



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STENTLE YAPILAN İNTRAKRANİAL ANEVİZMALARIN
ENDOVASKÜLER TEDAVİSİNDE KLOPİDOGREL İLE PRASUGRELİN
KLİNİK VE RADYOLOJİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif KIR

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2019



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

STENTLE YAPILAN İNTRAKRANİAL ANEVİZMALARIN
ENDOVASKÜLER TEDAVİSİNDE KLOPİDOGREL İLE PRASUGRELİN
KLİNİK VE RADYOLOJİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif KIR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Bahattin HAKYEMEZ

Bursa- 2019

İÇİNDEKİLER

Özet	i
İngilizce Özet	ii
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2
1) Baş-Boyun Arteriyel Sistem Anatomisi.....	2
2) İntrakraniyal Anevrizmalar	9
a. Epidemiyoloji.....	9
b. Etiyoloji ve Patogenez.....	9
c. Klinik Bulgular	13
d. Tanısal Görüntüleme	14
3) İntrakraniyal Anevrizmalarda Tedavi.....	14
4) İntrakraniyal Anevrizmalarda Endovasküler Tedavi.....	16
5) Antitrombotik İlaçların Etki Mekanizmaları.....	20
6) İlaç Direnci Ölçüm Yöntemleri.....	30
Gereç ve Yöntem	32
Bulgular	36
Olgu örnekleri	46
Tartışma ve Sonuç	49
Kaynaklar	58
Ekler	64
Teşekkür	66
Özgeçmiş	67

ÖZET

İntrakraniyal anevrizmalar travmatik olmayan subaraknoid kanamaların en sık nedenidir. İntrakraniyal anevrizma tedavisi cerrahi ya da endovasküler yöntemle yapılmaktadır. Endovasküler tedavi sırasında ve sonrasında en sık tromboembolik komplikasyonlar görülmektedir. Tromboembolik komplikasyonları azaltmak için asetilsalisilik asit (ASA) ve klopidogrel ile oluşan ikili antitrombotik ilaç kullanılır. Klopidogrel direnci olan olgularda tromboembolik komplikasyon oranının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda direnç ölçümü yapılmadan klopidogrel kullanılan, direnç ölçümü yapılarak klopidogrel ya da prasugrel kullanılan 3 ayrı grupta hemorajik ve tromboembolik komplikasyon oranlarının karşılaştırılması amaçlandı. İntrakraniyal anevrizması olan ve departmanımızda endovasküler yolla akım çevirici stent veya stent destekli coil tekniği ile tedavi edilen 115 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaya, lezyona ve endovasküler tekniğe ait veriler ile olgularda takip süresinde gelişen komplikasyonlar tespit edildi. Direnç ölçümü yapılan olguların %7,1'inde aspirin direnci, %54,3 'ünde klopidogrel direnci saptandı. ASA ve klopidogrel direnci bulunan olgularda hemorajik komplikasyon görülmedi, tromboembolik komplikasyon ile ilaç direnci arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sonuç olarak; direnç ölçümü yapılan ve yapılmayan gruplarda takip süresi boyunca komplikasyon oranlarında fark yok iken direnç ölçümü yapılmayan grupta işlem sırasında tromboembolik komplikasyon anlamlı yüksek bulundu ve işlem öncesi direnç ölçümünün gerekli olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: İntrakraniyal anevrizma, endovasküler tedavi, klopidogrel direnci, tromboembolik komplikasyon, prasugrel.

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLOPIDOGREL AND PRASUGREL CLINICAL AND RADIOLOGICAL RESULTS IN ENDOVASCULAR TREATMENT OF INTRACRANIAL ANEURYSMS MADE WITH STENT

Intracranial aneurysms are the most common cause of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. Coil or stent technique is used in endovascular treatment, and thromboembolic complications are most common during and after treatment. To reduce thromboembolic complications, a dual antiplatelet agent consisting of acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel is used. Thromboembolic complication rate is thought to be higher in patients with clopidogrel resistance. The aim of our study was to compare three different patient groups in which clopidogrel was used with or without resistance measurement as well as prasugrel was used after resistance measurement. A total of 115 patients with intracranial aneurysms who were treated with flow diverter stent or stent-assisted coil technique were included in our study. Data of patient, lesion and endovascular technique, complications during the follow-up period were determined. Aspirin resistance was found in 7.1% and clopidogrel resistance was present in 54.3% of the patients with resistance measurements. No hemorrhagic complication was observed in patients with aspirin and clopidogrel resistance, and no significant relationship was found between thromboembolic complication and drug resistance. There was no difference in the complication rates during the follow-up period in the groups with and without resistance measurements, whereas the thromboembolic complication rate was significantly higher in the group without resistance measurements.

Keywords: Intracranial aneurysm, endovascular treatment, clopidogrel resistance, thromboembolic complication, prasugrel.

GİRİŞ VE AMAÇ

İntrakraniyal anevrizmalar; genel popülasyonda %0,2-10 sıklıkta görülen, oluşumunda ateroskleroz, hemodinamik stres, bağ doku hastalıkları gibi birçok faktörün rol aldığı vasküler patolojilerdir. Klinik olarak baş ağrısı, bulantı-kusma, ense sertliği, şuur bulanıklığı ve görme bozuklukları şeklinde bulgu vermektedir. İntrakraniyal anevrizmalara bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) yöntemleri ile tanı konmaktadır, endovasküler ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır (1).

Endovasküler tedavi sırasında ve sonrasında en sık tromboembolik komplikasyonlar görülmektedir. Endovasküler tedavide tromboembolik komplikasyonları azaltmak için ASA (asetilsalisilik asit) ve klopidogrel kullanılır. Kardiyologlar tarafından yapılan çalışmalarda klopidogrel ve aspirinin bazı hastalarda daha düşük antitrombotik etkiye sahip olduğu, koroner stent tedavisi yapılan olgularda önemli oranda aspirin ve klopidogrel direnci olduğu görülmüştür (Klopidogrel direnci prevalansı %4-30). Akut koroner sendromlu klopidogrel direnci olan olgularda prasugrel kullanımı ile tromboembolik komplikasyonların azaldığı, hemorajik komplikasyonların ise arttığı görülmüştür (2, 3).

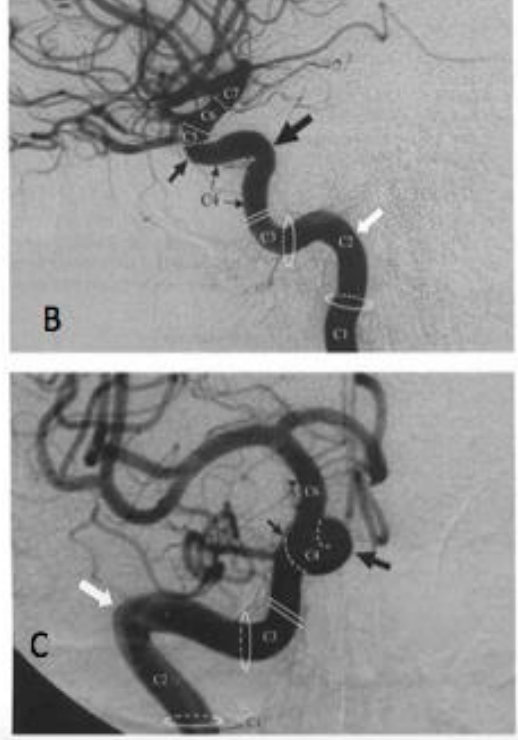
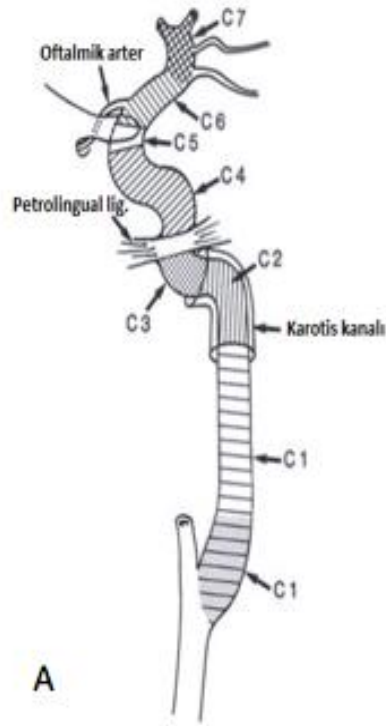
Biz; departmanımızda endovasküler yolla stent kullanılarak tedavi edilen intrakraniyal anevrizma olgularında klopidogrel direnci ölçülerek ilaçları düzenlenen ve direnç ölçümü yapılmadan klopidogrel kullanılan gruplarda tromboembolik ve hemorajik komplikasyon oranlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Genel Bilgiler

1) Baş- Boyun Arteriyel Sistem Anatomisi

İntrakraniyal vasküler yapılar anterior ve posterior sirkülasyon olmak üzere iki bölüm olarak değerlendirilir. Anterior sirkülasyon; intradural internal karotid arter (İKA), anterior serebral arter (ACA), orta serebral arter (OSA) ile anterior komunikan arter (AKomA) ve posterior komünikan arterlerden (PKomA) oluşur. Posterior sirkülasyon; vertebrobaziller trunkus ve posterior serebral arterlerden (PSA) oluşur (4).

İnternal karotid arter segmentleri numaralandırılmıştır. Ekstrakraniyal kısmı C1 (servikal) segment olarak kabul edilir. C2 (petröz) segment temporal kemikteki karotid kanal içinde seyreder, petröz apeks düzeyine kadar devam eder. C2 segmentin vidiyan arter (pterigoid kanal arteri) ve karotikotimpanik arter olmak üzere iki önemli dalı bulunmaktadır. C3 (laserum) segmenti petröz apekten kavernöz sinüse kadar olan segmenttir. C4 (kavernöz) segment kavernöz sinüste anterior ve mediale doğru seyreder, anterior ve posterior genuyu ile birlikte karotid sifonu oluşturur. Kavernöz segmentin inferolateral trunkus ve meningohipofizyel trunkus olmak üzere iki önemli dalı bulunmaktadır. İnterolateral trunkus kranial sinirleri ve kavernöz sinüs durasını besler. Meningohipofizyel trunkus ise hipofiz bezi, tentoryum ve klival durayı besler. C5 (klinoid) segment kavernöz sinüsten anterior klinoid proçes düzeyine kadar uzanır. C6 (oftalmik) segmentin oftalmik arter ve süperior hipofizyel arter olmak üzere iki önemli dalı bulunmaktadır. C7 (komünikan) segment optik ve okulomotor sinirler arasından geçer. C7 segmentin anterior koroidal arter ve posterior komünikan arter olmak üzere iki segmenti bulunmaktadır. Posterior komunikan arter anterior ve posterior arteriyel sistemi birleştirir.



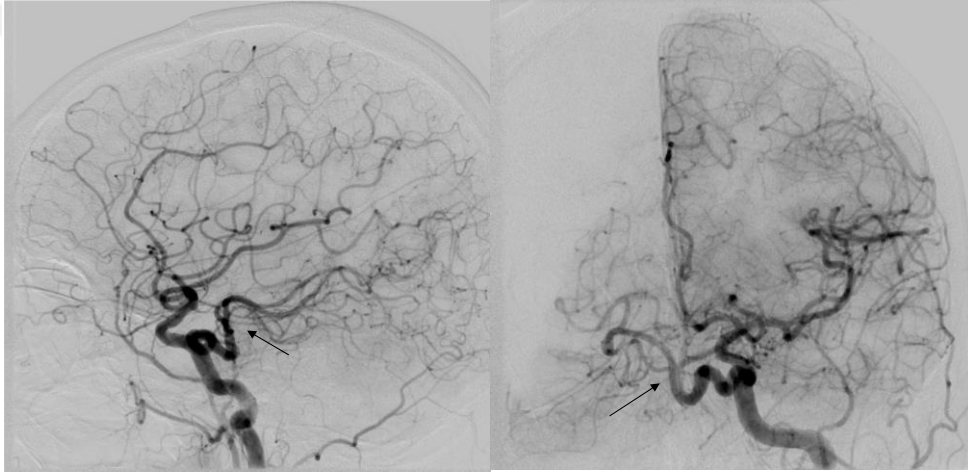
Şekil-1: İnternal karotid arter lateral şematik gösterimi (A), lateral (B) ve anteroposterior (C) anjiyografi görüntüsü. C1 (servikal), C2 (petröz), C3 (laserum), C4 (kavernöz), C5 (klinoid), C6 (oftalmik), C7 (komunikan-terminal) segment (4).

Aberan karotid arter, persistan stapediyal arter ve embriyonik karotid-baziller anostomoz gibi varyasyonlar bulunmaktadır.

Aberan karotid arter kohlear promontoryum etrafında dönen, orta kulak boşluğunu posteriordan anteriora tübüler olarak geçen iyi sınırlı yumuşak doku kitlesi olarak görülür. Anjiyografide normalden daha posterolateralde ve belirgin açılanma yaparak seyrederek.

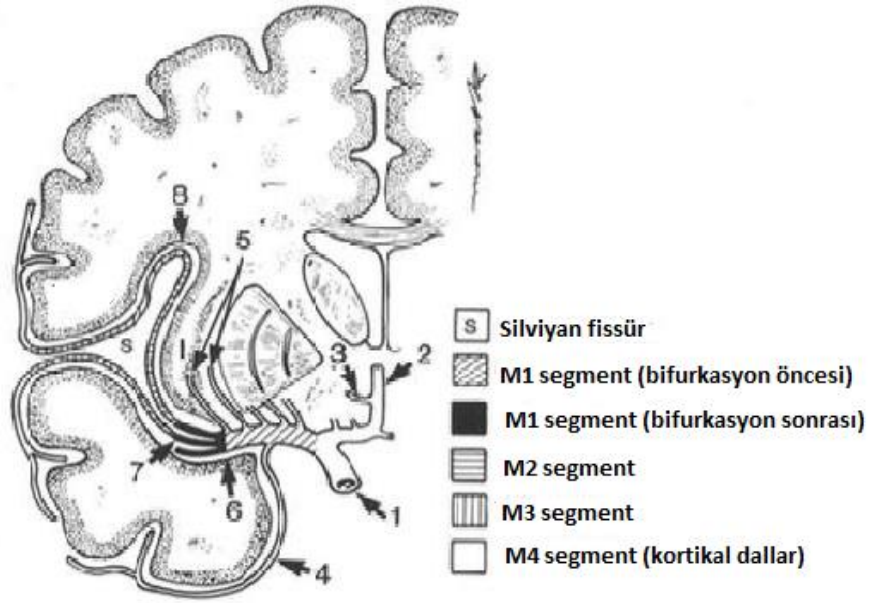
Persistan stapedial arter C2 (petröz) segmentten köken alır, stapezin tabanından geçer, fasiyal sinirin timpanik segmenti ile seyrederek, intrakraniyal mesafede orta meningeal arter ile devam eder.

Embriyonik dönemde karotid arterler ile baziller arter prekürsörleri arasında primitif bağlantılar bulunur. Willis halkasını tamamlayan posterior komunikan arter dışında diğer bağlantılar zamanla kaybolur. Postnatal dönemde bu bağlantıların varlığını sürdürmesi persistan karotid-baziller anastomoz olarak adlandırılır. En sık görülen persistan trigeminal arterdir. Görüntülemelerde internal karotid arterin kavernöz segmentini baziller artere bağlayan geniş bir arter görülür (5).



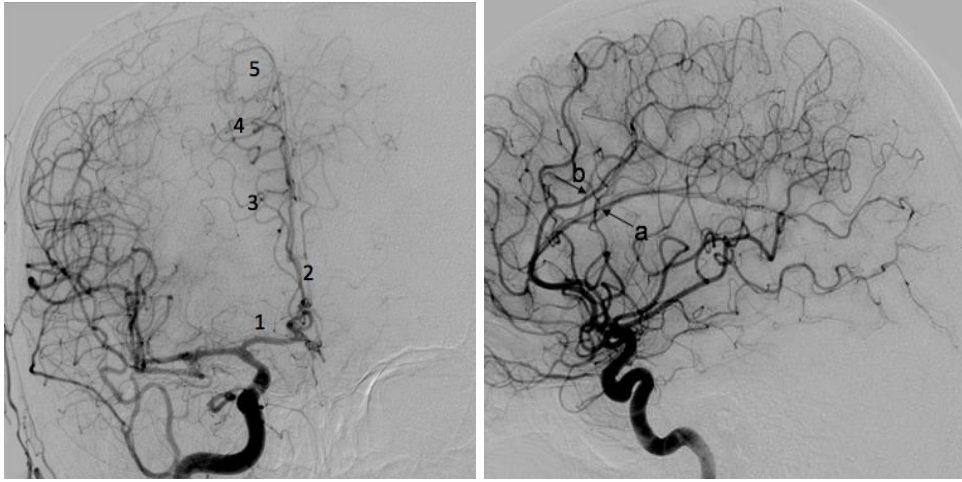
Şekil-2: Persistan trigeminal arter lateral ve anteroposterior anjiyografi görüntüleri

Orta serebral arter iKA supraklinoid segmentinin terminal kısmıdır. Horizontal (M1), insular (M2), operküler (M3) ve kortikal (M4) olmak üzere dört segmenti bulunur. M1 segmenti internal karotid arter bifurkasyonundan laterale doğru horizontal olarak seyreder, silviyan fissüre girmeden bifurkasyon ya da trifurkasyon yapar. Bi-trifurkasyon sonrası insula yüzeyine kadar uzanan dallar M2 segmentini oluşturur. M3 segmenti silviyan fissür tavanında seyreder, M4 segmenti ise silviyan fissürden çıktıktan sonra hemisferin lateral yüzündeki kortikal dallardır (6).



Şekil-3: MCA dalları şematik gösterimi. İKA (1); ACA (2) ve OSA distal dallarını verir. M1 segment anterior temporal arter (4) ve lateral lentikulostrat arter (5) dallarını verir. OSA bifurkasyon/ trifurkasyon (6) ve OSA genu (7) düzeyinden sonra M2 segmenti başlar, sylvian fissür tavanından (8) itibaren M3, kortikal düzeyde M4 segment olarak devam eder (4 nolu kaynaktan alınmıştır).

Anterior serebral arter (ACA), supraklinoid internal karotid arterin mediale uzanan terminal dalıdır. Horizontal uzanan ilk segmenti A1 orta hatta anterior komunikan arter (AKoA) ile bağlantılıdır. A1 segmentinin medial bazal ganglionları besleyen medial lentrükülostrat arter ve internal kapsül anterior bacağı ve bazal ganglion inferomedial kısmını besleyen Heubner'in rekürren arteri olmak üzere iki önemli dalı vardır. A2 segmenti interhemisferik fissürde vertikal seyirli olup frontal lob inferomedialine giden kortikal dallar verir. A3 (kallozal) segment korpus kallozum genusu etrafında anteriora kıvrılarak perikallozal ve kallozomarjinal terminal dallarını verir (4, 5).



