombüslerin daha yüksek eritrosit içeriğine ve daha düşük fibrin içeriğine sahip olduğu gözlemlenirken, bazı çalışmalarda bunun tam tersi sonuçlar elde edilmiştir, bazı çalışmalarda ise kardiyak ve arteriyel kökenli trombüs içeriklerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Daha büyük veri kümeleri ile yapılan sonraki çalışmalarda, kardiyembolik kökenli trombüslerin daha yüksek fibrin ve daha düşük eritrosit içeriğine sahip olduğu, arteriojenik kökenli trombüslerin ise daha yüksek eritrosit içeriğine sahip olduğu gözlemlenmiştir. (72–75)

Niessen ve ark. tarafından 2014 yılında 22 olgunun verilerinin incelendiği bir çalışmada BAA kaynaklı inmelerin kardiyembolik inmelere ve kriptojenik inmelere kıyasla daha yüksek düzeyde eritrosit bileşeni içerdiği gözlemlenmiştir. Yine BAA kaynaklı inmelerin kardiyak kökenli inmelere kıyasla daha çok kırmızı trombüs tipinde olduğu saptanmıştır (96).

Sporns BP ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan 187 olgunun verilerinin incelendiği bir çalışmada kardiyembolik trombüslerin nonkardiyak (TOAST 1 ve TOAST 4) trombüslere kıyasla daha yüksek F/T bileşeni, daha az eritrosit bileşeni ve daha fazla lökosit içerdiği saptanmıştır. Ek olarak kriptojenik inmelere ve kardiyembolik inmelere ait trombüs histolojileri arasında belirgin bir benzeşme saptanmıştır (74).

Çalışmamızla daha uyumlu bir kıyaslama yapabilmek için sadece H&E boyaması kullanılan çalışmalara bakıldığında Marder ve ark. (76) tarafından 25 olgu ile ve Liebeskind ve ark. (77) tarafından 50 olgu ile yapılan çalışmalarda etiyolojiler arasında trombüs bileşenleri açısından anlamlı bir farklılık saptamazken, Maekawa ve ark. tarafından 2018 yılında 43 olgu ile yapılan çalışmada ise fibrin-baskın trombüslerin kardiyak etiyoloji ile ilişkili olduğu, eritrositten-zengin trombüslerin ise non-kardiyojenik olduğu saptanmıştır (75). Boeckh-Behrens T ve ark. tarafından 2016 yılında 137 olgunun verilerinin incelendikleri bir çalışmada Sporns BP ve ark. ile benzer sonuçları elde etmişlerdir (72). Çalışmaların sonuçlarına bakıldığında yalnızca H&E boyası kullanımının sonuçlar üzerinde çok büyük bir farklılık yaratmadığı söylenebilir.

Biz de çalışmamızda bu amaçla olguların trombüs histolojik bileşimleri ile olası etiyolojiler arasındaki ilişkiyi inceledik. Olgular olası etiyolojiler açısından değerlendirildiğinde 10'unda BAA, 27'sinde kardiyemboli, 2'sinde diseksiyon kaynaklı, 5'inde nedeni belirlenemeyen inme mevcuttu.

Çalışmamızda kardiyak kökenli inmelerin fibrin/trombosit bileşen oranları ve eritrosit bileşen oranları benzerdi. BAA kaynaklı inmelerde ise fibrin/trombosit bileşen oranları %40 iken eritrosit bileşen oranlarının %60 olduğu görüldü. Literatürle benzer şekilde BAA kaynaklı trombüslerin kardiyembolik trombüslere kıyasla daha yüksek eritrosit bileşeni içerdiği gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum örneklem büyüklüğünün yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir. Etiyolojik gruplar arasında trombüs tipleri açısından da anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Lökositlerle ilgili verilere bakıldığında çeşitli raporlar lökosit içeriğinin inme etiyolojisiyle ilişkili olmadığını göstermekle birlikte birkaç çalışmada kardiyak kökenli inmelerde daha yüksek lökosit içeriği olduğu saptanmıştır (71,74,79). Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde kardiyembolik inmelerin, BAA kaynaklı inmelere göre anlamlı düzeyde daha yüksek miktarda lökosit içeriğine sahip olduğu saptandı.

5.2 Trombüs Histolojisi ile Trombüsün Dansitesi, HAS bulgusu ve Trombüs Geçirgenliği İlişkisi

Son zamanlarda pıhtı histolojisi ve pıhtının görüntüleme özellikleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Trombüsün histolojisi hakkında görüntüleme özelliklerini

kullanarak fikir sahibi olabilirsek birincil tedavi yaklaşımlarında bu bilgiler bize yardımcı olabilir. Pıhtının görüntüleme özellikleri ile histolojisi arasında anlamlı bir ilişki kurulabilir ise erken görüntüleme yöntemleri ile pıhtı histolojisi ve tipi hakkında fikir sahibi olunabilir ve spesifik farmakolojik ve girişimsel tedavi seçimleri için radyobelirteç olarak kullanılabilir.

