T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

AKUT İNME TEDAVİSİNDE UYGULANAN TROMBEKTOMİ İLE ELDE EDİLEN TROMBÜS İÇERİĞİNİN KLİNİK SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Merve Gürsoy Hasoğlan

Tıpta Uzmanlık Tezi

ANTALYA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT İNME TEDAVİSİNDE UYGULANAN TROMBEKTOMİ İLE ELDE EDİLEN TROMBÜS İÇERİĞİNİN KLİNİK SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Merve Gürsoy Hasoğlan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şennur Delibaş Katı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv

KISALTMALAR DİZİNİ v

TABLOLAR DİZİNİ vii

ŞEKİLLER DİZİNİ viii

ÖZET ix

ABSTRACT xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. AKUT İNME 3

2.1.2. Akut İnme Epidemiyolojisi 3

2.1.3. Akut İskemik İnme Patofizyolojisi 4

2.1.4. Serebrovasküler Anatomi 7

2.1.4.1. Ön Sistem Dolaşımı 8

2.1.4.2. Arka Sistem Dolaşımı 10

2.1.4.3. Willis Poligonu 12

2.1.5. İskemik İnme Sınıflandırması 12

2.1.6. Akut İskemik İnmede Acil Tedavi Yöntemleri 16

2.2. MEKANİK TROMBEKTOMİ 21

2.2.1. Mekanik Trombektomi Tarihçesi ve Gelişimi 21

2.2.2. Mekanik Trombektomi Tedavisine Öncü Klinik Çalışmalar 24

2.2.3. Uygulanan Teknikler: Stent Retriever, Aspirasyon (ADAPT), Kombine Teknik (SOLUMBRA) 28

2.2.4. Teknik Başarısının Değerlendirilmesi: İlk Geçiş Etkisi ve TICI Skoru ile Rekanalizasyon 30

2.2.5. Giriş Yolları ve Aortik Ark Tipleri (Tip I–III, Bovine Ark) 32

2.3. TROMBÜS KOMPOZİSYONU 35

2.3.1. Trombüs Oluşumu ve Koagülasyon Mekanizmaları 35
2.3.2. Trombektomi ile Elde Edilen Pıhtıları Histopatolojik Değerlendirme Yöntemleri 37
2.3.3. Trombüs Kompozisyonu ve Mekanik Trombektomi 39
2.4. AKUT İSKEMİK İNMEDE KLİNİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 41
2.4.1. Modifiye Rankin Skalası 41
2.4.2. NIHSS: Nörolojik Defisit Düzeyi 43
2.4.3. Reperfüzyon Tedavisi Sonrası İntrakranyal Kanamanın Değerlendirilmesi (ECASS III ve SITS-MOST Kriterleri) 46
2.4.4. Reperfüzyon Tedavisi Sonrası Serebral Ödemin Değerlendirilmesi 48
3. GEREÇ VE YÖNTEM 50
3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi 50
3.2. Klinik Veriler ve Başlangıç Değişkenleri 50
3.3. Klinik Sonuçların Takibi 51
3.4. Patolojik İnceleme Yöntemi 51
3.5. Endovasküler Girişimler 52
3.6. İstatistiksel Analiz 52
3.6.1 İstatistiksel Güç Hesaplaması 52
3.6.2. Verilerin İstatistiksel Analizi 54
4. BULGULAR 56
5. TARTIŞMA 77
6. SONUÇ 81
7. KAYNAKLAR 82

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım olan, eğitim hayatım boyunca çalışmaktan en keyif aldığım anjiyografi ünitesinin kapılarını bana açan, hem girişimsel nöroloji alanında hem nöroloji uzmanı olarak hekimlik sanatındaki kıymetli bilgisini, tecrübelerini içtenlikle paylaşan, tezimin tasarlanması, yürütülmesi ve yazılmasında da yardımlarını, desteğini hiç bir zaman esirgemeyerek beni yetiştiren her alanda kendime örnek aldığım Doç. Dr. Şennur DELİBAŞ KATI'ya, tezimin patoloji kolundaki yardımları için Doç. Dr. Canan SADULLAHOĞLU'na ve istediğim alanda deneyim kazanabilmemde idari sorumlumuz olarak her türlü desteği sağlamış olan Prof. Dr. Aylin Yaman'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum kıymetli hocalarım Prof. Dr. Aylin Yaman, Prof. Dr. Serkan Özben, Prof. Dr. Ruhsen Öcal, Doç. Dr. Fatma Genç, Doç. Dr. Eylem Özaydın Göksu, Doç. Dr. F. Ezgi Uçan Tokuç ve Dr. Öğr. Üyesi Fikriye Tüter Yılmaz'a,

Asistanlık hayatımın en önemli parçaları, kıdemlilerim, Uzm.Dr. Aylin Yeşilgöz, Uzm. Dr. Ecem Ağdak, Uzm.Dr. Mert Van, Uzm. Dr. Abdullah Muhammed Elitaş, Dr. Ali Rıza Gündüz'e ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Son olarak beni bu tezi yazabilecek günlere getiren aileme ve her zaman yanımda olan değerli eşim Op. Dr. Cemal HASOĞLAN'a teşekkür ederim.

KISALTMALAR DİZİNİ

AF: Atriyal fibrilasyon

AHA/ASA: American Heart Association / American Stroke Association (Amerikan Kardiyoloji Derneği / Amerikan İnme Derneği)

ACA: Anterior Cerebral Artery (Anterior serebral arter)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BT-A: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

CCA: Common Carotid Artery (Komün karotis arter)

DAC: Distal Aspiration Catheter (Distal aspirasyon kateteri)

DALY: Disability-Adjusted Life Year (Sakatlığa göre ayarlanmış yaşam yılı)

DM: Diabetes Mellitus

DWI: Diffusion-Weighted Imaging (Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme)

ECA: External Carotid Artery (Eksternal karotis arter)

EVT: Endovasküler tedavi

FPE: First Pass Effect (İlk geçiş etkisi)

HE: Hematoksilen-Eozin

HPL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

ICA: Internal Carotid Artery (İnternal karotis arter)

ICH: Intracerebral Hemorrhage (İntraserebral kanama)

IV-tPA: Intravenous Tissue Plasminogen Activator (İntravenöz doku plazminojen aktivatörü)

KAH: Koroner Arter Hastalığı

LVO: Large Vessel Occlusion (Büyük damar tıkanıklığı)

MCA: Middle Cerebral Artery (Orta serebral arter)

MRA: Magnetic Resonance Angiography (Manyetik rezonans anjiyografi)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MT: Mekanik Trombektomi

mRS: Modified Rankin Scale (Modifiye Rankin Skalası)

mTICI: Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (Modifiye serebral infarkt trombolizi skoru)

eTICI: Expanded Thrombolysis in Cerebral Infarction (Genişletilmiş TICI skoru)

NET: Neutrophil Extracellular Traps (Nötrofil Ekstraselüler Tuzakları)

PCA: Posterior Cerebral Artery (Posterior serebral arter)

TDT: Target Downstream Territory (Hedef damar yatağı)

TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction (Serebral infarkt trombolizi skoru)

TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

vWF: von Willebrand Factor (von Willebrand faktör)

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: TOAST Sınıflaması, Yüksek ve Orta Riskli Kardiyoemboli Kaynakları ... 14

Tablo 2: IV-tPA Endikasyon/Kontrendikasyonları ... 18

Tablo 3: Sınıf 1 öneri ve Düzey A kanıt ile EVT endikasyonu olan hasta grubu ... 27

Tablo 4: Genişletilmiş TICI Skoru ... 31

Tablo 5: Modifiye Rankin Skalası (mRS) ... 42

Tablo 6: NIHSS İnme Ölçeği ... 44

Tablo 7: Kanama çeşitlerine göre radyolojik özellikler ... 47

Tablo 8: Çalışma popülasyonun demografik verileri ve klinik karakteristikleri ... 57

Tablo 9: Pıhtının eritrosit ve fibrin baskınlığına göre grupların klinik karakteristikleri ... 61

Tablo 10: Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik karakteristikleri ... 65

Tablo 11: Mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörleri ... 69

Tablo 12: ASPECT skoru, trombolitik alma durumu, işlem süresi, pass sayısı, CRP, fibrinojen, D-dimer ve INR ile çeşitlik klinik karakteristiklerin analizi ... 73

Tablo 13: Eritrosit yüzdesi ve fibrin yüzdesi ROC analiz sonuçlar ... 76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: MCA segmentlerinin mekânsal/anatomik dağılımını gösteren diyagram 10

Şekil 2: Merci Retriever..... 22

Şekil 3: Penumbra rekanalizasyon cihazları 22

Şekil 4: Solitaire FR (flow restoration) stent retriever 23

Şekil 5: Trevo stent-retriever 23

Şekil 6: Aspirasyon kateteri çalışma mekanizması görseli..... 29

Şekil 7: Aortik ark tipleri..... 33

Şekil 8: Normal dallanma ve sık gözlenen dallanma paterni varyantları 34

Şekil 9: Supraaortik arter tortüozitesi tipleri 34

Şekil 10: H&E, MSB ve anti-GPIbα antikor boyamaları ile patoloji örnekleri 39

Şekil 11: Fibrin yüzdesinin 90 günlük mortaliteyi ön gördürücü etkisi için ROC eğrisi..... 75

Şekil 12: Eritrosit yüzdesinin 90 günlük mortaliteyi ön gördürücü etkisi için ROC eğrisi..... 75

ÖZET

Giriş ve amaç: Akut iskemik inme, tüm inme vakalarının yaklaşık %87'sini oluşturmakta ve hem mortalite hem de kalıcı engellilik açısından ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Son yıllarda, özellikle büyük damar tıkanıklığına bağlı akut iskemik inmede uygulanan mekanik trombektomi, reperfüzyonun etkin bir şekilde sağlanmasına olanak tanımış ve geleneksel tedavilere kıyasla anlamlı ölçüde daha iyi fonksiyonel sonuçlar elde edilmesini mümkün kılmıştır (1,2). Ancak mekanik trombektomi, her zaman aynı düzeyde başarılı olamamakta, bu farklılıkların başlıca belirleyicilerinden birinin trombüsün histopatolojik yapısı olduğu bildirilmektedir (3,4). Özellikle eritrosit ağırlıklı pıhtıların daha yumuşak yapıları sayesinde daha az trombektomi girişimiyle çıkarılabildiği ve genellikle ilk geçişte başarılı reperfüzyonla sonuçlandığı belirtilirken, fibrin/trombosit açısından zengin pıhtıların daha sert yapıda olup daha düşük deformasyon kabiliyetine sahip olduğu ve bu nedenle mekanik trombektomi sırasında çıkarılmalarının daha zor olduğu ileri sürülmektedir (5,6). Bu çalışmanın amacı, mekanik trombektomi ile tedavi edilen hastalardan elde edilen trombüs örneklerinin eritrosit ve fibrin içerik oranlarının, işlem sonrası 90. gün mortalite oranlarıyla ilişkisini değerlendirmektir. Bu doğrultuda pıhtı bileşimi ile uzun dönem klinik sonuçlar arasındaki ilişki kantitatif olarak incelenmiş, özellikle mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ekim 2024 - Nisan 2025 tarihleri arasında, prospektif vaka-kontrol tasarımıyla yürütülmüştür. Çalışmaya arteriyel oklüzyon tanısı almış, semptomdan kasık ponksiyonuna kadar geçen süre <24 saat olan, IV-tPA kontrendikasyonu bulunmayan ve girişimsel nöroloji hekimince uygulanan mekanik trombektomi ile TICI ≥2b düzeyinde rekanalizasyon sağlanan akut iskemik inme hastaları dahil edilmiştir. İnme öncesi mRS ≤2 olan hastalardan çıkarılan trombüsler patoloji hekimince histopatolojik analizle incelenmiştir.

Demografik ve klinik veriler ile laboratuvar değerleri kayıt altına alınmış; NIHSS skorları, ASPECT skorları, BT-anjiyografi bulguları, işlem süreleri, pass sayısı, arteriyel oklüzyonun yeri, trombolitik tedavi durumu, pıhtı içeriği gibi değişkenler analiz edilmiştir. Fibrin ve eritrosit yüzdesine göre gruplar oluşturularak istatistiksel

karşılaştırmalar yapılmış; mortaliteyle ilişkili faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 37 hasta dahil edilmiş olup, ortalama yaş 67.2 idi. Kadın oranı %43,2, fibrin zengin trombüs oranı %48,6, eritrosit zengin oranı %51,4 olarak saptanmıştır. 90. gün mortalite oranı %59,5'tir. Fibrin zengin grupta işlem sonrası mRS değerleri daha yüksek bulunmuş (%77,8 kötü klinik sonlanım, p=0.012), 90. gün mortalite oranı daha fazlaydı (%55,6 vs. %21,1, p=0.031). Fibrin zengin grupta enfeksiyon oranı (%52,9, p=0.024), D-dimer düzeyi (p=0.041) daha yüksekti. Mortalite gelişen grupta fibrin zengin pıhtı oranı anlamlı derecede yüksek (%71,4 vs. %34,8, p=0.031), lenfosit yüzdesi ise daha düşüktü (p=0.024). ROC analizine göre fibrin yüzdesi, 90 günlük mortaliteyi öngörmede anlamlı bulunmuş (AUC: 0.731, p=0.023), %50 eşik değeri üstü fibrin içeriği yüksek mortalite riskiyle ilişkilendirilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre; fibrin baskın trombüs varlığı (OR: 394, p=0.022), başvurudaki NIHSS skoru (OR: 1.895, p=0.015) ve lenfosit yüzdesi (OR: 0.80, p=0.047) mortaliteyle bağımsız olarak ilişkili saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma, fibrin baskın pıhtıların daha kötü klinik sonlanım, yüksek mortalite ve mekanik trombektomi esnasında daha fazla girişim gereksinimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Fibrin zenginliğinin bağımsız bir mortalite belirleyicisi olarak saptanması, trombüs bileşiminin klinik karar süreçlerinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Tüm hastalarda aynı teknikle işlem uygulanması, kompozisyonun etkisini izole etme açısından çalışmanın önemli bir metodolojik avantajıdır. Elde edilen veriler, pıhtı kompozisyonunun yalnızca bir patolojik özellik değil, aynı zamanda tedavi başarısı ve hasta prognozu üzerinde belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, ileride yapılacak daha geniş ve çok merkezli moleküler düzey analizleri içeren çalışmalar; trombüsün biyolojik yapısına göre kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut İskemik İnme, Eritrosit Zengin Pıhtı, Fibrin Zengin Pıhtı, Mekanik Trombektomi, Mortalite, Pıhtı Kompozisyonu, Prognoz

ABSTRACT

Introduction and Objective: Acute ischemic stroke (AIS) accounts for approximately 87% of all stroke cases and constitutes a significant public health concern in terms of both mortality and permanent disability. In recent years, mechanical thrombectomy (MT), particularly in AIS caused by large vessel occlusion (LVO), has enabled effective reperfusion and yielded significantly better functional outcomes compared to conventional treatments (1,2). However, MT does not always achieve uniform success, and one of the primary determinants of this variability is reported to be the histopathological structure of the thrombus (3,4). Erythrocyte-rich thrombi are considered to be softer, requiring fewer thrombectomy passes and often resulting in successful reperfusion on the first attempt. In contrast, fibrin/platelet-rich thrombi are thought to be structurally firmer and less deformable, which makes them more difficult to remove during MT (5,6).

The aim of this study is to evaluate the relationship between the erythrocyte and fibrin content ratios in thrombi retrieved from patients treated with MT and the 90-day postprocedural mortality rate. Accordingly, the association between thrombus composition and long-term clinical outcomes was quantitatively examined, with a particular focus on its impact on mortality.

Materials and Methods: This study was conducted at the University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital between October 2024 and April 2025, using a prospective case-control design. Patients with arterial occlusion diagnosed within <24 hours from symptom onset to groin puncture, no contraindication for IV-tPA, and who underwent MT by an interventional neurologist resulting in successful revascularization (TICI ≥2b) were included. Thrombi retrieved from patients with pre-stroke mRS ≤2 were subjected to histopathological analysis by a pathology specialist. Demographic and clinical data as well as laboratory parameters were recorded; variables such as NIHSS scores, ASPECTS, CT angiography findings, procedure duration, number of passes, location of arterial occlusion, thrombolytic treatment status, and thrombus composition were analyzed. Groups were formed according to fibrin and erythrocyte percentages, and statistical comparisons were

performed. Factors associated with mortality were evaluated using multivariate logistic regression analysis.

Results: A total of 37 patients were included in the study, with a mean age of 67.2 years. The female ratio was 43.2%, fibrin-rich thrombi accounted for 48.6%, and erythrocyte-rich thrombi for 51.4%. The 90-day mortality rate was 59.5%. Postprocedural mRS scores were higher in the fibrin-rich group (77.8% poor clinical outcome, p=0.012), and 90-day mortality was also significantly higher in this group (55.6% vs. 21.1%, p=0.031). Infection rates (52.9%, p=0.024) and D-dimer levels (p=0.041) were also higher in the fibrin-rich group. Among patients who died, the proportion of fibrin-rich thrombi was significantly higher (71.4% vs. 34.8%, p=0.031), while lymphocyte percentage was lower (p=0.024). ROC analysis showed that fibrin percentage significantly predicted 90-day mortality (AUC: 0.731, p=0.023), and fibrin content above the 50% threshold was associated with increased mortality risk. According to multivariate logistic regression analysis, the presence of fibrin-dominant thrombus (OR: 394, p=0.022), baseline NIHSS score (OR: 1.895, p=0.015), and lymphocyte percentage (OR: 0.80, p=0.047) were independently associated with mortality.

Conclusion: This study demonstrated that fibrin-rich thrombi are associated with worse clinical outcomes, higher mortality, and several passes during mechanical thrombectomy. The identification of fibrin-rich composition as an independent predictor of mortality highlights the need to consider thrombus histology in clinical decision-making. The use of a standardized thrombectomy technique across all patients provides a methodological advantage by isolating the impact of thrombus composition. These findings indicate that thrombus composition is not merely a pathological detail but a determinant factor in treatment success and patient prognosis. Future large-scale, multicenter studies incorporating molecular-level analyses may contribute to the development of personalized treatment strategies based on thrombus biology.

Keywords: Acute Ischemic Stroke, Fibrin-Rich Clot, Mechanical Thrombectomy, Mortality, Prognosis, Red Blood Cell-Rich Clot, Thrombus Composition

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut iskemik inme (Aİİ), global ölçekte hem ölüm hem de kalıcı engellilik açısından en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Tüm inme vakalarının yaklaşık %87'sini oluşturan Aİİ, 2021 yılı itibarıyla dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almakta, ölüm ve engellilik birlikte değerlendirildiğinde ise üçüncü sıraya yükselmektedir. (1)

Son on yılda, özellikle büyük damar tıkanıklığı (large vessel occlusion- LVO) nedeniyle gelişen Aİİ'de mekanik trombektomi (MT), reperfüzyonu etkin bir şekilde sağlayarak, geleneksel tedaviye kıyasla fonksiyonel sonuçları anlamlı şekilde iyileştiren standart bir tedavi haline gelmiştir. (2) Bununla birlikte, MT sırasında her trombüs aynı başarı düzeyiyle çıkarılamamakta; bu farklılığın temelinde ise trombüsün histopatolojik yapısı yer almaktadır. (3) Son dönemde yapılan çalışmalar, çıkarılan trombüslerin eritrosit ve fibrin oranlarının; işlem başarısı, girişim sayısı ve işlem süresi gibi prosedürel parametreler üzerinde belirleyici olabileceğini ortaya koymuştur. (4) Özellikle eritrosit ağırlıklı (kırmızı) trombüslerin daha yumuşak yapıda olduğu, daha az trombektomi denemesiyle çıkarılabildiği ve sıklıkla ilk geçişte başarılı reperfüzyonla ilişkili olduğu bildirilmektedir. (5) Buna karşılık, fibrin ve trombosit açısından zengin ('beyaz') trombüslerin daha sert yapıda olduğu ve düşük deformasyon özellikleri nedeniyle özellikle stent-retriever ile entegrasyonu zorlaştırarak işlem süresini ve girişim sayısını artırdığı ileri sürülmektedir. (6)

Bu çalışmanın amacı, mekanik trombektomi uygulanan akut iskemik inme hastalarından elde edilen trombüslerin eritrosit ve fibrin içerik oranlarının, inme sonrası 90. gün mortalite oranlarıyla ilişkisini değerlendirmektir. Trombüsün histopatolojik bileşiminin, hastaların uzun dönem sağkalım sonuçları üzerindeki etkisi kantitatif olarak analiz edilecek ve bu doğrultuda pıhtı içeriği ile mortalite arasındaki potansiyel ilişki ortaya konulacaktır. Bu bağlamda, trombüs içeriği ile kısa dönem prosedürel başarı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar artış göstermiş olsa da trombüs bileşiminin uzun dönem klinik sonuçlar üzerindeki etkisi- özellikle mortalite gibi nihai sonlanımlar bağlamında- hâlâ yeterince aydınlatılamamıştır. Bu çalışma, trombüsün histopatolojik yapısını doğrudan 90. gün mortalite verileriyle ilişkilendirerek, literatürde sınırlı sayıda ele alınmış bu konuyu kantitatif olarak

incelemekte ve mevcut bilgi birikimine önemli bir katkı sunmayı hedeflemektedir. Ayrıca bu çalışma, Türkiye popülasyonunda mekanik trombektomiyle çıkarılan pıhtıların histopatolojik analizine odaklanan ve literatüre tez düzeyinde sunulan ilk araştırmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT İNME

2.1.1. Tanım

İnme, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, beyin fonksiyonlarında hızla gelişen fokal (ya da koma ya da subaraknoid kanama durumlarında global) bozulma belirtileriyle seyreden; 24 saatten uzun süren veya ölümle sonuçlanan ve başka bir açıklaması olmayan vasküler kökenli bir klinik sendrom olarak tanımlanır. (1)

2013 yılında inmenin tanımı 21. Yüzyıl klinik pratiğine ve görüntüleme teknolojilerine uygun hale getirmek amacıyla Amerikan Kalp Derneği (AHA), Amerikan İnme Derneği (ASA), Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) ve Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) gibi önde gelen kurumlar tarafından; beyin, retina veya omurilik gibi merkezi sinir sistemi yapılarına ait dokularda gelişen iskemik infarkt veya kanama (intraparankimal, intraventriküler ya da subaraknoid) sonucu oluşan, kalıcı doku hasarı ile karakterize bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Bu genişletilmiş tanım, yalnızca belirgin semptomlarla seyreden inmeleri değil, aynı zamanda nörogörüntüleme bulguları ile tespit edilen, ancak klinik olarak belirti vermeyen sessiz infarkt ve sessiz kanamaları da kapsamaktadır. Bu yaklaşım, inme kavramının sadece klinik semptomlara dayalı değerlendirilmesini aşarak, radyolojik olarak saptanan sessiz serebrovasküler olayların da tanısal ve prognostik açıdan önemsenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. (7) İnme, etiyopatogenezine göre iki ana kategoriye ayrılmaktadır: Tromboz, emboli veya hemodinamik hipoperfüzyon sonucunda gelişen olaylar iskemik inme olarak sınıflandırılırken; intraserebral ya da subaraknoid kanamaya bağlı gelişen durumlar ise hemorajik inme başlığı altında değerlendirilir. (8)

2.1.2. Akut İnme Epidemiyolojisi

Bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında inme, dünya genelinde yaklaşık 7 milyon yıllık ölüm ile ikinci en sık ölüm nedeni olmayı sürdürmekte; sağlıklı yaşam yılı kaybı (Disability-Adjusted Life Year-DALY) açısından ise üçüncü sırada yer almaktadır. 1990–2021 yılları arasında inme geçiren, inme nedeniyle yaşamını yitiren veya inme sonrası kalıcı engellilikle yaşayan bireylerin sayısında küresel ölçekte belirgin artışlar

gözlenmiştir. Bu dönemde inme insidansı %70, inmeye bağlı ölümler %44 ve DALY yükü %32 oranında artış göstermiştir. İnme kaynaklı ölüm ve DALY yükünün büyük çoğunluğu (%87,2 ölüm ve %89,4 DALY) düşük ve alt-orta gelirli ülkelerde yoğunlaşmaktadır.

Küresel düzeyde inmenin yıllık ekonomik maliyeti 890 milyar Amerikan dolarını aşmakta olup, bu rakamın 2050 yılına kadar yaklaşık iki katına çıkması öngörülmektedir. 2021 yılı itibarıyla dünya genelinde 93,8 milyon prevalans ve 11,9 milyon yeni inme vakası bildirilmiştir.

Küresel Hastalık Yükü verileri, bölgesel, ülkesel ve sosyodemografik göstergelere göre inme yükünde ve ilişkili risk faktörlerinde belirgin eşitsizlikler bulunduğunu ortaya koymuştur. Özellikle 2015'ten itibaren inme insidansındaki azalma duraksamış; Güneydoğu Asya, Doğu Asya ve Batı Pasifik bölgesi gibi düşük sosyodemografik indeksli bölgelerde ve 70 yaş altı bireylerde inme sıklığı, mortalite ve DALY oranlarında yeniden artışlar saptanmıştır. İnme alt tiplerinin dağılımına bakıldığında, olguların %65,3'ü iskemik inme, %28,8'i intraserebral kanama ve %5,8'i subaraknoid kanama olarak bildirilmiştir. Ayrıca, 2021'deki inme vakalarının %52,6'sı (6,3 milyon) erkeklerde, %47,4'ü (5,7 milyon) ise kadınlarda meydana gelmiştir. (1)

2.1.3. Akut İskemik İnme Patofizyolojisi

İskemik olay, üç ana mekanizma ile gelişebilir: tromboz, emboli ve beyin bölgesindeki kan akışının (perfüzyon) azalması. Tromboz, bir damarda lokalize olan tıkanıklık sonucu kan akışının engellenmesi olarak tanımlanır. Bu tıkanıklığa genellikle trombüs (pıhtı) neden olur, ancak aynı zamanda aterosklerotik plaktaki üst üste binen trombotik materyaller de tıkanıklığa yol açabilir. Damarın lümeni, damar duvarındaki değişiklikler veya pıhtı birikimi nedeniyle daralır ya da tamamen tıkanır. Ateroskleroz, en yaygın damar hastalığıdır ve bu durumda, subintimal alanda fibröz ve kas dokuları aşırı büyürken, yağlı plaklar lümene doğru ilerler. Trombositler, bu plaklardaki çatlaklara yapışarak, fibrin, trombin birikintilerinin yerleşmesi için zemin hazırlar. Ateroskleroz, genellikle büyük ekstrakraniyal ve intrakraniyal arterleri etkiler. (9,10) Bununla birlikte, nadiren, bir pıhtı, polisitemi, trombositoz veya sistemik hiperkoagülabilite gibi hematolojik sorunlar nedeniyle damar lümeninde oluşabilir. Küçük, penetran intrakraniyal arterler ve arterioller, daha çok hipertansiyon sonucu

aterosklerotik süreçlerden hasar görür. Hipertansiyona bağlı olarak artan arteriyel gerilim, medya tabakasının hipertrofisine ve damar duvarına fibrinoid maddelerin birikmesine neden olur; bu süreç, zaten dar olan lümeni daha da daraltır. Küçük ateromatöz birikintileri, sıklıkla mikroateromlar olarak adlandırılır ve penetran arterlerin orifislerini tıkayabilir. (11,12) Diğer tıkanıklığa yol açabilen damar patolojileri arasında daha nadir olarak Fibromüsküler Displazi yer alır; bu durum, damar kontraktilitesini ve lümen boyutunu bozan medyanın aşırı büyümesidir. (13) Ayrıca, Takayasu veya Dev Hücreli Arterit gibi arterit türleri, damar duvarının disseksiyonu ve lüminal veya eksteralüminal pıhtıların geçici tıkanıklıklara yol açması da tıkanıklığa neden olabilir. Bir plağa kanama olması da akut veya kronik lümende bozulmaya sebep olabilir. Bazen, damar anormallikleri, kan damarlarının fonksiyonel kontraktilitesindeki değişiklikler olarak kendini gösterir. Yoğun fokal vazokonstriksiyon, kan akışının azalmasına ve tromboza yol açabilir. Ayrıca, damarların dilatasyonu da yerel kan akışını değiştirir ve dilate olmuş segmentlerde sıklıkla pıhtı oluşumu gözlemlenir. (8)

Embolizmde, vasküler sistemde genellikle kalp, büyük arterler (örneğin aorta, karotis ve vertebral arterler) ve sistemik venler gibi bölgelerde oluşan trombüs beyin damarlarına ulaşır. Trombozdan farklı olarak, embolik tıkanıklık, tıkanan arterde yerel bir süreçten kaynaklanmaz. Kardiyak kaynaklı embolizm, kalp kapakçıkları, atriyum veya ventrikül boşluklarında oluşan pıhtılar veya tümörler tarafından tetiklenebilir. Arterden artere emboliler, proksimal veya büyük damarlardan kopan pıhtı, trombosit kümeleri ya da plak parçaları ile oluşur. (14) Sistemik venlerden kaynaklanan pıhtılar ise venöz-arteriyel şantlar aracılığıyla beyne ulaşır; bu şantlar arasında atriyal septal defekt veya patent foramen ovale gibi kalp kusurları yer alır ve bu duruma "paradoksal embolizm" adı verilir. (15) Ayrıca, hava, yağ, plak materyali, enjeksiyon yapılan ilaçlardan parçacıklar, bakteriler, yabancı cisimler ve tümör hücreleri zaman zaman vasküler sisteme girerek beynin arterlerine emboli yapabilir. (14)

Son olarak sistemik hipoperfüzyon durumunda, düşük sistemik perfüzyon basıncı sonucunda beyin dokusundaki kan akışı azalır, lokalize tromboz veya emboliden farklı olarak beyin parankimi difüz veya bilateral olarak etkilenir. En sık karşılaşılan nedenler kardiyak pompa yetmezliği (genellikle miyokard infarktüsü veya aritmi kaynaklı) ve sistemik hipotansiyondur (kan kaybı veya hipovolemiye bağlı olarak).