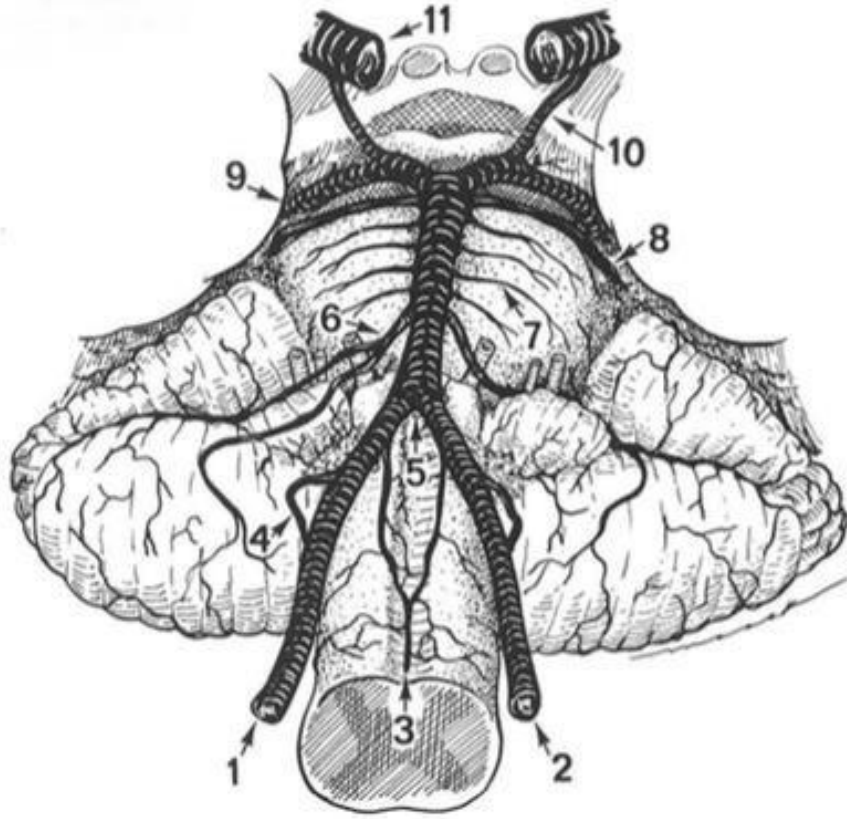
Şekil-4: Sağ internal karotid anjiogram arteriyel faz, anterior serebral arter dalları. Anteroposterior görüntüde A1 segmenti (1) horizontal seyirli, anterior komunikan arter düzeyine kadar devam eden segmentidir. A2 segmenti (2), perikallosal arter (3), kallosomarjinal arter (4) ve kortikal dallar (5). Lateral görüntüde perikallosal (a), kallosomarjinal (b) dallar.

Posterior serebral arterler; baziler arterin distalde verdiği iki terminal daldır, 4 segmentten oluşur. P1 (prekomünikan) segment orjinden posterior komunikan arter bileşkesine kadar uzanır ve posterior talamoperforan arter dallarını verir. P1 segmenti okulomotor sinir (3. kranial sinir) üzerinde seyreder. P2 (ambient) segment PkomA bileşkesinden başlayarak ambient sisterna içerisinde seyreder. Anterior ve posterior temporal arter, talamogenikulat ve pedinküler perforan arterler, medial posterior ve lateral koroidal arterler P2 segmentinden çıkar. P3 quadrigeminal sisterna içerisinde seyreder. P4 (kalkarin) segment kalkarin fissür içerisinde seyreder, medial ve lateral olmak üzere iki dala ayrılır. Lateral oksipital arter lateral distal daldan orjin alırken medial oksipital arter, parietooksipital arter ve kalkarin arter medial distal daldan orjin alır (7).

Vertebrobaziler sistem sağ ve sol vertebral arter ile baziller arterden oluşur. Vertebral arterler sıklıkla subklavian arterlerden köken alır, C6 vertebra transvers foramene kadar olan kısım V1 (ekstraosseöz) segmentidir. C6 vertebradan C1 vertebra transvers foramene kadar uzanan kısım V2 (foraminal) segmenttir. V3 (ekstraspinal) segment C1 vertebra transvers

foramenden foramen magnuma kadar uzanır. V2 segment anterior meningeal arter, V3 segment posterior meningeal arter dalını verir. V4 (intradural) segment tek intrakraniyal vertebral arter segmentidir. V4 segmenti anterior ve posterior spinal arter, medüller perforan dallar ve distalde posterior inferior serebellar arteri verir.

Baziler arter vertebral arterlerin birleşmesi ile oluşur, prepontin sisternada süperiora seyrederek ve interpedinküler fossa düzeyinde iki posterior serebral artere ayrılarak sonlanır. Anterior inferior serebellar arter dalı baziler arterin proksimal kısmından çıkar, 7 ve 8. Kranial sinirler ile yakın komşuluk gösterir. Baziler arterin distal kısmından ise süperior serebellar arter orjin alır, 3. kranial sinirin inferior lateralinde seyrederek. Ayrıca baziler arterden pons ve mezensefalonu besleyen çok sayıda perforan arter çıkar.



Şekil-5: Vertebrobaziler sistem şematik çizimi. Sağ (1) ve sol (2) vertebral arter birleşerek baziler arteri (5) oluşturur. Vertebral arterler anterior spinal arter (3) ve posterior inferior serebellar arter (4) dallarını verir. Baziller arter anterior inferior serebellar arter (6), lateral pontin arter (7) ve süperior serebellar arter (8) dallarını verdikten sonra distalde sağ ve sol posterior serebral arter (9) ile devam eder. İnternal karotid arter (11) ile posterior sistem arası bağlantıyı sağlayan PkomA (10) bileşke düzeyine kadar PSA P1 segmenti, bileşkenin distali P2 segmentidir (4 nolu kaynaktan alınmıştır).

Her iki anterior serebral arter A1 dalı, anterior komunikan arter, posterior komunikan arter ve posterior serebral arter P1 segmentleri birleşerek Willis poligonunu oluşturur (8).

2) İnttrakraniyal Anevrizmalar

Epidemiyoloji

İnttrakraniyal sakküler anevrizma prevalansı otopsi serilerinde yaklaşık %0,4-6'dır (9). Risk faktörü bulunmayan olguların yaklaşık %2'sinde asemptomatik serebral anevrizma izlenmiştir (10).

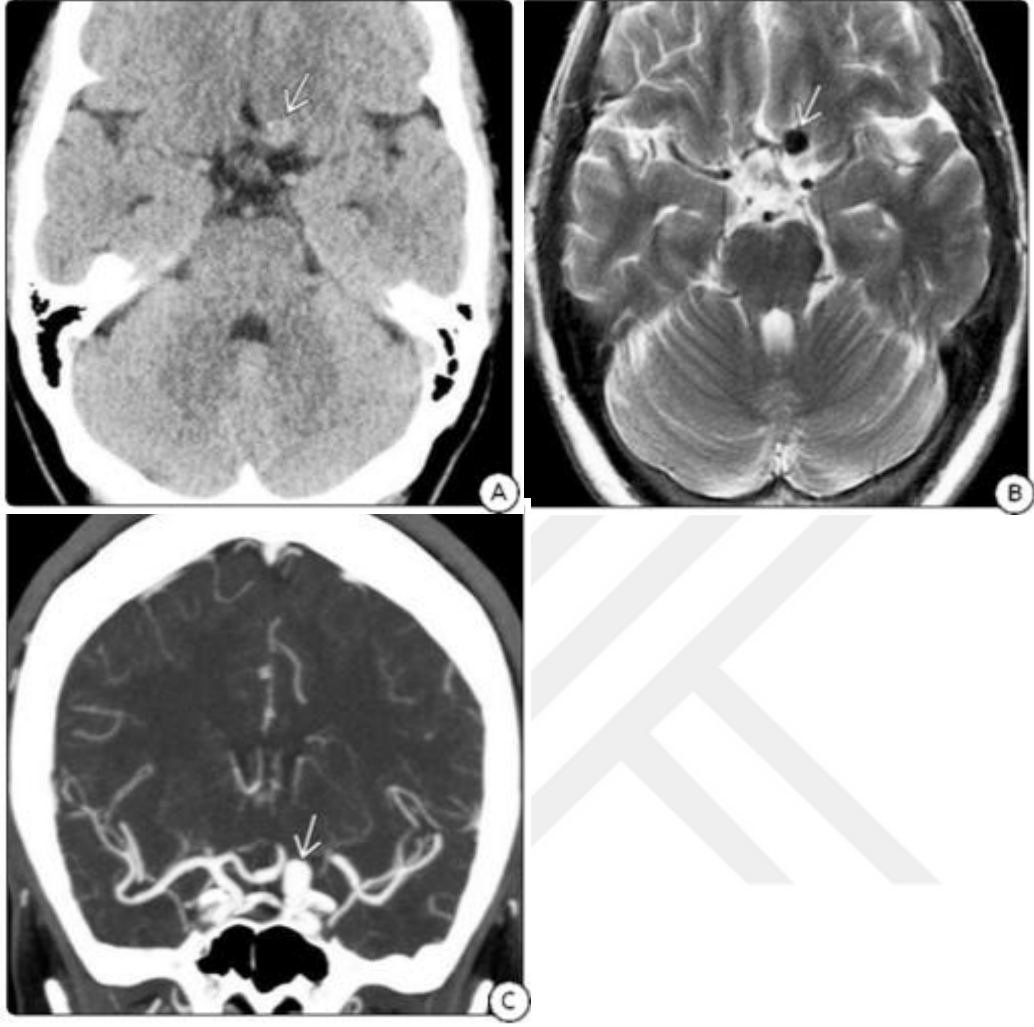
Serebral anevrizması olan hastaların %20-30'unda multipl serebral anevrizma bulunmaktadır (11).

Yapılan çalışmalarda anevrizma boyutu ve lokalizasyonunun rüptür riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Posterior sirkülasyonda bulunan anevrizmalarda rüptür riski yüksek, anterior sirkülasyonda orta ve karotis arter kavernozaal segmentte ise düşük bulunmuştur. Boyutu 5 mm'nin altındaki anevrizmalarda daha büyük anevrizmalara göre düşük rüptür oranları saptanmıştır (9).

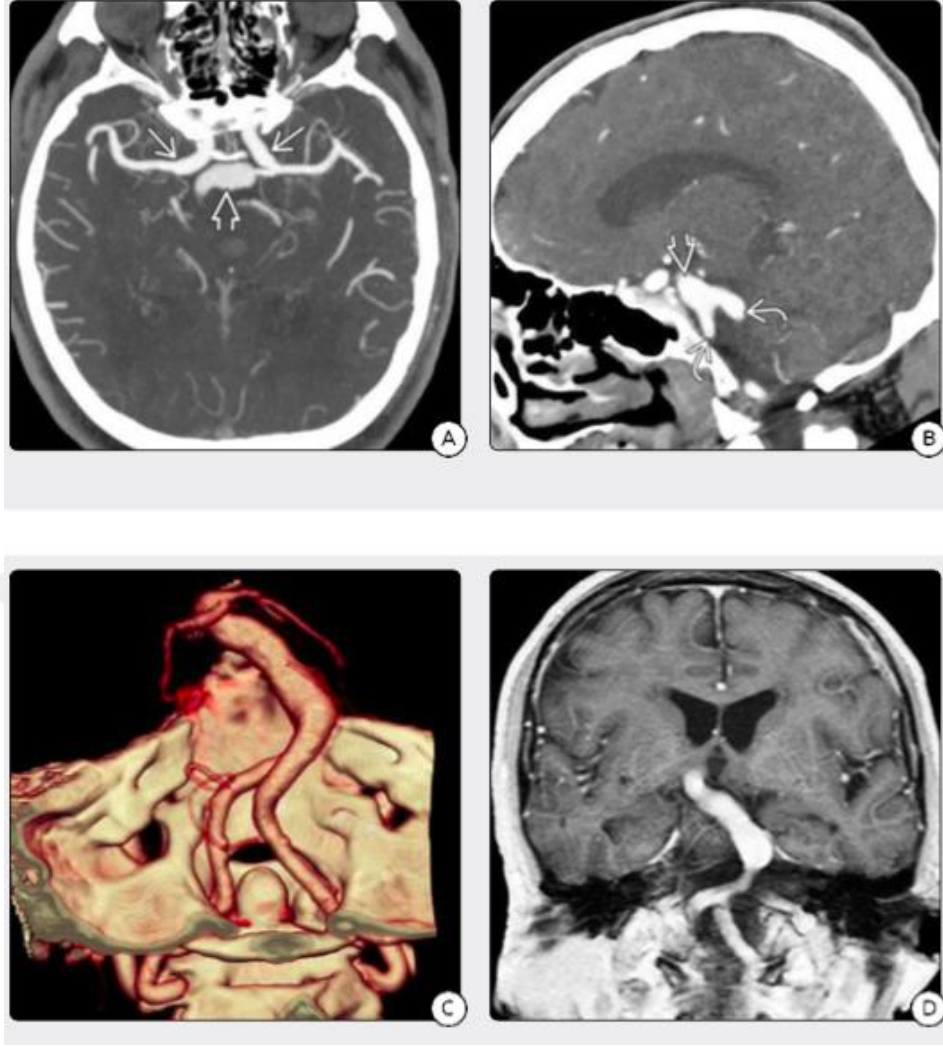
Subaraknoid kanama insidansının rüptüre olmamış intrakraniyal anevrizma prevalansına göre daha düşük olması anevrizmaların çoğunda rüptür gelişmediğini düşündürmektedir. Anevrizmal nedenli subaraknoid kanamaların prevalansı yılda 100.000'de 10-12'dir. Anevrizmal subaraknoid kanama insidansı yaşla birlikte artar, 40-60 yaşta pik yapar. Erkek: kadın oranı 1:2'dir (12).

Etiyoloji ve Patogenez

Yunanca kökenli olan anevrizmanın kelime anlamı dilatasyondur. Anevrizmaların sakküler, fuziform, mikotik ve disekan olmak üzere dört ana tipi vardır. İnttrakraniyal anevrizmaların %90'ı sakküler (berry) anevrizmadır, tipik olarak damar dallanma noktalarında ekzantrik olarak yerleşirler. Fuziform anevrizmalar damarın tüm çapını içine alan fokal genişlemelerdir, sıklıkla ateroskleroza bağlı gelişir. Genellikle anevrizma boynu bulunmaz. Disekan anevrizma; travmatik damar yaralanması sonrası gelişir, damar duvarının iç kesiminde gelişen yırtık bölgesinden duvar tabakaları arasına kanın sızması ile gelişir. Mikotik anevrizma ise damar duvarının enfeksiyonu nedeni ile gelişen nadir bir anevrizma tipidir.



Şekil-6: Sakküler anevrizma. Kontrastsız BT'de solda suprasellar sisternaya uzanan hiperdens lezyon şeklinde görülmekte (A), T2 ağırlıklı MR sekansında flow void izlenen Willis halkasından köken alan (B) ve BTA koronal reformat görüntülerde sol distal İKA bifurkasyonda sakküler anevrizma (5).



Şekil 7: Fuziform anevrizma. BTA aksiyel ve sagittal kesitlerde baziller arter ve distal vertebral arterlerde fuziform anevrizma, her iki tarafta supraklinoid İKA'da fuziform vaskülopati (A, B), baziller arterdeki fusiform anevrizmanın üç boyutlu BTA (C) ve koronal T1 ağırlıklı kontrastlı MR görüntüsü (D).

Gerçek anevrizmalarda psödoanevrizmalardan farklı olarak anevrizma duvarı damar duvarındaki tüm tabakalardan (tunika intima, tunika media, tunika adventisya) oluşur. Damar duvarının bütünlüğünün bozulması, konjenital tunika media/adventisya yokluğu, internal elastik laminada dejeneratif değişiklikler anevrizma oluşumuna neden olur.

Anevrizma fundus boyutu 7 mm'nin altında olanlar küçük, 7-12 mm orta, 13-24 mm büyük, 25 mm'nin üzerinde olanlar ise dev anevrizmadır.

Anevrizma boynu 4 mm'nin üzerinde ya da kese/boyun oranı <2 ise geniş boyunlu anevrizmadır.

Kazanılmış ya da herediter anevrizma oluşumu multifaktöriyeldir (14). Hemodinamik stres, türbülant ya da hiperdinamik kan akımı, aterosklerotik depozitlerin birikimi damar duvarında zayıflamaya ve anevrizma gelişimine neden olur. Aile üyelerinde anevrizma varlığı, Ehler Danlos sendromu gibi bağ doku hastalıkları, polikistik böbrek hastalığı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara ve alkol kullanımı anevrizma gelişme riskini artırır (15-17). İntrakraniyal anevrizma rüptürü sıklıkla subaraknoid kanamaya, daha az oranda intraparaknoidal kanamaya yol açar (18).

Sakküler anevrizmaların büyük bir kısmı Willis halkası ve MCA bifurkasyon düzeyinde olduğu için subaraknoid kanama en sık suprasellar sisterna ve silvian fissürde görülür.

Subaraknoid kanama gelişen olgularda mortalite oranı %25-50'dir, hayatta kalanların ise yaklaşık %50'sinde kalıcı bir sekel gelişmektedir, sadece olguların 1/3'ünde tam klinik iyileşme görülmektedir. Rüptüre sakküler anevrizma tedavi edilmezse ilk kanamayı takiben iki hafta içerisinde %20 tekrar kanama riski mevcuttur (5, 19).

Rüptüre anevrizmalarda ilk kanama sonrası hayatta kalan hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni serebral vazospazm ve gecikmiş serebral iskemidir. Endotel hasarına bağlı mikrodolaşım bozukluğu, otoregülasyon bozukluğu ve mikrovasküler tromboz gecikmiş serebral iskemi patogeneğinde rol oynar.

Anevrizmal subaraknoid kanama olgularının üçte ikisinde vazospazm gelişir, bu olguların yaklaşık %30'u semptomatik hale gelir. Büyük hacimli subaraknoid kanama bulunan olgularda vazospazm gelişme olasılığı daha yüksektir (19).

Klinik Bulgular

Rüptüre intrakraniyal anevrizmalarda klinik bulgular subaraknoid kanama, serebrospinal sıvı (BOS) mesafesine kan ürünlerinin karışımı ve intrakraniyal basınç artışı nedeni ile ortaya çıkar. Şiddetli baş ağrısı, bulantı-kusma, ense sertliği, şuur bulanıklığı ve konvülsiyon karakteristik klinik bulgulardır.

Rüptüre olmamış intrakraniyal anevrizmaların ise sadece %10-15'i semptomatiktir. Çoğunlukla başka bir nedenle tetkik edilirken ortaya çıkar. Meninks irritasyonuna bağlı baş ağrısı ya da büyük lezyonlarda bası etkisi ile semptomlar ortaya çıkabilir. Örneğin posterior komunikan arter anevrizması 3. kranial sinir felcine, anterior komunikan arter anevrizması optik kiazma basısı, bilateral temporal hemianopsiye neden olabilir (5).

Tanısal Görüntüleme

İntrakraniyal anevrizma tanısında günümüzde yaygın olarak kullanılan üç görüntüleme yöntemi bulunmaktadır. Bunlar intraarteriyel dijital subtraksiyon anjiyografi (IADSA), bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), manyetik rezonans anjiyografi (MRA)' dir.