Literatürde yapılan çok sayıda çalışmada eritrositten zengin pıhtıların daha yüksek dansite (HU) değerlerine sahip olduğu ve HAS varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40,44,46,51–53). Bununla birlikte, hala gelişmekte olan pıhtı geçirgenliği görüntüleme alanı, sonuçsuz ve zaman zaman çelişkili verilerle kuşatılmıştır. Henüz net olmayan bu araştırmalara katkı sağlamak amacıyla biz de trombüs dansitesi, HAS bulgusu, trombüs geçirgenliği ile histolojisi arasındaki ilişkiyi inceledik.

"Geçirgenlik" kavramı kanın ve dolayısıyla kontrastın bir pıhtının içerisinde akma derecesini ifade eder. Oldukça geçirgen bir pıhtı sezgisel olarak tromboliz ve mekanik trombektomi prosedürlerine daha fazla yanıt verebilen gözenekli bir yapıyı temsil eder. Eritrositten zengin trombüslerin daha yumuşak ve daha gözenekli olduğu, trombosit ve fibrin açısından zengin pıhtıların ise daha sert ve daha az gözenekli olduğu gösterilmiştir (38). Çalışmalar düşük rekanalizasyon düzeylerinin, MT işleminde manevra sayısındaki artışın fibrin-zengin trombüslerle ilişkili olduğunu göstermiştir (97–99). Bunun sebebi henüz net olarak bilinmemekle birlikte fibrin-zengin pıhtıların sert ve daha az gözenekli olması gibi mekanik özelliklerinin tedaviyi güçleştirebileceği üzerinde hipotezler kurulmuştur (97).

Çalışmamız da literatürle benzer şekilde HAS varlığının anlamlı düzeyde ERT-zengin trombüs tipi ile ve yokluğunun F/T zengin trombüs ile ilişkili olduğunu gördük. Ayrıca HAS bulgusu olan trombüslerin anlamlı düzeyde daha yüksek eritrosit bileşenlerine ve daha düşük fibrin/trombosit bileşenlerine sahip olduğu saptandı.

ERT- zengin pıhtının dansitesi, raporlar arasında büyük ölçüde farklılık göstermiştir. Bu durum muhtemelen BT tarama parametrelerindeki farklılıklar ve pıhtı bileşimi tanımları ile ilgili olabilir. Örneğin Maekawa ve ark. (54) eritrositten zengin pıhtıların yoğunluğunun 48.1 HU olduğunu, fibrinden zengin pıhtıların yoğunluğunun 32.1 HU olduğunu bulmuştur. Bizim çalışmamızda ERT-zengin trombüslerin ortalama dansitesi 53 HU, F/T zengin trombüslerin ortalama dansitesi 44 HU olarak bulundu. Liebeskind ve ark. (55) çalışmalarında HAS' a sahip pıhtıların ortalama yoğunluğunu 61 HU olarak rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda HAS bulgusu olan trombüslerin ortalama yoğunluğu 56 HU olarak saptanmış olup ölçümler literatürle uyum sağlamaktadır.

Dansite ölçümleri kontrastsız BT ve BT anjiyografi görüntüleri üzerinden ayrı ayrı ölçümlerle elde edildi. Sırasıyla pre-kontrast ve post-kontrast dansite değeri olarak ifade edildi. Trombüsün geçirgenliği doğrudan ölçülemediği için geçirgenliğin bir temsilcisi olarak kontrastsız tetkikler ile kontrastlı tetkikler arasındaki atenuasyon farkları (TAİ) yani bir nevi kontrastlanma düzeyi kullanıldı. TAİ, post-kontrast dansiteden pre-kontrast dansite değeri çıkartılarak hesaplandı. Benson ve ark. (57)

tarafından yapılan benzer bir çalışma baz alınarak $TAI \geq 10$ HU olan pıhtılar geçirgen pıhtı, $TAA < 10$ HU olan pıhtılar ise geçirimsiz pıhtılar olarak tanımlandı.

Pre-kontrast ölçümlerde ERT-zengin trombüslerin ortalama dansitesi 53,53 HU, F/T-zengin trombüslerin ortalama dansitesi 44,65 HU ve mikst tip trombüslerin ortalama dansitesi 46,88 HU olarak bulundu. ERT-zengin trombüslerin, F/T-zengin trombüslere göre anlamlı düzeyde daha yüksek dansiteye sahip oldukları saptandı.