(16) Yetersiz perfüzyon, özellikle ana vasküler beslenme alanlarının sınır bölgelerinde ("watershed" bölgeleri) kritik derecede önemlidir. Öncesinde mevcut olan damar patolojilerine bağlı olarak hipoperfüzyonun düzensiz şekilde dağılması sonucu asimetrik etkiler gelişebilir. (17)

Herhangi bir sebeple beyin dokusuna kan akışının azalması durumunda iskemik hasarın şiddeti; iskeminin süresi ve kollateral kan akışının varlığına bağlıdır. Ayrıca, bazı beyin dokuları iskemik hasara karşı daha dayanıklıdır. Serebral kan akışı yaklaşık 20 ml/100 g/dakika seviyelerine düştüğünde, elektroensefalografik aktivite etkilenir. Serebral oksijen metabolizma hızı da serebral kan akışı 20 ml/100 g/dakika altına düştüğünde azalmaya başlar. 10 ml/100 g/dakika seviyelerinin altındaki değerlerde, hücre zarları ve fonksiyonları ciddi şekilde etkilenir. Nöronlar, kan akışının dakikada 5 ml/100 g'nın altına düştüğü durumlarda uzun süre hayatta kalamazlar. (18) Nöronlar iskemik hale geldiğinde, bir dizi biyokimyasal değişiklik hücre ölümünü artırır: K+ iyonları, hücre zarından dışarıya hareket ederken, Ca2+ hücre içine girerek mitokondriyal hasara yol açar. Oksijenin azalması, serbest radikal oluşumuna neden olur. Bu serbest radikaller, hücre organelleri ve plazma zarlarındaki yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olur, bunun sonucunda hücresel fonksiyonlar bozulur. Oksijen ve glukoz azlığı sonucu hücre içi ATP üretimi bozulur laktik asidoz ortaya çıkar. Asidoz da hücre metabolik fonksiyonlarını da büyük ölçüde bozar. (19,20) İskemik bölgelerde, eksitatör nörotransmitter (glutamat, aspartat) aktivitesi önemli ölçüde artar. Artan glutamat salınımı, hassas nöronları toksik bir glutamat maruziyeti ile karşı karşıya bırakır. Glutamat girişi, zarları açar ve hücre içine Na+ ve Ca2+ iyonlarının girişini artırır, Na+ iyonlarının hücre içine girişi, ardından klor iyonları ve suyun hücre içine girmesine neden olarak hücre şişmesine ve ödem oluşumuna yol açar. (21)

Glutamat, hem N-metil-D-aspartat (NMDA) hem de non-NMDA reseptör tiplerinde bir agonisttir, ancak yalnızca NMDA reseptörleri, yüksek kalsiyum geçirgenliği olan hücre zarı kanallarına bağlıdır. Bu yerel metabolik değişiklikler, artan nöronal hasar ve hücre ölümüne yol açan kendi kendini devam ettiren bir değişim döngüsüne neden olur. Bir noktada, iskemik süreç, dokular yeterli oksijen ve glukoz içeren kanla reperfüze edilse bile geri dönüşümsüz hale gelir. Bazen, iskeminin şiddeti,

nöronal nekroz oluşacak kadar şiddetli olmasa da iskemik durum yine de bir programlanmış hücre ölüm sürecini başlatabilir, bu sürece apoptoz denir. (22)

İskeminin ardından ilk aktive olan hücreler mikroglialar ve astrositlerdir. Mikroglialar aktive olduktan sonra şekil değiştirir, fagositik özellik kazanır ve sitokin salgılar. İskemiden 4-6 saat sonra dolaşımdaki lökositler, adezyon molekülleri aracılığıyla beyin dokusuna gelir. En önemli adezyon molekülleri E ve P selektinler, intersellüler adezyon molekülü-1 ve integrinlerdir. Ayrıca, interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü-α gibi proinflamatuar sitokinler, nötrofillerin beyne göçünü artırır ve kan beyin bariyerinin hasarını şiddetlendirir.

İskemi ile artan hücre içi Ca+2 seviyeleri fosfolipaz A2'nin aktivasyonu ile gliserofosfolipidlerin hidrolizine yol açar ve bu da araşidonik asit üretir. Araşidonik asit, siklooksijenaz enzimi ile prostaglandinlere veya lipoksijenaz enzimi ile lökotrienlere dönüşür. Lökotrienler, potansiyel kimyasal çekiciler olup, lökosit infiltrasyonuna, kan beyin bariyerinde bozulmaya ve hücre bütünlüğünün kaybolmasına neden olurlar. (23)

Bir arterin tıkanması sonucu oluşan iskeminin derecesi, o arter tarafından beslenen farklı bölgelerde değişiklik gösterir. Bölgenin merkezinde, kan akışı en düşük seviyededir ve iskemik hasar en şiddetlidir. Bu en şiddetli hasar bölgesi genellikle infarkt çekirdeği olarak adlandırılır. İnfarkt çekirdeğinin merkezindeki metabolizma, hücre nekrozuna neden olabilecek kadar düşük olabilir (0–10 ml/100 g/dakika), oysa çevredeki bölgelerde 10–20 ml/100 g/dakika arası akış bu alandaki nöronların hücresel fonksiyonlarında duraklamaya neden olabilir, elektriksel etkilenmeye yol açar ancak kalıcı hücre hasarına neden olmaz. İnfarkt çekirdeğinin etrafındaki disfonksiyonel ancak ölmeyen beyin bölgesi geleneksel olarak "iskemik penumbra" olarak adlandırılmaktadır. Bu bölge oklüde arterin rekanalize edilmesiyle iyileşme potansiyeli bulunan beyin dokusunu ifade eder. (8)

2.1.4. Serebrovasküler Anatomi

Beyin, arkus aorta ve dalları olan karotis komünis ve vertebral arterler aracılığıyla beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akışı, internal karotis arter ve dalları tarafından sağlanırken, beyin sapı ve serebellum gibi infratentoriyal

yapılar ile oksipital lob ve talamus gibi supratentoriyal yapılar, vertebral arter ve dallarıyla beslenir. İnternal karotis arter ve dalları, beyin için ön sirkülasyonu oluştururken, vertebrobaziller sistem ise arka sirkülasyonu sağlar. Bu iki sirkülasyon, posterior komünikan arterlerle birleşerek Willis poligonunu oluşturur**.** (24)

2.1.4.1. Ön Sistem Dolaşımı

Karotis komünisler (CCA'lar), genellikle tiroid kıkırdağının üst sınırına karşılık gelen bölgede boyunda bifurkasyona uğrayarak yaklaşık C4 vertebra seviyesinde internal karotis arterlere (ICA'lar) ve eksternal karotis arterlere (ECA'lar) ayrılır. ICA'lar, CCA'nın doğrudan uzantısı olarak devam ederken ECA'lar ICA'lara göre anterior ve lateral yönde seyreder. ICA'lar, farinksin arkasından geçer ve boyunda hiçbir yan dal vermez. ICA'lar, daha sonra petröz kemiğin içinde yer alan karotis kanalı aracılığıyla kafatasına girer ve "S" şeklinde bir eğrilik ile ilerler. Bu eğri içindeki ICA genellikle "karotis sifonu" olarak adlandırılır. Karotis sifonu petröz kemik içindeki intrapetröz segment, kavernöz sinüs içinde bulunan kavernöz segment ve supraklinoid segment olmak üzere üç bölümdür.

ECA'lar yüzü besleyen iki ana dala sahiptir ve eğer ICA'lar tıkanırsa bu damarlar kollateral dolaşım olarak işlev görebilir. Yanağa doğru seyreden ve burun köprüsüne yönelen yüz arterleri, burada "angular arterler" olarak adlandırılır ve preauriküler arterler, yüzeyel temporal arterlere dönüşerek sonlanır. Ayrıca, internal maksiller arter ve ECA'lardan köken alan farengeal dallar da ICA tıkanması durumunda kollateral dolaşıma katkıda bulunabilir. İnternal maksiller arterler, foramen spinosum aracılığıyla kafatasına giren orta meningeal arterin dallarını verir. Yüzün diğer önemli arteriyel beslenmesi, oftalmik arterlerden (ICA sistemi) köken alan frontal ve supratroklear dallarla sağlanır. Bir ICA tıkandığında, bu ECA dalları önemli bir kollateral kaynağı olabilir. (8)

ICA'ların sifon bölümünden (genellikle klinoidal segment, ancak bazen kavernöz segment) öne doğru oftalmik arterin dalları ayrılır. Daha sonra ICA'lar dura materi delerek anterior koroidal arterler ve posterior komünikan arterleri verir. Bu arterler, proksimal supraklinoidal bölümlerinden çıkarak posterior yönde ilerler. İntrakraniyal ICA'ların sonlanması (şekli nedeniyle T-bölgesi olarak adlandırılır) anterior serebral

arterlere (ACA'lar) ve orta serebral arterlere (MCA'lar) bifurkasyonla gerçekleşir. ACA'lar mediale doğru, MCA'lar ise laterale doğru seyreder. (24)

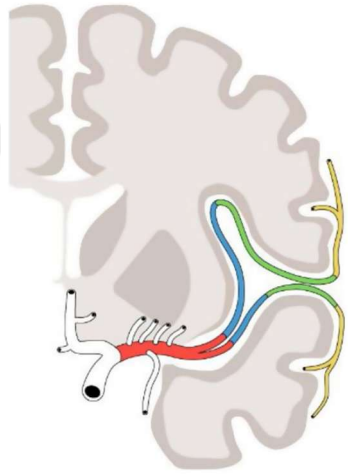
ACA'lar, mediale doğru ilerleyerek longitudinal yarıklara ulaşır, korpus kallozum üzerinden posterior yönde seyreder. Hemisferlerin içyüzünde medial orbitofrontal, frontopolar, perikallosal ve kallosomarginal dallarını verir. Serebral hemisferlerin anterior medial bölgelerini besler ve kaudat nükleuslara ve bazal frontal loblara derin dallar gönderir. ACA'nın ilk bölümü bazen bir tarafta hipoplastik olabilir; bu durumda, diğer taraftaki ACA, her iki medial frontal lobu besler. Anterior komünikan arter, sağ ve sol ACA'ları birbirine bağlar ve bir ACA hipoplastik veya tıkanmış olduğunda, karşı taraftaki anterior dolaşımdan kollateral kan akışı sağlar. (8) İnternal karotid arter bifurkasyonu ile AComA arasındaki bölge A1, AComA'dan korpus kallozumun rostrum ve genusuna kadar olan kısım A2, korpus kallozumun genusundan rostral parçasına kadar olan kısım A3, korpus kallozumun üst yüzeyi boyunca koronal sütür hizasına kadar olan kısım A4, koronal sütürden sonraki kısım ise A5 şeklinde isimlendirilmek üzere 5 bölümden oluşur. (25)

MCA'nın ana dalı lateral yönde seyreder ve bazal ganglionlara ve internal kapsüle lentikülostriat arter dallarını verir. Çoğunlukla, penetran lentikülostriat dallar ana MCA dalından çıkar, ancak ana dal kısa olduğunda, süperior daldan da çıkabilir. Benzer şekilde, terminal ICA'dan veya proksimal ACA'dan da çıkabilirler. Klasik anatomik terminolojiye göre, ana gövdenin bifurkasyonu ile sınırlanan iki MCA segmenti (M1 ve M2) tanımlanır. Ancak pratikte, cerrahi ve radyolojik yaklaşımlar açısından Gibo ve arkadaşları tarafından 1980'li yılların başında tanımlandığı şekilde, ana gövdenin ve ardışık dalların mekânsal dağılımına göre dört segment (M1, M2, M3 ve M4) ayırt edilir. (26)

MCA Sylvian fissüre yaklaştıkça, yatay segmentinin en distal kısmından Sylvian fissüre yakın insüla bölgesine ulaşan, nispeten daha büyük superior ve inferior dallar oluşur. Bu tür dallanma desenlerinde belirgin değişkenlik vardır ve anjiyografik tanımlamalar, MCA'nın farklı segmentlerini ayırt etmek için dal noktalarını referans alarak ya da alternatif olarak, komşu beyin bölgelerinin konumuna göre MCA segmentlerini adlandırarak yapılmıştır. Süperior dal, Sylvian yarıklarının üzerindeki serebral hemisferlerin lateral bölümlerini beslerken, inferior dal, Sylvian yarıklarının

altındaki temporal ve inferior pariyetal lobları besler. Anatomik olarak M1 (sfenoidal), M2 (insular), M3 (operkular), M4 (kortikal) segmentleri olarak 4 segmentte incelenir: M1 (sfenoidal/horizontal): Sylvian fissür yolu boyunca ilerler, lentikülostriat penetran dallarını verir. M2 (insular): İnterior insula boyunca medial ve lateral dallara ayrılır. M3 (operküler) ve M4 (kortikal): Kortekste dallanarak perfüzyon sağlar. (27)

Şekil 1: MCA segmentlerinin mekânsal/anatomik dağılımını gösteren diyagram



M1 segmenti (kırmızı renkte), M2 segmenti (mavi renkte), M3 segmenti (yeşil renkte), M4 segmenti (sarı renkte)

Anterior koroidal arterler, oftalmik ve posterior komünikan arterlerden sonra ICA'lardan çıkan nispeten küçük arterlerdir. Posterior ve lateral yönde ilerleyerek optik traktus boyunca seyreder, anterior ve posterior dolaşımlar arasındaki sınır bölgelerinde yer alır. Globus pallidus ve internal kapsülün posterior koluna penetran arter dalları verir. Daha sonra lateral yönde temporal lobun medial kısmına dallar verir orta beyin ve talamusun bir kısmını besler. Lateral genikülat cisimde, posterior serebral arterlerin (PCA'lar) lateral posterior koroidal arter dallarıyla anastomoz yapar ve lateral ventriküllerin koroid pleksusuna da dallar verir. (8, 24)

2.1.4.2. Arka Sistem Dolaşımı

Her iki ICA, beynin hacim olarak yaklaşık beşte dördünü beslerken, posterior dolaşım toplamın yaklaşık beşte birini sağlar. Posterior dolaşım çoğunlukla beyin

sapının beslenmesinden sorumludur. Anterior dolaşımdan oldukça farklı bir şekilde yapılandırılmıştır ve her iki taraftan (vertebral ve anterior spinal arter dalları) gelen damarlar birleşerek, beyin sapı ve omuriliği besleyen orta hat damarlarını oluşturur. Posterior dolaşımda, asimetrik ve hipoplastik arterlerin daha yüksek bir sıklıkta bulunması, fetal dolaşım özelliklerinin korunması gibi özellikler yaygındır. Bu durum gelişimin ilerleyen dönemlerinde iki yanlı bulunan damar yolunun tam olarak birleşmemesi sonucu tek bir posterior dolaşımın oluşmaması nedeniyle meydana gelir. Posterior dolaşımın proksimal kısımları her iki tarafta farklılık gösterir. Sağ tarafta, subklavyen arter, anterior ve posterior dolaşımları besleyen ortak bir kanal olan innominate arterden çıkar. Sol tarafta ise subklavyen arter, genellikle sol CCA'nın kökeninden sonra doğrudan aort yayından çıkar.

Her bir subklavyen arterin ilk dalı vertebral arterdir, yukarı ve geriye doğru seyrederler, altıncı veya beşinci servikal vertebranın transvers foramenlerine girene kadar ilerler ve intravertebral foraminalarda devam ederler, atlasın arkasında seyrettikten sonra dura materi delerek foramen magnum'a girerler. İntrakranial kısımları, medullopontin kavşağında sonlanır; burada iki VA birleşerek baziller arteri oluşturur. Servikal vertebraya girmeden önceki ilk bölümü V1, vertebral foramenler içinde olan bölümü V2, vertebral kolondan çıktıktan sonra atlasın arkasında kemer şeklinde ilerleyen ve kranyuma girmeden önceye kadar olan arter bölümü V3 ve intrakranial bölümü V4'tür. Boyunda VA'lar, birçok küçük kas ve spinal dal verir. (8)

VA'ların intrakranial kısımları, posterior ve anterior spinal arter dalları, medullaya giden penetran arterler ve büyük posterior inferior serebellar arterleri verir. Baziller arter, orta hatta clivus boyunca seyreder ve burada bilateral anterior inferior serebellar arter ve superior serebellar arter dallarını verdikten sonra, pontomesensefalik kavşağında terminal PCA dallarına ayrılır. Büyük paramedian arterler ve daha küçük, kısa sirkumferans arterler, beyin sapının bazal kısımlarından geçerek tegmentuma nüfuz eder. Uzun sirkumferans arterler, beyin sapı etrafında seyreder ve lateral tegmentuma dal verir. PCA'lar, orta beyin ve talamusa penetran arterler verir, serebral pedinküllerin etrafında seyreder ve ardından oksipital loblar ile temporal lobların inferior yüzeyini besler. (8) PCA başlangıcından posterior komünikan arter ile birleşme noktasına kadar uzanan parçasına P1 segmenti, krural ve ambiens sisternde seyrinde orta beynin arka sınırına kadar uzanan parçasına P2 segmenti, buradan

kalkarin fissürünün girişine kadar olan kısmına P3 segmenti son olarak, fissüre girerken kortikal dallara sonlandığı kısımlarına P4 segmenti isimleri verilir. (28) PCA %33 durumda fetal PCA olarak adlandırılır, çapı posterior komünikan artere göre incedir ve PCA baskın olarak İCA'dan dolar. (29)

2.1.4.3. Willis Poligonu

Willis poligonu, beyin tabanında, interpedinküler fossa içinde yer alır. Bu çember, iki ICA ile iki vertebral arter arasındaki anastomoz ile oluşur. Anterior komünikan, ACA, ICA, posterior komünikan, PCA ve baziller arterler, çembere katkıda bulunan arterlerdir. Willis poligonu, anterior komünikan arter aracılığıyla her iki tarafın anterior dolaşımları arasında ve posterior komünikan arter aracılığıyla her iki tarafın posterior ve anterior dolaşımları arasında bağlantılar sağlar. Hem ICA hem de vertebral arterlerden gelen kanın, her iki serebral hemisferin herhangi bir kısmına dağıtılmasını sağlar. Buradan çıkan kortikal ve santral dallar, beyin dokusunu besler. Çemberi oluşturan arterlerin boyutlarında farklılıklar yaygındır ve bir veya her iki posterior komünikan arterin yokluğu bildirilmiştir. (24)

2.1.5. İskemik İnme Sınıflandırması

İskemik inmenin etiyolojisi, prognoz, klinik sonuçlar ve tedavi yönetimini doğrudan etkileyeceğinden inme alt tiplerinin sınıflandırılması yıllarca araştırılmış olup net tanımlar oluşturmakta zorluklar yaşanmıştır. Geleneksel sınıflamalar, risk faktörlerine (örn. hipertansiyon, atriyal fibrilasyon), klinik belirtilere, BT veya MRG gibi beyin görüntüleme bulgularına dayandırılmış ancak bu sınıflamaların hastaya bireysel uygulanması çoğu zaman problemli olmuştur. Bu doğrultuda 1993'te her hastaya kolaylıkla uygulanabilecek, açık, pratik ve tutarlı bir inme alt tipi sınıflandırması sunmak üzere, günümüzde de en sık kullanılan sınıflama yöntemi olan "Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)" sınıflaması tanımlanmıştır. Bu sınıflama ile iskemik inme 5 alt grupta incelenir. Bunlar; büyük arter aterosklerozu, kardiyoembolizm, küçük damar oklüzyonu, belirlenen diğer nedenlere bağlı inme ve nedeni belirlenemeyen inmelerdir. (30) Genel olarak, iskemik inmelerin %50'sinden büyük damar hastalığı, %20'sinden kardiyak emboli, %25'inden küçük damar hastalığı sorumludur ve %25-39'unda kesin bir sebep belirlenememektedir. (31)

Büyük arter aterosklerozu, dünya genelinde inmenin en yaygın nedenlerinden biridir ve diğer inme alt tiplerine kıyasla tekrarlayan inme açısından özellikle yüksek risk ile ilişkilidir. İskemik inme etiyolojisinin yaklaşık %15-40'ından sorumludur. (32) Bu hasta grubunda, genellikle aterosklerotik sürece bağlı olarak boyun veya beyin damarlarında %50'nin üzerinde ciddi stenoz ya da oklüzyon mevcut olduğuna dair klinik ve/veya görüntüleme bulguları bulunur. İnfarkt mekanizması "hemodinamik" veya "arterden artere emboli" olabilir. Klinik olarak, serebral kortikal fonksiyon kaybı (örneğin afazi, motor disfonksiyon), beyin sapı ya da serebellar işlev bozuklukları görülebilir. Aynı vasküler dağılım alanında geçici iskemik atak öyküsü, intermittan klodikasyo, karotis üfürümü ya da zayıf periferik nabız varlığı tanıyı destekleyen bulgulardır. BT veya MRG görüntülemede, 1,5 cm'yi aşan kortikal veya serebellar infarktlar ile beyin sapı ya da subkortikal hemisferik iskemik lezyonlar, büyük arter hastalığını düşündürür. Tanının konulabilmesi için, ilgili intrakraniyal veya ekstrakraniyal arterde, dupleks ultrasonografi ya da arteriyografi ile doğrulanmış en az %50 stenoz gösterilmelidir. Ayrıca, tanısal değerlendirme sırasında olası kardiyoembolik kaynaklar dışlanmalıdır. (31)

Kardiyoembolizm tanısı için ise en az bir kardiyak emboli kaynağının varlığı saptanmış olmalıdır. Klinik ve görüntüleme bulguları, büyük arter aterosklerozuna benzerlik gösterebilse de sistemik emboli varlığı veya birden fazla vasküler bölgede geçirilmiş geçici iskemik atak ya da inme öyküsü, kardiyoembolik inme tanısını destekler. Bu tanının doğruluğu için, tromboz ya da emboli ile ilişkili büyük arter aterosklerozuna bağlı olası nedenler dışlanmalıdır. (31)

Tablo 1: TOAST Sınıflaması, Yüksek ve Orta Riskli Kardiyoemboli Kaynakları

Yüksek Riskli Kaynaklar	Orta Riskli Kaynaklar
Mekanik protez kapak Atriyal fibrilasyon ile birlikte mitral stenoz Atriyal fibrilasyon (tek başına) Sol atriyum ya da atriyum apendiksinde trombüs Hasta sinüs sendromu Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü (<4 hafta) Sol ventrikülde trombüs Dilate kardiyomiyopati Akinetik sol ventrikül segmenti Atriyal miksoma İnfektif endokardit	Mitral kapak prolapsusu Mitral anulus kalsifikasyonu Atriyal fibrilasyon olmaksızın mitral stenoz Sol atriyumda türbülans (duman görüntüsü) Atriyal septal anevrizma Patent foramen ovale Atriyal flatter Yalnız atriyal fibrilasyon (başka kardiyak hastalık olmadan) Biyoprotez kalp kapağı Nonbakteriyel trombotik endokardit Konjestif kalp yetmezliği Hipokinetik sol ventrikül segmenti Miyokard infarktüsü (4 haftadan uzun, 6 aydan kısa süre önce geçirilmiş)

Küçük arter oklüzyonu alt grubu genellikle diğer sınıflandırmalarda laküner infarkt olarak tanımlanan hastaları kapsamaktadır. Tanı koyulabilmesi için hastada, laküner klinik sendromlardan biri bulunmalı ve serebral kortikal disfonksiyon bulguları olmamalıdır. Diabetes mellitus veya hipertansiyon öyküsü, tanıyı destekleyen ek unsurlar olarak kabul edilir. Görüntüleme bulguları, ya normal BT/MRG olmalı ya da çapı 1,5 cm'den küçük, beyin sapı veya subkortikal hemisferde lokalize bir lezyon saptanmalıdır. Ayrıca, hastada potansiyel kardiyoembolik kaynak bulunmamalı ve

ekstrakraniyal büyük arterlerin değerlendirmesinde, ipsilateral bir damarda %50'den fazla stenoz saptanmamalıdır. (31)

Belirlenmiş diğer etiyolojilere bağlı akut inme kategorisi, aterosklerotik olmayan vaskülopatiler, hiperkoagülabilite durumları veya hematolojik bozukluklar gibi nadir inme nedenlerine sahip hastaları kapsar. Bu gruptaki hastalarda, inmenin boyutu veya lokalizasyonundan bağımsız olarak, klinik bulgular ve BT/MRG ile akut iskemik inme kanıtları bulunmalıdır. Kan tetkikleri, arteriyografi gibi tanısal yöntemler, inmenin alışılmadık nedenlerinden birini göstermelidir. Ayrıca, kardiyak emboli kaynakları ve büyük arter aterosklerozu, diğer tanı yöntemleriyle dışlanmış olmalıdır. (30) Bu grupta en sık rastlanan etiyolojiler; arter diseksiyonu (%39,1), kanserle ilişkili koagülopati (%17,3) ve arter duvarının intrinsik hastalıkları (%16,7) olarak bildirilmiştir. Arter diseksiyonu, arter duvar hastalıkları, migren ve ilaçlara bağlı inme gibi alt tiplerin daha çok genç yaşta ortaya çıktığı, buna karşılık trombosit bozuklukları, hemostaz sistemine ilişkin hastalıklar, enfeksiyöz etkenler, hipoperfüzyon sendromları ve kanserle ilişkili koagülopatilerin ise ileri yaşlarda daha sık gözlendiği belirtilmiştir. (33)