İntraarteriyel dijital subtraksiyon anjiyografide arteriyel sisteme yerleştirilen kateter aracılığı ile radyopak kontrast madde verilerek seri dijital görüntüler elde olunur. Kontrast enjeksiyonundan önce elde edilen ilk görüntü, kontrast sonrası görüntülerden çıkarılır. Ortaya çıkan görüntü boş arka planda damarları siyah olarak gösterir, yöntemin kontrast çözünürlüğü yüksektir.

BTA intravenöz kontrast madde enjekte edilerek bilgisayarlı tomografi taraması yapılan vasküler görüntüleme tekniğidir. Aksiyal planda elde edilen görüntülerden bilgisayar programı ile üç boyutlu rekonstrüksiyon görüntüler elde edilebilir. MRA; BTA'ya benzer şekilde kesitsel noninvaziv vasküler görüntüleme yöntemidir, MRA'da kontrast madde kullanımı gerekmemesi ve hastanın radyasyona maruz kalmaması önemli avantajlarıdır. BTA'ya göre çekimlerin daha uzun zaman alması dezavantajıdır. Allerji öyküsü, böbrek yetmezliği, gebelik gibi kontrast madde verilemeyen durumlarda kullanılabilir.

İntrakraniyal anevrizmaların tanısında altın standart intraarteriyel DSA'dır, uzaysal çözünürlüğü en yüksek anjiyografik yöntemdir. Damar ve

anevrizmanın lümeninin değerlendirilmesini sağlar. Tek projeksiyonun lezyonu değerlendirmede yetersiz kaldığı olgularda 3D rotasyonel anjiyografi görüntüleri eklenebilir. DSA damar duvarı, çevre yapılarla ilişkisi ve anevrizma kesesi içindeki trombüsün değerlendirilmesinde yeterli değildir. İntraarteriyel DSA invaziv ve maliyetli bir yöntemdir, %2-4 geçici, %0,5 kalıcı nörolojik komplikasyon riski (afazi, konfüzyon, hemiparezi vb.) bulunmaktadır. BTA anevrizma duvarındaki kalsifikasyonu ve anevrizma lümenindeki trombüsü gösterebilir, ancak milimetrik boyutlu (<3 mm) anevrizmaların saptanmasında BTA ve MRA duyarlılığı düşüktür.

MCA anevrizmalarını değerlendirirken intraarteriyel DSA ile BTA'nın her ikisinin de %97 duyarlılığa, %100 özgüllüğe sahip olduğunu gösteren, BTA'nın intraarteriyel DSA'dan daha üstün olabileceğini söyleyen çalışmalar bulunmaktadır. Lokalizasyon ve boyuta göre değişkenlik gösterdiği için mevcut verilerle bir yöntemin diğerine göre net olarak üstün olduğu söylenememektedir (20).

3) İntrakraniyal Anevrizmalarda Tedavi

İntrakraniyal anevrizmaların tedavisinde temel amaç rüptürün önlenmesidir, ancak çoğu anevrizma rüptür ve subaraknoid kanama ile tanı almaktadır. Rüptüre anevrizmalarda ise amaç yeniden kanamayı ve sekonder iskemiyi önlemektir.

Rüptüre olmamış anevrizmalarda anevrizma boyutu, lokalizasyonu, hasta yaşı, daha önceden rüptüre olan başka bir anevrizma varlığı gibi rüptür riskini öngören parametreler bulunmaktadır. Tablo 1'de belirtilen PHASES anevrizma risk skoruna göre rüptüre olmamış olgularda tedavi ya da takip kararı verilebilmektedir. Konservatif takip yapılacak olgularda hipertansiyonun regülasyonu, sigaranın bırakılması, non-invaziv anjiyografik yöntemlerle düzenli radyolojik takip önerilmektedir (21).

Tablo-1: PHASES anevrizma takip kriterleri (22).

	Puan
(P) Populasyon Kuzey Amerika, Avrupa Japonya Finlandiya	0 3 5
(H) Hipertansiyon Yok Var	0 1
(A) Yaş <70 yaş ≥70 yaş	0 1
(S) Boyut <7.0 mm 7.0-9.9 mm 10.0-19.9 mm ≥20 mm	0 3 6 10
(E) Farklı anevrizmadan geçirilmiş SAK öyküsü Yok Var	0 1
(S) Lokalizasyon İKA OSA ACA / PkomA/ PSA	0 2 4

Rüptüre olmamış anevrizmalarda hastanın yaşam beklentisi 10-15 yılın üzerinde ise, 5mm'den büyük, semptomatik, posterior sirkülasyon yerleşimli, subaraknoid kanama öyküsü olan, takipte anevrizma boyutunda artış ve şeklinde değişiklik olan olgularda tedavi endikasyonu bulunmaktadır.

1990'ların başlarında endovasküler tedavi geliştirilene kadar cerrahi yöntem anevrizma tedavisinde tek seçenektir, günümüzde cerrahi ve endovasküler olmak üzere iki seçenek bulunmaktadır. Tedavi kararı verilirken hasta yaşı, komorbite varlığı, subaraknoid kanama miktarı, anevrizma yeri, boyutu, şekli, kollateral durumu, merkezin yeterliliği, uygulayıcının teknik becerisi gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmaktadır. Genç yaş, geniş boyunlu anevrizma varlığı, orta serebral arter-perikallosal arter lokalizasyonu cerrahi tedavi için daha uygunken; ileri yaş, posterior sirkülasyonda yerleşim, dar boyunlu anevrizmada endovasküler tedavi daha uygundur. Hastanın,

anevrizmanın ve merkezin durumuna göre karar verilmektedir (21).

İki tedavi şeklinin etkinliğini, tedavi sonrası mortalite-morbidite oranlarını karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. ISAT'ta (international subarachnoid aneurysm trial) tedaviden 1 yıl sonra ölüm ve maluliyet oranı endovasküler tedavide %24, cerrahi tedavide %31 olarak bulunmuştur. Cerrahi tedavi sonrası mortalite oranının yüksek olmasının tedavi süresinin uzun olması ve komplikasyon riskinin yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Cerrahi tedavi sonrası konvülsiyon sık görülürken, endovasküler koil tedavisi sonrası inkomplet embolizasyona bağlı yeniden kanama sıklıkla meydana gelmektedir (23).

Bazı çalışmalarda cerrahi tedavi ve stent destekli koil yerleştirme tedavisinde anevrizma oklüzyon oranları arasında anlamlı fark olmadığı ve bu iki yöntemin tek başına koille yapılan endovasküler tedaviden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca cerrahi kliplemede nörolojik komplikasyonlar ve işlem sonrası intrakraniyal hemorajik komplikasyonlar daha yüksek oranda görülmüştür (24).

4) İntrakraniyal Anevrizmalarda Endovasküler Tedavi

Endovasküler tedavi stent veya koiller aracılığı ile yapılmaktadır. İlk olarak 1990'lı yıllarda başlanılan endovasküler tedavide koiller kullanılmıştır.

Koil distal platinyum parçası ve proksimal çelik iletim telinden oluşmaktadır. Mikrokateter aracılığı ile platinyum parçası anevrizma içerisine iletilir, mikrokateter içerisinde lineer yapıda olan bu parça kateterden çıktığında önceden belirlenmiş dairesel şekillerde kendi üzerinde katlanır. Distal platinyum parçası tamamen anevrizma içerisinde iken çelik iletim telinin proksimaline 1 mA (miliamper) direk elektrik akımı uygulanır, bazı sistemlerde elektrik akımı yerine basınç kullanılır. Çelik ve platinyum parça birbirinden ayrılır, elektrik akımı ile pozitif yüklenen platinyum parça negatif yüklü kan elemanlarını (trombosit, fibrinojen, kırmızı ve beyaz kan hücreleri) çekerek trombüs oluşumuna neden olur. Anevrizma kesesi ve boynu koillerle doldurularak anevrizmanın tromboze olması sağlanır.

Koille yapılan endovasküler tedavi için uygun olmayan geniş boyunlu ve

fuziform ya da düzensiz şekilli anevrizmaların endovasküler tedavisi teknolojik gelişmelerle yapılabilir hale gelmiştir. Balon ve stent yardımcı koilleme, akım çevirici stentle yapılan yeni teknikler ve daha yumuşak yapıda koillerin üretilmesi ile günümüzde birçok lezyonun tedavisi endovasküler yolla yapılabilmektedir.

Tedavi girişimsel radyoloji departmanında, vasküler yapıların ve lezyonların aynı anda iki planda görüntülenerek kolayca değerlendirilebildiği anjiyografi cihazları ile genel anestezi altında yapılmaktadır. Steril koşullarda femoral artere intraducer ile giriş yapıp klavuz kateter ile lezyon ve lezyona erişimin değerlendirilmesi için ön anjiyografi görüntüleri elde edilir. Anevrizma bölgesine klavuz mikrotel aracılığı ile mikrokateter yerleştirilir. Çapı anevrizma çapına yakın bir koille başlanıp ardından anevrizma kesesini doldurmaya yönelik daha küçük koiller kullanılır. İşlem bitiminde kontrol anjiyografi görüntüleri alınarak çevre vasküler yapıların korunduğundan ve anevrizmada kontrast dolumu olmadığından emin olunarak işlem sonlandırılır. Femoral artere yerleştirilmiş olan intraducer çıkarılıp yaklaşık 10 dakika manuel kompresyon yapılır ya da vasküler kapatma cihazları kullanılır.

Kompleks yapıda, geniş boyunlu anevrizmaların tedavisinde balon destekli coil yerleştirme, stent destekli coil yerleştirme ya da akım çevirici stent teknikleri kullanılmaktadır (25).

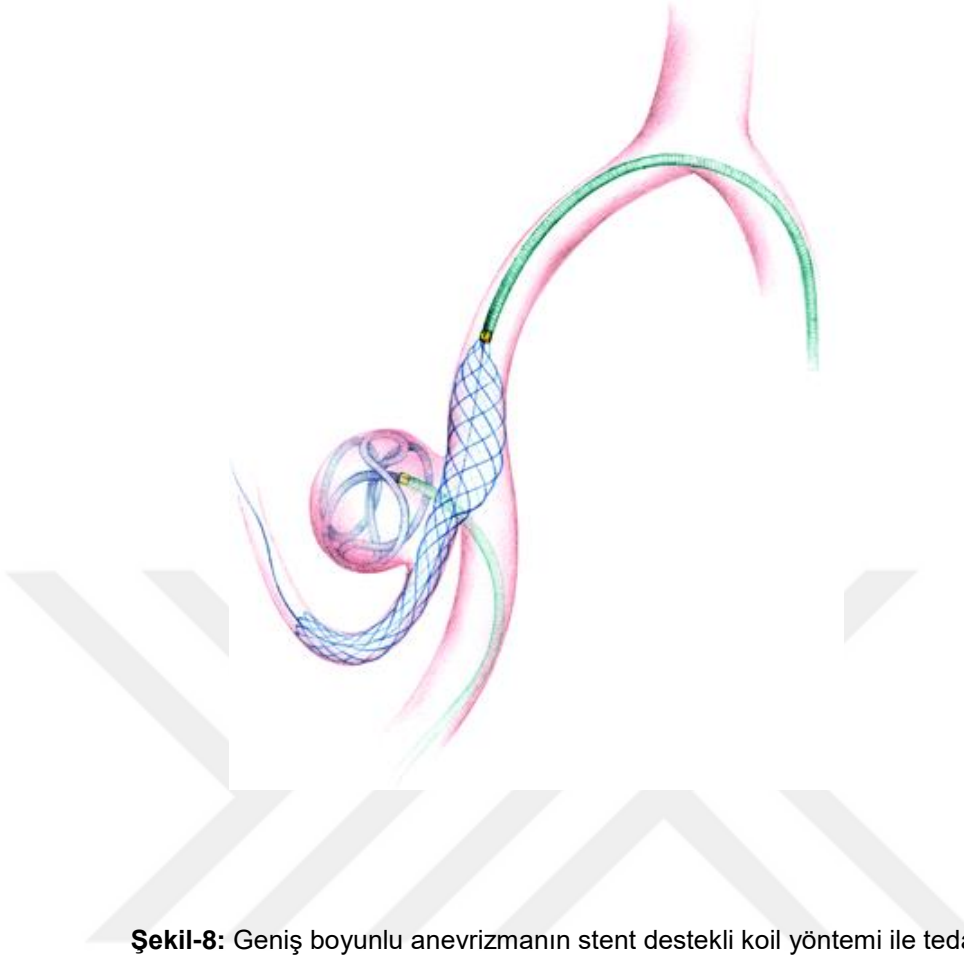
Balon destekli coil yerleştirme işleminde geniş boyunlu kompleks anevrizmalarda ana damara coil prolapsusunun önlenmesi için anevrizma boynuna küçük bir balon yerleştirilerek 2 dakikaya kadar şişirilip koillerin anevrizma içerisinde kalması sağlanmaktadır. Balon destekli coil yerleştirme işleminde ana damarın tekrarlayan oklüzyonu tromboembolik komplikasyonlara, balonun şişmesi ana damarda intimal hasara veya diseksiyona neden olabilir (26).

Stent destekli coil yerleştirme işleminde anevrizma boynuna yerleştirilen stent bir iskele görevi görür ve koillerin anevrizma lümeninde kalmasını sağlar. Stent iletim sağlayan mikrokateterle ilerletilir, anevrizma boynunu kaplayacak şekilde yerleştirilir. Stent aralıklarından anevrizma kesesine yönlendirilen mikrokateter içinden coil gönderilerek lümen

doldurulur. Stent anevrizma içi kan akım hızını da yavaşlatarak anevrizma embolizasyonuna katkı sağlar (27).

İntrakraniyal damarlar küçük, kıvrımlı ve frajil oldukları için stentler küçük, esnek ve tercihen kendiliğinden açılabilen (self-expandable) yapıda olmalıdır. Balon destekli prosedüre göre daha kolay bir yöntemdir, ancak vücuda yabancı bir maddenin kalıcı olarak yerleştirilmesi nedeni ile riskler taşımaktadır. Yerleştirilen stentin yerinden oynaması, işlem sırasında stent içi trombüs, sonrasında stent içi intimal hiperplazi ya da stenoz olası komplikasyonlardır. Stent apı azaldıkça akut stent içi trombüs riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (28).

Akım evirici stent yönteminde anevrizma boynuna stent yerleştirilerek anevrizma dolaşımdan dışlanır, ana damarın yeniden yapılandırılması sağlanır, stent yüzeyinde neointimal bir tabaka gelişir.



Şekil-8: Geniş boyunlu anevrizmanın stent destekli coil yöntemi ile tedavisi (29).

Femoral arterden giriş yapılarak guiding kateterle internal karotid arterlerin kavernöz segment, vertebral arterin V3-4 segmentine ulaşılır. Klavuz tel ile taşıyıcı kateter ilerletilir. Taşıyıcı kateter anevrizma boyununun en az 10 mm ilerisinde düz bir damar segmentine kadar ilerletilerek stent yerleştirilir, taşıyıcı kateter çıkarılır. Stentte kılma ve migrasyon olabileceğinden uygun çap ve uzunluk seçimi önemlidir. İşlem tamamlandığında alınan kontrol görüntülerde anevrizma içine hiç kontrast geçişi olmayabilir (komplet staz) ya da geç venöz fazda kontrast madde durağanlığı görülebilir (stagnasyon, yavaş akım). Anevrizma lümeninde progresif tıkanıklığa neden olabilir.

Akım çevirici stent tekniğinde anevrizma oklüzyon hızları cerrahi tedavi ve diğer endovasküler yöntemlerle benzerdir. İntrakraniyal kanama oranları diğer endovasküler tedavi yöntemleri gibi düşüktür. İşlem sırasında anevrizma komşuluğundaki vasküler yapıların orjinleri korunmalıdır, stentin

uygun yerde açılmaması istenmeyen damar oklüzyonlarına yol açabilmektedir. Diğer tedavi seçeneklerine göre ana arter stenoz oranı daha yüksektir (30).

Endovasküler tedavinin olası komplikasyonları işlem öncesinde hasta ve yakınlarına ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır. Koilin ana arter içine prolapsusu ya da arter içi trombus gelişimi gibi nedenlerle lezyon bölgesine göre değişiklik gösteren inme benzeri komplikasyonlar gelişebilir (disfazi, hemiparezi, koma, ölüm, vb.). İnme riski hasta popülasyonu ve anevrizma anatomisine göre %2,9 ile %9,6 arasında değişmektedir. İşlem sırasında anevrizma rüptürü olguların %5'inde görülür ve sıklıkla ölümcül seyreder.

İşlem sonrası anevrizma nüksü büyük boyutlu ve geniş boyunlu (>4mm) anevrizmalarda daha sık görülür. Nüks anevrizma olgularında yeniden kanama riski yılda %0,11-0,032'dir (31).

Arteriyel giriş yapılan femoral bölgede ciltaltı hematoma, arteriovenöz fistül, psödoanevrizma, retroperitoneal kanama gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Teknik yetersizlik nedeni ile işlemin başarısız olma oranı yaklaşık %4,8-%10'dur. Bu olgular herhangi bir tedavi yapılamamasına rağmen işlemin komplikasyon risklerine maruz kalmaktadır (32).

5) Antitrombotik ve Antikoagülan İlaçların Etki Mekanizmaları

Hemostaz damar endotelinin bütünlüğünün bozulması ve kanın subendotelyal bağ dokusuyla teması sonucu başlayan fizyolojik bir süreç, tromboz ise damar endotelinin zedelenmesi ve disfonksiyonuna bağlı ortaya çıkan patolojik bir süreçtir. Hemostaz ve tromboz oluşumunda trombosit aktivasyonu, adezyonu ve agregasyonu rol oynar (33). Normalde dolaşımda inaktif olarak bulunan trombositler çeşitli uyarılara yanıt olarak aktif hale geçerler ve trombositler morfolojik değişiklikler, protein ve hücre reseptörlerinin ekspresyonu ile sonuçlanan modifikasyonlara uğrarlar.

Vasküler endotelde bir hasar meydana geldiğinde subendotelyal bağ dokudan von Willebrand faktör (VWF) salgılanır, VWF trombositler üzerindeki glikoprotein Ib α reseptörleri ile etkileşerek trombosit adezyonunu sağlar.

Trombositler subendotelyal dokudaki kollajene adezyon sonucu kalsiyum, adenozin difosfat (ADP) ve serotonin içeren granüller salıverir.

Trombositlerin trombin, kollajen ve ADP ile uyarılmaları trombosit membran fosfolipidlerinden araşidonik asit sentezlenmesine yol açar. Araşidonik asit siklooksijenaz enzimi ile prostaglandin H₂'ye çevrilir, prostaglandin H₂ tromboksan A₂'ye metabolize edilir. Tromboksan A₂ trombositler üzerindeki reseptörlere bağlanarak agregasyonu uyarır. ASA siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek bu yolu bloke eder.