Trombüsün pre-kontrast dansite değeri ile trombüsün eritrosit yüzdesi arasında zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, trombüsün fibrin/trombosit yüzdesi ile zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptandı. Trombüsün post-kontrast dansite değeri ile trombüsün eritrosit yüzdesi arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon, trombüsün fibrin/trombosit yüzdesi ile orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptandı.

TAI değerleri ile trombüsün eritrosit yüzdesi ve fibrin/trombosit yüzdeleri arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı. TAI ile trombüs hücre bileşenleri arasında anlamlı bir korelasyon izlenmese bile trombüsün eritrosit içeriğinin dansite ölçümleriyle arasındaki pozitif korelasyonun kontrast sonrası ölçümlerde daha belirgin hale gelmesi eritrositten zengin içeriğin pıhtı geçirgenliğini etkilediği yönündeki hipotezleri destekliyor olabilir.

Trombüs tipi ile TAI değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak Eritrositten zengin trombüslerin ort. TAI değeri, F/T ten zengin trombüslerin ort. TAI değerinden daha yüksekti. Yine bu sonuçlar eritrositten zengin içeriğin pıhtı geçirgenliğini etkilediği yönündeki hipotezleri destekliyor olabilir.

Geçirgen pıhtıların ($TAI \geq 10$) geçirimsiz pıhtılara ($TAI < 10$) kıyasla eritrosit bileşen oranlarının anlamlı düzeyde daha yüksek, fibrin/trombosit bileşen oranlarının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı. Literatüre baktığımızda benzer şekilde Bernt ve ark. tarafından 2018 yılında 32 olguyla yaptıkları bir çalışmada geçirgen pıhtıların daha yüksek oranda eritrosit içeriği ve daha düşük oranda fibrin/trombosit içeriği ile ilişkili olduğu saptanmıştır (100). Yine benzer şekilde Benson ve ark. tarafından 2019 yılında 57 olgun incelendiği bir çalışmada geçirgen pıhtıların daha çok ERT-zengin tipte, geçirimsiz pıhtıların ise fibrin ve lökositten zengin tipte olduğunu bulmuşlar. Ayrıca geçirgen pıhtıların eritrosit yüzdelerinin geçirimsiz pıhtılardan anlamlı düzeyde daha yüksek, fibrin yüzdelerinin ise geçirimsiz pıhtılara oranla daha düşük olduğunu bulmuşlar (101). Çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak Patel ve ark. tarafından 2021 yılında 40 hastadan oluşan bir çalışmada geçirgenliğin fibrin/trombosit agregatlarının daha yüksek histolojik yüzdeleri ile ilişkili olduğunu, eritrositlerin yüzdesi ile negatif korele olduğunu bulmuşlardır (42).

Çalışmamızda temel olarak trombüs histolojisinin olası inme etiyojisi ve trombüsün görüntüleme özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır. Ek olarak yaptığımız analizler sonucu etiyojisi ile görüntüleme ve histoloji ile rekanalizasyon düzeyleri/işlem süresi arasındaki ilişkilere yönelik birkaç sonuç daha elde edilmiştir. Bu çalışmanın ana amaçları dışında elde edilen bu ek sonuçlar aşağıda değerlendirilmiştir.

5.3 Etiyolojik gruplar ile Görüntüleme Özellikleri Arasındaki İlişki

Etiyolojik gruplar arasında trombüs dansitesi ve HAS bulgusu açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Trombüs geçirgenliği açısından etiyolojik alt tipler incelendiğinde BAA kaynaklı trombüsler kardiyembolik kökenli trombüslere göre daha yüksek TAI değerine sahip olduğu görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hatırlarsak histoloji ve etiyojisi analizlerinde BAA kaynaklı trombüslerin literatürü destekler şekilde daha yüksek eritrosit bileşeni içerdiklerini ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermediğini belirtmiştik. Yine görüntüleme analizlerinde ERT-zengin trombüslerin daha yüksek TAI değerlerine sahip olduğu gözlenmişti. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde eritrositten zengin pıhtıların daha yüksek geçirgenliğe sahip olduğu ve daha çok BAA kaynaklı olduğu hipotezlerini desteklediğini söyleyebiliriz. Veri örnekleminin küçüklüğü nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edememiş olabiliriz.