Sebebi bilinmeyen (kriptojenik) inme, yapılan kapsamlı değerlendirmelere rağmen inmenin altta yatan nedeninin güvenilir şekilde saptanamadığı inme grubudur. Bu grupta, ya mevcut verilerle bir neden tanımlanamamış ya da tetkikler sınırlı kalmıştır. Ayrıca bu kategori, birden fazla potansiyel etiyolojik faktörün bulunduğu ancak hangi etkenin sorumlu olduğunun kesin olarak belirlenemediği durumları da kapsamaktadır. (31) Bir dışlama tanısı olan bu grupta belirli asgari tanısal değerlendirme kriterlerinin karşılanması gerekmektedir. Bu kapsamda temel laboratuvar testleri, beyin görüntülemesi, nörovasküler değerlendirme ve kardiyak tetkikler yer alır. (34)

TOAST sınıflaması, birden fazla etiyolojik nedenin saptandığı inme olgularını "nedeni bilinmeyen" kategorisine dahil etmesi nedeniyle sınırlı bir kullanım alanına sahip olduğu düşünülerek Cause Classification System for Ischemic Stroke (CCS, Nedensel Sınıflandırma Sistemi) ile bu dezavantajın aşılması hedeflenmiştir. Bu sistem, yüksek düzeyde uygulayıcılar arası uyum göstermesi sebebiyle daha etkin bir kullanım sunar. NSS-TOAST sınıflaması, orijinal TOAST alt tiplerini, klinik ve görüntüleme bulgularına dayalı tanısal kanıt derecelerine göre "belirgin", "olası" ve "mümkün" olarak üçer alt sınıfa ayırır. Örneğin, büyük arter hastalığı alt tipinde, ilgili

arterde ≥%50 darlık saptanması “belirgin” kabul edilirken; <%50 darlıkla birlikte aynı sulama alanında geçirilmiş infarkt, geçici iskemik atak ya da geçici görme kaybı öyküsü bulunması “olası” olarak değerlendirilir. Kardiyoaortik emboli kaynaklı inmelerde, örneğin ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşük hastalar, “olası” olarak sınıflandırılır. TOAST dışında yaygın olarak kullanılan diğer sınıflamalar arasında, 1991 yılında geliştirilen Oxfordshire Community Stroke Project sınıflaması yer alır. Bu sınıflama yalnızca klinik özelliklere dayanır ve dört gruba ayrılır: Laküner infarkt, parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, total anterior sirkülasyon infarktı, posterior sirkülasyon infarktı. Bir diğer sınıflama olan ASCOD (2013) ise inme etiyolojisini dört ana gruba ayırır: Ateroskleroz (A), küçük damar hastalığı (S), kardiyak nedenler (C), diğer nedenler (O), diseksiyon (D) şeklinde ifade edilir. (35)

2.1.6. Akut İskemik İnmede Acil Tedavi Yöntemleri

Akut iskemik inmenin acil tedavisinde ilk hedef, uygun hastalarda intravenöz trombolitik tedavi ve/veya MT yoluyla iskemik penumbranın erken rekanalizasyon ve reperfüzyonunu sağlamaktır. Uzun vadeli hedefi ise, inme ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltarak klinik sonuçları iyileştirmek bu doğrultuda kan basıncının, vücut ısısının, kan şekeri düzeylerinin, oksijenizasyonun ve diğer homeostatik parametrelerin optimum düzeyde tutulması gibi nöroprotektif stratejileri kullanmaktır. (36)

Semptomların ilk 4,5 saat içinde değerlendirilen akut iskemik inmenin standart tedavisi intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü uygulamasıdır. (IV-tPA) İlk olarak 1995 yılında NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) çalışmasıyla ilk 3 saatindeki hastalara uygulanarak klinik pratiğe girmiş, bu gelişmeyi, 2008 yılında yayımlanan ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study-III) çalışması izlemiş ve tedavi penceresi 4,5 saate kadar uzatılmıştır. (37) Bu iki büyük çalışma, akut iskemik inme tedavisinde önemli bir dönüm noktası oluşturmuş ve trombolitik tedavinin yerini güçlendirmiştir. Türkiye'de ise IV-tPA kullanımına 2006 yılında ruhsat verilmiş ve aynı yıl içinde klinik uygulamalara geçilmiştir. (38)

İntravenöz trombolitik tedavi süreci, hastane öncesi ve hastane içi olmak üzere iki aşamada özetlenebilir: Hastane öncesinde, acil yardım ekibine ulaşılması, olayın

başlangıç saatinin net olarak belirlenmesi, hızlı nörolojik değerlendirme yapılması, vital bulgular ile kan şekeri ölçümü gerçekleştirilmesi ve FAST, Los Angeles veya Cincinnati gibi hızlı uygulama için basitleştirilmiş ölçeklerden biriyle inme taraması yapılması önerilir. (39) Bu süreçte hastanın akut inme tedavisi uygulayabilecek bir merkeze hızla nakli, prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Hastane içinde, hasta IV-tPA, endovasküler ya da standart tedavi açısından hızla değerlendirilmelidir. NIHSS (Ulusal İnme Skoru) ile nörolojik muayene yapılmalı, ilk olarak hava yolu, solunum ve dolaşım stabilizasyonu sağlanmalıdır. IV-tPA uygulanacak hastalarda tansiyon 185/110 mmHg altında tutulmalı, gerekirse uygun antihipertansif ajanlar kullanılmalıdır. Hipoglisemi düzeltilmeli, O_2 satürasyonu %94'ün üzerine çıkarılmalıdır. Kraniyal BT, endovasküler tedavi planlanıyorsa BT anjiyografi de öncelikli olarak çekilmelidir. (39)

Günümüzde kullanılan IV-tPA seçenekleri Alteplaz ve Tenekteplaz olup; Alteplaz, plazminojeni plazmine çevirerek etki gösterir. Önerilen dozu 0,9 mg/kg'dir. (Maksimum 90 mg) Toplam dozun %10'u bolus, geri kalanı ise 45 dakikada intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. (40) Tenekteplaz ise Alteplaz'a kıyasla fibrine daha spesifik olması, tek doz uygulanabilmesi, daha uzun yarı ömre sahip olması ve uygulama kolaylığı gibi avantajlara sahiptir. Dozu, 0,25 mg/kg (maksimum 25 mg) olup, 5 saniyede tek bolus halinde uygulanır ve ardından salin ile yıkanır. (41) IV-tPA endikasyonları, AHA/ASA ve Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından belirlenmiştir. (36)

Tablo 2: IV-tPA Endikasyon/Kontrendikasyonları

Kesin dışlama kriteri: IV-tPA verilmez
Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak olması Görüntülemede herhangi bir tip akut (intraserebral, subaraknoid, subdural) kanama varlığı BT'de demarke ve geniş hipodansite Sistolik kan basıncı >185 mmHg veya diastolik kan basınç >110 Mm Hg olması Trombositopeni <100 bin/mm3 INR >1,7 aPTT >40 saniye
Göreceli (bazı şart/durumlarda) dışlama kriteri, ama hastaların çoğu için IV-tPA uygundur. IV-tPA verilebilir.
Başlangıç zamanının belirlenememiş olması Uyanma anında fark edilen inme Son 3 ay içinde kraniyal/spinal cerrahi Son 3 ay içinde kraniyal/spinal travma Son 3 ay içinde iskemik inme Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama Son 3 hafta içinde genitoüriner kanama Son 3 hafta içinde majör cerrahi Son 2 hafta içinde majör sistemik travma Son 1 hafta içinde komprese edilemeyecek bölgede arteriyel ponksiyon İntrakraniyal kanama öyküsü NOAK (non-vitamin K antagonisti oral anti-koagülan) kullanımı (son 48 saatte)

Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz İleri karaciğer yetmezliği, siroz Aort diseksiyonu İnfektif endokardit Sistemik malignite İntrakraniyal intraaksiyel tümör veya kitle İntrakraniyal AVM Yaygın ön duvar ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) Perikardit Son 7 gün içinde lomber ponksiyon
Dışlama kriteri değildir. IV-tPA verilebilir.
BT'de dens arter bulgusu Minör inme (NIHSS <5) Majör inme (NIHSS >22) Hızlı düzelen hasta İnsidental intrakraniyal anevrizma Ekstraaksiyel intrakraniyal tümör Servikokraniyal arter diseksiyonu İleri yaş (>80 yıl) Demans Epileptik nöbet İnme öncesi mobiliteyi engellemeyen özürlülük Hiperglisemi

Hipoglisemi Menstrüel kanama Hamilelik Akut miyokard infarktüsü (non-STEMİ, posterior veya inferior STEMİ) İntrakardiyak trombus Son 7 gün içinde aspirin ve/veya klopidogrel kullanımı İV heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT <40 saniye) Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT <40 saniye, anti-faktör Xa normal)
IV: İntravenöz, tPA: Doku plazminojen aktivatörü, BT: Bilgisayarlı tomografi, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, aPTT: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı, AVM: Arteriovenöz malformasyon, NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru

İntravenöz trombolitik tedavi etkili bir tedavi seçeneği olmasına rağmen, bazı hasta gruplarında istenilen klinik sonuçlara ulaşılamamaktadır. Oldukça dar bir terapötik zaman penceresi içerisinde uygulanabilmesi ve büyük damar oklüzyonuna bağlı inmelerde rekanalizasyon oranlarının düşük olması, tedavinin etkinliğini kısıtlamaktadır. (42) Terminal ICA ve proksimal MCA oklüzyonlarında IV-tPA sonrası rekanalizasyonun transkraniyal doppler ile değerlendirildiği bir çalışmada, sırasıyla %6 ve %30 gibi düşük oranlarda sağlandığı ortaya konmuştur. (43) IV-tPA sonrası anjiografik rekanalizasyon oranlarına bakıldığında da ICA, MCA-M1, MCA-M2 ve MCA-M3 segmentlerindeki oklüzyonlarda rekanalizasyon oranları sırasıyla %8,7, %35,3, %53,8 ve %65,9 olarak gösterilmiştir. (44) Bununla beraber AHA/ASA 2019 kılavuzunda MT hastalarında uygun ise IV alteplaz tedavisinin de verilmesi sınıf I, kanıt A düzeyinde önerilmektedir. IV Alteplaz alan hastaların klinik iyileşmesinin izlenerek beklenmesi ve ona göre MT'ye alınması tercih edilmez, zaman kaybetmeden endike hastalarda MT uygulanması, her iki tedavi için de endikasyonların

değerlendirilmesi, endike ise uygulanması önerilmektedir. Son kılavuzda MT'ye giden hastalarda Tenekteplaz verilmesi de sınıf IIb, kanıt B-R düzeyinde önerilmiştir. (42)

2.2. MEKANİK TROMBEKTOMİ

2.2.1. Mekanik Trombektomi Tarihçesi ve Gelişimi

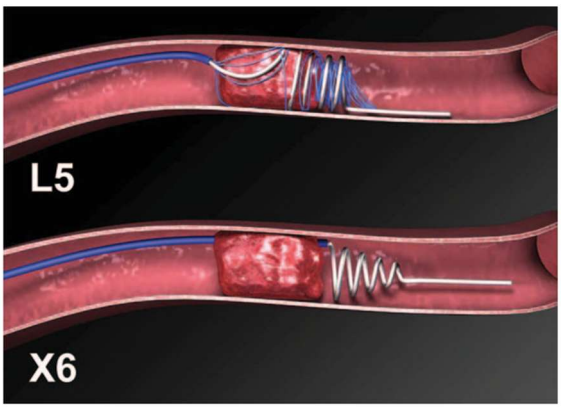
Büyük damar oklüzyonlarında IV-tPA'nın tek başına yetersiz olduğu 1990'lı yılların başında kanıtlanmış olup, 2000'li yılların başından itibaren intravasküler pıhtının doğrudan mekanik olarak çıkarılmasını ya da eritilmesini hedefleyen endovasküler tedaviler önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Akut iskemik inmenin endovasküler tedavi tarihçesi intraarteryel tromboliz, birinci jenerasyon, ikinci jenerasyon ve üçüncü jenerasyon trombektomi cihazları şeklinde incelenebilir. (45)

1990'lı yılların sonunda PROACT-II çalışması ile akut iskemik inmede intraarteriyel trombolitik tedavinin MCA oklüzyonlarında rekanalizasyon oranlarının arttığı gösterilmiş ancak bu çalışmada ve sonrasında yapılan yalnızca intraarteriyal tromboliz ve MT'ye köprülemede kullanımının değerlendirildiği geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalarla görülen bu tedavinin erken semptomatik intrakraniyal kanama komplikasyonlarına sebep olduğu, trombektomiyi geciktirdiği ve sedasyon gerektirdiği gibi dezavantajlarla kullanımı yaygınlaşmamıştır. (46, 47, 48)

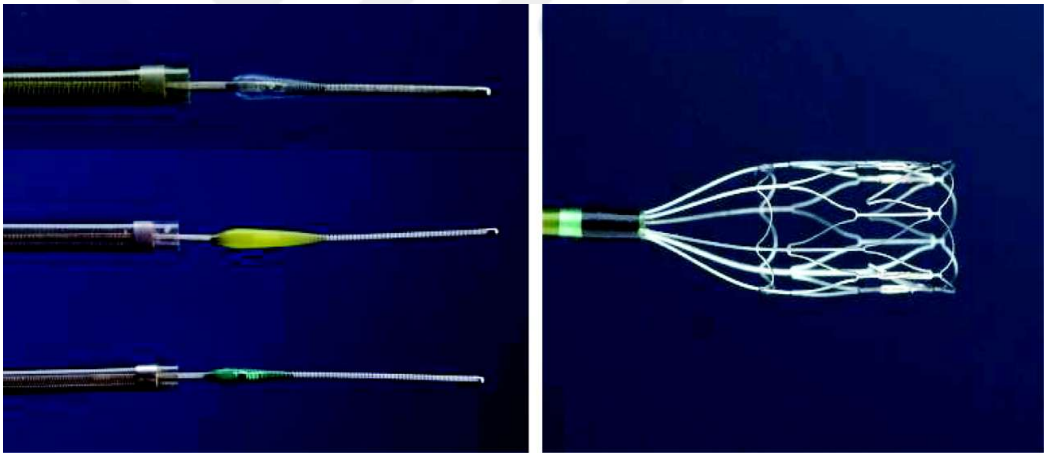
İlk nesil cihazlardan biri olan Merci Retriever, 2004 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Spiral şeklindeki bu cihaz, pıhtıyı sarmalayarak dışarı çekmeyi amaçlamış (Resim 2); ancak bu yöntemin rekanalizasyon oranlarının sınırlı (%46) ve distal emboli, semptomatik intrakraniyal kanama gibi komplikasyon oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. (49)

İkinci nesil bir cihaz olan Penumbra aspirasyon sistemi (Resim 3) ile elde edilen sonuçlar, Penumbra Pivotal Stroke Trial adlı çalışmada bildirilmiştir. Randomize bir tasarıma sahip olmayan bu çalışmada MERCI cihazıyla güvenlik ve etkinlik açısından karşılaştırılması değerlendirilmiş, %82 gibi yüksek bir revaskülarizasyon oranı elde edilmiştir. Ancak klinik sonuçlar zayıf kalmış, yalnızca %25'lik bir hasta grubunda iyi klinik sonuç (mRS ≤2) sağlanabilmiştir. (50) Her iki çalışmaya da ilk 8 saatinde akut iskemik inme hastaları dahil edilmiştir.

Şekil 2: Merci Retriever



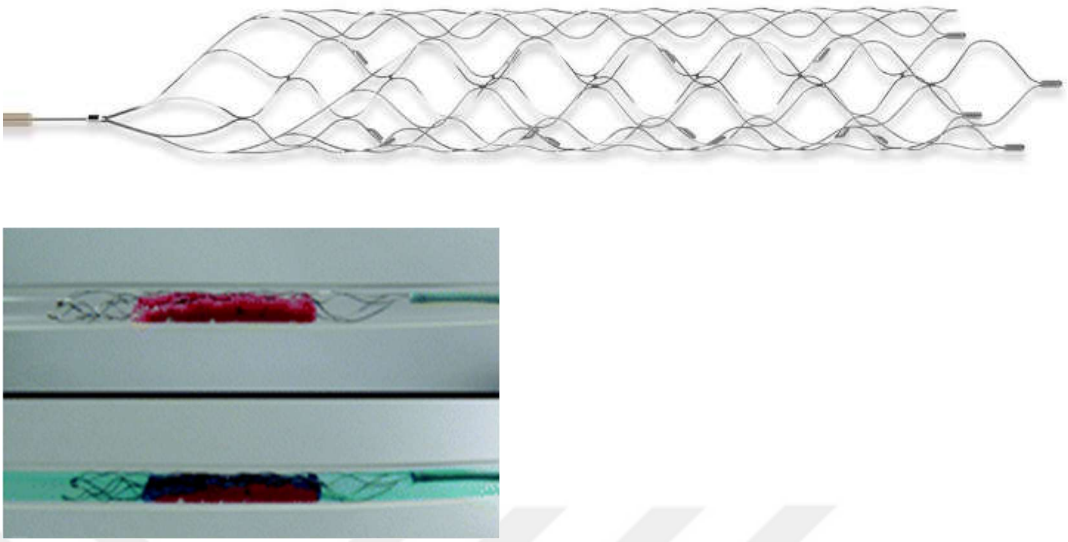
Şekil 3: Penumbra rekanalizasyon cihazları



Kateterleri ve ayırıcıları (solda); trombüs çıkarma halkası (sağda)

Üçüncü nesil trombektomi cihazları olan SOLITAIRE (Resim 4) ve Trevo stent-retriever cihazları, trombektomi cihazlarının evrimini devam ettiren, geri çekilebilir stent teknolojisine sahip sistemlerdir. Bu cihazlarla yapılan SWIFT ve TREVO 2 çalışmaları, umut verici rekanalizasyon oranları ve klinik sonuçlar bildirmiştir. Bu sonuçlar, ilerleyen dönemde yapılacak randomize kontrollü çalışmalarda elde edilecek başarıların habercisi olmuştur. (51)

Şekil 4: Solitaire FR (flow restoration) stent retriever



Solitaire FR stent retriever (Covidien/Medtronic, Dublin, İrlanda), MT için tasarlanmış ilk özel stent retriever'dır. (52)

Şekil 5: Trevo stent-retriever



Cihazın geniş bölümleri, pıhtı entegrasyonunu artırmak için damar duvarı yöneliminden farklı olarak endolüminal bir yönde tasarlanmıştır.

Mekanik trombektominin, proksimal anterior dolaşım tıkanıklığı olan hastalar için standart tedavi olarak benimsenmesi 2015 yılında yayımlanan beş büyük klinik çalışmanın ardından mümkün olmuştur. (42,44) Bu beş çalışma olan MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT ve ESCAPE çalışmalarını kapsayan bir meta-analiz, büyük damar inmelerinde MT uygulanan hastaların, yalnızca IV-tPA alanlara kıyasla 90. gün sonunda anlamlı düzeyde daha iyi klinik sonuçlara ulaştığını göstermiştir. Ayrıca, MT ile trombolitik tedavi karşılaştırıldığında, intrakraniyal hemoraji ve mortalite oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. (53)

2.2.2. Mekanik Trombektomi Tedavisine Öncü Klinik Çalışmalar

MR CLEAN çalışmasında, semptom başlangıcından itibaren 6 saat içinde başvuran, NIHSS skoru ≥2 olan (ortalama 17) ve BT ile distal ICA veya M1, M2, A1, A2 infarktı saptanan hastalar dahil edilmiştir. Girişim öncesinde BT anjiyografi (BTA) ile oklüzyon doğrulanmıştır. (54)

ESCAPE çalışmasında, semptom süresi 12 saati geçmeyen, NIHSS skoru ≥6 olan (ortalama 16) ve ASPECTS skoru ≥6 olan hastalar çalışmaya alınmıştır. BTA ile iyi kollateral dolaşım gösterilmesi, hasta seçiminde belirleyici bir unsur olmuştur. Oklüzyon yeri olarak ICA ve M1 segmentleri hedeflenmiştir. (55)

SWIFT PRIME çalışmasında, tüm hastalara IV-tPA uygulanmıştır, semptom başlangıcından sonraki 6 saatlik pencere içinde ve NIHSS skoru 8 ile 30 arasında olan (ortalama 17) ASPECT en az 6 olan hastalar değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemi olarak BT ve BTA kullanılmış, bazı hastalarda MRA da eklenmiştir. Hedeflenen oklüzyon yerleri yine ICA ve M1 olarak belirlenmiştir. (56)

EXTEND-IA çalışması ise 6 saat içinde başvuran ve NIHSS skoru ≥6 olan (ortalama 13) ve yine IV-tPA uygulanmış hastaları kapsamıştır. Diğerlerinden farklı olarak, perfüzyon BT ile iskemik çekirdek hacmi <70 mL olan ve penumbra ile çekirdek arasında belirgin uyumsuzluk gösteren hastalar seçilmiştir. Oklüzyon yerleri ICA ve M1 ile sınırlıdır. (57)

Son olarak REVASCAT çalışmasında, semptom başlangıcından sonraki 8 saat içinde, NIHSS skoru ≥6 olan (ortalama 17) ve 81 yaş altı hastalar için ASPECTS skoru ≥6, 81 yaş ve üzeri için ASPECT skoru en az 9 olarak değerlendirilen hastalar dahil edilmiştir. Görüntüleme olarak BT kullanılmıştır ve yine ICA ile M1, M2 segmentinde oklüzyon varlığı esas alınmıştır. (58) Bu randomize kontrollü çalışmalarda, MT'nin ilk 6 saatteki üstünlüğü gösterilmiştir.

DAWN çalışması ise mekanik trombektominin zaman penceresini 6 saatin ötesine taşıyan en önemli randomize kontrollü çalışmalardan biridir. 2018 yılında yayımlanan bu çok merkezli, açık etiketli ancak değerlendirici körleştirilmiş tasarıma sahip çalışma, 6-24 saat aralığında başvuran hastalarda MT etkinliğini araştırmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar, semptom başlangıcından itibaren 6 ila 24 saat geçmiş

olmasına rağmen, klinik olarak şiddetli inme tablosu ile birlikte görüntülemede küçük infarkt alanına sahip olan, yani klinik-radyolojik uyumsuzluk (mismatch) gösteren bireylerdi. Uyumsuzluk değerlendirmesi için difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DWI) ya da perfüzyon bilgisayarlı tomografi (PBT) kullanılmış ve iskemik çekirdek hacmi, otomatik analiz yapan RAPID yazılımı ile hesaplanmıştır.

Dahil edilme kriterleri arasında, ICA veya M1 segment MCA oklüzyonu, premorbid mRS 0–1, NIHSS ≥10, ve yaşa göre değişen infarkt hacmi sınırlamaları yer almaktaydı:
≥80 yaş için infarkt çekirdeği (core) hacmi <21 mL, <80 yaş ve NIHSS ≥10 için core <31 mL, <80 yaş ve NIHSS ≥20 için core <51 mL.

Toplamda 206 hasta çalışmaya alınmış; bunlardan 107'sine Trevo stent retriever cihazı ile MT ve 99'una yalnızca standart medikal tedavi uygulanmıştır. Her iki grupta da ortalama infarkt hacmi oldukça küçüktür (MT grubunda 7.6 mL, kontrol grubunda 8.9 mL). Çalışmanın primer sonucu, 90. gün sonunda fonksiyonel bağımsızlık (mRS 0–2) oranıydı. MT uygulanan grupta bu oran %49 iken, yalnızca medikal tedavi alan grupta %13 olarak bulunmuştur. Nörolojik kötüleşme oranı MT grubunda %14, kontrol grubunda ise %26 idi (p=0.04). Buna karşın, inme ile ilişkili ölüm oranı (MT %19 vs. kontrol %18) ve semptomatik intrakraniyal hemoraji oranı (MT %6 vs. kontrol %3) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Sonuç olarak, DAWN çalışması, geç başvuran ancak uygun görüntüleme bulgularına sahip hastalarda mekanik trombektominin fonksiyonel sonuçları anlamlı ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışma, zaman temelli değil, doku temelli hasta seçim stratejisinin akut iskemik inme tedavisinde güvenilirliğini ve etkinliğini kanıtlamış; kılavuzlarda 6–24 saat penceresinde MT endikasyonlarının yer almasına bilimsel temel oluşturmuştur. (59)

DEFUSE 3 çalışması, akut iskemik inme geçiren ve semptom başlangıcından itibaren 6 ila 16 saat geçmiş olan hastalarda mekanik trombektominin etkinliğini araştıran çok merkezli, randomize, açık etiketli ancak değerlendirici körleştirilmiş bir klinik çalışmadır. 2018 yılında New England Journal of Medicine dergisinde

yayımlanmıştır. Bu çalışma, DAWN ile birlikte geç dönem endovasküler müdahaleler için önemli bilimsel kanıt sağlamıştır.

DEFUSE 3 çalışmasına dahil edilen hastalarda, ICA veya M1 segment MCA tıkanıklığı saptanmış ve perfüzyon-difüzyon uyumsuzluğu gösterilmiştir. Uyumsuzluk değerlendirmesi, PBT veya MRG ile yapılmış ve iskemik çekirdek hacmi RAPID yazılımı kullanılarak otomatik hesaplanmıştır. Dahil edilme kriterleri arasında şunlar yer almaktaydı: İskemik çekirdek hacmi <70 mL, Mismatch hacmi ≥15 mL, Mismatch oranı ≥1.8, Premorbid mRS 0–2 ve NIHSS ≥6, Semptom başlangıcından itibaren 6–16 saatlik zaman penceresi.

Çalışmada toplam 182 hasta yer aldı. Bunlardan 92'sine MT uygulanırken, 90 hasta yalnızca standart medikal tedavi almıştır. Primer sonlanım noktası, 90. gün sonunda fonksiyonel bağımsızlık oranı (mRS 0–2) idi. Bu oran MT grubunda %45, medikal tedavi grubunda ise %17 olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$; OR: 2.67). Ayrıca, tüm nedenlere bağlı mortalite oranı MT grubunda %14, kontrol grubunda ise %26 idi ($p=0.05$). Bu fark da MT lehine anlamlı bulundu.

Tam rekanalizasyon oranı (TICI ≥2b), MT grubunda %78, kontrol grubunda ise %18 olarak belirgin şekilde farklıydı ($p<0.001$). Semptomatik intrakraniyal kanama oranları her iki grupta da düşüktü ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (60) Her iki çalışmada da medikal tedavi grubundaki hastalara, kılavuzlara uygun şekilde intravenöz tromboliz uygulanabilirliğine göre değerlendirilen ve inme ünitesi bakımını içeren standart tıbbi tedavi verilmiştir.