Trombini oluşturan pıhtılaşma mekanizması intrinsik ve ekstrinsik iki ayrı yoldan meydana gelir. Ekstrinsik yol bir doku faktörü olan pıhtılaşma faktörü VII'nin tromboplastin tarafından aktivasyonu ile, intrinsik yol cam veya elektrik yüklü yüzeyle teması takiben faktör XII'nin aktivasyonu ile başlar. Her iki sistemde proenzimleri aktif forma çeviren ve trombin oluşumu ile sonuçlanan enzimatik bir kaskad bulunmaktadır. Trombin pıhtının çatısını oluşturan glikoprotein yapıda fibrinin oluşumunda anahtar rol oynar. Ayrıca trombosit agregasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ve fibrin moleküllerinin birbirine bağlanıp sağlamlaşmasını sağlayan faktör XIII'ün aktivasyonunu sağlar. Tromboksan A₂ ve ADP glikoprotein IIb/ IIIa (GpIIb/IIIa) reseptörlerini aktive ederek trombositler arasında fibrinojen yoluyla bağlanma ve stabil trombüs oluşumunu sağlar (34).

Trombosit agregasyon inhibitörleri trombosit aktivasyonu ve/veya agregasyonunu inhibe ederek etki eder. Kardiyovasküler hastalıkların, inme ve geçici iskemik atakların önlenmesinde, periferik arter hastalıklarında, akut koroner sendromda ve sonrasında, anjioplasti ve stent tedavisi sırasında ve sonrasında damar tıkanıklığının önlenmesi için endikedir. Mevcut tedaviler trombosit inhibisyonu, prokoagülan aktivitenin azaltılması, trombin oluşumunun inhibe edilmesi ve pıhtı çözünümünün artırılmasına odaklanmaktadır (34, 35).

Antitrombotik tedavi ajanları; siklooksijenaz 1 (COX-1), P2Y₁₂ reseptörü, GpIIb/IIIa reseptörleri, PAR-1 (platelet protease-activated receptors) reseptörlerinin inhibisyonu ile etki eder.

Asetilsalisilik Asit (Aspirin)

Asetilsalisilik asit (ASA) kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların tedavisinde en yaygın kullanılan antitrombotik ajandır. ASA üst gastrointestinal sistemden emilir, prehepatik dolaşımında trombosit COX-1 enzim asetilasyonu ile trombosit inhibisyonuna neden olur. Karaciğer ve barsakta asetil ve salisilat kısımlarına metabolize edilir. ASA yarı ömrü 15- 20 dk, salisilat yarı ömrü 3-6 saattir. ASA COX-1 enzimini irreversibl inhibe edip araziidonik asitten prostaglandin sentezini engelleyerek etkisini gösterir. ASA tedavisinin kesilmesinden sonra trombosit agregasyonunun tedavi öncesi seviyelerine ulaşması 8-10 gün sürer. Trombositlerde COX-1'i tamamen inhibe etmek için 30 mg'lık günlük doz yeterli olsa da, uzun süreli önleme için 75-150 mg'lık günlük doz ve trombositlerin hızlı ve yüksek inhibisyonu için 150-325 mg'lık günlük doz tavsiye edilir (36).

ASA'ya farmakodinamik yanıtta çok fazla değişkenlik bildirilmiştir. ASA ile tedavi edilen olgularda iskemik olayların ortaya çıkması trombosit aktivasyonuna aracılık eden tek bir yolu engelleyen ASA'nın başarısızlığına bağlanamaz. Trombosit aktivitesini artırarak ASA yanıtının azalmasına neden olan sigara kullanımı, diyabet, hiperlipidemi gibi ek faktörler bulunabilir. COX-1'e reversibl bağlanarak ASA'nın bağlanmasını kısıtlayan ibuprofen gibi NSAİ (nonsteroid anti-inflamatuar) ilaçlar aspirinin antitrombotik etkisini azaltmaktadır.

Çeşitli çalışmalarda ASA direncinin kullanılan doza bağlı olduğu, günlük 300 mg kullanımda günlük 100 mg kullanıma göre daha az ASA direnci görülmüştür. Ayrıca COX-1 spesifik yöntemlerle ölçüldüğünde COX-1 spesifik olmayan yöntemlere kıyasla ASA direncinin daha nadir olduğu gösterilmiştir. COX-1 aktivitesini gösteren en spesifik analiz trombosit zengin plazmada serum tromboksan B2 ve araziidonik asitin indüklediği trombosit agregasyonunun ölçümüdür (37).

P2Y12 reseptör blokerleri

P2Y12 reseptör blokerleri; tinenopiridinler (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel), tikagrelor ve kangrelor olmak üzere üç tiptir. ADP aracılı trombosit aktivasyon ve agregasyonunu önler.

Tiyenopiridinler oral yolla kullanılan, irreversibl etkili, aktif bir metabolite dönüşerek etki gösterebilen ön ilaçlardır.

Klopidogrel barsaktan absorbe edildikten sonra yaklaşık %85'i hepatik karboksilesteraz 1 enzimi ile inaktif metabolite, geri kalan %15'i ise hepatik sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri ile aktif metabolite dönüştürülür. Aktif metabolit hepatik dolaşımında trombositler üzerindeki P2Y12 reseptörlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Trombosit ömrü boyunca ADP'nin reseptöre bağlanması engellenir. ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun inhibisyonunun, sağlıklı kişilerde ve koroner arter hastalarında klopidogrel dozuna bağımlı olduğu gözlenmiştir. Klopidogrel'in 3-5 gün süreyle günde 75 mg uygulanmasından sonra maksimum %60 oranında etki gösterirken, daha hızlı ve yüksek bir seviyeye ulaşmak için 300-600 mg'lık bir yükleme dozu gereklidir (36).

Güncel çalışmalarda ADP aracılı trombosit agregasyonunu inhibe etmede günlük 150 mg dozun günlük 75 mg dozdan daha etkili olabileceği söylenmektedir (38). ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choice Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) çalışmasında klopidogrel'in yüksek dozlarında değişmeyen bir tavan etkisi olduğu, 600 mg ile 900 mg yükleme dozlarında trombosit inhibisyonu açısından belirgin bir fark olmadığı görülmüştür (39).

Klopidogrel ADP, kollajen ve trombin aracılı agregasyon inhibisyonu yaparken, araşidonik asitle indüklenen trombosit agregasyonuna etkisi oldukça azdır. Sadece ASA kullanan sağlıklı gönüllülerle 10 gün boyunca 75 mg/gün klopidogrel ve 325 mg/gün ASA kullanan olgu grubu karşılaştırıldığında iki ilacın trombosit agregasyonunu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (40).

Klopidogrel kullanan olgularda ilaç yanıtı değişkenliğinin trombositlerdeki intrinsik farklılıklar veya P2Y12 reseptör özelliklerinden ziyade aktif metabolit oluşumuna bağlı olduğu öne sürülmüştür. Aktif metabolit oluşumunu etkileyen faktörler; barsak emilimini etkileyen ABCB1 gen polimorfizmi, ilaç etkileşimlerine bağlı CYP izoenzim aktivitesinde değişkenlik ve CYP izoenzimlerini kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmidir

(41). Özellikle CYP2C19*2, klopidogrel yanıt değişkenliği ile anlamlı ilişkisi bulunan tek nükleotid polimorfizmidir. Perkütan koroner girişim yapılan olgularda CYP2C19*2 allelinin taşıyıcılarında taşıyıcı olmayanlara göre kardiyovasküler olay oranı 2,4 kat daha yüksek bulunmuştur (42). CYP2C19 fonksiyon kaybı olan LoF (loss of function) allel taşıyıcılarında kardiyovasküler ölüm, inme ve stent tromboz riski artmıştır (43).

CYP2C19 ve CYP3A4 izoenzimleri tarafından metabolize edilen omeprazol (proton pompa inhibitörü) ve lipofilik statinler gibi ilaçların birlikte uygulanmasıyla klopidogrele karşı farmakodinamik yanıtın azaldığı gözlenmiştir (44). Klopidogrel'in farmakodinamik değişkenliğini açıklayan mekanizmalara ek olarak yaşlılık, artmış vücut kitle indeksi, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus gibi faktörler de klopidogrele azalmış trombosit yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Diyabetli hastalarda aktif metabolit oluşumunun anlamlı derecede düşük seviyelerde olduğu, yüksek kilolu hastalarda normal kilolu hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük klopidogrel yanıtı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (45).

Prasugrel; klopidogrel ile karşılaştırıldığında antitrombotik etkisi daha güçlü ve daha hızlı, bireyler arası değişkenliği daha az olan üçüncü jenerasyon tiyepiridinidir. Oral yolla alınan prasugrel barsaktan tama yakın emilir, yaklaşık %70'i intestinal karboksilesteraz 2 ile inaktif ara ürüne, daha sonra esas olarak CYP3A4 ve CYP2B6 izoenzimleri ve daha az oranda CYP2C9 ve CYP2C19 ile aktif metabolite dönüştürülür. İlaç metabolizmasının karaciğere ulaşmadan barsakta başlaması nedeni ile etkisi daha erken başlar, özellikle CYP3A4 ile metabolize edildiği için ilaç etkileşimleri klopidogrele kıyasla daha azdır (46). Prasugrel antitrombotik etkisinin fazla olması nedeni ile hemoraji riskini artırmaktadır (47).

TRITON-TIMI 38 çalışmasında, prasugrel metabolizmasında yer alan CYP enzimlerindeki genetik varyasyonların hiçbirinin prasugrel'in trombosit inhibitör etkisini azaltmadığı ve klinik sonuçları etkilemediğini göstermiştir (48).

Tikagrelor oral yolla kullanılan, ADP'nin uyardığı P2Y12 reseptörünü geri dönüşümlü olarak bloke eden tiyepiridinlerden yapısal olarak farklı aktif ilaçtır. Hepatik CYP3A4/ CYP3A5 enzimleri tarafından metabolize edilir, yarı

ömrü yaklaşık 8 saattir. İn vitro çalışmalarda tikagrelorun P2Y12 reseptörü için 100 kat daha yüksek afinite gösterdiği, ADP aracılı agregasyonu inhibe etmede prasugrela göre 63 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir (49). Güçlü CYP3A4/ CYP3A5 inhibitörü olan ketakonazol, itrakonazol gibi ilaçlarla kullanıldığında tikagrelor metabolizması inhibe edilir, bu ilaçlarla kullanımı önerilmez (50).

Taşıyıcı protein olan P-GP'yi inhibe eden verapamil ile kullanıldığında tikagrelor etkisi artar. Ayrıca tikagrelor tedavisi bradikardiye neden olmaktadır, bradikardi yapan diğer ilaçlarla kullanımında dikkatli olunmalıdır (51).

Kangrelor intravenöz yolla uygulanan, hızlı etki eden trombosit ADP inhibitörüdür. Adenozin trifosfat analogudur. Hepatik ve renal metabolizmadan bağımsız olarak plazmada metabolize edilir. Plazma yarı ömrü 3-5 dakikadır, infüzyon kesildikten yaklaşık 1 saat sonra trombosit fonksiyonları normale döner (52).

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri

Glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin aktivasyonu fibrinojen ve vWF yoluyla fizyolojik trombosit agregasyonunu sağlar. Kollajen ve trombin gibi trombosit aktivasyonu sağlayan agonistler yüksek konsantrasyonda olduğunda ASA ve klopidogrel'in etkisi yetersiz kalabilir, gpIIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin eklenmesi ile trombosit agregasyon inhibisyonu daha etkin şekilde sağlanır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı absiksimab, eptifibatid ve tirofiban olmak üzere üç gpIIb/IIIa reseptör inhibitörü bulunmaktadır (53).

Absiksimab lökosit ve trombositler üzerindeki reseptörlere irreversibl etki ederek inflamasyonu ve restenozu engelleyen rekombinant monoklonal antikordur. Plazma yarı ömrü yaklaşık 10 dk'dır. Reseptör afinitesinin fazla olması nedeni ile ilaç kesildikten sonra trombosit fonksiyonlarının normale dönmesi yaklaşık 48 saat sürer. Tirofiban ise gpIIb/IIIa reseptörünü seçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Absiksimabla karşılaştırıldığında etkisi daha hızlı başlar, daha kısa sürer. İlaç kesildikten sonra 4-8 saatte trombositler normal fonksiyonuna döner. Tirofiban intravenöz infüzyon

şeklinde kullanılır, vücuttan atılımı büyük oranda renal yolladır. Akut koroner sendromlu olgularda yapılan PRISM (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management) çalışmasında tirofiban kullanımının tedaviden sonra ilk 2 gün, 7-30 günde ve 6 aya kadar olan takiplerde iskemi, myokard infarktı ve ölüm oranlarını azalttığı görülmüştür (54). Eptifibatid reseptöre düşük afinite ile bağlanır, etkisi 15 dakika içinde başlar ve hızla ayrışarak yaklaşık 4 saatte trombosit agregasyonu normale döner (55).

PAR-1 reseptör inhibitörleri

Vorapaxar ve atopaxar olmak üzere faz III çalışma aşamasında olan iki PAR-1 (proteaz active reseptör) inhibitörü bulunmaktadır. PAR-1 reseptör inhibitörleri trombinin fibrinojene bağlanmasını engeller, ek olarak ateroskleroz ve restenozdaki proinflamatuvar yanıtı engelleyerek aterosklerotik ilerlemenin ve iskemik olayların azalmasını sağlar. Antikoagülanlardan farklı olarak PAR-1 antagonistleri tıkaçıcı trombüs oluşumunu engeller; ancak kanama süresini, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı veya trombin zamanını uzatmaz (56).

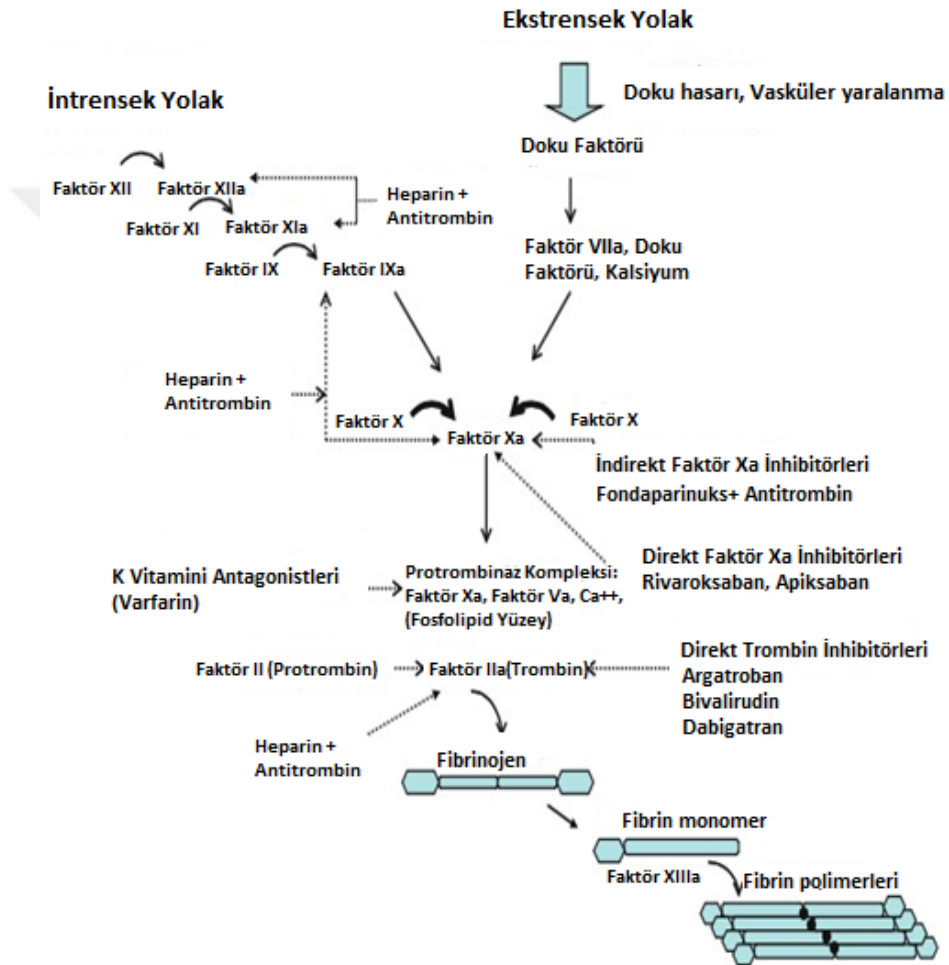
Antikoagülan ilaçlar

Yeni trombüs oluşumunu, mevcut trombüsün genişlemesini önlerler. Bu ilaç grubunda standart (fraksiyone olmamış) heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, direkt ve indirekt faktör Xa inhibitörleri ve Warfarin (vitamin K antagonistleri) bulunmaktadır (57).

Koagülasyon kaskadında ekstrinsik yolda doku hasarı veya vasküler yaralanma sonucu açığa çıkan doku faktörü (F VII), kalsiyum (Ca⁺⁺) varlığında aktif hale (F VIIa) gelerek F IX ve X'u aktive eder. İntrinsik yolda ise kontakt aktivasyonla sırasıyla F XII, XI, IX ve X aktif formlarına dönüşür. Ekstrinsik ve intrinsik yol F X üzerinden ortak yolla devam eder. F Xa, F Va ve Ca⁺⁺'dan oluşan protrombinaz kompleksi protrombini (F II) trombine (F IIa) dönüştürür. Trombin; fibrin polimerizasyonu, trombosit reseptör aktivasyonu, endotel aktivasyonu ve F V, VIII, XI ve XIII aktivasyonu yaparak hem trombosit aracılı primer hemostaz hem de pıhtılaşma faktörleri aracılı sekonder hemostazda rol almaktadır.

Standart heparin (fraksiyone olmayan) ve DMAH antitrombotik etkinin

hızlı başlaması nedeni ile akut trombozda tercih edilir. Fibrinolitik etkisi olmadığı için mevcut trombüse etki etmez. Antitrombine bağlanarak F IXa, XIa, Xa ve trombini inaktive eder, antitrombin üzerinden etki ettikleri için indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilirler.



Şekil-9: Koagülasyon kaskadı, intrinsik ve ekstrinsik yol (56).

Standart Heparin

Standart heparin intravenöz yolla kullanılır, plazma yarı ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. Sistemik dolaşımında depolimerizasyon ve devamında renal yolla atılımı sağlanır. Yarı ömrünün kısa

olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha avantajlıdır. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski aPTZ ile yakından izlenmelidir. aPTZ'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin için önerilen "hedef aPTZ değeri", hastanın bazal kontrol değerinin ya da normal aPTZ'nin üst değerinin 1,5-2,5 katı arasında olmalıdır.

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Yapılan çalışmalarda %0-7 olguda majör kanama, %1-5 heparine bağlı trombositopeni görülmüştür. aPTZ'nin aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ($<50.000/mm^3$) ve beraberinde antiagregan tedavi uygulanması gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparin ağır trombositopeni, disemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda mutlak kontrendikedir. 1 aydan uzun kullanımda osteoporoz ve vertebral fraktür gelişme riskini artırmaktadır. Heparin hamilelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir (58, 59).