5.4 Trombüs Histolojisi ile Rekanalizasyon düzeyi/ İşlem süresi Arasındaki İlişki

Çalışmamızda temel olarak trombüs histolojisinin olası inme etiyojisi ve trombüsün görüntüleme özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır. Ek olarak yaptığımız analizlerle histolojik veriler ile mekanik trombektomi rekanalizasyon düzeyleri, işlem süresi ve manevra sayıları arasındaki ilişkilere yönelik birkaç bulgu paylaşmak istedik. Literatürde yüksek dansite değerlerinin ve yüksek eritrosit yüzdelerinin başarılı rekanalizasyon sonuçları ve kısalmış işlem süreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş (102–104). Shin JW ve ark. tarafından 2018 yılında 37 olgu ile yapılan bir çalışmada yüksek eritrosit yüzdelerinin başarılı rekanalizasyon düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmış (102). Yine Maekawa ve ark. tarafından 2018 yılında 43 olgu ile yapılan bir çalışmada ERT-zengin trombüslerin daha az manevra gerektirdiği ve daha kısa işlem süreleri ile ilişkili olduğu bulunmuş (103). Bizim çalışmamızda literatür bilgilerini destekler bir sonuca ulaşamadık. Bu durum yetersiz örneklem kümesinden veya merkezimizin pıhtı yapısından bağımsız olarak yüksek işlem başarısı göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. Bir olguya ait olan kalsifik pıhtı dışındaki tüm pıhtılar pıhtı tipinden bağımsız olarak başarılı rekanalizasyon düzeyine sahipti. (mTICI $\geq$ 2b). Bu nedenle pıhtı tipi ile rekanalizasyon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Yalnızca kalsifik pıhtı varlığının rekanalizasyon başarısını düşürdüğü (mTICI 0, manevra sayısını arttırdığı (8) ve işlem süresini uzattığı (101dk) (grup ort. 27dk) izlendi.

Kalsifiye pıhtılar nadir görülen intrakranial pıhtı tipleridir. Dobrocky T. Ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada stent retriever cihazı ile mekanik trombektomi uygulanan 8 kalsifik pıhtının verileri değerlendirilmiş. Ortalama dansite değeri 305 HU (min.150- maks.640 HU) olarak bulunmuş. Sadece 1 hastada (%12,5) başarılı rekanalizasyon (mTICI skoru ≥ 2) izlenmiş. Ve 2 hastada işlem sırasında komplikasyon görülmüş. 1'inde damar perforasyonu diğer hastada stent retriever telinde kırılma meydana gelmiş (105). Kalsifiye pıhtının varlığı düşük rekanalizasyon düzeylerini ve periprosedürel komplikasyonları öngörebilir. Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada kalsifiye pıhtı mevcuttu. Kalsifiye pıhtının verileri değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak rekanalizasyon düzeyi düşük (mTICI 0), dansite değeri 247 HU olarak saptandı. Ek olarak kalsifiye pıhtıya ait prosedürel veriler değerlendirildiğinde 8 manevra uygulandığı, stent retriever ve direkt aspirasyon cihazlarının kombine kullanıldığı ve işlem süresinin (120dk) diğer pıhtıların ortalamasından (26,7dk) belirgin uzun olduğu izlendi.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut iskemik inme farklı patofizyolojik mekanizmalardan kaynaklanan karmaşık ve çok faktörlü bir hastalıktır. Mekanik trombektomi ile elde edilen trombüslerin analizi bu karmaşık durum hakkında ipuçları verebilir. Ancak halen literatürden elde edilen bilgiler çok heterojendir. Pıhtı histolojisinin değerlendirilmesi akut iskemik inmenin patogenezi anlamada ve kişiye özgü reperfüzyon tedavilerinin seçiminde bir araç olarak kullanılabilir. İleri araştırmalar için öncelikle ERT, PLT, fibrin, lökosit, vWF ve NET analizlerini içerecek şekilde histolojik incelemelerin standardize edilmesi daha faydalı olacaktır. Ardından bu veriler trombüsün görüntüleme özellikleri, endovasküler tedavinin başarısı ve etiyoloji ile ilişkilendirilmelidir. Son yıllarda yapılan yayınlar bunu desteklemektedir. Biz de yaptığımız çalışma ile akut iskemik inmede trombüs histolojisinin etiyoloji ve görüntüleme özellikleriyle henüz aydınlatılamamış olan ilişkisine literatüre katkı sağlayacak sonuçlar elde ettik. Trombüs analizi henüz yaygın olarak kullanılsa da endovasküler trombektomi uygulayan her kapsamlı inme merkezinde patoloji laboratuvarı ile iş birliği kurularak daha fazla inceleme yapılmalıdır. Bu, trombüsün histolojik analizinin klinik uygulamalardaki potansiyel rolü hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamıza katkı sağlayacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 May 5];18(5):439–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871944/>
2. Berkhemer OA, Fransen PSS, 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* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 May 5];372(1):11–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517348/>
3. Kapoor I. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. The EXTEND-IA Investigators. *N Engl J Med. J Neuroanaesth Crit Care*. 2015 Feb;02(02):151–2.
4. Kapoor I. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. The ESCAPE Trial Investigators. *N Engl J Med. J Neuroanaesth Crit Care*. 2015 Feb;02(02):149–50.
5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, De Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke for the REVASCAT Trial Investigators*. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–306.
6. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2022 May 5];372(24):2285–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882376/>
7. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11–21.
8. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708–18.
9. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7).
10. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Nov 8];18(5):439–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871944/>
11. Zhang LF, Yang J, Hong Z, Yuan GG, Zhou BF, Zhao LC, et al. Proportion of different subtypes of stroke in China. *Stroke* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2021 Nov 8];34(9):2091–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12907817/>
12. Calvet D, Touzé E, Oppenheim C, Turc G, Meder JF, Mas JL. DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2021 Nov 8];40(1):187–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18988917/>
13. Arch AE, Weisman DC, Coca S, Nystrom K V., Wira CR, Schindler JL. Missed Ischemic Stroke Diagnosis in the