DEFUSE 3 çalışması, DAWN ile birlikte, ileri görüntüleme yöntemleri ile seçilmiş hastalarda, 6–16 saat aralığında bile endovasküler tedavinin etkinliğini kanıtlamış ve bu sayede tedavi penceresinin zamanla değil, doku ile belirlenmesi gerektiğini vurgulamıştır. Elde edilen sonuçlar, güncel inme tedavi kılavuzlarında, geç dönem MT endikasyonlarının yer almasına bilimsel dayanak oluşturmuştur.

Türkiye'de güncel MT endikasyonları, AHA/ASA ve Avrupa kılavuzlarına paralel biçimde, anterior dolaşım büyük damar oklüzyonlarında semptom başlangıcından itibaren ilk 6 saatte tüm uygun hastaları, 6–24 saat aralığında ise DAWN ve DEFUSE

3 kriterlerine göre seçilmiş bireyleri kapsamaktadır. Posterior dolaşım oklüzyonlarında, özellikle baziller arter tıkanıklığı bulunan ve ciddi nörolojik defisiti olan hastalarda, semptom başlangıcından itibaren 24 saate kadar olan süre içinde uygun klinik ve görüntüleme kriterlerini karşılayan bireylerde endovasküler tedavi (EVT) uygulanabilir. Bu alandaki kanıt düzeyi anterior dolaşıma göre daha düşüktür; (61,62) ancak son yıllarda ATTENTION ve BAOCHE gibi çalışmalardan elde edilen olumlu sonuçlarla birlikte, MT endikasyonları giderek daha net tanımlanmaktadır. Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği Rehberi (2020) posterior dolaşım için MT tedavisini "seçilmiş olgularda, klinik ve görüntüleme uyumu varlığında" önerir. (63)

Tablo 3: Sınıf 1 öneri ve Düzey A kanıt ile EVT endikasyonu olan hasta grubu

EVT Endikasyonları
Yaş ≥ 18 yıl
Önceden bağımsız yaşam (mRS 0–1)
Ciddi nörolojik defisit (NIHSS ≥ 6)
Proksimal büyük damar oklüzyonu: ICA terminal veya MCA M1 segmenti
BT'de infarkt alanının sınırlı olması (ASPECTS ≥ 6)
Görüntüleme ile büyük damar oklüzyonu (CTA / MRA / DSA)
Semptom başlangıcından girişime kadar ≤ 6 saat veya 6–24 saat aralığında ve DAWN/DEFUSE-3 kriterleri karşılanıyorsa

2.2.3. Uygulanan Teknikler: Stent Retriever, Aspirasyon (ADAPT), Kombine Teknik (SOLUMBRA)

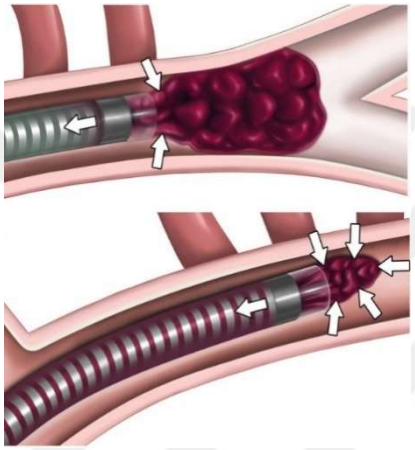
Büyük damar oklüzyonu olan akut iskemik inmenin standart tedavisi haline gelmiş olmasına rağmen EVT, uygulanan işlemsel stratejiler ve teknik yaklaşımlar açısından hâlâ belirgin bir çeşitlilik barındırmaktadır. Bu bağlamda, stent destekli endovasküler tedavi ve aspirasyon kateterinin eş zamanlı kullanıldığı kombine teknikler, bu hasta grubunda temel yaklaşımlar olarak varlığını sürdürmektedir. (64) Mekanik trombektomi için şu anda yaygın olarak kullanılan üç ana teknik vardır: Stent retriever kullanımı, doğrudan aspirasyon ve stent retrieverın trombüsün proksimal ucundan eşzamanlı olarak aspirasyon ile birlikte kullanıldığı kombine sistem.

EVT'nin 2015 yılında standart tedavi haline gelmesi ile sonuçlanan daha önce bahsedilen geniş çaplı çalışmalarda kullanılan teknik olan stent-retriever tekniği; mikrokateter ile oklüde intrakraniyal büyük damarlara yerleştirilen, kendiliğinden genişleyen stentlerin kullanımını içerir. Bu cihazlar, büyük damar tıkanıklıklarına neden olan pıhtıları toplayarak damar dışına çıkarır, uygun radikal kuvvetle genişleyip yerleşebilen, böylece damar duvarına yeterli şekilde yapışan, farklı pıhtı tiplerini entegre edebilme yeteneğine sahip, pıhtı kırılmasını engelleyerek, cihazın geri çekilmesi sırasında pıhtı materyalinin vücuda dağılmasını en aza indirecek özellikte, geri çekilme sırasında damar duvarına zarar vermeyecek, işlem başarısız olursa, birden fazla kez yeniden kullanılabilecek özellikte stentlerdir. (52) Bu teknik ile %83'lerde olan başarılı rekanalizasyon oranlarını arttırma, müdahale süresini kısaltma gibi amaçlarla tek başına aspirasyon ile pıhtının çıkarılması, ya da aspirasyon altında stent-retreiver kullanımı gibi teknikler denenmektedir.

Doğrudan aspirasyon, ilk geçiş tekniği (ADAPT), genellikle iç çapı 0.060 inç olan geniş lümenli bir kateterin trombüsün ön yüzüne ilerletilmesiyle uygulanır; ardından trombüs yalnızca aspirasyon yoluyla ya da aspirasyon yapılırken kateterin geri çekilmesiyle çıkarılır. Resim 6. (64) Birçok merkezde standart tedavi haline gelmiş olan bu alternatif trombektomi tekniğini inceleyen gözlemsel çalışmalar, stent retriever trombektomiye kıyasla daha yüksek tam revaskülarizasyon oranları ve kasık ponksiyonundan reperfüzyona kadar geçen sürede potansiyel bir kısalma bildirmiştir. Ancak, ADAPT ile stent retriever trombektomiyi karşılaştıran yakın tarihli randomize

çalışmalar, teknik ya da klinik sonuçlar açısından ADAPT'ın üstünlüğünü ortaya koyamamıştır. 2018 yılında yapılan bir metaanalizde benzer nihai reperfüzyon oranları ve fonksiyonel sonuçlar olduğu gösterilmiş. Ancak stent retriever, birincil tedavi yöntemi olarak uygulandığında reperfüzyona ulaşmada daha etkili olmuş; kurtarma yöntemi gereksinimi daha az, ancak kasıktan reperfüzyona kadar geçen süre daha uzun bulunmuştur. (65)

Şekil 6: Aspirasyon kateteri çalışma mekanizması görseli



Aspirasyon katateri trombüse temas ettiğinde negatif basınçla pıhtıyı çekmeye başlar. Bu aşamada sistolik basıncın etkisi sınırlıdır, çünkü yalnızca pıhtının ön yüzüne etki eder. Kateter, açık damar segmentine doğru yavaşça geri çekildiğinde, pıhtının çevresine 360 derece sistolik basınç uygulanır. Bu, pıhtının itilmesini artırarak kateter içine aspirasyonunu ve revaskülarizasyonu kolaylaştırır. Etkili aspirasyon, hem negatif (çekme) hem pozitif (itme) basınç gerektirir.

Stent retrieverlar ile distal aspirasyon kateterleri (DAC) aracılığıyla aspirasyonu birleştiren çeşitli kombine teknikler tanımlanmıştır. En sık kullanılan tekniklerden biri olan ve kliniğimizde de en sık kullandığımız Solumbra tekniği, stent retriever'ın tamamının, oklüzyon bölgesinde sürekli aspirasyon uygulanırken DAC içine tamamen geri çekilmesini ve ardından DAC'nin geri çekilmesini içerir. Bu yöntemde, trombüsün oklüzyon bölgesinde tamamen içine alınması, tüm trombüsün veya parçalarının

etkilenmemiş arteriyel alanlara embolize olmasını önleyebilen, %74-95 ilk geçiş ve %90 tam rekanalizasyon oranları bildirilmiş bir tekniktir. (66)

Tanımlanmış kombine teknikleri birbiri ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Ancak, nörogirişimsel uzmanların klinik inisiyatifi doğrultusunda, nöroendovasküler tedavide özellikle balon kılavuz kateterin kullanılmadığı durumlarda, yalnızca stent retriever ile yapılan girişimlerde kombine nöroaspirasyon ve geri çekme tekniklerinin birlikte kullanımı önerilmektedir. (63)

2.2.4. Teknik Başarısının Değerlendirilmesi: İlk Geçiş Etkisi ve TICI Skoru ile Rekanalizasyon

Akut iskemik inmenin endovasküler tedavisinde teknik başarı, hem işlem sırasında elde edilen anjiyografik rekanalizasyon derecesi hem de ilk girişimde sağlanan damar açıklığı ile değerlendirilmektedir. Bu bağlamda, TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction) skorlama sistemi ve İlk Geçiş Etkisi (First Pass Effect, FPE) kavramları, mekanik trombektomi başarısını değerlendirmede temel göstergelerdir. TICI skoru, özellikle TICI 2b-3 düzeyinde bir rekanalizasyonun klinik sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösterirken, FPE ise tek bir girişimde tam ya da başarılı rekanalizasyonun sağlanmasını ifade eder ve işlem sayısının azaltılması, prosedürel komplikasyonların düşürülmesi ve klinik prognozun iyileştirilmesiyle ilişkilidir. Bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi hem tedavi etkinliğinin hem de kullanılan teknik ve cihazların performansının ölçülmesi açısından önem arz etmektedir.

Rekanalizasyon tıkalı damarın yeniden açılması anlamına gelirken, reperfüzyon doku düzeyinde kan akımının yeniden sağlanmasıdır. Reperfüzyon, klinik sonuçla daha güçlü ilişkili olduğundan tercih edilen sonlanım ölçütüdür.

TICI skoru, akut iskemik inmelerde endovasküler tedavi sonrası doku düzeyinde sağlanan reperfüzyon miktarını değerlendirmek için kullanılan standart bir anjiyografik ölçüttür. Orijinal sistemde TICI 0, hiçbir reperfüzyonun olmadığı durumu tanımlarken; TICI 1, sadece minimal antegrad akımı, TICI 2a, hedef alanın %50'sinden azının reperfüze olduğunu ifade eder. TICI 2b, başlangıçta %50'den fazla (orijinal tanımda %66'dan fazla) ancak tam olmayan reperfüzyonu temsil ederken, TICI 3, tüm hedef damar yatağında eksiksiz reperfüzyonu gösterir.

Daha sonra geliştirilen modifiye TICI (mTICI) ve expanded TICI (eTICI) sistemleriyle, ara düzeyleri daha hassas tanımlamak mümkün hale gelmiştir. Bu kapsamda, TICI 2c, küçük distal dallarda sınırlı akım yavaşlığı veya minimal pıhtı kalıntısı dışında tam reperfüzyonu temsil eden bir ara basamak olarak tanımlanmıştır. Klinik sonuçlarla en güçlü ilişkili olan skorlar TICI 2c ve 3 olup, teknik başarı değerlendirmelerinde genellikle TICI ≥2b hedeflenmektedir. Yüksek TICI skorları (özellikle TICI 2b, 2c ve 3), daha iyi fonksiyonel sonuçlar ile koreledir. Bu skorlama sistemi, tedavi etkinliğini belirlemede ve farklı çalışmalar arasında karşılaştırılabilirlik sağlamada kritik bir rol oynamaktadır. (67,68)

Tablo 4: Genişletilmiş TICI Skoru

eTICI Skorlama Sistemi (Expanded TICI)
eTICI 0: Hiçbir antegrad reperfüzyon yok. Tıkalı damarın distalinde hiç kapiller dolum gözlenmez.
eTICI 1: Tıkanıklık sonrası minimal antegrad akım var, ancak distal dallarda anlamlı dolum yok.
eTICI 2a: Hedef damar yatağının (Target Downstream Territory - TDT) %50'sinden azı reperfüze. Sınırlı ve yetersiz reperfüzyon.
eTICI 2b50 TDT'nin %50–66'sı reperfüze. Eski "mTICI 2b" skoru bu aralıkta yer alır.
eTICI 2b67 TDT'nin %67–89'u reperfüze. Daha geniş ama yine de tam olmayan reperfüzyon.
eTICI 2c: TDT'nin >%90'ı reperfüze,

Ancak birkaç küçük distal dalda yavaş akım veya minimal embolik kalıntı var. “Neredeyse tam” reperfüzyon.
eTICI 3: Tam reperfüzyon; tüm hedef damar yatağında eksiksiz ve hızlı antegrad akım. Hiçbir emboli kalıntısı veya akım gecikmesi yok.

Mekanik trombektomi sonrası teknik başarıyı değerlendirmede kullanılan bir diğer parametre ise First Pass Effect (FPE) yani ilk geçiş etkisidir. Bu yeni tanımlanan ölçüt, tek bir cihaz geçişiyle TICI 3 düzeyinde tam reperfüzyon sağlanması ve ek kurtarma girişimlerine ihtiyaç duyulmaması olarak tanımlanır. Bu durum, hem işlem süresini kısaltmakta hem de distal embolizasyon ve damar içi hasar gibi komplikasyon risklerini azaltarak klinik prognozu iyileştirmektedir. Zaidat ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada, FPE elde edilen hastalarda 90. gün fonksiyonel bağımsızlık oranı anlamlı şekilde daha yüksek, mortalite oranı ise daha düşüktür. Ayrıca FPE ile en güçlü ilişkili faktörler arasında balon kılavuz kateter kullanımı yer alırken, ICA terminal oklüzyonları FPE başarısını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle FPE, sadece anjiyografik değil, aynı zamanda klinik sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkili olup, modern endovasküler tedavilerde ideal hedef olarak önerilmektedir. (69)

2.2.5. Giriş Yolları ve Aortik Ark Tipleri (Tip I–III, Bovine Ark)

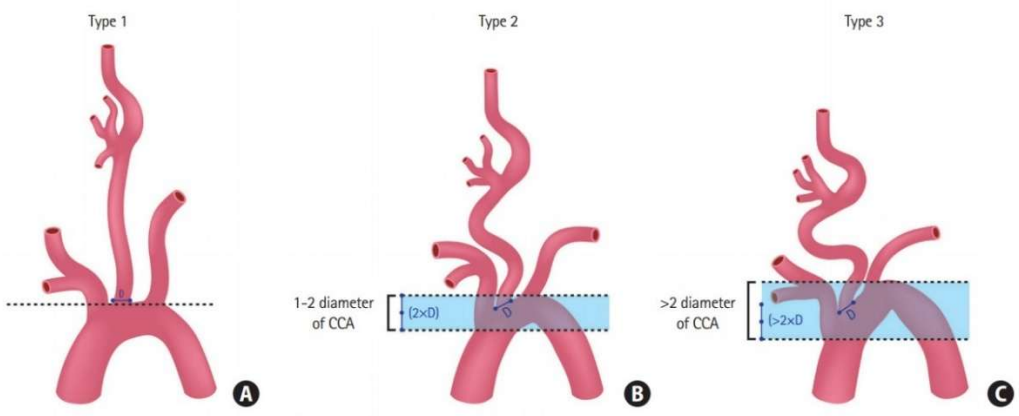
EVT sırasında sıklıkla tercih edilen arteriyel giriş yolu, geniş lümenli cihazların rahatlıkla kullanılabilmesi nedeniyle ortak femoral arterdir. Ancak bazı olgularda, anatomik varyasyonlar femoral yolla girişimi teknik olarak zorlaştırabilir. Bu durum, işlemin uzamasına, intrakraniyal pıhtının çıkarılamamasına ve sonuçta daha olumsuz klinik sonuçlara neden olabilir. En sık başvurulan bu alternatif yaklaşımlar arasında radial, brakiyal ve CCA üzerinden yapılan girişimler yer alır. (70) Retrospektif gözlemsel bir çalışma olan MR CLEAN Registry çalışmasında, alternatif vasküler erişimle yapılan EVT nadiren uygulanmış ve genellikle ileri yaşta, anatomik olarak zorlu damar yapısına sahip ve femoral girişim başarısız olan hastalarda tercih edilmiştir. Alternatif erişimle başarılı intrakraniyal rekanalizasyon oranı yüksek bulunmuş olsa da iyi fonksiyonel sonuç oranı düşüktür ve mortalite ile ponksiyonla

ilişkili komplikasyonlar daha sık görülmüştür. Literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu şekilde, bu erişim türünün genellikle kurtarıcı tedavi olarak uygulanması, işlem süresinin uzaması ve seçim yanlılığı gibi faktörler sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca, çalışma sınırlı hasta sayısı, veri eksiklikleri ve erişim türlerinin ayrı ayrı analiz edilememesi gibi kısıtlılıklara sahiptir. Buna rağmen, femoral girişimin mümkün olmadığı durumlarda, deneyimli girişimcilerce uygulanan alternatif erişim, makul bir seçenek olarak değerlendirilebilir. (70)

Kateterin hedef damara başarıyla yönlendirilmesi, büyük ölçüde aortik ark yapısı ve supraaortik damarların morfolojisine bağlıdır. Bu nedenle, aortik ark tipleri ve varyasyonlarının tanımlanması, girişim başarısını doğrudan etkileyen temel anatomik faktörlerden biridir.

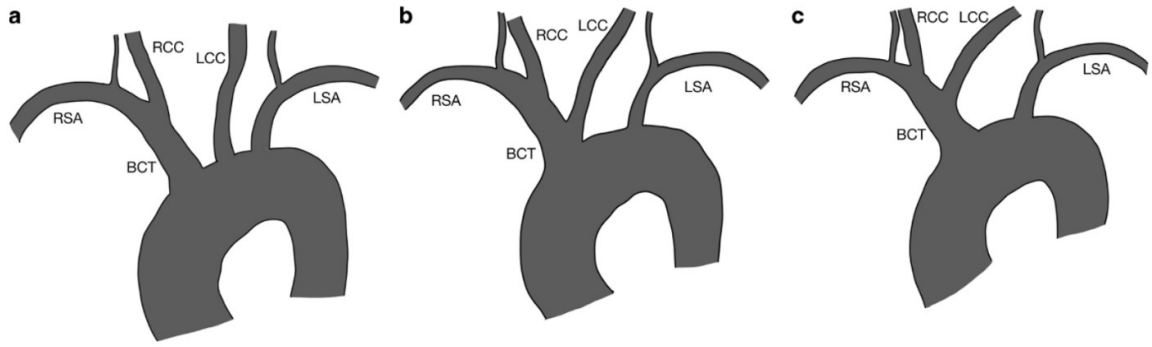
Aortik ark tipleri; Tip I, Tip II ve Tip III olarak sınıflandırılmıştır: Brakiyosefalik arterin çıkış noktası ile arkın en üst noktası arasındaki mesafe sol ortak karotis arter çapının 1 katından az ise Tip I aortik ark, bu mesafe 1–2 katı arasındaysa Tip II, bu mesafenin 2 katından fazla olması durumunda Tip III olarak belirlenmektedir. Tip II ve özellikle Tip III arklar, daha dik açıyla çıkan supra-aortik damarlar nedeniyle kateter navigasyonunu zorlaştırmaktadır. Tip III ark, ileri yaş, kadın cinsiyeti ve aterosklerotik yük ile daha sık ilişkilidir ve giriş süresini uzatarak rekanalizasyon başarısını azaltabilir. Özellikle Tip III ark ve eşlik eden damar tortüozitesi durumlarında transfemoral yaklaşım başarısız olabilir; bu gibi durumlar için alternatif erişim yolları (örneğin transradial, direkt karotis) önerilmektedir. (71)

Şekil 7: Aortik ark tipleri



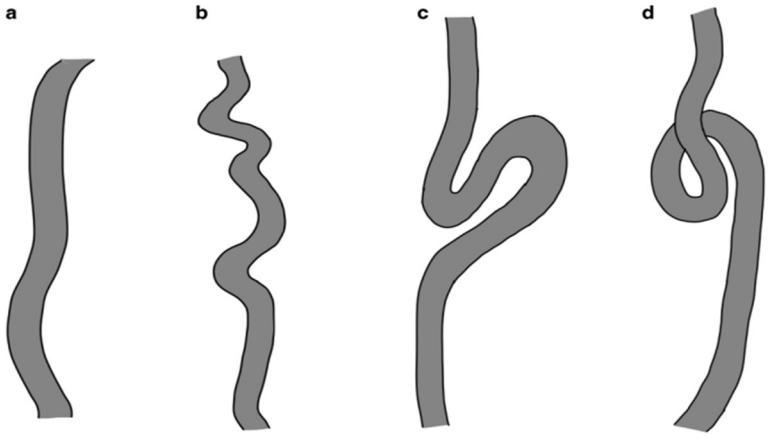
Sık gözlenen dallanma paterni varyantları ise şunlardır:
i) Brakiyosefalik trunkus ile sol komün karotis arterin ortak çıkışlı olması
ii) Sol ortak karotis arterin brakiyosefalik trunkustan ayrılması. Geleneksel olarak bu iki varyantı tanımlamak için "Bovine aortik ark" şemsiye terimi kullanılmaktadır. (72)

Şekil 8: Normal dallanma ve sık gözlenen dallanma paterni varyantları



a) Normal dallanma paterni: Brakiyosefalik trunkus, sol komün karotis arter ve sol subklavian arter ayrı ayrı aortik arktan çıkar.
b) Sık gözlenen dallanma paterni varyantları Varyant: Brakiyosefalik trunk ve sol komün karotis arterin ortak bir çıkış noktasından aortik arktan ayrıldığı yapı.
c) Varyant: Sol komün karotis arter, brakiyosefalik trunkus içerisinden çıkar.
BCT: Brakiyosefalik trunk, LCC: Sol ortak karotid arter, LSA: Sol subklavian arter, RCC: Sağ komün karotis arter, RSA: Sağ subklavian arter

Şekil 9: Supraaortik arter tortüozitesi tipleri



a:düz, b: elongasyon, c: kinking, d: coiling

2009-2019 yılları arasında mekanik trombektomi uygulanan 1705 iskemik inme hastasında aortik ark varyasyonları ve supra-aortik arter tortüozitesinin incelendiği bir çalışmada ark tipleri sırasıyla Tip I (%45.6), Tip II (%34.3) ve Tip III (%19.9) sıklığında saptanmıştır. %72.3 hastada normal ark dal yapısı görülürken, %15.1 oranında brakiosefalik trunk ve sol komün karotis arterin ortak çıkışı (radix communis), %12.3 oranında ise sol komün karotis arterin brakiosefalik trunktan çıkışı (truncus communis) tespit edilmiştir. Supra-aortik arterlerin tortüozite analizinde, brakiosefalik trunkus ve/veya komün karotis arterlerde %37 elongasyon, %9.7 kinking ve %0.4 coiling saptanırken; internal karotid arterlerde sırasıyla %44.9 elongasyon, %11.4 kinking ve %7.7 coiling görülmüştür.

Multivaryant analizde, yaş artışı her iki damarda da tortüozite ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Kadın cinsiyet, internal karotis arterdeki tortüozite riskini artıran bağımsız bir faktör olarak saptanmıştır. Hipertansiyon, proksimal damarlarda tortüoziteyle ilişkili bulunurken, dislipidemi internal karotis arter tortüozitesi ile ters ilişki göstermiştir. Sol komün karotis arterin brakiosefalik trunktan çıktığı hastalarda hem proksimal hem de internal karotis arterde tortüozite oranı, diğer dallanma varyantlarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Tip III ark tipi, yaşlı ve atriyal fibrilasyonlu hastalarda daha sık olup girişimsel zorluklara yol açabilecek anatomik bir varyant olarak öne çıkmaktadır. (72)

2.3. TROMBÜS KOMPOZİSYONU

2.3.1. Trombüs Oluşumu ve Koagülasyon Mekanizmaları

Bir serebral arterin tıkanıklığı embolik kaynaklı ya da endotel hasarı, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonrasında trombin oluşumu nedeniyle gelişen lokal trombozdan kaynaklanabilir. Karmaşık bir yapıda olan koagülasyon sistemi endotel dokusu, koagülasyon ve fibrinolitik sistemin hücresel ve çözünebilir komponentleri, başta trombositler olmak üzere kanın hücresel bileşenleri ve kan akımı şeklinde dört ana bileşene sahiptir. (73) Endotelin temel görevi, potansiyel olarak trombojenik damar içeriğini çevreden korumaktır; yani ana işlevi koagülasyonu önlemek ve serbest kan akışını sağlamaktır. Aktive olmuş trombositler, yalnızca bütünlüğünü kaybetmiş endotellere bağlanabilir. (73)

Koagülasyonu başlatan ve pekiştiren endotel özellikleri arasında şunlar bulunur: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) üretimi ve salınımı, endoteliyal faktör VII–doku faktörü kompleksinin başlatılması, von Willebrand faktörünün üretimi, trombosit adezyonu.

Buna karşılık, sağlam endotel birçok antitrombotik özellik taşır: Trombomodulin oluşumu, Protein C aktivasyonu, antitrombin bağlanması, trombosit agregasyonunu engelleyen prostasiklin üretimi ve salınımı. (73)

Koagülasyon ve fibrinolitik sistemin faktörleri, plazmatik koagülasyona veya pıhtı çözünmesine yol açabilir. Plazmatik koagülasyonun nihai sonucu, trombositlerin aracılık ettiği çözünür fibrinojenin fibrine dönüşmesi ve çözünmeyen, stabil fibrin polimerlerinin oluşmasıdır. Bu süreçte yer alan proteinler ağırlıklı olarak serin proteazlardır (faktör II, VII, IX, X, XI, XII ve protein C inhibitörü). Serin proteazlar, endotel lezyonunun bulunduğu yerde, ancak kofaktörler, kalsiyum, fosfolipidler ve substratlarıyla kompleks oluşturarak tam etkinlik gösterebilir.