Aktive koagülasyon zamanı (ACT) ölçümü antikoagülan tedavi yönetimi için kullanılan hızlı, pratik ve ucuz bir yöntemdir. Hastalarda aynı heparin dozu ile ulaşılan antikoagülasyon seviyeleri farklı olmaktadır. Bu nedenle ACT değerleri istenilen aralıkta (250-300 sn) tutulacak şekilde doz ayarlaması yapılır. Yüksek doz heparinin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla her 100 U standart heparin için 1 mg Protamin uygulanır (60).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

DMAH subkutan yolla kullanılır ve renal yolla vücuttan atılır. Standart heparine kıyasla plazma yarı ömrü daha uzundur (17-21 saat). Doz vücut ağırlığına göre belirlenir (Enoksaparin dozu 1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat). Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat olup dozdan bağımsızdır (61). Protrombin zamanı (PZ) ve aPTZ'de uzamaya yol açmadıkları için kullanımı sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Uzun süreli kullanımlarda osteoporoz riski standart heparine göre daha düşüktür

(62). Fraksiyone olmamış heparin ile DMAH'ler arasında hemorajik komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (63).

Oral antikoagülanlar (Varfarin)

Varfarin K vitamin antagonistidir, K vitamin ilişki pıhtılaşma faktörlerini (F II, VII, IX, X) ve endojen protein C ve S sentezini inhibe ederek etki eder. Oral yolla kullanılır. Antitrombotik ve antikoagülan etkisinin başlaması dolaşımdan aktif pıhtılaşma faktörlerinin temizlenme süresine bağlıdır. INR değerinde en erken değişiklik yaklaşık 24-36 saatte başlar. Varfarin tedavisi etkinliği ve güvenilirliği için hedef INR değeri 2,0-3,0'tür (64).

6) İlaç Direnci Ölçüm Yöntemleri

Elektif nörovasküler stent tedavisi öncesinde klopidogrel direnci olan hastaları saptamak için trombosit inhibisyonunu değerlendiren farklı testler kullanılmaktadır.

Işık geçirgenlik agregometrisi (LTA, Light transmission aggregometry) ışık geçirgenliğindeki değişikliklerle trombositen zengin plazmada ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunu ölçer. Trombositen zengin plazma sitratla antikoagüle edilmiş tam kanın santrifüj edilmesiyle

elde edilir. Test sonuçlarının yorumlanması standardizasyon ve eğitimli laboratuvar personeli gerektirir. Verify Now P2Y12 testi (Accumetrics, San Diego, California) sitratla antikoagüle edilmiş tam kanda trombosit agregasyonunu ışık geçirgenliğinde artış olarak ölçen optik algılama sistemidir. Dakikalar içinde sonuç veren, test sonuçlarının yorumlanması için özel eğitim gerektirmeyen bir yöntemdir. Multiplate analizörü (Dynabyte, Munich, Germany) empedans değişikliklerini ölçerek trombosit agregasyonunu tespit eder. Hirudin ile antikoagüle edilmiş tam kan test hücrelerine konur, agonist ADP eklenmesi ile agregasyon başlar. Testi yapmak için eğitimli personele ihtiyaç yoktur. LTA yönteminde >%40, Multiplate analizöründe >40 U ve VerifyNow P2Y12'de >236 P2Y12 reaksiyon ünitesinin üzerindeki değerler klopidogrel direnci olarak

tanımlanmıştır.

LTA yönteminde en az 2 saat hazırlık süresi ve eğitimli personele ihtiyaç var iken diğer iki yöntem daha basit ve hızlıdır. LTA ile yapılan ölçümler klopidogrel direnci ile tromboembolik komplikasyonlar arasında diğer iki yönteme göre daha iyi korelasyon göstermektedir, altın standart olarak kabul edilmektedir (65).



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmamızın Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu onayı bulunmaktadır (26.06.2018, 2018-12/ 7).

1) Olgu Seçimi

Ocak 2011– Haziran 2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda serebral DSA incelemesi yapılan olgular retrospektif olarak tarandı. Bunların içerisinde intrakraniyal anevrizma saptanan ve endovasküler yolla stent kullanılarak tedavi edilen 115 hasta çalışmaya dahil edildi. 2011-2014 yılları arasında ilaç direnci ölçümü yapılmadan klopidogrel ve ASA kullanan olgular ile 2014-2018 yılları arasında Multiplate analizörü (Dynabyte, Munich, Germany) ile ilaç duyarlılığı değerlendirilerek ASA'ya ek olarak klopidogrel ve prasugrel kullanımına karar verilen olgular 3 ayrı grup olarak oluşturuldu. Hasta, lezyon ve endovasküler tedaviye ait özellikler ile tedavi sonrası takip dönemine ait parametreler belirlendi.

Hastalara ait verilerde; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, biyokimyasal değerleri, özgeçmiş, klinik başvuru şekilleri, klopidogrel, prasugrel ve aspirin duyarlılık değerleri bulunmaktaydı. Lezyona ait verilerde; sayı, lokalizasyon, anevrizma kese ve boyun boyutları, kese-boyun oranı değerleri yer aldı. Tedavi ile ilgili kullanılan yöntem, seans sayısı, kullanılan stent tipi ve sayısı, uzunluk ve çapları, coil ve balon kullanımına ait veriler kaydedildi.

İşlem sonrası anevrizma oklüzyon greytleme, işlem sırasında, işlem sonrası ilk 48 saat içinde erken ve 6 ay süre takipte geç dönemdeki tromboembolik ve hemorajik komplikasyonlar BT, MR ve anjiyografik görüntüleme bulguları ile değerlendirildi. Toplam 115 olgu ve bu olgulara yapılan 138 endovasküler anevrizma tedavi işlemi çalışmaya dahil edildi.

2) Verilerin Toplanması

Hastaya ait demografik veriler, klinik başvuru şekilleri, tedavi sonrası klinik değerlendirme ve komplikasyonlara ait veriler hastanemizin bilgisayarlarında mevcut olan Avicenna Hastane Bilgi Yönetim Sistemleri isimli programdan elde edildi. Girişimsel Radyoloji departmanımızda bulunan biplan DSA cihazında (AXIOM Artis, Siemens, Erlangen, Germany) yapılan tanısal görüntülemelerde anevrizma yeri ve boyutları değerlendirildi. Kanama varlığı, ilk tanı ve kontrol değerlendirmelerde lezyonun durumu BT (Somatom Definition AS+, Siemens, Erlangen, Germany) ve 3 Tesla MR (Achieva TX, Philips, Eindhoven, Holland) cihazlarında yapılan kranial BT, MR, BT Anjiyografi ve MR Anjiyografi incelemeleri ile tespit edildi.

Olguların her birine uygulanan tedavi seans sayısı, endovasküler tedavi yöntemi, tedavi sonrası oklüzyon ve komplikasyonlara ait veriler departmanımızda iş istasyonlarında kayıtlı olan Centricity RIS-i Plus ve Centricity PACS (GE, Fairfield, Connecticut, USA) programlarındaki tetkik görüntü ve raporlarının incelenmesiyle elde edildi.

İşlemden bir gün önce klopidogrel ve ASA için direnç ölçümleri yapıldı. İlaç direnç ölçümünde empedans değişikliklerini ölçerek trombosit agregasyonunu tespit eden Multiplate analizörü kullanıldı. Hirudinle antikoagüle edilen tam kan test hücrelerine koyuldu, ADP agonisti eklenerek agregasyon başlatıldı. Normal popülasyondan elde edilmiş olan referans değerlere göre olguların ilaç dirençleri belirlendi. ADP reseptör antagonistleri için >46 U, ASA için >40 U değerler ilaç direncini göstermektedir.

3) Antitrombotik İlaç Tedavi Prosedürü

Endovasküler tedavi öncesi en az 3 gün süreyle günde 75 mg Klopidogrel (Plavix, Sanofi Aventis) ya da günde 10 mg Prasugrel (Effient, Lilly) ve günde 300 mg ASA (Aspirin, Bayer) kullanıldı. Tedavi başlangıcında trombotik komplikasyonları önlemek için ACT (activated clotting time)'yi 250-300 sn arasında tutacak şekilde işlem başlangıcında 4000-6000 IU heparin

intraarteriyel olarak verildi, devam eden her saatte 1000-1500 IU heparin intravenöz yolla uygulandı. Sistemik heparinizasyon 12 saate tamamlandıktan sonra 3 gün düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (Clexane, Aventis, Pharma) verildi. İşlem sonrası ömür boyu ASA (100-300 mg/gün), yaklaşık 3-6 ay süre ile klopidogrel (75 mg/gün) ya da prasugrel (10 mg/gün) kullanımına devam edildi. Klopidogrel ya da prasugrel kesilmesinden önce her hastanın kontrol DSA'sı yapıldı ve değerlendirildi. İlk kontrol DSA'ları prosedürden 3-7 ay sonra gerçekleştirildi. Kontrol DSA'da anevrizma oklüzyon durumuna göre komplet oklüzyon, rezidü boyun ve rezidü anevrizma olarak gradelendi.

4) Endovasküler Tedavi Prosedürü

Endovasküler anevrizma tedavileri anesteziyoloji hekimi eşliğinde genel anestezi altında gerçekleştirildi. Uygulama esnasında elektrokardiyografi ile kardiyak ritm, arteriyel kanülasyon ile kan basıncı ve pulse oksimetri ile periferik oksijen satürasyonu takibi yapıldı.

Endovasküler tedavi işlemleri departmanımızın girişimsel radyoloji bölümünde biplan DSA cihazında gerçekleştirildi. Genel anestezi verilmesini takiben femoral arterden giriş yapılarak 8 French (F) çapında guiding kateterler (Neuron max, Penumbra, California, USA; Envoy, Codman, Massachusetts, USA) sağ İKA proksimal segment ya da subclavian artere yerleştirildi. Daha sonra intrakraniyal erişim kateterleri (Fargo, Balt, Montmorency, Fransa; Navien, Covidien, Mansfield, MA, USA) ile distal İKA ya da distal vertebral artere ilerletildi. Mikro klavuz tel (Terumo 0,016 inch, çift açılı, Terumo Medical Corporation; Hybrid 0,007, 0,008, 0,010 inç, Balt, Montmoroncy, France; Traxcess, Microvention, Terumo, Balt, France; Synchro, Stryker, Fremont, California, USA; Transend, Stryker, Fremont, California, USA) ve taşıyıcı kateter (Vasco 21 veya 25; Balt, Montmoroncy, Fransa; Headway, Microvention, California, USA; Rebar, Medtronic, Dublin, Ireland; Echelo, Medtronic, Dublin, Ireland; Prowler, Codman, MA, USA) aracılığıyla stent ilerletildi. Taşıyıcı kateter anevrizma boynunun en az 10 mm ilerisinde düz bir damar segmentine kadar ilerletiler stent yerleştirildi.

İşlemlerde akım çevirici stent ya da akım çevirici olmayan intrakraniyal stentler kullanıldı. İntrakraniyal stentler; Enterprise (Codman, Massachusetts, USA), LVIS (Microvention, Tustin, California, USA), Solitaire (Covidien, Irvine, California, USA), Neuroform Atlas (Stryker, Fremont, California, USA), Leo Baby, Leo Plus (Balt Extrusion, Montmorency, France)'tır. Akım çevirici stentler; Silk (Balt Extrusion, Montmorency, France), SURPASS (Stryker, Fremont, California, USA), FRED: Flow Rediction Endoluminal Device (Microvention, Tustin, California, USA), dir. Yetersiz stent açıklığı olan olgularda balon (Hyperglide, Micro Therapeutics, Irvine, CA- USA; Scepter, Microvention Terumo, CA, USA; Eclipse, Cook, Bloomington, CA, USA) anjioplasti ile damar açıklığı sağlandı.

Stent destekli koil yerleştirme işleminde ise stent aralıklarından anevrizma kesesine yönlendirilen mikrokater içinden koil gönderilerek anevrizma lümeni dolduruldu. İşlem tamamlandıktan sonra stent içi ve distal damarlarda trombus olmadığından emin olmak için kontrol DSA görüntüleri alındı. Trombus saptanan olgularda trombolitik tedavi (Tirofiban, DSM Pharmaceuticals, Greenville North Carolina, ABD) verildi.

5) İstatistiksel Değerlendirme

Veriler bilgisayara yüklenip SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 20,0) istatistik paket programında analiz edilerek değerlendirildi. Direnç ölçümü yapılmadan klopidogrel ve ASA kullanan, ilaç direnci saptanıp prasugrel ve ASA kullanan, ilaç direnci olmayan klopidogrel ve ASA kullanımına devam edilen üç hasta grubu oluşturuldu. Analizlerde Ki-kare ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Ortalamalar standart sapma ile birlikte verildi. P'nin 0,05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Direnç ölçümü yapılmayan 1. grupta (ASA ve Klopidoğrel) 55, ilaç direnci saptanan 2. grupta (ASA ve Prasugrel) 32, ilaç direnci olmayan 3. grupta (ASA ve Klopidoğrel) 28 olmak üzere toplam 115 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş aralığı 28-76, ortalama yaş 51,91, standart sapma 11,79 hesaplandı. 1. grupta yaş ortalaması 51,78, 2. grupta 52,06 ve 3. grupta 52 idi.

Cinsiyete göre dağılımda total hasta grubunda erkek oranı %31,3 (36/115), kadın oranı %68,7 (79/115), 1. grupta erkek oranı %30,9 (17/55), kadın oranı %69,1 (38/55), 2. grupta erkek oranı %25 (8/32), kadın oranı %75 (24/32), 3. grupta erkek oranı %39,3 (11/28), kadın oranı %60,7 (17/28) idi. Cinsiyet ile klopidoğrel direnç varlığı, tromboembolik ya da hemorajik komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,185$, $p=0,820$, $p=0,672$).

138 anevrizma tedavi işleminde işlem sırasında 36 olgu 60 yaş ve üzeri iken, 102 olgu 60 yaş altında idi. 60 yaş ve üstü grupta %22,2 (8/36) tromboembolik, %8,3 (3/36) hemorajik komplikasyon görüldü. 60 yaş altı grupta %20,6 (21/102) tromboembolik, %2,9 (3/102) hemorajik komplikasyon görüldü. İleri yaş ile tromboembolik ya da hemorajik komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,816$, $p=0,183$).

Sistemde boy ve kilo verisi bulunmayan 6 olgu hariç diğer 109 olgunun boy kilo indeksi (BMİ) 16-44 aralığındaydı, ortalama BMİ 1. grupta 28,9, 2. grupta 30,34, 3. grupta 27,43 olarak hesaplandı. BMİ 25 ve üzeri, 25'ten küçük hastalarda tromboembolik ve hemorajik komplikasyon gelişme oranları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Olgularda %89,9 (124/138) karaciğer fonksiyon testleri normal, %10,1 (14/138) normalden yüksekti. Karaciğer fonksiyon testlerinde (AST, ALT) yükseklik ile hemorajik komplikasyon gelişmesi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,014$), tromboembolik komplikasyon ve klopidoğrel direnç varlığı ile anlamlı ilişki görülmedi (sırasıyla $p=0,300$, $p=0,654$).

Kreatinin değerleri 0,4-1,2 arasında ve ortalama 0,73 idi, gruplar

arasında kreatinin değerlerinde belirgin farklılık yoktu. Tüm gruplarda trombosit (ortalama değer 258.420) ve INR (ortalama değer 0,99) değerleri normal sınırlardaydı.

Lipid değerlerine bakılan 31 olgunun 28'inde hiperlipidemi mevcuttu. Hiperlipidemili olguların 11'i 1. grupta, 10'u 2. grupta ve 7'si 3. grupta idi. Hiperlipidemi varlığı ile klopidogrel direnç varlığı ve komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,303).

Olguların özgeçmişinde %52,1 (60/115) hipertansiyon, %10,4 (12/115) diyabet, %5,2 (6/115) koroner arter hastalığı, %4 (5/115) inme öyküsü ve %1,7 (2/115) periferik arter hastalığı mevcuttu. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı varlığı ile klopidogrel direnci, tromboembolik ya da hemorajik komplikasyon gelişimi arasında anlamlı fark saptanmadı. Diyabet öyküsü ile klopidogrel direnci arasında anlamlı korelasyon mevcuttu (p=0,003), ancak hemorajik ve tromboembolik komplikasyon ile anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,480 ve p=0,492). İnme öyküsü olanlarda tromboembolik komplikasyon gelişimi anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,005), hemorajik komplikasyon ve klopidogrel direnci ile anlamlı ilişki saptanmadı (p=1,000).

Tablo-2: Hastaların özgeçmişini ile klopidogrel direnci, tromboembolik ve hemorajik komplikasyon gelişiminin istatistiksel ilişkisi.

	Hasta sayısı	Klopidogrel direnci (p değeri)	Tromboembolik komplikasyon (p değeri)	Hemorajik komplikasyon (p değeri)
Hipertansiyon	60/115	0,813	0,059	0,426
Koroner arter hastalığı	5/115	0,325	1,000	1,000
Periferik arter hastalığı	2/115	1,000	1,000	1,000
Diyabet	12/115	0,03	0,492	0,480
İnme öyküsü	5/115	1,000	0,05	1,000

Tek ya da multiple semptomla gelen olgularda en sık klinik prezentasyon şekli %53,9 (62/115) uzun süredir devam eden baş ağrısı idi. Ani şiddetli baş ağrısı ile başvuran %12,1 (14/115) olguda rüptüre sekonder subaraknoid kanama mevcuttu. Olgularda diğer prezentasyon şekilleri; baş ağrısı ile birlikte ya da farklı kombinasyonlarda baş dönmesi, bulantı-kusma ve görme bozukluğu, daha nadir olarak şuur ve denge bozuklukları, senkop ve taraf bulgusu idi. Asemptomatik %10,4 (12/115) anevrizma olgusuna ise farklı nedenlerle tetkik edilirken insidental olarak tanı kondu.

Direnç ölçümü yapılan 2. ve 3. grupta toplam %7,1 (4/60) olguda ASA direnci mevcuttu. Klopidoğrel direnci olan %55 (33/60) olgu mevcuttu. Olgularda tromboembolik ve hemorajik komplikasyonlar radyolojik (kesitsel veya anjiyografik) olarak değerlendirildi. ASA ve klopidoğrel direnci bulunan olgularda hemorajik komplikasyon görülmedi. Klopidoğrel direnci olan %15,2 (5/33) olguda tromboembolik komplikasyon görüldü. İlaç direnci ile tromboembolik komplikasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (P=0,520). 1 olguda klopidoğrel direnci olmasına rağmen klopidoğrel kullanımına devam edildi. 32 olguda prasugrel ve ASA kullanılırken 83 olguda klopidoğrel ve ASA kullanıldı. İşlemden en az 6 ay sonra (geç dönem takipte) prasugrel kullanan olguların %15,6 (5/32)'sinde, klopidoğrel kullanan olguların %24,1 (20/83)'sinde tromboembolik komplikasyon gelişti. Prasugrel kullanan olgularda hemorajik komplikasyon görülmezken, klopidoğrel kullanan olguların %5,9 (6/101)'unda hemorajik komplikasyon gelişti. Her iki grup arasında tromboembolik (p=0,450) ve hemorajik (p=0,575) komplikasyon gelişiminde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Her bir grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde 1. grupta 3 olguda işlem sırasında rüptür, 13 olguda stent içi trombüs gelişti. 2. grupta rüptür görülmezken 4 olguda stent içi trombüs gelişti. İlaç direnci saptanmayan 3. grupta işlem sırasında komplikasyon görülmedi. Direnç ölçümü yapılmayan 1. grupta işlem sırasında komplikasyon gelişme oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,023). En az 6 ay süre ile yapılan takipte 1. grupta %22,1 (15/68), 2. grupta %16,2 (6/37) ve 3. grupta %24,2 (8/33) anevrizma olgusunda tromboembolik komplikasyon görüldü, uzun dönem takiplerde

gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,682$).