- Emergency Department by Emergency Medicine and Neurology Services. *Stroke* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Nov 8];47(3):668–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846858/>
14. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The brain attack study. *Stroke*. 2006;37(3).
 15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1).
 16. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. Vol. 18, *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2012.
 17. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Funct Neurol*. 2012;27(1).
 18. Chatterjee S. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Cardiol Rev*. 2012;28(4).
 19. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 8];375(9727):1695–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20472172/>
 20. Albert Schweitzer Hospital, Lambarene, Gabon, and Institute of Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen G. 需要引用的霍奇金第二肿瘤new England Journal. *N Engl J Med*. 2011;365:687–96.
 21. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* [Internet]. 2007 Mar [cited 2021 Nov 8];38(3):948–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17290031/>
 22. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS, et al. The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Nov 8];41(2):295–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20056931/>
 23. Tirschwell D. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2000 Apr 26 [cited 2021 Nov 8];283(16):2003–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10591382/>
 24. Po Sit S. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* [Internet]. 2009 Aug [cited 2021 Nov 8];40(8):2761–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19590057/>
 25. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* [Internet]. 2005 Jul [cited 2021 Nov 8];36(7):1432–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15961709/>
 26. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 8];380(9849):1241–9. Available from:

27. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 8];380(9849):1231–40. Available from: https://www.researchgate.net/publication/230762542_TREVO_versus_Merci_retrievers_for_thrombectomy_revascularisation_of_large_vessel_occlusions_in_acute_ischaemic_stroke_TREVO_2_a_randomised_trial
28. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Mar 7 [cited 2021 Nov 8];368(10):893–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23390923/>
29. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10).
30. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Mar 7 [cited 2021 Nov 8];368(10):904–13. Available from: https://www.researchgate.net/publication/235414386_SYNTHESIS_Expansion_Investigators_Endovascular_treatment_for_acute_ischemic_stroke
31. Berkhemer OA, Fransen PSS, 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* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Nov 8];372(1):11–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517348/>
32. Kapoor I. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. The ESCAPE Trial Investigators. *N Engl J Med. J Neuroanaesth Crit Care*. 2015;02(02).
33. Kapoor I. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. The EXTEND-IA Investigators. *N Engl J Med. J Neuroanaesth Crit Care*. 2015;02(02).
34. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, 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).
35. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, De Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke for the REVASCAT Trial Investigators*. *N Engl J Med*. 2015;372.
36. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American stroke association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke association. *Stroke* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 8];46(10):3020–35. Available from: https://www.researchgate.net/publication/279629901_2015_AHAASA_Focused_Update_of_the_2013_Guidelines_for_the_Early_Management_of_Patients_With_Acute_Ischemic_Stroke_Regarding_Endovascular_Treatment
37. Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. *Blood* [Internet]. 2017 Oct 19 [cited 2022 Apr 28];130(16):1795–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28811305/>
38. Gunning GM, McArdle K, Mirza M, Duffy S, Gilvarry M, Brouwer PA. Clot friction variation with fibrin content; implications for resistance to thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(1).