Koagülasyon sisteminin aktiflenmesinde ekstrinsik (doku faktörü ile) ve intrinsik yol (fizyolojik olmayan yüzeylerle temas) önemli olup bu iki yolak ortak yol olarak adlandırılan faktör X adımında birleşirler. Endojen sistem esasen in vitro (laboratuvar ortamında) bir olgudur. Bununla birlikte, klinik uygulamada en sık kullanılan testlerden biri olan aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testi bu sistemin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu test, faktör XII'nin fizyolojik olmayan yüzeylerle temasıyla aktive olabileceği ilkesine dayanır. (73,74)

Egzojen sistem endotel defekti alanında trombositlerin agregasyonu ile pıhtı oluşturulması sürecidir. Subendotelyal hücrelerden gelen doku faktörü, faktör VII veya VIIa ile kalsiyuma bağımlı bir kompleks oluşturur. Bu kompleks hem faktör VII'yi hem de faktör IX ve X'u aktive eder. Faktör Xa ve Va, kalsiyuma bağımlı bir kompleks oluşturarak faktör II'yi IIa'ya (protrombini trombine) dönüştürür. Doku faktörü-VIIa kompleksinin faktör IX'u aktive etmesi, protrombinin trombine dönüşmesinde amplifikasyon sağlayan bir mekanizmadır. Oluşan trombin, faktör XI'i XIa'ya dönüştürerek propagasyon (yayılma) adı verilen ve trombin üretimini artıran başka bir mekanizmayı başlatır. Trombin ayrıca faktör V, VIII ve XIII'ü aktive eder ve güçlü bir trombosit aktivatörüdür. Fibrinojeni fibrine dönüştürerek A ve B fibrin peptitlerini

ayırır. Az miktarda trombin bile çok büyük miktarda fibrinojeni fibrine dönüştürebilir. (73)

Fibrin oluşumu, fibrinolitik kaskadın eş zamanlı aktivasyonu ile gerçekleşir. Endotelyal hücreler esas olarak doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) salgılar. Bu molekül, fibrine bağlanarak fibrin–tPA–plazminojen kompleksi oluşturur. Bu sürecin bir sonucu olarak, plazminojenden plazmin oluşur. Plazmin, başlıca fibrinolitik enzimdir ve zimojen formu olan plazminojen tPA veya uPA (ürokinaz) adlı iki ana serin proteaz tarafından aktive edilir. tPA, endotel hücreleri tarafından sentezlenip salınırken; uPA, monositler, makrofajlar ve üriner epitel tarafından üretilir. Plazmin, fibrini parçalayarak geçici pıhtıların çözünmesini sağlar. Pıhtı aslında bir zarar kontrol aracı olarak, damar hasarının düzelmesi sürerken yavaşça eriyen geçici bir durdurucudur. Ortaya çıkan yıkım ürünleri, plazminojen ile tPA arasındaki etkileşimi artırır ve bu durum, fibrine daha özgül olan Lys-plazminojen oluşumunu uyarır. Plazmin, aynı zamanda tek zincirli tPA ve uPA'yı iki zincirli aktif formlarına dönüştürerek aktivatör etkinliğini artırır; böylece plazminojen, kendi aktivasyonunu pozitif geri beslemeyle teşvik eder pıhtının çözülmesini arttırır. (73,74)

Bu kompleks hemostatik süreçlerin herhangi bir aşamasında meydana gelen dengesizlik, serebral arterlerin tıkanmasına yol açarak akut iskemik inme gelişimine neden olur. Trombüs oluşumuna yol açan bu moleküler mekanizmalar hem trombolitik tedavilerin etkinlik hedefini hem de mekanik trombektominin müdahale ettiği yapısal süreci tanımlamaktadır.

2.3.2. Trombektomi ile Elde Edilen Pıhtıları Histopatolojik Değerlendirme Yöntemleri

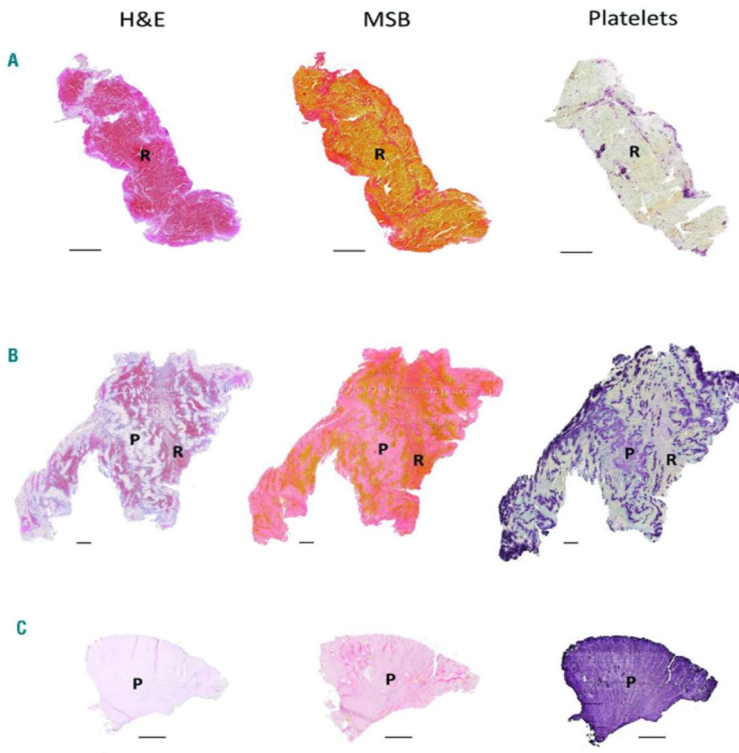
Pıhtı içeriğinin histopatolojik olarak incelenmesinin, yalnızca patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılmasında değil, aynı zamanda tedaviye yanıt ve klinik sonuçların öngörülmesinde de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Sayıları giderek artan çalışmalar, hematoksilen-eozin (H&E) boyama temelinde genellikle fibrin ve eritrosit içeriklerine odaklanarak inme trombüslerinin bileşimi hakkında ilk verileri sunmaktadır. Bununla birlikte daha özgül boyama teknikleri, inme patofizyolojisinde önemli rol oynayabilecek yeni moleküler ve hücresel belirteç araştırılması devam etmektedir.(74)

Yapılan çalışmalarda trombüsler, ışık mikroskobu altında değerlendirildiğinde genellikle üç ana grupta sınıflandırılmaktadır: eritrosit açısından zengin ("kırmızı trombüsler"), fibrin ve trombosit açısından zengin ("beyaz trombüsler") ve her iki komponenti içeren karışık tip trombüsler. Bu sınıflama trombüsün standart patolojik inceleme tekniği olan H&E boyaması ve Martius Scarlet Blue (MSB) boyası ile yapılmaktadır. H&E boyası ile eritrositler parlak pembe/kırmızı, fibrin ve trombosit kümeleri pembe, nukleus içeren hücreler mavi/mor renkte ayırt edilir. Pıhtıların genel morfolojisi ve farklı bileşenlerin dağılımı H&E ile gözlenebilir. Ancak fibrin ve eritrositlerin birbirinden daha iyi ayrılabilmesi için özel trikrom boyalar kullanılır. Özellikle MSB boyası, pıhtılarda fibrini kırmızı tonlarda, eritrositi sarı, kollajeni mavi renkte boyayarak bileşenlerin haritalanmasını sağlar. (74)

MSB, stroke pıhtılarının eritrosit/fibrin oranını ve yapısal özelliklerini ortaya koymak amacıyla birçok çalışmada başarıyla uygulanmıştır ve MSB ile boyanmış kesitlerde fibrin ağlarının yoğunluğu ve dağılımı ile eritrosit kitlelerinin büyüklüğü dijital görüntü analiz yazılımları kullanılarak yüzde kompozisyon şeklinde nicel olarak hesaplanabilmektedir. (75)

Pıhtı içindeki özgül hücresel ve protein yapıların belirlenmesinde farklı immünohistokimya teknikler mevcuttur. Trombositleri tanımlamak amacıyla sıklıkla kullanılan CD42b (GPIbα), fibrinojen için özgül antikorlar, von Willebrand faktörü (vWF) ve lökositler için CD45 gibi belirteçler, pıhtının bileşimsel heterojenliğini detaylı biçimde ortaya koyar. (74) Bu yöntemlerle yapılan boyamalarda, trombositlerin yoğunlaştığı alanlar anti-GPIbα ile mor renkte saptanırken; CD45 boyasıyla lökosit infiltrasyonları belirgin şekilde gösterilebilir. Ayrıca immunofloresan teknikler aracılığıyla, DNA'ya yüksek afiniteyle bağlanan fluoresan bir boya maddesi olan DAPI ile DNA varlığı, özgül fluoresansları ile eritrositler ve farklı kanallarda fibrinojen ile vWF sinyalleri görselleştirilerek pıhtının üç boyutlu mikroyapısı konfokal mikroskop ile detaylandırılabilir. Ancak bu tekniklerin yüksek maliyeti, özel ekipman gereksinimi ve yaygın laboratuvar uygulamalarında sınırlı erişilebilirliği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, daha düşük maliyetli ancak oldukça bilgilendirici olan eritrosit ve fibrin oranına dayalı morfolojik incelemeler (örneğin H&E ve MSB boyamalarıyla), hala pıhtı kompozisyonunun değerlendirilmesinde yaygın ve gerekli bir yöntem olarak önemini korumaktadır.

Şekil 10: H&E, MSB ve anti-GPIbα antikor boyamaları ile patoloji örnekleri



A. Eritrosit-zengin, B. Mixt, C. Fibrin-zengin pıhtıların patolojik görüntüleri

2.3.3. Trombüs Kompozisyonu ve Mekanik Trombektomi

Trombektomi ile mekanik olarak çıkarılan trombüs materyalleri sayesinde, bu pıhtıların histolojik analizi mümkün olmuş ve trombüs kompozisyonunun tedaviye yanıt üzerindeki etkileri araştırılabilir hâle gelmiştir. Başlangıçta eritrosit, fibrin ve trombosit gibi temel bileşenler incelenmiş; ilerleyen dönemde ise vWF, lökositler, NET'ler (nötrofil ekstra selüler tuzak) ve ekstraselüler DNA gibi yapılar da tanımlanmıştır. NET'ler, nötrofillerin enfeksiyonlara veya doku hasarına yanıt olarak oluşturduğu DNA, histon ve granüler proteinlerden oluşan ağ benzeri yapılardır. İlk olarak 2004 yılında tanımlanan bu savunma mekanizması, patojenleri yakalayarak ve etkisiz hale getirerek bağışıklık sistemine katkı sağlar. Trombüsler içinde saptanan NET'ler, fibrin ağı ve trombosit agregasyonu ile birlikte yapısal bütünlüğü güçlendiren bir iskelet oluşturur. Bu bileşenlerin çeşitliliği hem rekanalizasyon tedavilerinin başarısını hem de inme yönetimiyle ilgili yaklaşımları doğrudan etkileyebilmektedir. Trombüsün yerleşimi, boyutu ve vasküler erişim gibi anatomik

faktörlerin yanı sıra, pıhtının kompozisyonuna bağlı sertlik, yapışkanlık, esneklik gibi fiziksel özelliklerinin de trombektomi başarısını doğrudan etkilediği düşünülmektedir. (76)

Çalışmalar, eritrosit açısından zengin trombüslerin, fibrin baskın pıhtılara göre daha kolay çıkarılabildiğini göstermektedir. Bu pıhtıların mekanik sürtünme katsayısı düşüktür ve daha yumuşak yapıları sayesinde hem stent retriever'lara hem de aspirasyon kateterlerine daha iyi adapte oldukları düşünülmektedir. Bu özellikler, trombüsün cihazla bütünleşmesini kolaylaştırır. Ancak eritrosit zengin pıhtılar aynı zamanda fragmantasyona ve girişim öncesi distal migrasyona daha yatkındır. Buna karşılık, yüksek lökosit ve NET içeriği olan trombüslerin daha sert, yapışkan ve mekanik olarak dirençli olduğu; çıkarılmalarının ise daha fazla girişim gerektirdiği gösterilmiştir. (76)

Reperfüzyon derecesi ve pıhtı içeriğinin değerlendirildiği çoğu çalışma, eritrosit dominant pıhtıların mTICI >2b başarısı ile ilişkili olduğunu; fibrin/trombosit ağırlıklı trombüslerin ise bu başarıya daha az ulaştığını bildirmiştir. Lökosit ve NET varlığı çoğu çalışmada mTICI ile ilişkilendirilememiştir; ancak bazı araştırmalar, NET içeren trombüslerin tam reperfüzyon şansını düşürdüğünü ileri sürmüştür. (76)

Etyoloji ile histolojik kompozisyon ilişkisi incelendiğinde ise RBC ve fibrin oranları açısından kardiyoembolik ve aterosklerotik trombüsler arasında çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bazı çalışmalar kardiyoembolik pıhtıların daha fazla RBC içerdiğini, bazıları ise tersini bildirmiştir. VWF ve lökosit düzeylerinin de etyolojiye etkisi henüz net değildir. NET'lerin ise kardiyoembolik kökenli trombüslerde daha sık görüldüğü belirlenmiştir. (77,78)

Trombüs iç yapısının etyolojiye göre değişebileceği düşünülmektedir. Örneğin sol atriyal apendiks trombüslerinde merkezde eritrosit, çevrede trombosit yoğunluğu daha fazladır; kardiyoembolik pıhtılarda ise daha homojen bir karışım gözlenir. Ancak bu alandaki bulgular hâlâ net değildir ve daha büyük serilere ihtiyaç vardır. (79)

Trombüs kompozisyonunun klinik sonuçlarla doğrudan ilişkili olabileceği de araştırılmış, bazı çalışmalar trombüs kompozisyonu ile klinik parametreler arasında anlamlı korelasyonlar bildirmiştir. Örneğin, daha yüksek oranlarda eritrosit, trombosit,

fibrin, vWF ve monosit içeren trombüsler, daha yüksek NIHSS skorları ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle eritrositlerin polyhedrosit morfolojisine dönüşmesi, yani trombositlerin neden olduğu kontraksiyonla sıkıca paketlenmiş hâle gelmeleri, trombüsün deformasyona karşı dirençli ve geçirgenliği az olan bir yapıya sahip olmasına yol açmakta, bu da daha şiddetli klinik tabloyla ilişkilendirilmektedir.

Benzer şekilde, trombüs içerisindeki düşük eritrosit oranı ve artmış lökosit ile NET varlığı, kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu bileşenlerin, trombüsün mekanik olarak çıkarılmasını veya trombolize yanıtını zorlaştırdığı ve serebral iskemiyi uzattığı düşünülmektedir. NET'ler, fibrin ağına entegre olarak trombüsü daha yoğun ve çözünmesi güç bir yapıya dönüştürebilir, bu da hem rekanalizasyon oranlarını hem de nihai fonksiyonel iyileşmeyi olumsuz etkileyebilir. Ancak, bu konuda literatürdeki bulguların homojen olmadığı da vurgulanmalıdır. Bazı çalışmalar, trombüs kompozisyonunun ne inme şiddeti (NIHSS) ne de uzun dönem klinik sonuçlar (mRS) üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmiştir. Özellikle lökosit veya NET içeriği ile klinik sonlanımlar arasında güçlü bir ilişki kurulamayan çalışmalar mevcuttur. (76)

Trombüs kompozisyonunun hem mekanik trombektomi başarısı hem de klinik sonuçlar üzerindeki etkisi giderek daha fazla önem kazanmaktadır; ancak literatürdeki çelişkili bulgular, bu ilişkinin kesinleştirilebilmesi için daha geniş örneklemli, standardize yöntemlerle yürütülen çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

2.4. AKUT İSKEMİK İNMEDE KLİNİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.4.1. Modifiye Rankin Skalası

Modified Rankin Skalası (mRS), inme sonrası hastaların fonksiyonel bağımsızlık düzeyini değerlendirmek amacıyla yaygın şekilde kullanılan, ordinal bir derecelendirme sistemidir. İlk olarak 1957'de Rankin tarafından geliştirilen bu ölçek, 1988 yılında van Swieten ve arkadaşları tarafından modifiye edilerek günümüzdeki hâlini almıştır. (80) mRS, 0 (hiçbir semptom yok) ile 6 (ölüm) arasında derecelendirilir ve inme sonrası özürlülük düzeyini ölçmekte güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Ölçeğin gözlemciler arası güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği üzerine yapılan çalışmalar, mRS'nin özellikle eğitimli değerlendiriciler tarafından uygulandığında yüksek geçerlilik sağladığını göstermiştir. (80) hem klinik uygulamalarda hem de araştırmalarda yaygın olarak tercih edilmesinin ardında yatan temel nedenler, kolay uygulanabilirliği ve hasta sonuçlarını yansıtmadaki duyarlılığı olarak öne çıkmaktadır. (81)

mRS, akut iskemik inme tedavi çalışmalarında birincil sonlanım noktası olarak sıklıkla kullanılmakta olup, özellikle 90. gün itibarıyla mRS ≤2 olan hastalar "fonksiyonel olarak bağımsız" kabul edilmektedir. Bu tanım, tedavi etkinliğini değerlendirmek için standart hâle gelmiş ve randomize kontrollü çalışmalarda yaygın biçimde benimsenmiştir. Saver, bu sınırlamanın (≤2) hem klinik hem istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve hasta odaklı sonuçlarla yakından ilişkili bulunduğunu belirtmektedir. (82) Büyük damar tıkanıklığına bağlı iskemik inmelerde endovasküler tedavi etkinliğini değerlendiren randomize çalışmaların bireysel hasta verilerine dayanan meta-analizinde (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME ve REVASCAT), mRS ≤2 düzeyine ulaşan hasta oranları, tedavi grubunun başarısını belirleyen birincil gösterge olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalar, mRS'nin tedavi yanıtını ölçmede güçlü bir klinik sonlanım aracı olduğunu ortaya koymuştur.

Tablo 5: Modifiye Rankin Skalası (mRS)

Modifiye Rankin Skalası
0: Hiç semptom yok 1: Semptomlara rağmen belirgin bir sakatlık yok; tüm günlük işlerini ve aktivitelerini yerine getirebilir 2: Hafif sakatlık; tüm önceki aktivitelerini yerine getiremiyor ancak kişisel işlerini yardımsız sürdürebiliyor 3: Orta derecede sakatlık; bir miktar yardıma ihtiyaç duyuyor ama yardımsız yürüyebiliyor 4: Orta-ileri derecede sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve kişisel bakımı için yardım gerekiyor

5: Ağır sakatlık; yatağa bağımlı, idrar/gaita inkontinansı var ve sürekli hemşire bakımı gerekiyor

2.4.2. NIHSS: Nörolojik Defisit Düzeyi

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), akut iskemik inmede nörolojik defisitin derecesini objektif ve sistematik biçimde ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir klinik değerlendirme aracıdır. Bu ölçek ilk olarak Brott ve arkadaşları tarafından 1989 yılında tanımlanmış olup, motor fonksiyonlar, konuşma, görme, dikkat, duyu ve bilinç düzeyi gibi birçok nörolojik sistemi değerlendirerek toplamda 0 ile 42 arasında puanlanan 15 maddelik bir yapıya sahiptir. Yüksek skor, daha ciddi bir nörolojik defisiti ve dolayısıyla daha ağır inme şiddetini gösterir. (83) NIHSS, sadece inmenin şiddetini ölçmekle kalmayıp aynı zamanda uzun dönem fonksiyonel sonuçların da öngörülmesinde etkili bir göstergedir. Saver ve Altman tarafından yapılan bir çalışmada, inmenin ilk saatlerinde NIHS skoru ile 90. gün fonksiyonel sonuçları (örneğin mRS) arasındaki ilişkinin zaman içinde güçlendiği ve bu skorun erken dönem prognoz için önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. (84) Ancak NIHSS'nin sınırlılıkları da bulunmaktadır. Lyden, bu skalanın özellikle posterior dolaşım inmeleri veya kognitif defisitler gibi bazı inme alt tiplerinde yetersiz duyarlılığa sahip olabileceğini ve klinik karar süreçlerinde dikkatli kullanılmasının önemini vurgulamıştır. Ayrıca, skalanın özellikle dil ve dikkat fonksiyonlarına daha fazla ağırlık vermesi nedeniyle sol hemisfer lezyonlarında yüksek skorlar, sağ hemisfer lezyonlarında ise göreli olarak daha düşük skorlar elde edilmesine yol açabilmektedir. Bu durum, NIHSS'nin lateralize inme değerlendirmelerinde dikkatle yorumlanması gerektiğini gösterir. Bu nedenle NIHSS sonuçlarının, klinik bağlam ve görüntüleme bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. (85)

Tablo 6: NIHSS İnme Ölçeği

1a- Bilinç Düzeyi	Uyanık Hafif uyarıya hemen cevap veriyor Israrlı veya güçlü veya ağrılı uyarana cevap veriyor Cevapsız veya sadece refleks cevabı var	0 1 2 3
1b- Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın ?, hangi aydayız?)	İki soruya doğru cevap Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi bilmiyor) İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma	0 1 2
1c- Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)	İkisini de yapıyor Birisini yapıyor Hiçbirisini yapamıyor	0 1 2
2- Bakış	Normal Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi Gözlerde zorlu deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)	0 1 2
3- Görme Alanı	Vizüel kayıp yok Parsiyel hemianopsi Komplet hemianopsi Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)	0 1 2 3
4- Fasiyal Parezi (Bilinç kapalı	Yok, simetrik hareket ediyor Hafif parezi, nazolabial oluk silik, asimetrik gülümseme Alt yüz parsiyel parezi (tam/tama yakın)	0 1

ise ağrılı uyarana grimas)	Yüzün üst ve altında tek taraflı tam parezi veya çift taraflı parezi veya koma	2 3
5- Motor (Kollar) Oturarak 90˚, yatarak 45˚ (10 sn. havada tutulur)	Normal Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) Minimal hareket var Hiç hareket yok Ampute	0 1 2 3 4 x
6- Motor (Bacaklar) Yatarak 30°'de 5 saniye havada tutulur	Normal Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) Minimal hareket var Hiç hareket yok Ampute	0 1 2 3 4 x
7- Ataksi	Yok Tek ekstremitede var Üst ve alt ekstremitede var Değerlendirilemiyor	0 1 2 x
8- Duyu	Normal Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3	0 1 2
9- Konuşma	Normal Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var)	0 1

	Ağır afazi (hiç bilgi alışverişi yok) Sözel ifade ve anlama yok veya komada	2 3
10- Dizartri	Yok Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm	0 1 2
11- İhmal	Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı) Tek modalitede söndürme Birden fazla modalitede ihmal	0 1 2

2.4.3. Reperfüzyon Tedavisi Sonrası İntrakranyal Kanamanın Değerlendirilmesi (ECASS III ve SITS-MOST Kriterleri)

İntrakraniyal hemoraji, klinik çalışmalarda önemli bir güvenlik sonlanım noktasıdır. Ancak görüntüleme yöntemleri ile saptanan her intrakraniyal hemoraji, nörolojik semptomlarda kötüleşmeye ve klinik sonuçların bozulmasına yol açmaz. Bu nedenle, iskemik inme ve reperfüzyon tedavisi sonrası gelişen intrakraniyal hemorajiler hem görüntüleme özelliklerine hem de klinik kötüleşmeyle olan ilişkilerine göre sınıflandırılır. Günümüzde kullanılan sınıflamalar görüntülemede saptanan hemorajiye eşlik eden klinik semptomlar göz önünde bulundurularak başlıca semptomatik veya asemptomatik şeklinde ayrılır. (86)

Tarihsel olarak, reperfüzyon tedavisi sonrası hemorajinin sınıflandırılmasına yönelik modern yaklaşımlar hemorajik infarkt (HI) ile parankimal hematom (PH) arasındaki radyografik ayrımın vurgulanmasıyla başlamış olup HI'nın peteşiyal ya da daha birleşik hemorajilerken PH'nın infarkt alanında, beyin dokusunu yerinden eden ve tahrip eden, kitle etkisi yaratan katı bir kan pıhtısı olduğu, parankimal hematomun aksine hemorajik infarktın klinik olarak korkulacak bir komplikasyondan çok radyolojik bir bulgu olduğu öne sürülmüştür. (87)

1994'te ilk kez semptomatik intrakraniyal hemoraji terimini kullanmış ve

intrakraniyal hematomu, hemorajik dönüşümden ayırmak eş zamanlı nörolojik kötüleşme ya da BT görüntülemede yeni gelişen kitle etkisi kriterlerinden birinin varlığı şart koşulmuştur. (88) Reperfüzyon tedavisi sonrası intrakranyal kanamanın değerlendirilmesine yönelik başlıca iki çalışma grubunun çalışmaları sonucunda bugün günümüzde en sık kullanılan iki sınıflama mevcuttur: European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) grubu tarafından önerilen ECASS III sınıflaması ve Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study çalışma grubu tarafından önerilen SITS-MOST sınıflaması.

ECASS III sınıflamasında semptomatik intrakraniyal hemoraji (sICH) herhangi bir hemoraji ile birlikte nörolojik kötüleşme (NIHSS skorunda başlangıca ya da ilk 7 gündeki en düşük değere göre ≥4 puan artış) ya da ölüme yol açan herhangi bir kanama olarak tanımlamıştır. Ayrıca, bu kötüleşmenin esas nedeni olarak hemorajinin belirlenmesi şart koşulmuştur. ECASS sisteminde post/peritromboliz kanamalar radyolojik olarak 4 kategoriye ayılır:

Tablo 7: Kanama çeşitlerine göre radyolojik özellikler

Hemorajik transformasyon tip-1	Hipodens alanın kenarında soliter peteşial kanama
Hemorajik transformasyon tip-2	Soliter ve punktat değil birleşik yapıda, daha büyük ve hipodens alanın içinde yerleşik kanama
Parenkimal hematom tip-1	Konfluens gösteren, hipodens alanın 1/3'ünden azını dolduran hiperdansite ve kitle etkisi yapmayan, hafif infarkt içi hematomlar
Parenkimal hematom tip-2	Hipodens alanın 1/3'ünden daha geniş alana yayılmış, ventriküle geçmiş, infarkt alanı dışındaki

	kısımlarda yer alan veya yayılmış ya da kitle etkisi yapmış hematom

Tip-2 PH hemen daima semptomatik olup kötü prognozla ilişkilidir. (89) SITS-MOST kriter ise yalnızca BT görüntülemede infarkt alanının %30'undan fazlasını kaplayan, belirgin kitle etkisi oluşturan tip 2 parankimal hematomu dikkate alır ve yine NIHSS ≥4 puan kötüleşme veya ölüm kriterini arar. Dolayısıyla, SITS-MOST kriteri daha katı ve spesifik olup, genellikle daha ciddi ve prognozu kötü kanamaları tanımlar. ECASS III ise daha fazla olguyu kapsar. (89)

2.4.4. Reperfüzyon Tedavisi Sonrası Serebral Ödemin Değerlendirilmesi

Rekanalizasyon sonrası ödem gelişimi, iyi reperfüzyona rağmen kötü sonlanım göstergesidir. Teknik başarının her zaman klinik başarı anlamına gelmediği, başarılı rekanalizasyona rağmen hastaların klinik olarak iyileşmediği duruma günümüzde "futile" rakanalizasyon denmekte ve bu duruma sıklıkla intrakraniyal hemorajinin yanında beyin ödemi eşlik etmektedir. (90) EVT'nin temeli olan MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT ile DAWN ve DEFUSE 3 çalışmalarında serebral ödem, doğrudan sınıflanmış bir sonlanım noktası olarak değerlendirilmemiştir. Ancak ödem, çoğu çalışmada dolaylı biçimde sekonder güvenlik sonlanımı, semptomatik intrakraniyal hemoraji ya da dekompresif hemikraniektomi gereksinimi ile birlikte incelenmiştir. Ödemin ciddiyeti genellikle "dekompresif hemikraniektomi" gereksinimi ya da "midline shift" (orta hat kayması) gibi dolaylı göstergelerle değerlendirilmiştir. HERMES meta-analizi (2016), bu çalışmaların birleşik analizinde "malignant cerebral edema" (malign serebral ödem) oranını %7 olarak raporlamış ve bunun kötü sonlanımda etkili olduğunu göstermiştir. (91)

Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan malign serebral ödem terimi, ilk olarak Jüttler ve Hacke gibi araştırmacıların öncülüğünde tanımlanmış olup, genellikle ≥2/3 MCA infarktı, hızlı gelişen bilinç bozukluğu, orta hat kayması >5 mm ve çoğu zaman

dekompresif hemikraniektomi gereksinimi ile karakterizedir. Bu durum, “malign” ifadesiyle hem ödemin hızla ilerleyici doğasını hem de yüksek mortalite riskini vurgular. (92)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Bu çalışma, tek merkezli, prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Çalışma, Ekim 2024 ile Nisan 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, üçüncü basamak inme merkezimizde girişimsel nöroloji hekimince reperfüzyon tedavisi almış tüm ardışık hastaları kapsamaktadır. Etik kurul onayı alınmış (27/02/2025 tarihli Karar No.: 4/16) ve tüm hastalardan veya yasal temsilcilerinden aydınlatılmış onam temin edilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practise) ilkelerine uygundur ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır: Belirgin nörolojik defisit ile başvuran ve damar oklüzyonu saptanan Aİİ hastaları, semptom başlangıcından kasık ponksiyonuna kadar geçen sürenin <24 saat olması (uyanma inmeleri ve başlangıcı bilinmeyen inmeler dahil), BT'de intrakraniyal hemoraji saptanmamış olması, ASPECTS >5 olacak şekilde yaygın iskemi bulgusu olmaması, semptomdan EVT'ye >6 saat geçen hastalarda, DWI-Flair ile hedef doku uyumsuzluğu gösterilmesi, EVT ile rekanalizasyon sağlanması (TICI ≥2b) ve trombüs materyalinin histolojik analiz için uygun şekilde çıkarılmış olması, inme öncesi anlamlı özürlülük bulunmaması (pre-stroke mRS ≤2). Kontrendikasyon bulunmayan hastalara, EVT öncesi IV-tPA uygulanmıştır.