Tablo-3: Her bir grup için işlem sırasında gerçekleşen komplikasyon sayıları

	İşlem sırasında rüptür	İşlem sırasında stent içi trombüs
1.grup	3	13
2.grup	-	4
3.grup	-	-

115 olguda 1. grupta 68, 2. grupta 37, 3. grupta 33 olmak üzere toplam 138 anevrizmaya endovasküler tedavi uygulandı. %94,2 (130/138) anevrizma sakküler, %5,8 (8/138) anevrizma fuziform yapıdaydı. Anevrizma lokalizasyonları %34 (47/138) anevrizma kavernöz-oftalmik segmentte, %30,5 (42/138) suprakavernozal segmentte, %25,4 (35/138) distal segmentte ve %10,1(14/138) posterior sistemde idi. Fuziform anevrizmaların %50 (4/8)'si posterior sistem yerleşimliydi. Takipte kavernöz-oftalmik segmentte %12,8 (6/47), suprakavernozal segmentte %11,9 (5/42), distal segmentte %31,4 (11/35) ve posterior sistemde %50 (7/14) olguda tromboembolik komplikasyon görüldü. Kavernöz-oftalmik segmentte %6,4 (3/47), distal segmentte %8,6 (3/35) olguda hemorajik komplikasyon görüldü, diğer lokalizasyonlarda hemorajik komplikasyon gelişmedi. Lezyon lokalizasyonu ile tromboembolik komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p=0,018$), hemorajik komplikasyon ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,211$). Hemorajik ve tromboembolik komplikasyonlar total olarak değerlendirildiğinde kavernöz-oftalmik segment ile suprakavernozal segment arasında anlamlı fark yok ($p=0,363$) iken farkın özellikle posterior sistemde komplikasyon oranlarının fazla olmasından kaynaklandığı görüldü. Fuziform anevrizmalarda %12,5 (1/8) tromboembolik komplikasyon görülürken hemorajik komplikasyon hiç gelişmedi. Sakküler anevrizmalarda %21,5 (28/130) olguda tromboembolik komplikasyon, %4,6 (6/130) olguda hemorajik komplikasyon gelişti. Anevrizma tipi ile hemorajik ya da tromboembolik komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (her ikisi için $p=1,000$).

Tablo-4: Anevrizmaların lokalizasyon dağılımı ve lokalizasyon bölgesine göre tromboembolik ve hemorajik komplikasyon yüzdeleri

Anevrizma lokalizasyonu	Yüzde-sayı	Tromboembolik komplikasyon	Hemorajik komplikasyon
Kavernöz-oftalmik segment	%34 (47/138)	%12,8 (6/47)	%6,4 (3/47)
Suprakavernozal	%30,5 (42/138)	%11,9 (5/42)	-
Distal segment	%25,4 (35/138)	%31,4 (11/35)	%8,6 (3/35)
Posterior sistem	%10,1 (14/138)	%50 (7/14)	-

Sakküler anevrizmalarda anevrizma boynu 4 mm ve üzeri olanlar geniş boyunlu %67,7 (88/130), 4mm'nin altında olanlar dar boyunlu %32,3 (42/130) olarak gruplandırıldı. Geniş boyunlu anevrizmalarda tromboembolik komplikasyon oranı %23,9 (21/88), hemorajik komplikasyon oranı %5,7 (5/88)'dir. Dar boyunlu anevrizmalarda tromboembolik komplikasyon oranı %16,7 (7/42), hemorajik komplikasyon oranı %2,4 (1/42)'tür. Her iki grup arasında hemorajik ve tromboembolik komplikasyon gelişimi açısından anlamlı ilişki saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,663 ve 0,494).

Tedavi öncesi anevrizmaların %79,7'u (110/138) rüptüre olmamış, %13,7'si (19/138) rüptüre ve %6,6'sı (9/138) nüks anevrizmaydı. Tanı anında rüptüre olan ve olmayanlar arasında komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,122).

Tek anevrizması bulunan olgular ile birden fazla anevrizma ya da stenotik lezyon gibi ek lezyon varlığında komplikasyon oranları karşılaştırıldığında tromboembolik komplikasyon ile anlamlı ilişki mevcut (p=0,012) iken hemorajik komplikasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,490).

Anevrizma tedavileri sırasında %48,5 (67/138) işlemde koil, %13 (18/138) işlemde balon kullanıldı. Koil kullanılan olgularda %17,9 (12/67) işlem sırasında, %6 (4/67) geç dönemde (ilk 48 saatten sonra), %3 (2/67) hem işlem sırasında hem geç dönemde komplikasyon gelişti. Koil kullanılan olgularda işlem sırasında %3 (2/67) rüptür, %17,9 (12/67) olguda stent içi

trombüs gelişti. Balon kullanılan olgularda %11,1 (2/18) işlem sırasında, %5,6 (1/18) geç dönemde ve %11,1 (2/18) işlem sırasında ve geç dönemde olmak üzere toplamda %27,8 (5/18) stent içi trombüs gelişti. Balon kullanılan olgularda işlem sırasında rüptür görölmedi. Koil ve balon kullanımı ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,143$).

Tedavi sonrası kontrol anjiyografilerde %81,8 (113/138) komplet oklüzyon, %6,5 (9/138) rezidü boyun ve %11,6 (16/138) rezidü anevrizma göröldü. Takipte rezidü boyun ve rezidü anevrizmalı olgularda hemorajik komplikasyon görölmedi. Tromboembolik komplikasyon gelişen 29 olgunun takibinde 24 komplet oklüde, 1 rezidü boyun ve 4 rezidü anevrizma olduğu ve anevrizma oklüzyon oranı ile tromboembolik ve hemorajik komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,709$).

Prasugrel kullanan 37 kişilik grupta en az 6 ay süre ile yapılan takipte %67,6 (25/37) komplet oklüzyon, %2,7 (1/37) rezidü boyun, %29,7 (11/37) rezidü anevrizma mevcuttu. Klopidoğrel kullanan 101 kişilik grupta takipte %87,1 (88/101) komplet oklüzyon, %7,9 (8/101) rezidü boyun, %5 (5/101) rezidü anevrizma göröldü. Prasugrel kullanan grupta rezidü anevrizma görölme oranında anlamlı artış mevcuttu ($p<0,001$).

Direnç ölçümü yapılmış olan 2. ve 3. grupta çoklu ilaç kullanımı olan 19 olguda %47,4 (9) klopidoğrel direnci, %5,3 (1) ASA direnci göröldü. Çoklu ilaç kullanımı ile ilaç direnci arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,578$).

Endovasküler tedavi 120 (%87) olguda tek seansta, 17 (%12,3) iki seansta ve 1 (%0,7) olguda 3 seansta gerçekleştirildi. Seans sayısı ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,847$).

Tedavide kullanılan stent sayısı 1'den fazla olduğunda tek stent kullanımına göre takipte komplikasyon gelişimi anlamlı olarak artmaktadır ($p=0,003$). Tek stent kullanımında %13,5 (13/96), birden fazla stent kullanımında %38,1 (16/42) olguda komplikasyon izlendi. Hemorajik ve tromboembolik komplikasyonlara göre ayrı ayrı analiz edildiğinde hemorajik komplikasyon ile stent sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p=1$) tromboembolik komplikasyon ile stent sayısı arasında anlamlı ilişki olduğu göröldü ($p<0,001$).

Kullanılan stent uzunluğu ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,712$). Stent çapının azalmasıyla komplikasyon oranlarında artışın ilişkili olduğu grld ($p=0,04$).

İşlemde kullanılan stent tipine göre değerlendirme sadece akım çevirici ve sadece diğer (akım çevirici olmayan) stent kullanılan olgular arasında yapıldı. Ayrıca akım çevirici stent kullanılanlarda her bir grup için ayrı ayrı komplikasyon oranları değerlendirildi. Tüm gruplarda sadece akım çevirici stent kullanılan olgu sayısı 61, sadece diğer stent kullanılan olgu sayısı 40 idi. Sadece akım çevirici stent kullanılanlarda tromboembolik komplikasyon %11,5 (7/61), sadece diğer stent kullanılanlarda ise %30 (12/40); hemorajik komplikasyon ise sırasıyla %2 (2/61), %5 (2/40) idi. Tromboembolik komplikasyon oranı sadece akım çevirici stent kullanılanlarda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,035$), hemorajik komplikasyon oranlarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,647$). Sadece akım çevirici stent kullanılan olgularda 1. grupta %29,2 (7/24), 2. grupta %9,1 (2/22), 3. grupta %7,1 (1/14) tromboembolik komplikasyon gelişti. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,321$). Hemorajik komplikasyon oranı ise 1. grup için %8,3 (2/24) iken, 2 ve 3. grupta hemorajik komplikasyon grlmedi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,680$).

Tablo-5: Takipte hemorajik komplikasyon gelişen olgularda kullanılan ilaç, lezyon lokalizasyonu, klinik başvuru şekli ve komplikasyon zamanı.

	Yaş	Grup	Lokalizasyon	İlaç	Klinik	Komplikasyon Zamanı
1	39	1	İCA kavernöz-oftalmik	Klopidogrel	-	İşlem sırasında rüptür
2	67	1	Distal (ACA, MCA)	Klopidogrel	Şuur kaybı, exitus	İşlem sırasında rüptür
3	52	1	İCA kavernöz-oftalmik	Klopidogrel	Şuur kaybı, exitus	Erken dönem hemorajik
4	63	1	Distal (ACA, MCA)	Klopidogrel	Şuur kaybı, exitus	İşlem sırasında trombüs/geç dönem hemorajik (işlemden 13 gün sonra)
5	55	1	İCA kavernöz-oftalmik	Klopidogrel	Baş ağrısı	Geç dönem hemorajik (işlemden 12 gün sonra)

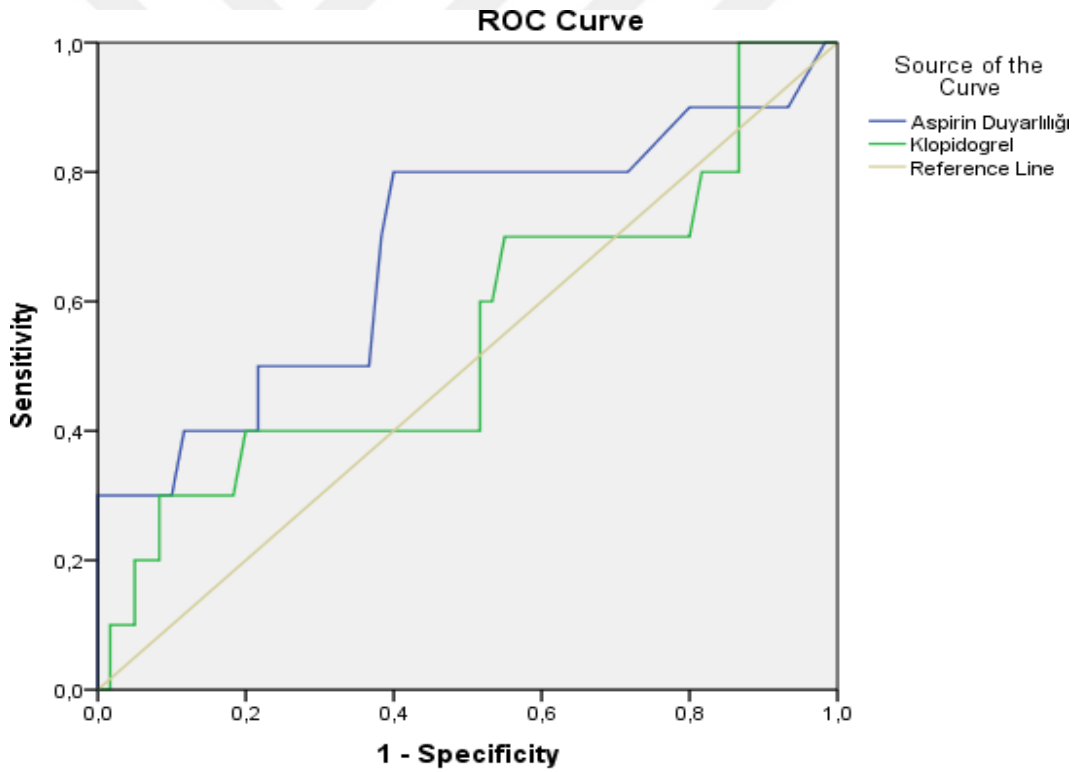
Tablo-6: Takipte tromboembolik komplikasyon gelişen olgularda kullanılan ilaç, lezyon lokalizasyonu, klinik başvuru şekli ve komplikasyon zamanı (Toplam 25 olgu, 29 işlemde tromboembolik komplikasyon gelişti)

	Yaş	Grup	Lokalizasyon	İlaç	Klinik	Komplikasyon zamanı
1	40	1	Arka sistem	Klopidogrel	-	İşlem sırasında trombüs
2	63	1	İCA suprakavernozal	Klopidogrel	Sol früst hemiparezi	Erken dönem tromboembolik
3	55	1	İCA kavernöz-oftalmik	Klopidogrel	Baş dönmesi, TIA	Geç dönem tromboembolik
4	53	1	İCA kavernöz-oftalmik	Klopidogrel	-	İşlem sırasında trombüs
5	63	1	Distal (ACA, MCA)	Klopidogrel	Şuur kaybı, exitus	İşlem sırasında trombüs/geç dönem hemorajik
6	49	1	İCA kavernöz-oftalmik	Klopidogrel	-	İşlem sırasında trombüs, geç dönem tromboembolik
7	49	1	İCA suprakavernozal	Klopidogrel	-	İşlem sırasında trombüs
8	57	1	İCA suprakavernozal	Klopidogrel	-	İşlem sırasında trombüs
9	41	1	İCA kavernöz-oftalmik	Klopidogrel	-	İşlem sırasında trombüs
10	56	1	İCA suprakavernozal	Klopidogrel	Sol hemiparezi	İşlem sırasında trombüs
11	31	1	İCA kavernöz-oftalmik	Klopidogrel	-	İşlem sırasında trombüs
12	35	1	Distal (ACA, MCA)	Klopidogrel	-	İşlem sırasında trombüs
13	56	1	Arka sistem	Klopidogrel	Sağ hemiparezi	İşlem sırasında trombüs, geç dönem tromboembolik
14	46	1	Arka sistem	Klopidogrel	Beyin ölümü	İşlem sırasında trombüs
15	61	2	Arka sistem	Prasugrel	-	İşlem sırasında trombüs
16	74	2	Distal (ACA, MCA)	Prasugrel	Sol monoparezi	Geç dönem tromboembolik
17	66	2	Distal (ACA, MCA)	Prasugrel	-	Geç dönem tromboembolik
18	61	2	Distal (ACA, MCA)	Prasugrel	Konvülsiyon	Erken ve geç dönem tromboembolik
19	35	2	Distal (ACA, MCA)	Prasugrel	-	İşlem sırasında trombüs
20	36	3	Arka sistem	Klopidogrel	-	Geç dönem tromboembolik
21	57	3	Distal (ACA, MCA)	Klopidogrel	Fasiyal paralizi	Geç dönem tromboembolik
22	54	3	Distal (ACA, MCA)	Klopidogrel	Sağ hemiparezi	Geç dönem tromboembolik

23	72	3	Distal (ACA, MCA)	Klopidogrel	Sağ hemiparezi	Erken dönem tromboembolik
24	47	3	Distal (ACA, MCA)	Klopidogrel	-	Geç dönem tromboembolik
25	54	3	Distal (ACA, MCA)	Klopidogrel	Sağ hemiparezi	Geç dönem Tromboembolik

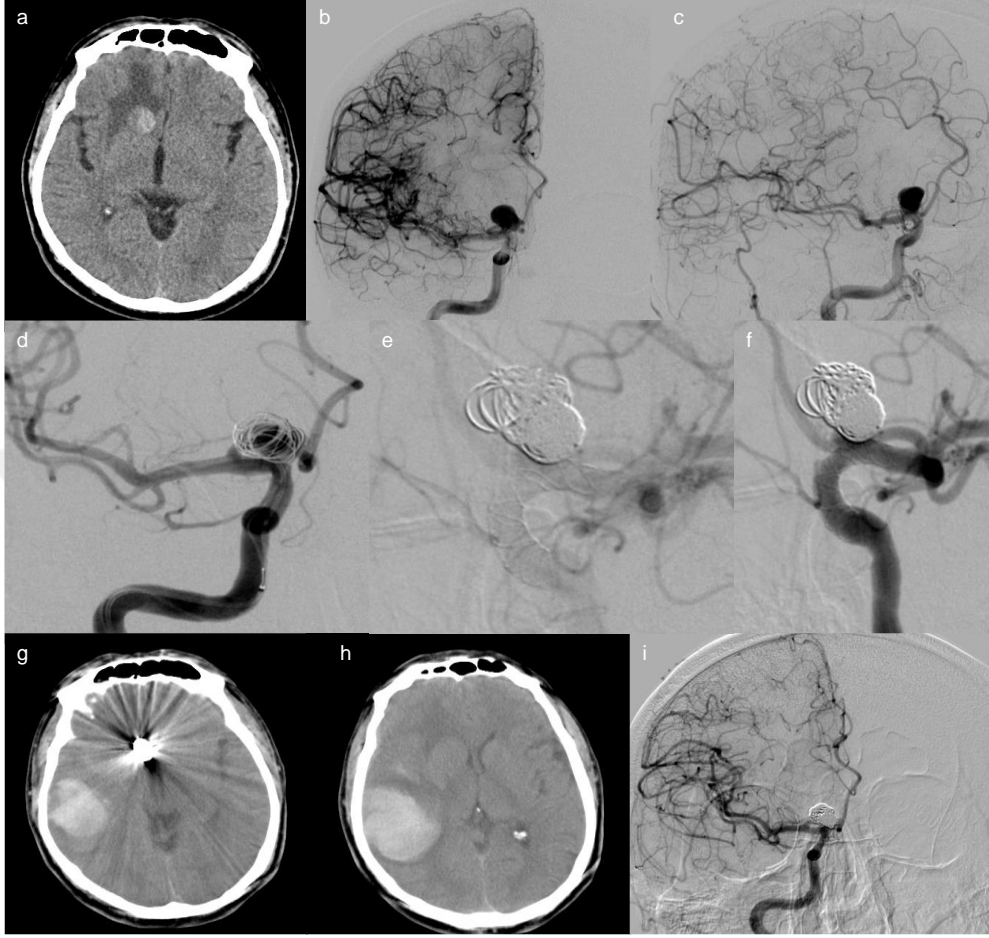
Birden fazla lezyon varlığı, birden çok stent kullanılması, inme öyküsü ve stent çapının küçük olmasının tromboembolik komplikasyonları anlamlı oranda artırmaktadır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; inme öyküsü (odds ratio=12,939; 95% CI 1.9-87; P=0,008) ve birden fazla stent kullanımının (O.R =9,871; %95 CI 3,668-26,566; P<0,001) tromboembolik komplikasyon gelişimine anlamlı katkısı olduğu görüldü.