39. Tomkins AJ, Schleicher N, Murtha L, Kaps M, Levi CR, Nedelmann M, et al. Platelet rich clots are resistant to lysis by thrombolytic therapy in a rat model of embolic stroke. *Exp Transl Stroke Med.* 2015;7(1).
40. Choi MH, Park GH, Lee JS, Lee SE, Lee SJ, Kim JH, et al. Erythrocyte fraction within retrieved thrombi contributes to thrombolytic response in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2018;49(3).
41. Shin JW, Jeong HS, Kwon HJ, Song KS, Kim J. High red blood cell composition in clots is associated with successful recanalization during intra-arterial thrombectomy. *PLoS One.* 2018;13(5).
42. Patel TR, Fricano S, Waqas M, Tso M, Dmytriw AA, Mokin M, et al. Increased perviousness on CT for acute ischemic stroke is associated with fibrin/platelet-rich clots. *Am J Neuroradiol.* 2021;42(1).
43. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, Velasco A, Buerke B, Cnyrim C, et al. Ischemic Stroke: Histological Thrombus Composition and Pre-Interventional CT Attenuation Are Associated with Intervention Time and Rate of Secondary Embolism. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44(5–6).
44. Weafer FM, Duffy S, Machado I, Gunning G, Mordasini P, Roche E, et al. Characterization of strut indentation during mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke clot analogs. *J Neurointerv Surg.* 2019;11(9).
45. Fitzgerald S, Mereuta OM, Doyle KM, Dai D, Kadirvel R, Kallmes DF, et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome. Vol. 63, *Journal of Neurosurgical Sciences.* 2019.
46. Sporns PB, Jeibmann A, Minnerup J, Broocks G, Nawabi J, Schön G, et al. Histological Clot Composition is Associated with Preinterventional Clot Migration in Acute Stroke Patients. *Stroke.* 2019;50(8).
47. Santos EMM, Dankbaar JW, Treurniet KM, Horsch AD, Roos YB, Kappelle LJ, et al. Permeable Thrombi Are Associated with Higher Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Treatment Success in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2016;47(8).
48. Boodt N, Compagne KCJ, Dutra BG, Samuels N, Tolhuisen ML, Alves HCBR, et al. Stroke Etiology and Thrombus Computed Tomography Characteristics in Patients with Acute Ischemic Stroke: A MR CLEAN Registry Substudy. *Stroke.* 2020;
49. Dutra BG, Tolhuisen ML, Alves HCBR, Treurniet KM, Kappelhof M, Yoo AJ, et al. Thrombus Imaging Characteristics and Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Endovascular Treatment. *Stroke.* 2019;50(8).
50. Santos EMM, Yoo AJ, Beenen LF, Berkhemer OA, den Blanken MD, Wismans C, et al. Observer variability of absolute and relative thrombus density measurements in patients with acute ischemic stroke. *Neuroradiology.* 2016;58(2).
51. Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, Hacke W, Liebeskind D, Majoie CBLM, et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: A systematic review. Vol. 9, *Journal of NeuroInterventional Surgery.* 2017.
52. Fitzgerald ST, Wang S, Dai D, Douglas A, Kadirvel R, Gounis MJ, et al. Platelet-rich clots as identified by Martius Scarlet Blue staining are isodense on NCCT. *J Neurointerv Surg.* 2019;11(11).
53. Niesten JM, Van Der Schaaf IC, Van Dam L, Vink A, Vos JA, Schonewille WJ, et al. Histopathologic composition

- of cerebral thrombi of acute stroke patients is correlated with stroke subtype and thrombus attenuation. *PLoS One*. 2014;9(2).
54. Maekawa K, Shibata M, Nakajima H, Mizutani A, Kitano Y, Seguchi M, et al. Erythrocyte-rich thrombus is associated with reduced number of maneuvers and procedure time in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2018;8(1).
 55. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke*. 2011;42(5).
 56. Berndt M, Friedrich B, Maegerlein C, Moench S, Hedderich D, Lehm M, et al. Thrombus permeability in admission computed tomographic imaging indicates stroke pathogenesis based on thrombus histology. *Stroke*. 2018;49(11).
 57. Benson JC, Fitzgerald ST, Kadirvel R, Johnson C, Dai D, Karen D, et al. Clot permeability and histopathology: Is a clot's perviousness on CT imaging correlated with its histologic composition? *J Neurointerv Surg*. 2020;12(1).
 58. Cines DB, Lebedeva T, Nagaswami C, Hayes V, Massefski W, Litvinov RI, et al. Clot contraction: Compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood*. 2014;123(10).
 59. Riedel CH, Jensen U, Rohr A, Tietke M, Alfke K, Ulmer S, et al. Assessment of thrombus in acute middle cerebral artery occlusion using thin-slice nonenhanced computed tomography reconstructions. *Stroke*. 2010;41(8).
 60. Miller TS, Brook AL, Riedel CH, Hirsch JA, Yoo AJ. Expanding the role of NCCT in acute stroke imaging: Thrombus length measurement and its potential impact on current practice. Vol. 6, *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2014.
 61. De Meyer SF, Andersson T, Baxter B, Bendszus M, Brouwer P, Brinjikji W, et al. Analyses of thrombi in acute ischemic stroke: A consensus statement on current knowledge and future directions. Vol. 12, *International Journal of Stroke*. 2017.
 62. Mortimer AM, Little DH, Minhas KS, Walton ERJ, Renowden SA, Bradley MD. Thrombus length estimation in acute ischemic stroke: A potential role for delayed contrast enhanced CT. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(3).
 63. Yoo J, Baek JH, Park H, Song D, Kim K, Hwang IG, et al. Thrombus volume as a predictor of nonrecanalization after intravenous thrombolysis in acute stroke. *Stroke*. 2018;49(9).
 64. Linfante I, Llinas RH, Selim M, Chaves C, Kumar S, Parker RA, et al. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2002;33(8).
 65. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: Real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41(10).
 66. Seners P, Turc G, Maier B, Mas JL, Oppenheim C, Baron JC. Incidence and Predictors of Early Recanalization after Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(9).
 67. Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: Correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(3).