3.2. Klinik Veriler ve Başlangıç Değişkenleri

Kayıt sistemimizde yer alan başlangıç değişkenleri şunlardır: Yaş, cinsiyet, mRS ile değerlendirilen önceki fonksiyonel yeterlilik, önceden mevcut arteriyel hipertansiyon (HT), diyabet (DM), hiperlipidemi (HPL), koroner arter hastalığı (KAH), atriyal fibrilasyon (AF), sigara kullanımı, antikoagülan ya da antiplatelet tedavi kullanımı bilgileri, IV-tPA uygulanıp uygulanmadığı ve inme etyolojisi TOAST sınıflamasına göre kaydedilmiştir.

İnmenin klinik şiddeti, hastaneye kabulde NIHSS ile değerlendirilmiştir. EVT öncesinde acil servis başvurusunda alınan laboratuvar testlerinden Albumin, CRP, Hemoglobin, MPV, MCV, Lenfosit sayımı ayrıntılı olarak kaydedilmiş,

platelet/lenfosit oranı hesaplanmıştır. Yine ilk başvurudaki fibrinojen, d-dimer, INR, PT ve aPTT değerleri kaydedilmiştir.

Semptom süresi, oklüzyon yeri (sağ-sol ICA, MCA M1, M2, Baziller arter), ASPECT skoru, dens arter bulgusu olup olmadığı, başvuruda çekilen beyin boyun BT-anjiyografi görüntülerinden kollateral skoru, arkus tipi, işlem süresi, pass sayısı kaydedilmiştir.

3.3. Klinik Sonuçların Takibi

İşlem sonrası takip amaçlı kontrastsız beyin BT taraması işlemden 24 saat sonra gerçekleştirilmiştir. Hemorajik transformasyon (HT), 24. saatte çekilen BT görüntülemeye dayanarak, ECASS III kriterlerine göre değerlendirilmiş, ayrıca işlem sonrası gelişen ödemin orta hatta >5 mm şift yapan ya da ventrikül basısı ya da sulkal silinme ve dekompresyon cerrahisi ihtiyacı gerektirenleri malign ödem şeklinde gruplanmış, dekompresyon cerrahisi uygulanıp uygulanmadığı, işlem başarısına yönelik TICI skoru kaydedilmiştir.

Nörolojik defisit düzeyi NIHSS skoru ile nöroloji yoğun bakım takibinde 24. ve 48. saatlerde değerlendirilmiştir. Fonksiyonel sonuçlar ise, mekanik trombektomiden sonraki 90. günde mRS kullanılarak ölçülmüştür. İyi klinik sonuç, mRS $\leq$ 2 olarak tanımlanmış, mortalite sonuçları kaydedilmiştir. Mortaliteye etkisi açısından yoğun bakım takibinde enfeksiyon gelişip gelişmediği kaydedilmiştir.

3.4. Patolojik İnceleme Yöntemi

Trombüs alındıktan hemen sonra %10 formol içeren falkon tüpü içine konuldu. Bir gün tespit edildikten sonra material paraffin blok haline getirildi. Bloklar 4 **µ**m seri halinde kesildi ve hematoksilin-eozin ile boyandı. Her bir slayt 200 kat büyütmede mikroskopik olarak incelendi. Her bir mikroskopik alanda eritrosit ve fibrin açısından yüzde oran hesaplanıp sonunda alanların ortalaması alındı.

Elde edilen pıhtılar incelenmiş eritosit yüzdesi ≥%55 olan hastalar eritrosit zengin grup, aynı şekilde fibrin yüzdesi ≥%55 olan hastalar fibrin zengin grup olarak gruplandı. Her iki grup için istatistiksel olarak hesaplanmış olan hasta sayısına ulaşıldığında çalışma sonlandırıldı.

3.5. Endovasküler Girişimler

Endovasküler girişimler, çift düzlemli anjiyografi cihazı Alphenix Biplane (Canon Medical Systems Corporation, Japonya; Canon Medikal Sistemler Türkiye A.Ş.) kullanılarak, uzmanlık belgesine sahip bir girişimsel nörolog tarafından gerçekleştirildi. Hastanın bilinç durumu ve vital bulgularına göre bilinçli sedasyon ya da genel anestezi uygulandı. Endovasküler işlemler aşağıdaki genel yöntemlere uygun şekilde gerçekleştirildi: Vasküler girişim, Seldinger tekniğiyle sağ femoral arterin ponksiyonu yoluyla sağlandı. 6F femoral giriş kılıfı yerleştirildi. Guiding kateter ile ICA'ya yerleşildi, 6F distal ulaşım kateteri içerisinde mikrokateter ve mikrotel ile selektif kateterizasyon yapıldı. 4x40 stent retriever ile devamlı aspirasyon altında kombine teknik kullanılarak trombektomi yapıldı.

Her geçişten sonra cihaz, varsa ara kateter ve aspirasyon enjektörü pıhtı fragmanları açısından incelendi. Cihaz, pıhtı artıklarını uzaklaştırmak amacıyla heparinli salin ile nazikçe yıkandı. Aspirasyonla elde edilen materyal, küçük parçacıkların tanımlanabilmesi için salin ile dikkatlice temizlendi. Kontrol anjiyografi serileri, anteroposterior ve lateral projeksiyonlarda gerçekleştirildi. TICI skoru belirlendi.

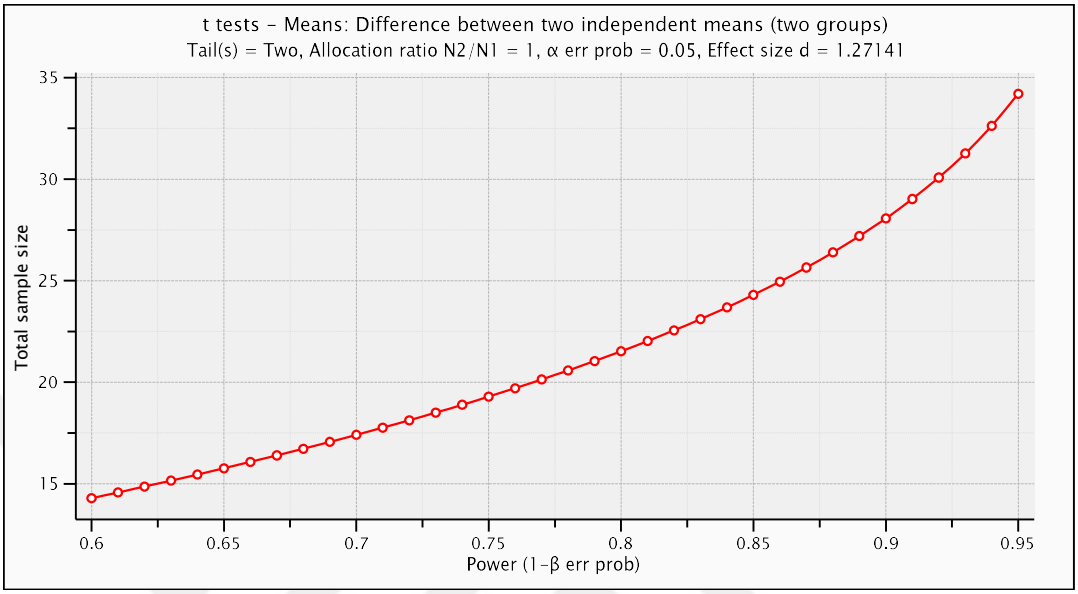
3.6. İstatistiksel Analiz

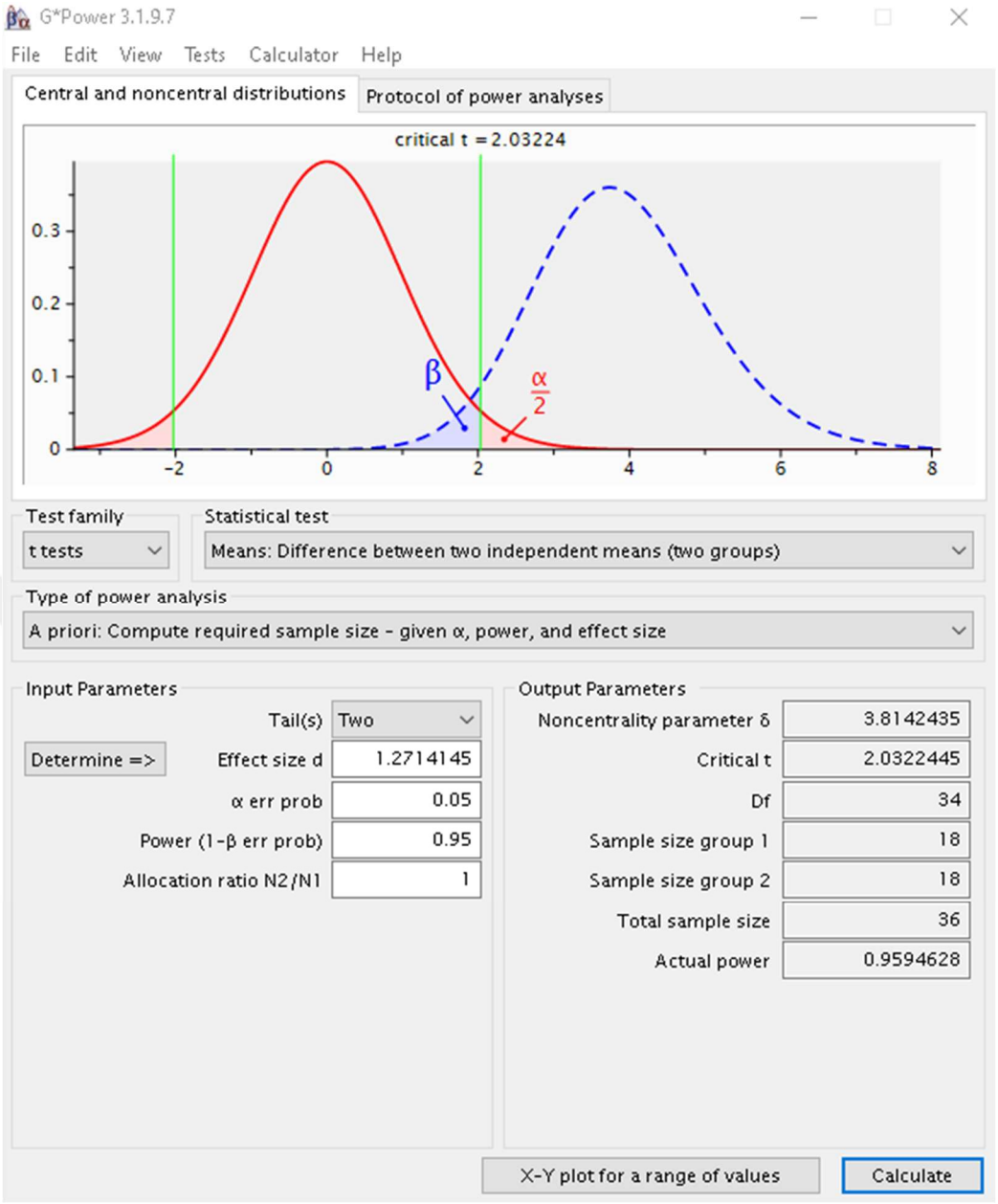
3.6.1 İstatistiksel Güç Hesaplaması

Mekanik trombektomi ile elde edilen pıhtı içeriğinin klinik sonuçlara etkisinin değerlendirilmesi amaçlanarak trombüs içeriğinin eritrosit ve fibrin içerik oranları ile trombektomi sonrası elde edilecek mRS skorlarının karşılaştırılması ile klinik sonuçlar karşılaştırılması planlandı.

Bu amaçla referans çalışma olarak (Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, Schirmer L, Nguyen K, Karatas D, Poppert H.Stroke. 2016 Jul;47(7):1864-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013105. 2016 May 19.PMID: 27197854) kullanılan çalışmadan elde edilen 1.grup için eritrosit içerik oranı 60±21, 2.grup için fibrin içerik oranı 32±23 olacak ve grup sayıları aynı olacak şekilde örneklem genişliğinin elde edilebilmesi için G-Power analizi yapılmış ve alfa hata %5, %95 test gücü için yapılacak olan değerlendirme süreci sonucunda değişkenler

arasında bir fark olacağı öngörülerek her bir gruptan en az 18 örneklemin yeterli olacağı hesaplanmıştır. (93)





3.6.2. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma verisi IBM SPSS 22 (IBM Statistical Package for Social Sciences) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenip ve değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolardan yararlanılıp "Pearson Ki-Kare Testi", "Yates Süreklilik Düzeltmesi uygulanmıştır. Anlamlı çıkan sonuçların alt grup testleri için "Bonferonni Düzeltmesi" uygulanarak yorumlanmıştır. Nümerik

değişkenlerin normallik dağılımı “Kolmogorov-Smirnov” veya “Shapiro-Wilk” testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan numerik değişkenlerin karşılaştırılmasında tanımlayıcı istatistikleri için ortalama ± standart sapma kullanılıp iki grup numerik değişken karşılaştırılmasında “Bağımsız Örneklemler için T testi” uygulanmıştır. Normal dağılmayan nümerik değişkenlerin karşılaştırılmasında tanımlayıcı istatistik olarak ortanca (minimum değer-maksimum değer) şeklinde verilmiş, iki bağımsız gruplu numerik değişkenlerin karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” testinden faydalanılmıştır. Numerik değişkenlerin korelasyon analizinde değişkenler normal dağılmadığından “Spearman Korelasyon Katsayısı” kullanılmıştır. Eritrosit ve fibrin yüzdesinin mortaliteyi öngörmedeki etkisini araştırmak için Receiver Operating Curve uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyleri ise $p<0.05$ kabul edilip $p<0.001$ olacak şekilde de yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Tüm hastaların demografik verileri ve klinik karakteristikleri Tablo 8' de verilmiştir. Buna göre hastaların ortalama yaşı 67.2, ortanca yaşı 67 saptanmış olup, kadınları oranı %43,2 (n=16)'dir. Eritrosit zengin pıhtı içeriğine sahip hasta oranı %51,4 (n=19)'tür. Hastaların %73'nde HT, %48,6'sında DM, %51,4'ünde HPL, %40,5'inde KAH, %35,1'inde AF komorbiditeleri vardır. Sigara içen hasta oranı %51,4'tür. Hastaların sadece %13,5'i düzenli antiagregan, sadece %5,4'ü düzenli antikoagülan tedavisi almaktaydı. Trombolitik tedavi alan hastaların oranı %64,9'dur. TOAST etiyolojik sınıflamasına göre büyük damar hastalığı oranı %56,8, kardiyoembolik etiyoloji %40,5 ve kriptojenik oranı %2,7'dir. Başvuru esnasındaki NIHSS skoru ortancası 15'tir. Semptom süresi ortalaması 330.1 dk'dır. Lezyon sınıflamasına göre hastaların %35,1'i ICA, %43,2'si M1, %8,1'i M2 ve %13,5'i baziller arter oklüzyonu ile başvurmuştur. ASPECT skor ortancası 10'dur. Kollateral skorlamasına göre hastaların %18,9'u skor 0, %27'si skor 1, %35,1'i skor 2 ve %18,9'u skor 3 olarak saptanmıştır. Arkus tipi açısından Tip 1 oranı %54,1, Tip 2 oranı %16,2 ve Tip 3 oranı %29,7'dir. İşlem süresi ortalaması 60.9 dk'dır. Pass sayısı ortancası 2'dir. TICI sınıflamasına göre TICI-2b hasta oranı %21,6, TICI-2c hasta oranı %32,4 ve TICI-3 hasta oranı %45,9'dur. Sağ kalan hastaların işlem sonrası 24. saatteki NIHSS skor ortancası 13, 48. saatteki NIHSS skor ortancası 12.5, 90.gündeki NIHSS skor ortancası 6 saptanmıştır.

İşlem sonrası mRS ortancası 3 saptanmış olup, hastaların %18,9'u mRS 0, %8,1'i mRS 1, %16,2'si mRS 2, %8,1'i mRS 3, %10,8'i mRS 4 ve %37,8'i mRS 6'ya girmektedir. mRS iyi/kötü klinik sonlanım olarak kategorize dildiğinde hastaların %59,4'nün kötü klinik sonlanım ile sonuçlandığı (mRS 3-6) anlaşılmıştır.

90 gün sonunda mortalite gelişen hasta oranı %59,5 (n=25)'tir. Semptomatik ICH sınıflamasına göre, HT tip-2 hasta oranı %2,7, PH tip-1 hasta oranı %2,7, PH tip-2 hasta oranı %16,2, asemptomatik ICH hasta oranı %10,8 ve kanama olmayan hasta oranı %64,9 saptanmıştır. Semptomatik kanama var-yok şeklinde gruplandığında kanama olan hasta oranı %21,6'dır. Malign ödem olan hasta oranı %21,6 saptanmıştır. Dekompresyon hastaların %21,6 (n=8)'sına uygulanmıştır.

Tablo 8: Çalışma popülasyonun demografik verileri ve klinik karakteristikleri

Yaş	67.2±11.6 / 67 (31-84)
Cinsiyet	
Kadın	16 (%43.2)
Erkek	21 (%56.8)
Pıhtı grubu	
Eritrosit zengin	19 (%51.4)
Fibrin zengin	18 (%48.6)
HT, evet/hayır (%evet) (n=40)	27/8 (%73)
DM, evet/hayır (%evet) (n=40)	18/17 (%48.6)
Hiperlipidemi, evet/hayır (%evet) (n=40)	19/16 (%51.4)
KAH, evet/hayır (%evet) (n=40)	15/20 (40.5)
AF, evet/hayır (%evet) (n=40)	13/22 (%35.1)
Sigara, evet/hayır (%evet) (n=40)	19/16 (%51.4)
Antiagregan kullanımı (n=40)	
Düzenli	5 (%13.5)
Düzensiz	10 (%27)
Yok	20 (%54.1)
Antikoagulan kullanımı (n=40)	
Düzenli	2 (%5.4)
Düzensiz	9 (%24.3)
Yok	24 (%64.9)
Trombolitik	
Aldı	24 (%64.9)
Almadı	13 (%35.1)
Taraf	
Sağ	20 (%54.1)
Sol	12 (%32.4)
Baziler	5 (%13.5)
TOAST	
Büyük damar	21 (%56.8)

Kardiyoembolik	15 (%40.5)
Kriptojenik	1 (%2.7)
Dens arter bulgusu	
Var	18 (%48.6)
Yok	19 (%51.4)
mRS, başvuruda	
0	35 (%94.6)
1	2 (%5.4)
NIHSS, başvuruda	15.1±4.9 / 15 (6-24)
Semptom süresi	330.1±173.6 / 300 (120-900)
Lezyon	
ICA	13 (%35.1)
M1	16 (%43.2)
M2	3 (%8.1)
Baziler	5 (%13.5)
ASPECT	9.03±1.28 / 10 (6-10)
Kollateral skoru	
Skor 0 Hiç kollateral yok	7 (%18.9)
Skor 1 Oklüde alanın ≤50%'si besleniyor	10 (%27)
Skor 2 Oklüde alanın >50% ancak <100%	13 (%35.1)
besleniyor	7 (%18.9)
Skor 3 Oklüde alanın 100% besleniyor	
Arkus tipi	
Tip 1	20 (%54.1)
Tip 2	6 (%16.2)
Tip 3	11 (%29.7)
İşlem süresi - dk	60.9±34.9 / 60 (11-180)
PASS sayısı	2.41±0.98 / 2 (1-5)
TICI	
2b	8 (%21.6)
2c	12 (%32.4)
3	17 (%45.9)

NIHSS, işlem sonrası 24. saat	13.3±6.5 / 13 (0-24)
NIHSS, işlem sonrası 48. saat	12.9±6.4 / 12.5 (0-24)
NIHSS, işlem sonrası 90. gün	6.95±5.4 / 6 (0-22)
mRS, 90.gün	
0	7 (%18.9)
1	3 (%8.1)
2	6 (%16.2)
3	3 (%8.1)
4	4 (%10.8)
5	0 (%0)
6	14 (37.8)
mRS, 90.gün	3.4±2.4 / 3 (0-6)
mRS, 90.gün	
İyi klinik sonlanım (0,1,2)	16 (%43.2)
Kötü klinik sonlanım (3,4,5,6)	21 (%59.6)
Mortalite 90 günlük, evet/hayır (%evet)	25/17 (%59.5)
Semptomatik ICH (n=41)	
H1	0 (%0)
H2	1 (%2.7)
PH1	1 (%2.7)
PH2	6 (%16.2)
Asemptomatik ICH	4 (%10.8)
Kanama yok	24 (%64.9)
Semptomatik kanama yok	29 (%78.4)
Semptomatik kanama var	8 (%21.6)
Ödem (n=41)	
Malign ödem yok	29 (%78.4)
Malign ödem var	8 (%21.6)
Dekompresyon, evet/hayır (%evet) (n=41)	8/28 (%21.6)
Eritrosit yüzdesi	46±20.9 / 45 (1-80)
Fibrin yüzdesi	48.7±21.4 / 45 (0-95)
Albumin	36.3±4.4 / 36.9 (26.8-44)

LDL	110±38 / 108 (55-187)
Trigliserid	131±102 / 108 (39-605)
CRP	30.8±70.8 / 10.6 (0.6-416)
CRP/Albumin ratio	1.05±2.5 / 0.319 (0.01-14.25)
Hemoglobin	12.4±2.1 / 12.9 (7.8-16.4)
MPV	10.7±2 / 11 (0.5-13.2)
MCV	85.3±15.3 / 87.8 (6.9-97.1)
Lenfosit	1.31±1.55 / 0.83 (0.36-9.6)
Lenfosit yüzdesi	10.2±5.1 / 10.2 (2.7-20.7)
Platellet	243±65 / 254 (148-380)
PLR	288±169 / 266 (27.3-856)
Fibrinojen	290±98.5 / 268 (75-512)
D-dimer	7924±109197 / 2540 (500-35200)
INR	1.17±0.17 / 1.13 (0.96-2.0)
PTZ	12.85±1.78 / 12.4 (10.7-21.2)
Enfeksiyon evet/hayır (%evet) (n=40)	12/23 (%32.4)

Numerik veriler mean±standart sapma ve median (minimum-maksimum) olarak ifade verilmiştir, kategorik veriler sayı ve yüzde oransal olarak verilmiştir.

Pıhtının fibrin ve eritrosit zengin içeriğine göre yapılan sınıflamaya göre hastaların klinik karakteristikleri Tablo 9'da verilmiştir. Fibrin zengin grupta kadın oranı daha yüksetir (%66,7'ye karşılk %21,1, p=0.005). İşlemi takiben mRS ortancası fibrin zengin grupta büyüktür (6'ya karşılık 2, p=0.007). mRS'nin iyi/kötü klinik sonlanım kategorizasyonuna göre, fibrin zengin grupta kötü klinik sonlanım gerçekleşen hasta oranı daha çoktur (%77,8'e karşılık %36,8, p=0.012). Kanama ve ödem açısından gruplar arasında istatiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. 90.günde mortalite gelişen hasta oranı fibrin zengin grupta daha yüksekti (%55,6'ya karşılık %21,1, p=0.031). Enfeksiyon gelişen hasta oranı fibrin zengin grupta daha yüksektir (%52,9'a karşılık %16,7, p=0.024). Hemoglobin fibrin zengin grupta daha düşüktür (11.5 g/dl'ye karşılık 13.2 g/dl, p=0.017). D-dimer düzeyi fibrin zengin grupta daha yüksektir. (5320'ye karşılık 1920, p=0.041).