Şekil-10: Komplikasyon tespiti için ASA duyarlılığı sensitivite %30 spesifite %96.7; klopidogrel ise sensitivite %40 spesifite %53.3.

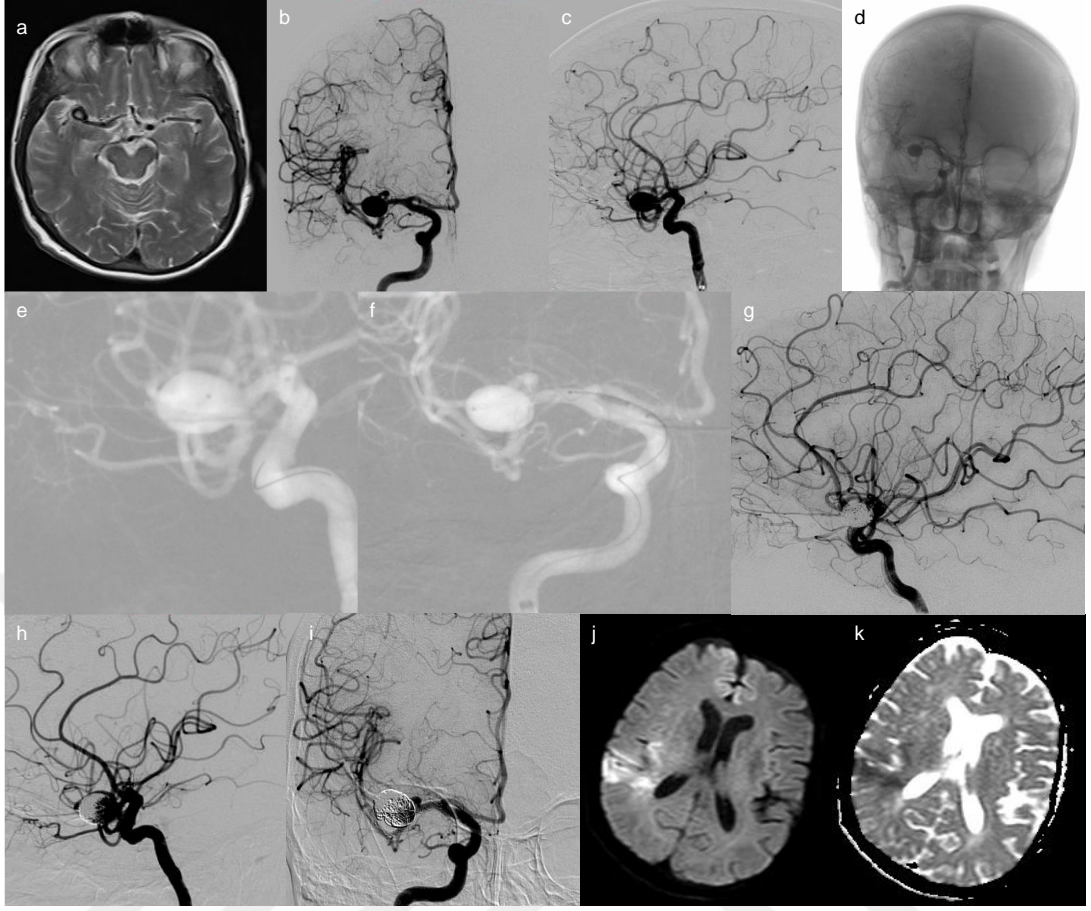


Diagonal segments are produced by ties.

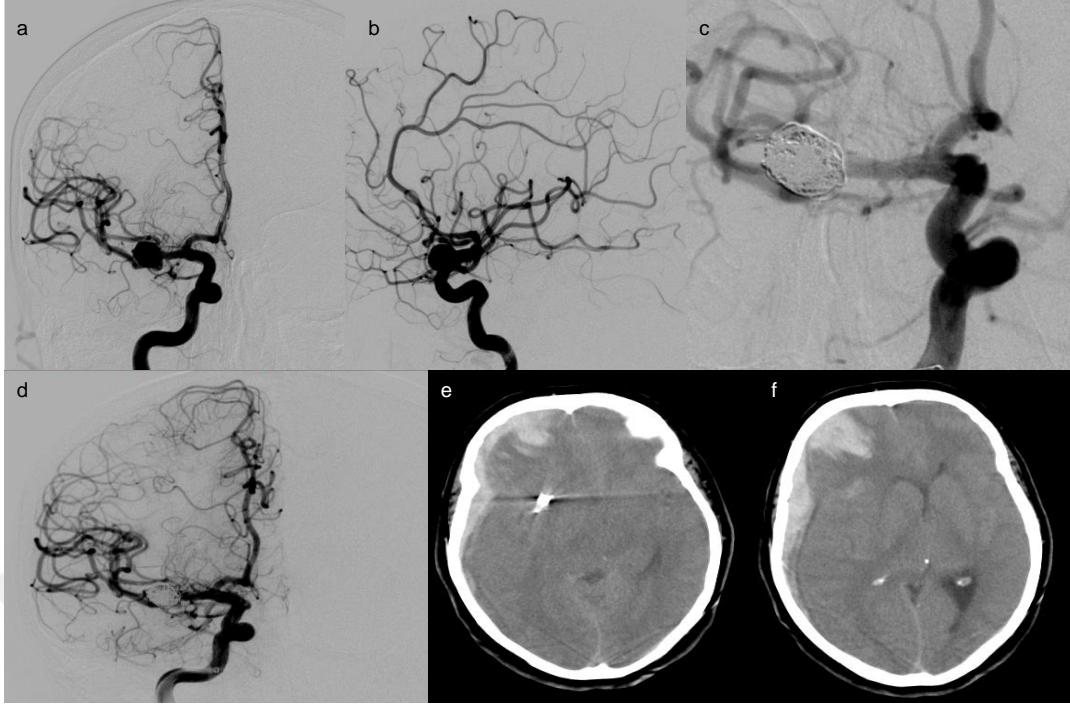
OLGU ÖRNEKLERİ



Şekil-11: 55 yaşında erkek hasta, tekrarlayan şiddetli baş ağrısı şikayeti ile başvuran olgunun departmanımızda yapılan kontrastsız kraniyal BT (a), tanısal serebral DSA incelemesinde (b, c) sağ İKA suprakavernozal segmentte sakküler anevrizma görüldü. Endovasküler coil tedavisi uygulanan ve rezidü dolum izlenen (d, e) olguda akım çevirici stent kullanılarak işlem sonunda total oklüzyon (f) sağlandı. İşlemden 15 gün sonra baş ağrısı şikayetiyle gelen olgunun kraniyal BT'sinde (g, h) anevrizmadan uzak lokalizasyonda parankimal kanama, kontrol serebral DSA'da (i) hematoma bağlı vasküler yapılarda itilme görüldü.



Şekil-12: 74 yaşında kadın hasta, baş ağrısı nedeni ile çekilen kranial MR T2A imajlarda (a) sağ OSA bifurkasyonda anevrizmatik lezyon saptandı. Serebral DSA (b, c, d) ile lezyon ayrıntılı bir şekilde değerlendirildi. İlk seansta stent destekli koil tedavisi (e, f, g) yapılan ve nüks izlenen (h) olguya 2. seansta akım çevirici stent tedavisi (i) uygulandı. Yaklaşık 1 hafta sonra dizatri ve sol üst ekstremitede güçsüzlük şikayeti ile acil servise başvuran olgunun difüzyon MR incelemesinde akut-subakut infarkt alanları görüldü.



Şekil-13: 63 yaşında kadın hasta baş ağrısı nedeni ile tetkik edilirken sağ MCA bifurkasyonda anevrizma saptanan olgu serebral DSA (a, b) ile değerlendirildi. Stent destekli koil tedavisi uygulanan olguda işlem sırasında stent içi trombüs (c) gelişmesi üzerine 14 cc agrestat yavaş infüzyonla intraarteriyel yoldan verildi, kontrol görüntülerde stent açıklığının sağlandığı görüldü. İşlemden 13 gün sonra şuur bulanıklığı ve kusma şikayeti ile başvuran olgunun kraniyal BT imajlarında sağ frontalde intraparenkimal ve subdural hematoma, subfalsin şift görüldü.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Stentle yapılan intrakraniyal anevrizmaların endovasküler tedavisinde tromboembolik komplikasyonlar önemli bir problemdir. ASA ve klopidogrelden oluşan ikili oral antitrombotik tedavi bu komplikasyonları azaltmaktadır, ancak klopidogrel direnci olan olgularda stent tromboz riski yüksektir (66). Çalışmamızda ilaç direnci ölçülmeyen, ilaç direnci saptanarak klopidogrel yerine prasugrel kullanılan ve ilaç direnci bulunmayan hasta grupları oluşturularak ilaç direnci ve kullanılan ilaçların komplikasyon gelişimi üzerine etkilerini değerlendirdik. Ayrıca ilaç direnci ve komplikasyon gelişimine etkili olabilecek hastaya ait demografik veriler, özgeçmiş; anevrizmaya ait lokalizasyon, kese/boyun oranı; tedaviye ait stent tipi, sayısı ve boyutu ile ilgili verileri de değerlendirdik.

İleri yaşın tromboembolik komplikasyonları artırdığını öne süren çalışmalar mevcuttur. Yaşa bağlı ilaç emiliminde azalma, çoklu ilaç kullanımının ve ilaç etkileşiminin artması ile antitrombotik ilaç etkinliğinin azaldığı düşünülmektedir. Prabhakaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 55 yaş üstü olgularda trombosit inhibisyon yüzdelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (2). Beklenenin aksine B. Kim ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 60 yaş ve üzeri olgularda daha genç hasta grubuna göre tromboembolik komplikasyonlarda anlamlı fark görülmemiştir (67). Bizim olgularımızda yaş aralığı 28-76, ortalama yaş 51,91 idi ve tüm gruplarda yaş ortalaması benzer değerlerdeydi (1. grup 51,78, 2. grup 52,06 ve 3. grup 52). 60 yaş altı ile 60 ve üstü yaş grubu karşılaştırıldığında tromboembolik ya da hemorajik komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,816$, $p=0,183$). Farklı yaşlarda az sayıda olgu olması nedeni ile istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilemediği düşünüldü.

İnsülinin P2Y₁₂ yolağını inhibe ederek trombosit agregasyonunu azalttığı, diyabetik olgularda trombosit aktivitesi ve iskemik olayların arttığı söylenmiştir (68). Prabhakaran ve ark. (2) diyabetli olgularda klopidogrel tedavisinde zayıf trombosit inhibisyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Dal-Sung Ryu ve ark. (69) 53 olgu ile retrospektif olarak yaptığı çalışmada diyabetli

olgularda klopidogrel direnci anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda diyabet öyküsü ile klopidogrel direnci arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ($p=0,003$), ancak tromboembolik komplikasyon ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Prabhakaran ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada hiperlipidemi ile klopidogrel direnci ilişkisi de değerlendirilmiştir. Hiperlipidemili olgularda trombosit inhibisyon yüzdesinde anlamlı fark saptanmamıştır. Yaş, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, statin kullanımı gibi birçok parametreyi içeren çok değişkenli lineer regresyon modelinde sadece ileri yaş ve diyabet öyküsünün trombosit inhibisyon yüzdesini etkileyen bağımsız birer değişken olduğu tespit edilmiştir. Koroner arter hastalığı ile takipli 336 olguda yapılan metabolik sendrom komponentleri ile klopidogrel direnci ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada düşük HDL (high density lipoprotein) ve hipertrigliseridemili olgularda klopidogrel direncinde anlamlı bir artış saptanmamıştır (70). Bizim çalışmamızda lipid değerlerine bakılan 31 olgunun 28'inde hiperlipidemi mevcuttu. Hiperlipidemili olguların 11'i 1. grupta, 10'u 2. grupta ve 7'si 3. grupta idi. Literatüre benzer şekilde hiperlipidemi varlığı ile klopidogrel direnç varlığı ve komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak olguların az bir kısmının lipid verilerinin olması ve her bir grupta az sayıda hiperlipidemi olması nedeni ile istatistiksel değerlendirmenin güvenilirliği düşüktür.

Literatürde birçok çalışmada geçirilmiş inme öyküsü olan olgularda komplikasyon gelişmesi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (2, 67, 71). Jacques Sedat ve ark. (66) tarafından yapılan 200 olgudan oluşan bizim çalışmamıza benzer şekilde klopidogrel ve prasugrel komplikasyon oranlarının karşılaştırıldığı çalışmada geçirilmiş iskemik inme ile klopidogrel direnci arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun aksine Xingyang Yi ve ark. (72) tarafından yapılan klopidogrel dirençli 200, klopidogrel duyarlı 314 olgudan oluşan başka bir çalışmada klopidogrel direnci olan olgularda tekrarlayan iskemik inme ve miyokard infakti oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim olgularımızda da inme öyküsü olanlarda tromboembolik komplikasyon gelişimi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,005$), hemorajik komplikasyon ve

klopidogrel direnci ile anlamlı ilişki saptanmadı. Vasküler yapılarda aterosklerotik değişiklikler, tromboza yatkınlık gibi damar lümeninde oklüzyona neden olan benzer etiyolojik faktörler nedeni ile sonuçlarımızın uyumlu olduğunu ve yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşündük.

Jacques Sedat ve ark. (66) tarafından yapılan klopidogrel ve ASA kullanan 100 olgu ile prasugrel ve ASA kullanan 100 olgunun komplikasyon oranlarının karşılaştırıldığı çalışmada klopidogrel kullanan olgularda ilk 30 günde modifiye Rankin skalasına göre klinik bulgularda kötüleşme oranları anlamlı artarken 6 ay süre ile yapılan takipte tromboembolik ve hemorajik komplikasyonlarda her iki grup arasında fark saptanmadığı görülmüştür. Başka bir çalışmada stent eşliğinde coil ile endovasküler tedavi edilen intrakraniyal anevrizma olgularında antitrombotik ilaç direnci olanlarda akut ve geç dönemde tromboembolik komplikasyonlarda artış olmadığı söylenmiştir (71). Nordeen ve arkadaşları (73) tarafından yapılan nöroendovasküler tedavi sonrası klopidogrel dirençli (%21) ve klopidogrel duyarlı toplam 160 olguda komplikasyon oranlarını değerlendiren çalışmada işlem sonrası ilk 30 gün ve 90 gün süre ile yapılan takiplerde tromboembolik ve hemorajik komplikasyonlarda anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda ilaç direnci bakılmaksızın klopidogrel kullanan 1. grupta 68 anevrizma vakası, direnç ölçümü yapılan 2. ve 3. grupta toplam 70 anevrizma vakası mevcuttu. Grup 1'de %22,1 (15), grup 2 ve 3'te %20 (14) oranında tromboembolik komplikasyon görüldü. Direnç ölçümü yapılan ve yapılmayan olgular arasında literatüre benzer şekilde tromboembolik komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,836$). 115 olgudan 32'sinde prasugrel ve ASA kullanılırken 83 olguda klopidogrel ve ASA kullanıldı. İşlemden en az 6 ay sonra (geç dönem takipte) prasugrel kullanan olguların %15,6 (5/32)'sinde, klopidogrel kullanan olguların %24,1 (20/83)'sinde tromboembolik komplikasyon gelişti. Prasugrel kullanan olgularda hemorajik komplikasyon görülmezken, klopidogrel kullanan olguların %5,9 (6/101)'unda hemorajik komplikasyon gelişti. Literatüre benzer şekilde her iki grup arasında 6 aylık takipte tromboembolik ($p=0,450$) ve hemorajik ($p=0,5754$) komplikasyon gelişiminde istatistiksel anlamlı fark

saptanmadı. Her bir grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde 1. grupta 3 olguda işlem sırasında rüptür, 13 olguda stent içi trombüs gelişti. 2. grupta rüptür görülmezken 4 olguda stent içi trombüs gelişti. İlaç direnci saptanmayan 3. grupta işlem sırasında komplikasyon görülmedi. Literatüre ek olarak çalışmamızda direnç ölçümü yapılmayan 1. grupta işlem sırasında tromboembolik komplikasyon gelişme oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,023$). Bu nedenle nöroendovasküler tedavilerden önce klopidoğrel direnç testi yapılarak tedavi protokolüne karar verilmesinin işlem sırasında gelişen komplikasyonları azaltmak için gerekli olduğunu düşündük.

Akut koroner sendromlu olgularda yapılan bazı çalışmalarda prasugrel kullanılan grupta klopidoğrel kullananlara kıyasla koroner arter bypass grefti ile ilişkisiz major kanama riskinin %30 arttığı gösterilmiştir (47, 74). Benzer şekilde Armero ve ark. (75) akut koroner sendromlu 396 olguda yaptığı prospektif çalışmada prasugrel ve aspirin ile tedavi edilen hastalarda %13,6 oranında hemorajik komplikasyon gelişmiştir. Nöroendovasküler tedavi yapılan grupta prasugrel'in güvenilirliği konusunda kardiyak hasta grubuna göre daha sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Hassan Akbari S. ve ark. (76) tarafından nöroendovasküler tedavi edilen 76 olguda yapılan çalışmada prasugrel kullanan grupta (%19,4) klopidoğrel kullanan gruba (%3,6) göre anlamlı olarak daha yüksek oranda hemorajik komplikasyon geliştiği görülmüştür. Bunun aksine Choi HH. ve ark. (77) tarafından daha geniş bir hasta grubunda (207 prasugrel, 90 klopidoğrel olmak üzere toplam 297 olgu) yapılan çalışmada rüptüre olmamış intrakranial anevrizmaların endovasküler tedavisinde düşük doz prasugrel kullanımının klopidoğrelle kıyasla kanama riskini artırmadan tromboembolik komplikasyonları azaltan güvenli bir ilaç olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda direnç ölçümü yapılarak prasugrel (2. grup) ya da klopidoğrel kullanan (3. grup) olgularda hemorajik komplikasyon saptanmamıştır, direnç ölçümü yapılmadan klopidoğrel kullanan (1. grup) olgularda hemoraji oranları anlamlı olarak yüksek bulundu. Tüm gruplarda prasugrel kullanan olgularda hemorajik komplikasyon görülmezken klopidoğrel kullanan olguların %5,9 (6/101)'unda hemorajik komplikasyon gelişti. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark

saptanmadı ($p=0,40$). Direnç ölçümü yapılmayan grupta artmış hemorajik komplikasyonun eşlik eden diğer faktörlere bağlı olabileceği düşünüldü. Bizim sonuçlarımıza göre prasugrel kullanımı kanama riskini artırmamaktadır, ancak daha fazla çalışma ile güvenilirliği desteklenmelidir.