68. Derraz I, Pou M, Labreuche J, Legrand L, Soize S, Tisserand M, et al. Clot burden score and collateral status and their impact on functional outcome in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol*. 2021;42(1).
69. Li G, Wu G, Qin Z, Li H, Cheng X, Cai Y. Prognostic Value of Clot Burden Score in Acute Ischemic Stroke after Reperfusion Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(10).
70. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2022 Apr 30];135(10):e146–603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122885/>
71. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* [Internet]. 2017 Feb 3 [cited 2022 Apr 30];120(3):472–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154098/>
72. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Apr 30];47(7):1864–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27197854/>
73. Ahn SH, Hong R, Choo IS, Heo JH, Nam HS, Kang HG, et al. Histologic features of acute thrombi retrieved from stroke patients during mechanical reperfusion therapy. *Int J Stroke* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Apr 30];11(9):1036–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27056965/>
74. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, Velasco A, Minnerup J, Zoubi T, et al. Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? *Stroke* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Apr 30];48(8):2206–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28626055/>
75. Maekawa K, Shibata M, Nakajima H, Mizutani A, Kitano Y, Seguchi M, et al. Erythrocyte-Rich Thrombus Is Associated with Reduced Number of Maneuvers and Procedure Time in Patients with Acute Ischemic Stroke Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Cerebrovasc Dis Extra* [Internet]. 2018 Jan 9 [cited 2022 Apr 30];8(1):39–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402828/>
76. Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, Abolian AM, Kidwell C, Liebeskind D, et al. Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 Apr 30];37(8):2086–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16794209/>
77. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Apr 30];42(5):1237–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21393591/>
78. Maekawa K, Shibata M, Nakajima H, Mizutani A, Kitano Y, Seguchi M, et al. Erythrocyte-Rich Thrombus Is Associated with Reduced Number of Maneuvers and Procedure Time in Patients with Acute Ischemic Stroke Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Cerebrovasc Dis Extra* [Internet]. 2018 Jan 9 [cited 2022 Apr 30];8(1):39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402828/>
79. Boeckh-Behrens T, Schubert M, Förschler A, Prothmann S, Kreiser K, Zimmer C, et al. The Impact of Histological Clot Composition in Embolic Stroke. *Clin Neuroradiol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Apr 30];26(2):189–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261075/>
80. Kim EY, Heo JH, Lee SK, Kim DJ, Suh SH, Kim J, et al. Prediction of thrombolytic efficacy in acute ischemic stroke using thin-section noncontrast CT. *Neurology*. 2006;67(10).