Tablo 9: Pıhtının eritrosit ve fibrin baskınlığına göre grupların klinik karakteristikleri

	Fibrin zengin grup (n=18)	Eritrosit zengin grup (n=19)	p
Yaş	69.6±11.4	65±11.7	0.234[a]
Cinsiyet Kadın Erkek	 12 (%66.7) 6 (%33.3)	 4 (%21.1) 15 (%78.9)	**0.005[b]**
HT, evet/hayır (%evet)	15/2 (%88.2)	12/6 (%66.7)	0.264[c]
DM, evet/hayır (%evet)	11/6 (%64.7)	7/11 (%38.9)	0.127[b]
Hiperlipidemi, evet/hayır (%evet)	11/6 (%64.7)	8/10 (%44.4)	0.229[b]
KAH, evet/hayır (%evet)	7/10 (%41.2)	8/10 (%44.4)	0.845[b]
AF, evet/hayır (%evet)	7/10 (%41.2)	6/12 (%33.3)	0.631[b]
Sigara, evet/hayır (%evet)	8/9 (%47.1)	11/7 (%61.1)	0.404[b]
Antiagregan kullanımı Düzenli Düzensiz Yok	 2 (%11.8) 6 (%35.3) 9 (%52.9)	 3 (%16.7) 4 (%22.2) 11 (%61.1)	0.680[b]
Antikoagulan kullanımı Düzenli Düzensiz Yok	 0 (%0) 4 (%23.5) 13 (%76.5)	 2 (%11.1) 5 (%27.8) 11 (%61.1)	0.324[b]
Trombolitik Aldı Almadı	 14 (%77.8) 4 (%22.2)	 10 (%52.6) 9 (%47.4)	0.109[b]
Taraf Sağ Sol Baziler	 11 (%61.1) 5 (%27.8) 2 (%11.1)	 9 (%47.4) 7 (%36.8) 3 (%15.8)	0.702[b]

TOAST Büyük damar Kardiyoembolik Kriptojenik	9 (%50) 8 (%44.4) 1 (%5.6)	12 (%63.2) 7 (%36.8) 0 (%0)	0.480[b]
Dens arter bulgusu Var Yok	 6 (%33.3) 12 (%66.7)	 12 (%63.2) 7 (%36.8)	 0.070[b]
mRS, başvuruda 0 1	 18 (%100) 0 (%0)	 17 (%89.5) 2 (%10.5)	 0.491[c]
NIHSS, başvuruda	14.4±3.8	15.6±5.9	0.469[a]
Semptom süresi	309 (160-510)	300 (120-900)	0.799[d]
Lezyon ICA M1 M2 Baziller	 4 (%22.2) 10 (%55.6) 2 (%11.1) 2 (%11.1)	 9 (%47.4) 6 (%31.6) 1 (%5.3) 3 (%15.8)	 0.330[b]
ASPECT	10 (6-10)	9 (6-10)	0.775[d]
Kollateral skoru Skor 0 Hiç kollateral yok Skor 1 Oklüde alanın ≤50%'si besleniyor Skor 2 Oklüde alanın >50% ancak <100% besleniyor Skor 3 Oklüde alanın 100% besleniyor	 2 (%11.1) 6 (%33.3) 7 (%38.9) 3 (%16.7)	 5 (%26.3) 4 (%21.1) 6 (%31.6) 4 (%21.1)	 0.708[b]
Arkus tipi Tip 1 Tip 2 Tip 3	 8 (%44.4) 3 (%16.7) 7 (%38.9)	 12 (%63.2) 3 (%15.8) 4 (%21.1)	 0.601[b]
İşlem süresi-dk	53 (15-180)	60 (11-120)	0.845[d]
Pass sayısı	2 (1-5)	2 (1-4)	0.964[d]

TICI			
2b	4 (%22.2)	4 (%21.1)	
2c	6 (%33.3)	6 (%31.6)	0.984[b]
3	8 (%44.4)	9 (%47.4)	
NIHSS, işlem sonrası 24. saat	14 (0-22)	11.5 (4-24)	0.708[d]
NIHSS, işlem sonrası 48. saat	14 (0-22)	9 (4-24)	0.454[d]
NIHSS, işlem sonrası 90. gün	6 (3-14)	4 (0-22)	0.188[d]
mRS, 90.gün			
0	0 (%0)	7 (%36.8)	
1	2 (%11.1)	1 (%5.3)	
2	2 (%11.1)	4 (%21.1)	0.054[b]
3	2 (%11.1)	1 (%5.3)	
4	2 (%11.1)	2 (%10.5)	
5	0 (%0)	0 (%0)	
6	10 (%55.6)	4 (%21.1)	
mRS, 90.gün	6 (1-6)	2 (0-6)	**0.007[d]**
mRS, 90.gün			
İyi klinik sonlanım (0,1,2)	4 (%22.2)	12 (%63.2)	**0.012[b]**
Kötü klinik sonlanım (3,4,5,6)	14 (%77.8)	7 (%36.8)	
Mortalite 90 günlük			
Evet	10 (%55.6)	4 (%21.1)	**0.031[b]**
Hayır	8 (%44.4)	15 (%78.9)	
Semptomatik kanama yok	15 (%83.3)	14 (%73.7)	0.754[c]
Semptomatik kanama var	3 (%16.7)	5 (%26.3)	
Malign ödem yok	13 (%72.2)	16 (%84.2)	
Malign ödem var	5 (%27.8)	3 (%15.8)	0.627[c]
Semptomatik ICH			
H1	0 (%0)	0 (%0)	
H2	0 (%0)	1 (%5.3)	
PH1	0 (%0)	1(%5.3)	0.547[b]
PH2	3 (%17.6)	3 (%15.8)	

Asemptomatik ICH Kanama yok	3 (%17.6) 11 (%64.7)	1 (%5.3) 13 (%68.4)	
Dekompresyon, evet/hayır (%evet)	5/12 (%29.4)	3/16 (%15.8)	0.562[b]
Enfeksiyon Evet Hayır	 9 (%52.9) 8 (%47.1)	 3 (%16.7) 15 (%83.3)	**0.024[b]**
Eritrosit yüzdesi	40 (5-45)	60 (1-80)	**<0.001[d]**
Fibrin yüzdesi	60 (55-95)	40 (0-45)	**<0.001[d]**
Albumin	35.9±4.7	36.7±4.25	0.648[a]
LDL	115±38	103±38.6	0.394[a]
Trigliserid	116 (39-605)	102.5 (55-291)	0.922[d]
CRP	7.4 (1.1-416)	12.6 (0.6-116)	1.00[d]
CRP/Albumin ratio	0.28 (0.03-14.3)	0.36 (0.01-3.96)	0.794[d]
Hemoglobin	11.5±2.3	13.2±1.6	**0.017[a]**
MPV	11.3 (9.9-13.2)	10.7 (0.5-12.6)	0.110[d]
MCV	87.7 (64.2-97.1)	88.2 (6.9-96.7)	0.888d
Lenfosit	0.80 (0.36-2.29)	1.03 (0.36-9.6)	0.389[d]
Lenfosit yüzdesi	10±6	10.3±4.1	0.885[a]
Platellet	254 (148-361)	249 (149-380)	0.443[d]
PLR	322 (99-856)	197 (27-493)	0.239[d]
Fibrinojen	265.4±85.8	310±106	0.251[a]
D-dimer	5320 (1150-35200)	1920 (500-34620)	**0.041[d]**
INR	1.12 (0.96-1.46)	1.13 (0.99-2)	0.481[d]
PTZ	12.4 (10.7-16.1)	12.4 (11-21.2)	0.481[d]

a:Independent sample t test b:Pearson chi square c:Continuity correction d:Man whitney-U test

Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik karakteristikleri Tablo 10'da verilmiştir. Mortalite gelişen grupta fibrin zengin pıhtı içeriğine sahip hasta oranı daha çoktur (%71,4'e karşılık %34,8, p=0.031). Mortalite gelişen grupta DM olan hasta oranı daha yüksektir (%75'e karşılık %39,1, p=0.044). Semptomatik ICH sınıflamasına göre mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p=0.004), PH2 hasta oranı mortalite gelişen grupta daha

fazladır (%46,2'ye karşılık %0), kanama olmayan hasta oranı ise mortalite gelişmeyen grupta daha fazladır (%82,6'ya karşılık %38,5). Semptomatik kanama olan hasta oranı nonsurvivor grupta daha yüksektir (%50'ye karşılık %4,3, p=0.004). Malign ödem olan hasta oranı nonsurvivor grupta daha yüksektir (%50'ye karşılık %4,3, p=0.004). Dekompresyon yapılan hasta oranı mortalite gelişen grupta daha yüksek orandadır (%53,8'e karşılık %4,3, p=0.001). Fibrin yüzdesi ortancası mortalite gelişen grupta daha yüksektir (57,9'a karşılık 43, p=0.040). Lenfosit yüzdesi ortalaması mortalite gelişen grupta daha düşüktür (5.2'ye karşılık 11.3, p=0.024).

Tablo 10: Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik karakteristikleri

	Survivor (n=23)	Nonsurvivor (n=14)	p
Yaş	69 (31-84)	67 (56-84)	0.745[a]
Pıhtı içeriği Fibrin zengin Eritrosit zengin	 8 (%34.8) 15 (%65.2)	 10 (%71.4) 4 (%28.6)	**0.031[b]**
Cinsiyet Kadın Erkek	 9 (%39.1) 14 (%60.9)	 7 (%50) 7 (%50)	0.517[b]
HT, evet/hayır (%evet)	16/7 (%69.6)	11/1 (%91.7)	0.292[c]
DM, evet/hayır (%evet)	9/14 (%39.1)	9/3 (%75)	**0.044[b]**
Hiperlipidemi, evet/hayır (%evet)	10/13 (%43.5)	9/3 (%75	0.076[b]
KAH, evet/hayır (%evet)	9/14 (%39.1)	8/10 (%44.4)	0.845[b]
AF, evet/hayır (%evet)	9/14 (%39.1)	4/8 (%33.3)	1.00[c]
Sigara, evet/hayır (%evet)	12/11 (%52.2)	7/5 (%58.3)	0.728[b]
Antiagregan kullanımı Düzenli Düzensiz Yok	 4 (%17.4) 6 (%26.1) 13 (%56.5)	 1 (%8.3) 4 (%33.3) 7 (%58.3)	0.680[b]
Antikoagulan kullanımı Düzenli	 1 (%4.3)	 1 (%8.3)	0.890[b]

Düzensiz	6 (%26.1)	3 (%25)	
Yok	16 (%69.6)	8 (%66.7)	
Trombolitik			
Aldı	15 (%65.2)	9 (%64.3)	1.00[c]
Almadı	8 (%34.8)	5 (%35.7)	
Taraf			
Sağ	12 (%52.2)	8 (%57.1)	0.382[b]
Sol	9 (%39.1)	3 (%21.4)	
Baziler	2 (%8.7)	3 (%21.4)	
TOAST			
Büyük damar	12 (%52.2)	9 (%64.3)	0.618[b]
Kardiyoembolik	10 (%43.5)	5 (%35.7)	
Kriptojenik	1 (%4.3)	0 (%0)	
Dens arter bulgusu			
Var	14 (%60.9)	4 (%28.6)	0.057[b]
Yok	9 (%39.1)	10 (%71.4)	
MRS, başvuruda			
0	21 (%91.3)	11 (%100)	0.700[c]
1	2 (%8.7)	0 (%0)	
NIHSS, başvuruda	13.2±4.4	18.14.3±5.9	0.002[d]
Semptom süresi	309 (120-900)	311 (180-840)	0.676[a]
Lezyon			
ICA	11 (%47.8)	2 (%14.3)	
M1	8 (%34.8)	8 (%57.1)	0.182[b]
M2	2 (%8.7)	1 (%7.1)	
Baziler	2 (%8.7)	3 (%21.4)	
ASPECT	10 (6-10)	9.5 (6-10)	0.699[a]
Kollateral skoru			
Skor 0 Hiç kollateral yok	3 (%13)	4 (%28.6)	
Skor 1 Oklüde alanın ≤50%'si	6 (%26.1)	4 (%28.6)	0.123[b]
besleniyor	7 (%30.4)	6 (%42.9)	
	7 (%30.4)	0 (%0)	

Skor 2 Oklüde alanın >50% ancak <100% besleniyor Skor 3 Oklüde alanın 100% besleniyor			
Arkus tipi Tip 1 Tip 2 Tip 3	 14 (%60.9) 3 (%13) 6 (%26.1)	 6 (%42.9) 3 (%21.4) 5 (%35.7)	 0.557[b]
İşlem süresi – dk	55 (11-180)	60 (25-120)	0.411[a]
Pass sayısı	2 (1-5)	3 (1-5)	0.156[d]
TICI 2b 2c 3	 4 (%17.4) 7 (%30.4) 12 (%52.2)	 4 (%28.6) 5 (%35.7) 5 (%35.7)	 0.580[b]
NIHSS, işlem sonrası 24. saat	10 (4-22)	20 (0-24)	0.003[a]
NIHSS, işlem sonrası 48. saat	9.5±4.8	16.9±7.1	0.005[d]
NIHSS, işlem sonrası 90. gün	6 (0-22)		
mRS, 90.gün 0 1 2 3 4 5 6	 0 (%0) 2 (%11.1) 2 (%11.1) 2 (%11.1) 2 (%11.1) 0 (%0) 10 (%55.6)	 7 (%36.8) 1 (%5.3) 4 (%21.1) 1 (%5.3) 2 (%10.5) 0 (%0) 4 (%21.1)	 0.054[b]
mRS, 90.gün	2 (0-4)		
Semptomatik ICH H1 H2 PH1 PH2 Asemptomatik ICH	 0 (%0) 0 (%0) 1 (%4.3) 0 (%0) 3 (%13)	 0 (%0) 1 (%7.7) 0(%0) 6 (%46.2) 1 (%7.7)	 **0.004[b]**

Kanama yok	19 (%82.6)	5 (%38.5)	
Semptomatik kanama yok Semptomatik kanama var	22 (%95.7) 1 (%4.3)	7 (%50) 7 (%50)	**0.004[c]**
Malgin ödem yok Malign ödem var	22 (%95.7) 1 (%4.3)	7 (%50) 7 (%50)	**0.004[c]**
Dekompresyon, evet/hayır (%evet)	1/2 (%4.3)	7/6 (%53.8)	**0.001[b]**
Enfeksiyon Evet Hayır	 7 (%31.8) 15 (%68.2)	 5 (%38.5) 8 (%61.5)	 0.975[c]
Eritrosit yüzdesi	55 (1-80)	42.5 (5-70)	0.298[a]
Fibrin yüzdesi	43±20.2	57.9±20.9	**0.040[d]**
Albumin	35.6±4.5	37.5±4.2	0.245[d]
LDL	94 (55-187)	116.5 (78-167)	0.164[a]
Trigliserid	108 (39-291)	105 (72-605)	0.921[a]
CRP	9.9 (0.6-116)	14.3 (2.2-416)	0.267[a]
CRP/Albumin ratio	0.29 (0.01-3.96)	0.495 (0.1-14.25)	0.255[a]
Hemoglobin	12.8 (7.8-16.4)	13.1 (8.2-14.6)	1.00[a]
MPV	10.9 (0.5-12.7)	1.17 (9.7-13.2)	0.468[a]
MCV	87.6 (6.9-97.1)	88.9 (65.5-94)	0.697[a]
Lenfosit	0.97 (0.42-2.29)	0.80 (0.36-9.6)	0.267[a]
Lenfosit yüzdesi	11.3 (3.3-20.7)	5.2 (2.7-16.6)	**0.024[a]**
Platelet	232 (148-380)	257 (149-308)	0.537[a]
PLR	204 (99.4-492.6)	363.8 (27.3-855.6)	0.149[a]
Fibrinojen	313±98.5	244±85.6	0.086[d]
D-dimer	2530 (500-34620)	3845 (1650-35200)	0.346[a]
INR	1.12 (0.96-1.33)	1.13 (1.07-2)	0.494[a]
PTZ	12.4 (10.7-14.6)	12.5 (11.8-21.2)	0.558[a]

a:Man whitney U test b:Pearson chi square test c:Continuity correction d:Indenpendent sample t test

Mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörlerini ortaya koymak için tek değişkenli ve çok değişkenli logistic regresyon analiz sonuçları Tablo 11'de verilmiştir. Tek

değişkenli logistic regresyon analizi sonucunda anlamlı bulunan (p<0.05 olanlar çok değişkenli analiz modeline dahil edilmişlerdir) pıhtı içeriği, başvurudaki NIHSS skoru ve lenfosit yüzdesi çok değişkenli logistic regresyon modeline alınarak analiz edilmiştir. Dekompresyon nedensel bir durumdan ziyade klinik bir sonuç olarak kabul edildiğinden anlamlı olsa da çok değişkenli logistic regresyon analizine dahil edilmemiştir. NIHSS 24 ve 48. saat skorları başlangıçtaki NIHSS skoru alındığı için ve korelasyon gösterdiği için çok değişkenli logistic regresyon analizine dahil edilmemişlerdir. Ayrıca ödem sınıflamasındaki tüm sınıflara düşen hasta sayılarında yeterli veri olmadığı için model sonuçları bozduğundan çok değişkenli logistic regresyon analizine dahil edilmemiştir. Çok değişkenli logistic regresyon analizi sonucunda mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörleri olarak fibrin içeriğe sahip pıhtı içeriği, başvuru esnasındaki NIHSS ve lenfosit yüzdesi saptanmıştır. Fibrin içeriği baskın pıhtı içeriğine sahip olmak mortaliteyi 394 kat arttırmakta olduğu (GA 2.385-65281.63, p=0.022), başvuru esnasındaki NIHSS skorundaki her bir artış mortaliteyi 1.895 kat arttırmakta olduğu (GA 1.131-3.176, p=0.015) ve lenfosit yüzdesindeki her bir artış mortaliteyi 1.244 kat düşürmekte (GA 0.574-0.996, p=0.047) olduğu saptanmıştır.

Tablo 11: Mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörleri

Logistic Regresyon	Univariate			Multivariate		
	GA %95	RR	p	GA %95	RR	p
Yaş	0.961-1.088	1.023	0.477			
Pıhtı içeriği Fibrin zengin Eritrosit zengin	 1.108-19.834 referans	 4.687	 **0.036**	 2.385-65281.63	 394.612	 **0.022**
Cinsiyet Kadın Erkek	 referans 0.168-2.458	 0.643	 0.518			
Sigara	0.314-5.253	1.283	0.729			
HT	0.022-1.935	0.208	0.168			
DM	0.045-1.012	0.214	0.052			

Hiperlipidemi	0.055-1.202	0.256	0.084			
KAH	0.157-2.627	0.643	0.538			
AF	0.298-5.556	1.286	0.736			
Antiagregan kullanımı Düzenli Düzensiz Yok	 0.259-5.913 0.043-4.997 referans	 1.238 0.464	 0.789 0.527			
Antikoagulan kullanımı Düzenli Düzensiz Yok	 0.197-5.079 0.110-36.306 referans	 1.00 2.00	 1.00 0.639			
Trombolitik Aldı Almadı	 referans 0.260-4.181	 1.042	 0.954			
Taraf Sağ Sol Baziler	 0.024-2.037 0.060-3.285 referans	 0.222 0.444	 0.183 0.427			
TOAST Büyük damar Kardiyoembolik Kriptojenik	 0.00-- 0.00-- referans	 807 1211	 1.00 1.00			
Dens arter Yok Var	 referans 0.062-1.075	 0.257	 0.063			
mRS, başvuruda 0 1	 uygulanamadı					

NIHSS, başvuruda	1.072-1.535	1.283	**0.007**	1.131-3.176	1.895	**0.015**
Semptom süresi	0.997-1.005	1.001	0.733			
Lezyon						
M1	Referans					
M2	0.037-6.683	0.500	0.600			
ICA	0.030-1.097	0.182	0.063			
Baziler	0.195-11.536	1.500	0.697			
ASPECT	0.502-1.421	0.845	0.526			
Kollateral skoru						
Skor 0	referans					
Skor 1	0.070-3.550	0.500	0.488			
Skor 2	0.101-4.097	0.643	0.640			
Skor 3	0.00-uygulanamadı	0.00	0.999			
Arkus tipi						
Tip 1	0.423-13.601	2.400	0.323			
Tip 2	0.364-8.085	1.714	0.496			
Tip 3	referans					
İşlem süresi, dk	0.986-1.025	1.005	0.587			
PASS sayısı	0.743-3.035	1.502	0.257			
TICI						
2b	referans					
2c	0.118-4.319	0.714	0.714			
3	0.074-2.361	0.417	0.323			
NIHSS, 24. saat	1.055-1.415	1.222	**0.007**			
NIHSS, 48. saat	1.043-1.402	1.209	**0.012**			
mRS, 90.gün	0.00-uygulanamadı	14396	0.995			
Semptomatik						
ICH			1.00			
H1	0.00-uygulanamadı	61388	1.00			
H2	0.00-uygulanamadı	0.000	1.00			
PH1	0.00-uygulanamadı	61388	0.999			

PH2 Asemptomatik ICH Kanama yok	0.107-14.949 referans	1.267	0.851			
Kanama yok Kanama var	referans 2.293-211.109	22.00	**0.007**			
Ödem yok Ödem var	referans 2.293-211.109	22.00	**0.007**			
Dekompresyon Evet Hayır	 referans 0.004-0.381	0.039	**0.005**			
Enfeksiyon Evet Hayır	 referans 0.178-3.129	0.747	0.689			
Eritrosit yüzdesi	0.954-1.018	0.986	0.381			
Fibrin yüzdesi	1.00-1.080	1.039	0.053			
Albumin	0.932-1.328	1.112	0.239			
LDL	0.991-1.032	1.011	0.266			
Trigliserid	0.995-1.010	1.003	0.482			
CRP	0.993-1.022	1.007	0.316			
CRP/Albumin ratio	0.804-1.872	1.227	0.344			
Hemoglobin	0.685-1.322	0.952	0.767			
MPV	0.719-2.273	1.279	0.402			
MCV	0.960-1.072	1.014	0.612			
Lenfosit	0.742-1.831	1.165	0.507			
Lenfosit yüzdesi	0.712-0.991	0.840	**0.039**	0.574-0.996	0.756	**0.047**
Platellet	0.991-1.013	1.002	0.728			
PLR	0.999-1.008	1.004	0.103			

Fibrinojen	0.980-1.002	0.991	0.104			
D-dimer	1.00-1.00	1.00	0.596			
INR	0.158-10421.9	40.541	0.191			
PTZ	0.845-2.361	1.412	0.188			

RR:relatif risk, GA:güven aralığı

ASPECT skoru, trombolitik alma durumu, işlem süresi, Pass sayısı, CRP, fibrinojen, D-dimer ve INR ile çeşitlik klinik karakteristiklerin analizi Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: ASPECT skoru, trombolitik alma durumu, işlem süresi, pass sayısı, CRP, fibrinojen, D-dimer ve INR ile çeşitlik klinik karakteristiklerin analizi

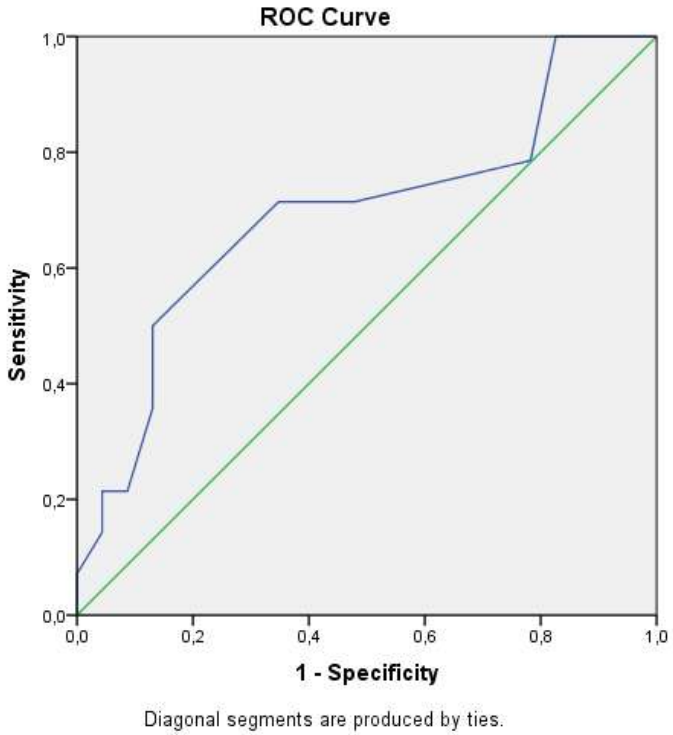
	ASPECT				Trombolitik
mRS-1	r=-0.178 p=0.291			TICI	r=-0.232 p=0.168
Ödem skoru	r=-0.285 p=0.092			mRS-1	r=0.005 p=0.168
ICH	r=0.127 p=0.462			NIHSS-90.gün	r=0-.091 p=0.688
	İşlem süresi – Kasık rekanalizasyon	PASS		ICH	r=0.200 p=0.242
Arkus tipi	r=0.002 p=0.992	r=-0.072 p=0.670			
	CRP	Fibrinojen	D-Dimer	INR	
Fibrin oranı	r=0.219 p=0.273				
mRS-1	r=0.081 p=0.640	r=-0.277 p=0.162	r=0.154 p=0.418	r=-0.052 p=0.763	
ICH	r=-0.214 p=0.217	r=0.342 p=0.081	r=-0.236 p=0.208	r=-0.255 p=0.140	

Ödem skoru	r=0.163 p=0.349	r=-0.163 p=0.415	r=0.224 p=0.234	r=0.196 p=0.259	

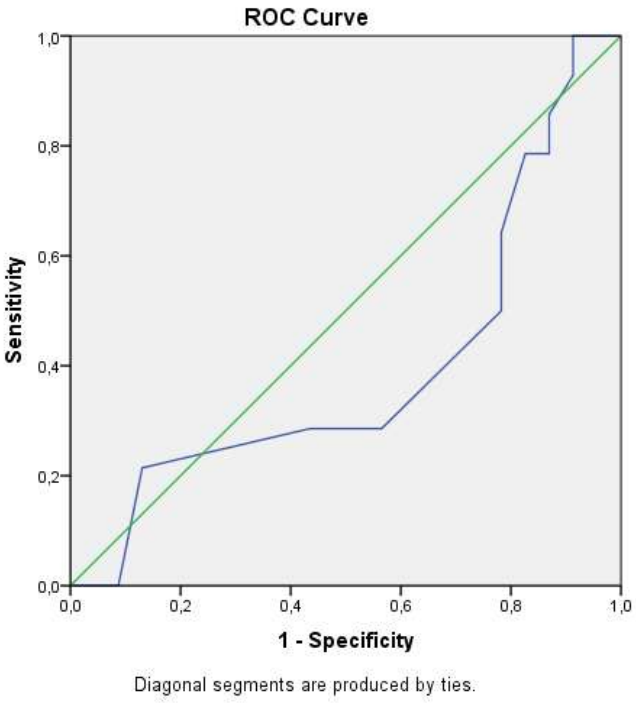
*Spearman correlation

Eritrosit yüzdesi ve fibrin yüzdesinin 90 günlük mortaliteyi ön gördürücü etkisi için ROC analizi yapılmıştır ve ROC eğrisi Şekil 11 ve 12'de verilmiştir. Buna göre eritrosit yüzdesi anlamlı değildir (p=0.157). Eritrosit yüzdesi ve fibrin yüzdesi için eğri altında kalana alana (AUC), GA ve p değerleri Tablo 13'te verilmiştir. Fibrin yüzdesinin 90 günlük mortaliteyi öngörmede ROC analizi sonucunda eğri altında kalan 0.731 (GA 0.550-0.911, p=0.023) saptanmıştır. Fibrin yüzdesinin 90 günlük mortaliteyi öngörmedeki eşik değeri %50 saptanmış olup, %50 eşik değerinin üstünde olmanın mortaliteyi 90 günlük mortaliteyi öngörmedeki sensitivitesi %76,9 spesifitesi %65,2 saptanmıştır.

Şekil 11: Fibrin yüzdesinin 90 günlük mortaliteyi ön gördürücü etkisi için ROC eğrisi



Şekil 12: Eritrosit yüzdesinin 90 günlük mortaliteyi ön gördürücü etkisi için ROC eğrisi



Tablo 13: Eritrosit yüzdesi ve fibrin yüzdesi ROC analiz sonuçlar

	AUC	GA %95	p
Eritrosit Yüzdesi	0.356	0.161-0.551	0.157
Fibrin Yüzdesi	0.731	0.550-0.911	**0.023**

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada mekanik trombektomi ile tedavi edilen akut iskemik inme hastalarında trombüs kompozisyonunun klinik sonuçlarla olan ilişkisi araştırılmıştır. Bulgularımız, özellikle fibrin zengin trombüslerin, kötü klinik sonuçlar ve yüksek mortalite oranı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Fibrin baskın pıhtılara sahip hastalarda işlem sonrası mRS skorları anlamlı ölçüde daha yüksektir ($p=0.007$) ve 90. gün mortalite oranı belirgin şekilde artmıştır ($p=0.031$). Bu bulgu, trombüs kompozisyonunun yalnızca teknik başarıyı değil, aynı zamanda uzun dönem klinik sonuçları da etkilediğini göstermektedir.

Benzer şekilde, Staessens ve ark. tarafından bildirildiği üzere, fibrin ve DNA açısından zengin, eritrosit içeriği düşük trombüslerin, ilk geçişte başarılı rekanalizasyon oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmalarında, eritrosit içeriği düşük olan pıhtıların FPE oranları anlamlı olarak daha az bulunmuştur. (94) FPE başarısızlığı ve artan pass sayısı, trombüsün çıkarılabilirliğine ilişkin önemli iki teknik belirteç olup, her ikisi de işlemin zorluğunu ve etkinliğini doğrudan yansıtmaktadır. Bu durum, bizim çalışmamızdaki fibrin baskın grupta daha yüksek pass sayısı ve daha kötü klinik gidişle uyumludur.

Trombüsün eritrosit içeriği yüksek olan hastalarda ise işlem sonrası klinik sonuçların daha olumlu olduğu ve 90. gün itibariyle daha düşük NIHSS skorları elde edildiği görülmüştür. Bu bulgu, Shin ve ark.'nın eritrosit ağırlıklı pıhtıların daha yüksek rekanalizasyon oranlarıyla ilişkili olduğunu bildiren çalışmasıyla paralellik göstermektedir. (95)

Zhang ve ark. da fibrin zengin pıhtıların daha uzun işlem süreleri ile ilişkili olduğunu ve buna bağlı olarak mortalite oranlarının daha yüksek seyrettiğini göstermiştir. (96) Benzer şekilde, bizim çalışmamızda fibrin oranı yüksek olan hastalarda pass sayısı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla çıkmıştır.

Fibrin/platelet yoğun trombüslerin hem trombolize hem de trombektomiye daha dirençli olduğu, önceki literatürle de desteklenmektedir. Jolugbo ve Ariëns'in derleme çalışmasında fibrin zengin trombüslerin daha fazla manevra, daha uzun işlem süresi ve daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu vurgulanmıştır. (97)

Çalışmamızda, trombüs kompozisyonunun görüntüleme bulgularıyla ilişkisini değerlendirmek amacıyla, BT'de sık karşılaşılan dens arter bulgusu da incelenmiştir. Literatürde bu bulgunun pıhtı içeriğiyle ilişkili olduğu ve tedavi yanıtını öngörmede potansiyel bir belirteç olarak değerlendirildiği görülmektedir. BT'de görülen dens arter bulgusu, genellikle eritrosit açısından zengin pıhtıların varlığına işaret eden bir görüntüleme bulgusu olarak kabul edilmektedir. Bu bulgunun trombüs yoğunluğuyla doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Trombüs yoğunluğunun HU (Hounsfield Unit) değeri ile ölçülerek, yoğunluğu yüksek olan pıhtıların intravenöz trombolitik tedaviye daha iyi yanıt verdiği ve başarılı rekanalizasyonla sonuçlandığı bildirmiştir. (98) Benzer şekil trombüs yoğunluğunun hem intraarteriyel trombektomi başarısını hem de klinik prognozu öngördüğü ortaya konmuştur. Bu çalışmada, BT'de dens arter bulgusu saptanan pıhtıların daha yumuşak ve eritrosit ağırlıklı yapıda olduğu, bu nedenle mekanik olarak daha kolay çıkarılabildiği ve rekanalizasyon oranlarının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. (99) Bu bulgular, dens arter bulgusunun yalnızca bir görüntüleme bulgusu olmanın ötesinde, tedavi yanıtını ve prognozu öngörmede de klinik değeri olan bir parametre olduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda yapılan analizimizde ise dense arter bulgusu varlığı ile pıhtı içeriği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ancak sınırda bir değer elde edilmiştir. Fibrin-zengin trombüs grubunda dens arter bulgusu %33,3 oranında görülürken, eritrosit zengin grupta bu oran %63,2 olarak bulunmuştur (p=0.070). Bu sonuç, literatürde bildirilen eğilimle kısmen örtüşse de örneklem büyüklüğü ve heterojen pıhtı yapısı gibi etkenler nedeniyle istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Çalışmamızda fibrin zengin grupta enfeksiyon oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0.024). Bu durum, Hernández-Fernández ve ark.'nın çalışmasında CRP düzeylerinin fibrin ağırlıklı pıhtıya sahip hastalarda daha yüksek olması ve bu hastalarda mortalite oranlarının artmış bulunması ile desteklenmektedir. (100)

Bizim çalışmamızda lenfosit yüzdesinin mortaliteyi azaltıcı etkisi, immün sistemin inflamatuvar yanıtıyla ilişkili olabilir. Dohle ve ark.'nın belirttiği gibi, inflamasyon ve immün cevabın pıhtı organizasyonuna etkisi, trombüs biyolojisinin anlaşılmasında önemli bir rol oynamaktadır. (4) Ancak bu görüş literatürde farklı çalışmalarla desteklenmemektedir ve bizim çalışmamızda fibrin ve eritrosit zengin gruplarda lenfosit yüzdesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürde pıhtı kompozisyonunun inme etiyolojisiyle olan ilişkisi tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda büyük damar hastalığı ve kardiyoembolik etiyoloji oranları pıhtı içeriğine göre anlamlı fark göstermemektedir ($p>0.05$). Aliena-Valero ve ark.'nın sistematik derlemesinde de bazı çalışmalarda etiyoloji ile kompozisyon arasında ilişki gözlenmiş, eritrosit baskın pıhtı grubunda kardiyoembolik inmeler daha daha sık saptanmış olsa da bu ilişkinin tutarlı olmadığı vurgulanmıştır. (101)

Çalışmamızda fibrin baskın trombüs varlığı ile anlamlı düzeyde yüksek D-dimer değerleri saptanmıştır. Bu bulgu, pıhtı kompozisyonunun yalnızca mekanik özellikleriyle değil, aynı zamanda sistemik biyobelirteç profiliyle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Jiang ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı çalışmada da plazma D-dimer düzeylerinin fibrin zengin trombüs yapısıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir. (102) Bu doğrultuda, yüksek D-dimer düzeylerinin sadece sekonder bir laboratuvar bulgu değil, aynı zamanda fibrin baskın pıhtı varlığının dolaylı bir yansıması olabileceği düşünülmektedir. Elde ettiğimiz veriler, fibrin baskın pıhtıların biyolojik olarak daha dirençli ve inflamatuvar yanıtla daha ilişkili yapılar olduğunu desteklemektedir.

Son olarak, pıhtının mekanik özelliklerinin çıkarılabilirliği üzerindeki etkisi, Baek'in 2024 tarihli derlemesinde ayrıntılı biçimde ele alınmıştır. Burada eritrosit zengin pıhtıların daha düşük sürtünme katsayısı ve daha az yapışkanlık nedeniyle daha kolay çıkarıldığı belirtilmektedir. (6) Nitekim çalışmamızda fibrin ağırlıklı pıhtılarda pass sayısının daha yüksek bulunması da bu mekanik özelliklerle ilişkili olabilir. Her ne kadar elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu konuda daha güçlü sonuçlara ulaşılabilmesi için çok merkezli ve daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, retrospektif ve tek merkezli tasarım nedeniyle örneklem büyüklüğü sınırlı kalmış ve hasta gruplarının homojenliği tam olarak sağlanamamıştır. Bu durum, elde edilen bulguların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca, hastaların trombüs kompozisyonları yalnızca hematoksilen-eozin boyası ile değerlendirilmiştir. Fibrin, platelet, eritrosit gibi ana bileşenlerin ayrımı yapılabilmiş olsa da von Willebrand faktörü, NET'ler ve hücresel immün yanıt gibi daha kompleks yapıların immünohistokimyasal düzeyde

analizi mümkün olmamıştır. Halbuki Staessens ve ark. ile Baek gibi çalışmalarda, bu non-tradisyonel bileşenlerin pıhtının mekanik özellikleri üzerindeki etkisi vurgulanmıştır. (6) Bir diğer sınırlılık, pıhtıların anatomik lokalizasyonuna göre alt gruplandırmanın yapılamamış olmasıdır. (97) Ancak tüm hastalarda aynı tekniğin uygulanmış olması yöntemsel standardizasyon sağlayarak teknik değişkenliğin etkisini ortadan kaldırmış ve trombüs kompozisyonunun klinik sonuçlara etkisinin daha net değerlendirilebilmesine olanak tanımıştır.

Son olarak, fonksiyonel sonuçlar yalnızca mRS skoru ile değerlendirilmiş olup, bilişsel veya yaşam kalitesi ölçekleri dahil edilmemiştir. Ayrıca, fibrin zengin grupta takipte gelişen yoğun bakım enfeksiyonlarının daha fazla sayıda olmasının mortaliteye olan etkisi dışlanamamıştır.

Tüm bu sınırlılıklarına rağmen, çalışmamız pıhtı kompozisyonunun klinik sonuçlar üzerindeki belirleyici etkisini ortaya koyarak literatüre katkı sunmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, mekanik trombektomi uygulanmış akut iskemik inme hastalarından elde edilen pıhtı örneklerinin histopatolojik yapısını; klinik, radyolojik ve laboratuvar verilerle bütüncül biçimde ilişkilendiren ülkemizdeki ilk tez çalışması olma niteliği taşımaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, akut iskemik inme nedeniyle mekanik trombektomi uygulanan hastalarda elde edilen trombüslerin histopatolojik kompozisyonu ile klinik, radyolojik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bulgularımız, özellikle fibrin ağırlıklı pıhtıların daha fazla sayıda trombektomi girişimi gereksinimi, daha yüksek enfeksiyon oranları ve anlamlı ölçüde yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Buna karşın eritrosit zengin trombüslerin teknik olarak daha kolay çıkarılabildiği, daha az sayıda girişim gerektirdiği ve daha iyi klinik sonuçlar sağladığı gözlemlenmiştir.

Elde edilen veriler, yalnızca pıhtının yapısal kompozisyonunun değil, aynı zamanda bu kompozisyonun işlem zorluğu, prosedürel başarı ve nihai klinik prognoz üzerindeki etkisinin de belirleyici olduğunu göstermektedir. Fibrin zenginliğinin mortalite ile güçlü ilişkisi ve bu grubun bağımsız bir risk faktörü olarak saptanması, pıhtı içeriğinin tedavi yaklaşımına entegre edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle tüm hastalarda aynı teknik ile trombektomi uygulanmış olması, pıhtı içeriğinin etkisini izole edebilme açısından bu çalışmanın önemli bir metodolojik avantajıdır.

Sonuç olarak, pıhtı kompozisyonu yalnızca histopatolojik bir ayrıntı olarak değil, tedavi başarısını ve hasta prognozunu doğrudan etkileyen dinamik bir parametre olarak ele alınmalıdır. Bu doğrultuda, ileride yapılacak geniş örneklemli, çok merkezli ve moleküler düzeyde analizleri içeren çalışmalar; pıhtının bileşenlerine göre kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Böylece, hem mekanik trombektomi stratejileri daha etkin hale getirilebilecek hem de inme sonrası morbidite ve mortalite azaltılabilecektir.

Ayrıca, pıhtı kompozisyonu ile inflamatuvar belirteçler arasındaki etkileşimler de bu sonuçlara zemin hazırlıyor olabilir. Nitekim, nesfatin-1'in inflamasyonla ilişkili parametrelerle anlamlı korelasyonlar gösterdiği ve iskemik inme hastalarında düzeyinin belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir. (103) Bu durum, trombüsün yapısal özelliklerinin sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmaların, pıhtı kompozisyonu ile inflamatuvar biyobelirteçler arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı şekilde ortaya koyarak literatüre önemli katkılar sağlaması beklenmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. International Journal of Stroke [Internet]. 2025 Feb 3;20(2):132–44. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17474930241308142

2. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. The Lancet. 2016 Apr 23;387(10029):1723–31.

3. 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. 2017 Aug 1;48(8):2206–10.

4. Dohle E, Ashok AH, Bhakta S, Induruwa I, Evans NR. Thrombus composition in ischaemic stroke: histological and radiological evaluation, and implications for acute clinical management. J Thromb Thrombolysis. 2025 Mar 1;

5. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, et al. Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke. Stroke. 2016 Jul 1;47(7):1864–71.

6. Baek JH. Traditional Thrombus Composition and Related Endovascular Outcomes: Catching up with the Recent Evidence. Vol. 19, Neurointervention. Korean Society of Interventional Neuroradiology; 2024. p. 65–73.

7. 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):2064–89.

8. Caplan LR, Liebeskind DS. Pathology, anatomy and pathophysiology of stroke. Caplan LR (Ed): Caplan's stroke (5th ed). New York: Cambridge University Press, 2016. p 19-31.

9. Baker A, Iannone A: Cerebrovascular disease. I. The large arteries of the circle of Willis. Neurology 1959;9:321–332.

10. Fisher CM, Gore I, Okabe N, et al: Atherosclerosis of the carotid and vertebral arteries–extracranial and intracranial. J Neuropathol Exp Neurol 1965;24:455–476.

11. FisherCM:Lacunes:Smalldeepcerebral infarcts. Neurology 1965;15:774–784.

12. Fisher CM: The arterial lesions underlying lacunes. Acta Neuropathol 1969;12:1–15.

13. Luscher TF, Lie JT, Stanson AW, et al: Arterial fibromuscular dysplasia. Mayo Clin Proc 1987;62:931–952.

14. Caplan LR, Manning W: Cardiac sources of embolism: The usual suspects. In Caplan LR, Manning WJ (eds): Brain Embolism. New York: Informa Healthcare, 2006, pp 129–159.

15. Gautier JC, Durr A, Koussa S, et al: Paradoxical cerebral embolism with a patent foramen ovale. A report of 29 patients. Cerebrovasc Dis 1991;1:193–202.

16. Mohr J: Neurological complications of cardiac valvular disease and cardiac surgery including systemic hypotension. In Vinken P, Bruyn G (eds): Handbook of Clinical Neurology, vol 38. Amsterdam: North Holland, 1979, pp 143–171.

17. RomanulF,AbramowiczA:Changesin brain and pial vessels in arterial boundary zones. Arch Neurol 1964;11:40–65.

18. Jafar JJ, Crowell RM: Focal ischemic thresholds. In Wood JH (ed): Cerebral Blood Flow. New York: McGraw-Hill, 1987, pp 449–457.

19. Frackowiak R, Lenzi G, Jones T, et al: Quantitative measurements of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using 150 and positron emission tomography: Therapy, procedure, and normal values. J ComputAssist Tomogr 1980;4:722–736.

20. KontosHA:Oxygenradicalsincerebral ischemia: The 2001 Willis Lecture. Stroke 2001;32:2712–2716.

21. Garcia JH, Anderson ML: Pathophysiology of cerebral ischemia. Crit Rev Neurobiol 1989;4:303–324.

22. Choi DW:Excitotoxicity and stroke. In Caplan LR (ed): Brain Ischemia: Basic Concepts and Clinical Relevance. London: Springer, 1995, pp 29–36.

23. Kısabay A, Selçuki D. Ischemic Stroke: Basic Pathophysiology and Etiology. Turkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics. 2017;10(1):1-7.

24. Snell, R. S. (2018). Clinical neuroanatomy (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

25. Egemen N. and Özdemir M. “Anterior Kommünikan Arter Anevrizmaları.” Türk Nöroşir Derg 22.3 (2012): 197-205. .

26. Gibo H, Carver CC, Rhoton AL, Lenkey C, Mitchell RJ. Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. J Neurosurg. 1981;54:151---69.

27. Ökten A. İ., and Güzel A. “Beynin Arteryel Anatomisi.” Türk Nöroşirürji Dergisi 2012, Cilt: 22, Sayı: 3, 171-188 .

28. Osborn AG. Posterior cerebral artery. In: Diagnostic cerebral angiography. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 153–71.

29. Rhoton AL. The cerebrum. Neurosurgery 2007; 61(SHC Suppl 1):SHC37–SHC119.

30. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle ; L Jaap, Biller J, Love BB, David ;, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial [Internet]. Available from: http://ahajournals.org

31. Arsava EM, Öztürk V, Kutluk K, Uzuner N. Iskemik inme tanisi: türk beyin damar hastaliklari dernegi inme Tani Ve Tedavi kilavuzu - 2015. Turk Beyin Damar Hastaliklar Dergisi. 2015 Aug 1;21(2):80–4.

32. Hoh BL, Chimowitz MI. Focused Update on Intracranial Atherosclerosis: Introduction, Highlights, and Knowledge Gaps. Vol. 55, Stroke. Wolters Kluwer Health; 2024. p. 305–10.

33. Kim H, Kim JT, Lee JS, Kim BJ, Kang J, Lee KJ, et al. Stroke of Other Determined Etiology: Results from the Nationwide Multicenter Stroke Registry. Stroke. 2022 Aug 1;53(8):2597–606.

34. Yang D, Elkind MSV. Current perspectives on the clinical management of cryptogenic stroke. Vol. 23, Expert Review of Neurotherapeutics. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 213–26.

35. Memiş Z, Baştan B. İskemik inme sınıflaması. soysal a, editör. akut İskemik İnmede Güncel tedavi yaklaşımları. 1. Baskı. ankara: türkiye klinikleri; 2023. p.1-6.

36. Çabalar M. Akut iskemik inmede acil yakla şımlar: İntravenöz trombolitik tedavi . Soysal A, editör. Akut İskemik İnmede Güncel Tedavi Yaklaşımları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Kli nikleri; 2023. p.14-8.

37. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine. 2008 Sep 25;359(13):1317–29.

38. Tanrıverdi z, örken DN, Aksoy S, Yükselen NP, Kargı eö, Mumcu S, et al. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi: Şişli etfal eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği deneyimi. Şişli etfal Hastanesi Tıp Bül teni. 2012;46(4):165-9. .

39. Akkoca A. Hastane öncesi serebrovasküler hastalıklara yaklaşım organiza syonu. jPH. 2022;7(2):261-73. doi:10.54409/hod.1152813. .

40. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2016 Feb;47(2):581–641.

41. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine. 2012 Mar 22;366(12):1099–107.

42. Özkul A. Akut iskemik inmede acil yaklaşım lar: Mekanik trombektomi. Soysal A, editör. Akut İskemik İnmede Güncel Tedavi Yakla şımları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.19-26.

43. 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. 2007 Mar;38(3):948–54.

44. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. Ann Neurol. 1992 Jul 8;32(1):78–86.

45. Boyle K, Joundi RA, Aviv RI. An historical and contemporary review of endovascular therapy for acute ischemic stroke. Neurovascular Imaging. 2017 Dec 27;3(1):1.

46. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. JAMA. 1999 Dec 1;282(21):2003.

47. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized Trial of Intraarterial Infusion of Urokinase Within 6 Hours of Middle Cerebral Artery Stroke. Stroke. 2007 Oct;38(10):2633–9.

48. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M. SYNTHESIS Expansion: Design of a Nonprofit, Pragmatic, Randomized, Controlled Trial on the Best Fast-Track Endovascular Treatment Vs. Standard Intravenous Alteplase for Acute Ischemic Stroke. International Journal of Stroke. 2011 Jun 18;6(3):259–65.

49. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the multi MERCI trial. Stroke. 2008 Apr;39(4):1205–12.

50. The Penumbra Pivotal Stroke Trial. Stroke. 2009 Aug;40(8):2761–8.

51. Broderick JP, Schroth G. What the SWIFT and TREVO II Trials Tell Us About the Role of Endovascular Therapy for Acute Stroke. Stroke. 2013 Jun;44(6):1761–4.

52. Ahmed SU, Chen X, Peeling L, Kelly ME. Stentrievers : An engineering review. Interventional Neuroradiology. 2023 Apr 7;29(2):125–33.

53. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials Goyal, Mayank et al. The Lancet, Volume 387, Issue 10029, 1723 - 1731.

54. 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. New England Journal of Medicine. 2015 Jan 1;372(1):11–20.

55. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine. 2015 Mar 12;372(11):1019–30.

56. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. New England Journal of Medicine. 2015 Jun 11;372(24):2285–95.

57. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. New England Journal of Medicine. 2015 Mar 12;372(11):1009–18.

58. 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. New England Journal of Medicine. 2015 Jun 11;372(24):2296–306.

59. 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. New England Journal of Medicine. 2018 Jan 4;378(1):11–21.

60. 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. New England Journal of Medicine. 2018 Feb 22;378(8):708–18.

61. Tao C, Li R, Zhu Y, Qun S, Xu P, Wang L, et al. Endovascular treatment for acute basilar artery occlusion: A multicenter randomized controlled trial (ATTENTION). International Journal of Stroke. 2022 Aug 22;17(7):815–9.

62. Jovin TG, Li C, Wu L, Wu C, Chen J, Jiang C, et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. New England Journal of Medicine. 2022 Oct 13;387(15):1373–84.

63. Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi “T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara,2020.

64. Macdonald IR, Linehan V, Sneek B, Volders D. Standardized approach to direct first pass aspiration technique for endovascular thrombectomy: Description and initial experience with CANADAPT. Interventional Neuroradiology. 2024 Feb 8;

65. Tsang COA, Cheung IHW, Lau KK, Brinjikji W, Kallmes DF, Krings T. Outcomes of stent retriever versus aspiration-first thrombectomy in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Vol. 39, American Journal of Neuroradiology. American Society of Neuroradiology; 2018. p. 2070–6.

66. Jablonska M, Li J, Tiberi R, Canals P, Ortega S, Tomasello A, et al. Partial (SAVE) versus Complete (Solumbra) Stent Retriever Retraction Technique for Mechanical Thrombectomy: A Randomized In Vitro Study. American Journal of Neuroradiology. 2023 Oct 1;44(10):1165–70.

67. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CBLM, et al. ETICI reperfusion: Defining success in endovascular stroke therapy. J Neurointerv Surg. 2019 May 1;11(5):433–8.

68. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, Von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A consensus statement. Stroke. 2013 Sep;44(9):2650–63.

69. Zaidat OO, Castonguay AC, Linfante I, Gupta R, Martin CO, Holloway WE, et al. First pass effect: A new measure for stroke thrombectomy devices. Stroke. 2018;49(3):660–6.

70. Mont`Alverne FJA, Lima FO, Rocha F de A, Bandeira D de A, de Lucena AF, Silva HC, et al. Unfavorable vascular anatomy during endovascular treatment of stroke: Challenges and bailout strategies. Vol. 22, Journal of Stroke. Korean Stroke Society; 2020. p. 185–202.

71. Collette SL, van de Ven EA, Luijckx GJR, Lingsma HF, van Doormaal PJ, van Es ACGM, et al. Alternative Arterial Access Routes for Endovascular Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Study from the MR CLEAN Registry. J Clin Med. 2023 May 1;12(9).

72. Sidiq M, Scheidecker E, Potreck A, Neuberger U, Weyland CS, Mundiyanapurath S, et al. Aortic Arch Variations and Supra-aortic Arterial Tortuosity in Stroke Patients Undergoing Thrombectomy: Retrospective Analysis of 1705 Cases. Clin Neuroradiol. 2023 Mar 1;33(1):49–56.

73. G.F. Hamann. Treatment of Acute Ischemic Stroke, Thrombolysis. In: Jansen Olav, Brueckmann Hartmut, editors. Interventional Stroke Therapy. Thieme; 2013. p. 52–5.

74. Staessens S, Denorme F, Francois O, Desender L, Dewaele T, Vanacker P, et al. Structural analysis of ischemic stroke thrombi: histological indications for therapy resistance. Haematologica. 2020 Feb;105(2):498–507.

75. Dohle E, Ashok AH, Bhakta S, Induruwa I, Evans NR. Thrombus composition in ischaemic stroke: histological and radiological evaluation, and implications for acute clinical management. J Thromb Thrombolysis. 2025 Mar 21;58(3):355–69.

76. Staessens S, François O, Brinjikji W, Doyle KM, Vanacker P, Andersson T, et al. Studying Stroke Thrombus Composition After Thrombectomy: What Can We Learn? Vol. 52, Stroke. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 3718–27.

77. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. Stroke. 2016 Jul;47(7):1864–71.

78. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, Velasco A, Minnerup J, Zoubi T, et al. Ischemic Stroke. Stroke. 2017 Aug;48(8):2206–10.

79. Kim B, Kim YM, Jin SC, Lee J won, Lee BI, Kim SE, et al. Development of a predictive scale for cardioembolic stroke using extracted thrombi and angiographic findings. Journal of Clinical Neuroscience. 2020 Mar;73:224–30.

80. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, Van Gijn J. Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients [Internet]. Available from: http://ahajournals.org

81. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified rankin scale: Implications for stroke clinical trials - A literature review and synthesis. Vol. 38, Stroke. 2007. p. 1091–6.

82. Saver JL. Optimal end points for acute stroke therapy trials: Best ways to measure treatment effects of drugs and devices. Vol. 42, Stroke. 2011. p. 2356–62.

83. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale [Internet]. Available from: http://ahajournals.org

84. Saver JL, Altman H. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset. Stroke. 2012 Jun;43(6):1537–41.

85. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. Stroke. 2017 Feb;48(2):513–9.

86. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The Heidelberg Bleeding Classification. Stroke. 2015 Oct;46(10):2981–6.

87. Pessin MS, Del Zoppo GJ, Estol CJ. Thrombolytic Agents in the Treatment of Stroke. Clin Neuropharmacol. 1990 Aug;13(4):271–89.

88. Levy DE, Brott TG, Haley EC, Marler JR, Sheppard GL, Barsan W, et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. Stroke. 1994 Feb;25(2):291–7.

89. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Özdemir AÖ, Gürkaş E, Örken DN, Öztürk Ş. Akut ınme tedavisinde ıntravenöz trombolitik tedavi: Sorunlar ve çözümler. Vol. 23, Turk Noroloji Dergisi. Turkish Neurosurgical Society; 2017. p. 162–75.

90. Nawabi J, Flottmann F, Hanning U, Bechstein M, Schön G, Kemmling A, et al. Futile Recanalization With Poor Clinical Outcome Is Associated With Increased Edema Volume After Ischemic Stroke. Invest Radiol. 2019 May;54(5):282–7.

91. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. The Lancet. 2016 Apr;387(10029):1723–31.

92. Hacke W. "Malignant" Middle Cerebral Artery Territory Infarction. Arch Neurol. 1996 Apr 1;53(4):309.

93. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. Stroke. 2016 Jul;47(7):1864–71.

94. Vandelanotte S, Staessens S, François O, De Wilde M, Desender L, De Sloovere AS, et al. Association between thrombus composition and first-pass recanalization after thrombectomy in acute ischemic stroke. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2024 Sep 1;22(9):2555–61.

95. 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 May 1;13(5).

96. Zhang X, Fu X, Ren Z, Zhou X, Ma Q. Relationship between thrombus composition and prognosis in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. Journal of Clinical Neuroscience. 2024 Aug 1;126:46–51.

97. Jolugbo P, Ariëns RAS. Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. Vol. 52, Stroke. Wolters Kluwer Health; 2021. p. 1131–42.

98. 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 Feb;7(2):104–7.

99. Ye G, Cao R, Lu J, Qi P, Chen J, Wang D. Association Between Thrombus Density and Reperfusion Outcomes Using Different Thrombectomy Strategies: A Single-Center Study and Meta-Analysis. Front Neurol. 2019 Aug 16;10.

100. Hernández-Fernández F, Ramos-Araque ME, Barbella-Aponte R, Molina-Nuevo JD, García-García J, Ayo-Martin O, et al. Fibrin-Platelet Clots in Acute Ischemic Stroke. Predictors and Clinical Significance in a Mechanical Thrombectomy Series. Front Neurol. 2021 Apr 20;12.

101. Aliena-Valero A, Baixauli-Martín J, Torregrosa G, Tembl JI, Salom JB. Clot composition analysis as a diagnostic tool to gain insight into ischemic stroke etiology: A systematic review. Vol. 23, Journal of Stroke. Korean Stroke Society; 2021. p. 327–42.

102. Nam KW, Kwon HM, Lee YS. Clinical significance of D-dimer levels during acute period in ischemic stroke. Thromb J. 2023 Dec 1;21(1).

103. Kati ŞD, Özben S, Küçüksayan E, Van M, Cilli EY, Yaman A, et al. Nesfatin-1 as a Potential Biomarker for Ischemic Stroke: A Case-Controlled Study of a Comparative Analysis of Patients with and Without Internal Carotid Artery Stenosis. Diagnostics. 2025 Mar 1;15(6).