81. Puig J, Pedraza S, Demchuk A, Daunis-i-Estadella J, Termes H, Blasco G, et al. Quantification of thrombus Hounsfield units on noncontrast CT predicts stroke subtype and early recanalization after intravenous recombinant tissue plasminogen activator. Vol. 33, American Journal of Neuroradiology. 2012.
82. Mokin M, Waqas M, Fifi J, De Leacy R, Fiorella D, Levy EI, et al. Clot perviousness is associated with first pass success of aspiration thrombectomy in the COMPASS trial. *J Neurointerv Surg*. 2021;13(6).
83. Mokin M, Morr S, Natarajan SK, Lin N, Snyder K V., Hopkins LN, et al. Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2015;7(2).
84. Froehler MT, Tateshima S, Duckwiler G, Jahan R, Gonzalez N, Vinuela F, et al. The hyperdense vessel sign on CT predicts successful recanalization with the Merci device in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2013;5(4).
85. Moftakhar P, English JD, Cooke DL, Kim WT, Stout C, Smith WS, et al. Density of thrombus on admission CT predicts revascularization efficacy in large vessel occlusion acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(1).
86. Topcuoglu MA, Arsava EM, Kursun O, Akpinar E, Erbil B. The Utility of middle cerebral artery clot density and burden assessment by noncontrast computed tomography in acute ischemic stroke patients treated with thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(2).
87. Mishra SM, Dykeman J, Sajobi TT, Trivedi A, Almekhlafi M, Sohn SI, et al. Early Reperfusion rates with IV tPA Are determined by CTA clot characteristics. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(12).
88. Labiche LA, Malkoff M, Alexandrov A V. Residual flow signals predict complete recanalization in stroke patients treated with TPA. *J Neuroimaging*. 2003;13(1).
89. Alexandrov A V., Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, 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;31(3).
90. Santos EMM, Marquering HA, Den Blanken MD, Berkhemer OA, Boers AMM, Yoo AJ, et al. Thrombus Permeability Is Associated with Improved Functional Outcome and Recanalization in Patients with Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47(3).
91. Borst J, Berkhemer OA, Santos EMM, Yoo AJ, Den Blanken M, Roos YBWEM, et al. Value of thrombus CT CHARACTERISTICS in PATIENTS with ACUTE ISCHEMIC STROKE. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(9).
92. Byun JS, Nicholson P, Hilditch CA, Chun On Tsang A, Mendes Pereira V, Krings T, et al. Thrombus perviousness is not associated with first-pass revascularization using stent retrievers. *Interv Neuroradiol*. 2019;25(3).
93. Bilgic AB, Gocmen R, Arsava EM, Topcuoglu MA. The Effect of Clot Volume and Permeability on Response to Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(2).
94. Benson JC, Kallmes DF, Larson AS, Brinjikji W. Radiology-pathology correlations of intracranial clots: Current theories, clinical applications, and future directions. Vol. 42, American Journal of Neuroradiology. 2021.
95. Berndt M, Poppert H, Steiger K, Pelisek J, Oberdieck P, Maegerlein C, et al. Thrombus Histology of Basilar Artery Occlusions : Are There Differences to the Anterior Circulation? *Clin Neuroradiol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Apr 28];31(3):753–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006654/>

96. Niesten JM, Van Der Schaaf IC, Van Dam L, Vink A, Vos JA, Schonewille WJ, et al. Histopathologic composition of cerebral thrombi of acute stroke patients is correlated with stroke subtype and thrombus attenuation. *PLoS One* [Internet]. 2014 Feb 11 [cited 2022 May 8];9(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24523944/>
97. Yuki I, Kan I, Vinters H V., Kim RH, Golshan A, Vinuela FA, et al. The impact of thromboemboli histology on the performance of a mechanical thrombectomy device. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 May 9];33(4):643–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22207297/>
98. Vidmar J, Serša I, Kralj E, Popović P. Unsuccessful percutaneous mechanical thrombectomy in fibrin-rich high-risk pulmonary thromboembolism. *Thromb J* [Internet]. 2015 Sep 16 [cited 2022 May 9];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26379477/>
99. Moftakhar P, English JD, Cooke DL, Kim WT, Stout C, Smith WS, et al. Density of thrombus on admission CT predicts revascularization efficacy in large vessel occlusion acute ischemic stroke. *Stroke* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 May 9];44(1):243–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23111438/>
100. Berndt M, Friedrich B, Maegerlein C, Moench S, Hedderich D, Lehm M, et al. Thrombus Permeability in Admission Computed Tomographic Imaging Indicates Stroke Pathogenesis Based on Thrombus Histology. *Stroke* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 8];49(11):2674–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355200/>
101. Benson JC, Fitzgerald ST, Kadirvel R, Johnson C, Dai D, Karen D, et al. Clot permeability and histopathology: is a clot's perviousness on CT imaging correlated with its histologic composition? *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 May 8];12(1):38–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239329/>
102. Shin JW, Jeong HS, Kwon HJ, Song KS, Kim J. High red blood cell composition in clots is associated with successful recanalization during intra-arterial thrombectomy. *PLoS One* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 May 8];13(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355200/>
103. Maekawa K, Shibata M, Nakajima H, Mizutani A, Kitano Y, Seguchi M, et al. Erythrocyte-Rich Thrombus Is Associated with Reduced Number of Maneuvers and Procedure Time in Patients with Acute Ischemic Stroke Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Cerebrovasc Dis Extra* [Internet]. 2018 Jan 9 [cited 2022 May 8];8(1):39–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402828/>
104. Mokin M, Morr S, Natarajan SK, Lin N, Snyder K V., Hopkins LN, et al. Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 May 8];7(2):104–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24510378/>
105. Dobrocky T, Piechowiak E, Cianfoni A, Zibold F, Roccatagliata L, Mosimann P, et al. Thrombectomy of calcified emboli in stroke. Does histology of thrombi influence the effectiveness of thrombectomy? *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 May 8];10(4):345–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28798266/>