Klopidogrel metabolizmasında CYP izoenzim aktivitesini etkileyen gen polimorfizmleri prasugrelle kıyasla daha sıktır. Bu yüzden prasugrel kullanımında daha az ilaç etkileşimi olduğu, daha etkili trombosit inhibisyonu sağladığı ve bireyler arasında daha az heterojeniteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında klopidogrelin etkinliğinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (78). Retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden elde edilen verilerin yetersiz olması nedeni ile çalışmamızda olguların kullandığı ilaç türlerini ayrıntılı değerlendirilemedik, olgularımızdan ikili antitrombotik tedavi dışında ilaç kullanımı olanların çoklu ilaç kullanımı kabul ederek yaptığımız değerlendirmede direnç ölçümü yapılmış olan 2. ve 3. grupta çoklu ilaç kullanımı olan 19 olguda %47,4 (9) klopidogrel direnci, %5,3 (1) ASA direnci görüldü. Çoklu ilaç kullanımı ile ilaç direnci arasında ki-kare testinde anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,578$).

Stentle yapılan tedavilerde ek olarak koil ve balon kullanımının endotel hasarı ve trombotik süreci uyarması ya da rüptüre zemin hazırlaması şeklinde komplikasyon oranlarına etkisini değerlendirdik. Bu konuda literatürde fazla çalışmaya rastlamadık. Se Hwan Park ve ark. (79) tarafından koille intrakraniyal anevrizma tedavisi yapılan olgularda antitrombotik premedikasyon yöntemlerinin (yükleme ya da devam dozu şeklinde) etkilerinin araştırıldığı çalışmada balon dilatasyonunun komplikasyon oranlarını etkilemediği söylenmiştir. Bizim çalışmamızda da koil ve balon kullanımı ile tromboembolik ya da hemorajik komplikasyon gelişiminde anlamlı artış saptanmadı ($p=0,143$).

Stent uzunluğu 28 mm'den fazla olan ve tedavide 1'den fazla stent kullanılan olgularda akut tromboembolik olayların daha fazla saptandığını, stent çapı azaldıkça akut stent içi trombüs riskinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (28, 71). Literatüre benzer şekilde olgularımızda

tedavide kullanılan stent sayısı 1'den fazla olduğunda tek stent kullanımına göre komplikasyon gelişiminin anlamlı olarak arttığı ($p=0,003$) ve stent çapının azalmasıyla komplikasyon oranlarında anlamlı artış olduğu görüldü ($p=0,04$). Hemorajik ve tromboembolik komplikasyonlara göre ayrı ayrı analiz edildiğinde hemorajik komplikasyon ile stent sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p=1$) tromboembolik komplikasyon ile stent sayısı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0,001$). Literatürden farklı olarak kullanılan stent uzunluğu ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,712$).

Kühn AL ve ark. (80) çalışmasında PKoM anevrizma tedavisinde akım çevirici stent tekniği ile cerrahi tedavi ve coil yöntemi kıyaslanmıştır, komplikasyon ve tedavi sonrası anevrizma oklüzyon oranları değerlendirilmiştir, akım çevirici stent tekniğinin etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu söylenmiştir. Literatürde intrakraniyal anevrizma tedavisinde akım çevirici stentler ile diğer stentlerin komplikasyon oranlarını değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda sadece akım çevirici stent kullanılanlarda tromboembolik komplikasyon %11,5 (7/61), sadece diğer stent kullanılanlarda ise %30 (12/40); hemorajik komplikasyon ise sırasıyla %2 (2/61), %5 (2/40) idi. Hemorajik komplikasyon oranlarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,647$). Tromboembolik komplikasyon oranı sadece akım çevirici stent kullanılanlarda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,035$). Sadece akım çevirici stent kullanılan olgulardan 1. grupta tromboembolik komplikasyon %16 (4/25), 2. grupta %9,1 (2/22), 3. grupta %7,1 (1/14) idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmaması ve tüm olgulardan sadece akım çevirici stent kullanılanlarda tromboembolik komplikasyonların daha az gelişmesi nedeni ile intrakraniyal anevrizma tedavisinde akım çevirici stent kullanımının daha güvenilir olduğunu düşündük.

Yapılan bazı çalışmalarda posterior sirkülasyonda bulunan anevrizmalarda rüptür riski yüksek, anterior sirkülasyonda orta ve karotis arter kavernozaal segmentte ise düşük bulunmuştur (11). Bunun yanında lokalizasyon ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı fark saptanmayan

çalışmalar da mevcuttur (71, 81). Bizim olgularımızda anevrizma lokalizasyonları %34,1 (47/138) anevrizma kavernöz-oftalmik segmentte, %30,4 (42/138) suprakavernozal segmentte, %25,4 (35/138) distal (ACA, OSA) segmentte ve %10,1 (14/138) posterior sistemde idi. Takipte kavernöz-oftalmik segmentte %17 (8/47), suprakavernozal segmentte %9,5 (4/42), distal segmentte %31,4 (11/35) ve posterior sistemde %42,9 (6/14) olguda komplikasyon görüldü. Lezyon lokalizasyonu ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı fark saptandı (p=0,018). Kavernöz-oftalmik segment ile suprakavernozal segment arasında anlamlı fark yok (p=0,363) iken farkın özellikle posterior sistemde komplikasyon oranlarının fazla olmasından kaynaklandığı görüldü. Bu farklılığın endovasküler yolla anevrizmaya ulaşmanın zorluğu, damar çapı gibi faktörlere bağlı olabileceği düşünüldü.

Hyun Ho Choi ve ark. (81) tarafından yapılan prasugrel (207 olgu) ve klopidoğrel (90 olgu) kullanan gruplarda komplikasyon oranlarının karşılaştırıldığı çalışmasında anevrizma kese/ boyun oranına göre geniş ve dar boyunlu anevrizmalarda yapılan incelemede tromboembolik komplikasyonlarda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. B. Kim ve ark. (67) ile Jihye Song ve ark. (71) tarafından yapılan çalışmalarda ise anevrizma boyun boyutuna göre (<4 mm dar, ≥4 mm geniş boyun) gruplandırılarak difüzyon MR ile saptanan tromboembolik komplikasyon oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda sakküler anevrizmalarda anevrizma boynu 4 mm ve üzeri olanlar geniş boyunlu (88/130), 4mm'nin altında olanlar dar boyunlu (42/130) olarak gruplandırıldı. Geniş boyunlu anevrizmalarda tromboembolik komplikasyon oranı %23,9, hemorajik komplikasyon oranı %5,7 olarak saptandı. Dar boyunlu anevrizmalarda ise tromboembolik komplikasyon oranı %16,7, hemorajik komplikasyon oranı %2,4 idi. Literatüre benzer şekilde her iki grup arasında hemorajik ve tromboembolik komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,416, p=0,826).

Literatüre ek olarak bizim çalışmamızda tek anevrizması bulunan olgular ile multiple anevrizma ya da stenotik lezyon gibi ek lezyon varlığında

komplifikasyon oranları karşılaştırıldı. Tromboembolik komplifikasyon ile anlamlı ilişki mevcut ($p=0,012$) iken hemorajik komplifikasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,490$). Tedavi öncesi anevrizmaların %79,7'si (110/138) rüptüre olmamış, %13,7'si (19/138) rüptüre ve %6,6'sı (9/138) nüks anevrizmaydı. Tanı anında rüptüre olan ve olmayan anevrizma olgularında komplifikasyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,122$).

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Retrospektif yapılan çalışmada hastane kayıt sisteminde hastaların ilaç kullanımı ve önemli bir aterosklerotik risk faktörü olan sigara öyküsü, işlem sonrası erken dönem ve geç dönem takiplerde klinik bulgular gibi verilere ulaşamamıştır. İşlem sonrası klinik sessiz seyirli tromboembolik komplifikasyonların saptanması için sistematik difüzyon MR taraması yapılmamıştır. Kısa takip süresi ve olgu sayısının az olması diğer önemli limitasyonlardır.

Sonuç olarak; direnç ölçümü yapılan ve yapılmayan gruplarda takip süresi boyunca komplifikasyon oranlarında fark yok iken direnç ölçümü yapılmayan grupta işlem sırasında tromboembolik komplifikasyon anlamlı yüksek bulundu ve işlem öncesi direnç ölçümünün gerekli olduğu düşünüldü. Literatüre ek olarak prasugrel kullanan grupta takipte rezidü oranlarında anlamlı artış görüldü. Bu verinin daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Asaithambi G, Adil MM, Chaudhry SA, Qureshi AI. Incidences of unruptured intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: results of a statewide study. *Journal of Vascular and Interventional Neurology* 2014;7(3):14-7.
2. Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH. Prevalence and Risk Factors for Aspirin and Clopidogrel Resistance in Cerebrovascular Stenting. *AJNR Neuroradiol* 2008; 29:281-5.
3. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107: 2908-13.
4. Osborn AG, Jacobs JM (eds) *Diagnostic Cerebral Angiography*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
5. Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL (eds). *Brain Imaging, Pathology and Anatomy*. 2nd ed. Elsevier. Philadelphia:2017;85-346.
6. DeLong WB. Anatomy of the Middle Cerebral Artery: The Temporal Branches. *Stroke*: 1973;4: 412-8.
7. Ciceri EF, Klucznik RP, Grossman RG, Rose JE, Mawad ME. Aneurysms of the Posterior Cerebral Artery: Classification and Endovascular Treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:27-34.
8. Hallacq P, Piotin M, and Moret J. Endovascular Occlusion of the Posterior Cerebral Artery for the Treatment of P2 Segment Aneurysms: Retrospective Review of a 10-Year Series. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1128–36.
9. Stehbens W.E. Aneurysms And Anatomical Variation of Cerebral Arteries. *Arch Pathol* 1963; 75:45-64.
10. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29:251-6.
11. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007; 357:1821-8.
12. Morita A, Kirino T, Aoki N et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012; 366:2474-82.
13. Wiebers DO, Piepgras DG, Meyer FB, et al. Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1572-83.
14. Neil-Dwyer G, Bartlett JR, Nicholls AC, et al. Collagen deficiency and ruptured cerebral aneurysms. A clinical and biochemical study. *J Neurosurg* 1983; 59:16-20.
15. Conway JE, Hutchins GM, Tamargo RJ. Marfan syndrome is not associated with intracranial aneurysms. *Stroke* 1999; 30:1632-6.

16. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, et al. Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 1997; 349:380-4.
17. F. Caranci, F. Briganti, L. Cirillo. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *European Journal of Radiology*. 2013; 82 (10):1598-1605.
19. A Keedy. An overview of intracranial aneurysms. *McGill Journal of Medicine* 2006;9(2):141-6.
20. Villablanca JP, Hooshi P, Martin N, et al. Three-dimensional helical computerized tomography angiography in the diagnosis, characterization, and management of middle cerebral artery aneurysms: comparison with conventional angiography and intraoperative findings. *J Neurosurg* 2002; 97: 1322-32.
21. Jeong HW, Seo JH, Kim ST, Jung CK, Suh SI. Clinical Practice Guideline for the Management of Intracranial Aneurysms. *Neurointervention* 2014; 9:63-71.
22. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2014; 13:59-66.
23. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366:809-17.
24. Zhu Y, Pan J, Shen J, et al. Clinical and radiological outcomes after treatment of unruptured paraophthalmic internal carotid artery aneurysms: a comparative and pooled analysis of single-center experiences. *World Neurosurg* 2015; 84(6):1726–38.
25. Currie S, Mankad K, Goddard A. Endovascular treatment of intracranial aneurysms: review of current practice. *Postgrad Med J* 2011; 87:41-50.
26. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaing L, Rey A. Reconstruction technic in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases. *J Neuroradiol* 1997; 24:30–44.
27. Lee YJ, Kim DJ, Suh SH, Lee SK, Ki J, Kim DI. Stent-assisted coil embolization of intracranial wide-necked aneurysms *Neuroradiology*. 2005; 47: 680-9.
28. Rhee K, Han MH, Cha SH. Changes of flow characteristics by stenting in aneurysm models: influence of aneurysm geometry and stent porosity. *Ann Biomed Eng*. 2002; 30:894–904.
29. Aydın K, Arat A, Sencer S, et al. Stent-Assisted Coiling of Wide-Neck Intracranial Aneurysms Using Low-Profile LEO Baby Stents: Initial and Midterm Results. *American Journal of Neuroradiology* 2015;36 (10):1934-1941.
30. Bhogal P, Hellstern V, Bätzner H, Ganslandt O, Henkes H and Aguilar Pérez M. The Use of Flow Diverting Stents to Treat Para-Ophthalmic Aneurysms. *Front. Neurol*. 2017; 8:381-403.

31. Fiehler J, Byrne JV. Factors affecting outcome after endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Curr Opin Neurol* 2009; 22:103-8.
32. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke* 2001; 32:1998-2004.
33. Kayaalp SO (ed). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* 11. baskı Ankara; 1998
34. Harvey RD, Mycek MJ, Champe PC (eds). *Lippincott's Illustrated Reviews Farmakoloji*. 3. Baskı Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
35. Weiss HJ. Flow-related platelet deposition on subendothelium. *Thromb Haemost.* 1995 Jul; 74(1):117-22.
36. Kalra K, Franzese CJ, Gesheff MG, Lev EI, Pandya S, Bliden KP. Pharmacology of Antiplatelet Agents *Curr Atheroscler Rep.* 2013; 15:371-3.
37. Tantry US, Mahla E, Gurbel PA. Aspirin resistance. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52:141-52.
38. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011; 305:1097- 105.
39. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR- CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation.* 2005; 112:2946-50.
40. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation.* 2000; 101:2823-8.
41. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, et al. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:85-92.
42. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA.* 2009; 302:849-57.
43. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a metaanalysis. *JAMA.* 2010; 304:1821-30.
44. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:256-60.
45. Sibbing D, von Beckerath O, Schömig A, et al. Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007; 100:203-5.

46. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effect of intrinsic and extrinsic factors on the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49:777–98.
47. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357:2001–15.
48. Wriishko RE, Ernest II CS, Small DS, et al. Population pharmacokinetic analyses to evaluate the influence of intrinsic and extrinsic factors on exposure of prasugrel active metabolite in TRITON- TIMI 38. *J Clin Pharmacol*. 2009; 49:984–98.
49. Van Giezen JJ, Berntsson P, Zachrisson H, et al. Comparison of ticagrelor and thienopyridine P2Y₁₂ binding characteristics and antithrombotic and bleeding effects in rat and dog models of thrombosis/hemostasis. *Thromb Res*. 2009; 124:565–71.
50. Zhou D, Andersson TB, Grimm SW. In vitro evaluation of potential drug–drug interactions with ticagrelor: cytochrome P450 reaction phenotyping, inhibition, induction, and differential kinetics. *Drug Metab Dispos*. 2011; 39:703–10.
51. Important Safety Information for BRILINTA® (ticagrelor) tablets, for healthcare professionals. (Online). Available: <http://www.brilintatouchpoints.com> (Accessed: December 2018).
52. Angiolillo DJ, Schneider DJ, Bhatt DL, et al. Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: the platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34:44–55.
53. Morel O, Hugel B, Jesel L, et al. Circulating procoagulant microparticles and soluble GPV in myocardial infarction treated by primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. A possible role for GPIIb-III antagonists. *J Thromb Haemost*. 2004; 2:1118–26.
54. Kondo K, Umemura K. Clinical pharmacokinetics of tirofiban, a nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist: comparison with the monoclonal antibody abciximab. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41:187–95.
55. Curran MP, Keating GM. Eptifibatide: a review of its use in patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs*. 2005; 65:2009–35.
56. Kasoglou T, Reyderman L, Robert R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a novel protease-activated receptor (PAR-1) antagonist SCH 530348. *Circulation*. 2012;68(3):249-58.
57. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013; 1:83–97.
58. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Jhonston M, et al. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119:104-9.
59. Chulman S, Beth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133:257-98.

60. Suárez Cuenca J, Gayoso Diz P, Gude Sampedro F, Gómez Zincke JM, Rey Acuña H, Fontanillo Fontanillo MM. Method to calculate the protamine dose necessary for reversal of heparin as a function of activated clotting time in patients undergoing cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol.* 2013;45(4):235-41.
61. Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low molecular- weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140:175-83.
62. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Low- molecular- weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010; 19:3-12.
63. Hirsh J, Warkentin ET, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low molecular weight heparins. *Chest* 2001; 119:64-94.
64. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 1998; 114:445–69.
65. Flechtenmacher N, Kämmerer F, Dittmer R, et al. Clopidogrel Resistance in Neurovascular Stenting: Correlations between Light Transmission Aggregometry, VerifyNow, and the Multiplate. *AJNR Am J Neuroradiol.* Oct 2015; 36:1953–58.
66. Sedat J, Chau Y, Gaudart J, et al. Prasugrel versus clopidogrel in stent-assisted coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *Interv Neuroradiol* 2017; 23(1): 52–59.
67. Kim B, Kim K, Jeon P. Thromboembolic Complications in Patients with Clopidogrel Resistance after Coil Embolization for Unruptured Intracranial Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35:1786 –92.
68. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:417–22.
69. Ryu DS, Hong CK, Sim YS, Kim CH, Jung JY, Joo JY. Anti-platelet drug resistance in the prediction of thromboembolic complications after neurointervention. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;48(4):319-24.
70. Wu ZK, Wang JJ. Clopidogrel resistance response in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome: the role of hyperglycemia and obesity. *Journal of Geriatric Cardiology* 2015; 12:378-82.
71. Song J, Shin YS. Antiplatelet drug resistance did not increase the thromboembolic events after stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysm: a single center experience of 99 cases. *Neurological sciences* 2017; 38:879-85.
72. Yi X, Lin j, Zhou Q. Clopidogrel Resistance Increases Rate of Recurrent Stroke and Other Vascular Events in Chinese Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25(5):1222-8.
73. Nordeen JD, Patel AV, Darracott RM, et al. Clopidogrel Resistance by P2Y12 Platelet Function Testing in Patients Undergoing Neuroendovascular Procedures: Incidence of Ischemic and Hemorrhagic Complications. *J Vasc Interv Neurol* 2013; 6(1):26-34.
74. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet

therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371:1353-63.

75. Armero S, Bonello L, Berbis J, et al. Rate of nuisance bleedings and impact on compliance to prasugrel in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2011; 108:1710–3.
76. Akbari SH, Reynolds MR, Kadkhodayan Y, Cross DT 3rd, Moran CJ. Hemorrhagic complications after prasugrel (Effient) therapy for vascular neurointerventional procedures. *J Neurointerv Surg* 2013; 5(4):337- 43.
77. Choi HH, Lee JJ, Cho YD, et al. Embolization of Intracranial Aneurysms: Low-Dose Prasugrel vs Clopidogrel. *Neurosurgery* 2018;83(5):981-8.
78. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374:989-97.
79. Park SH, Kim YB, Huh SK. Effect of premedication method and drug resistance of antiplatelet agent on periprocedural thromboembolic events during coil embolization of an unruptured intracranial aneurysm. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2012;14(3):148-56.
80. Kühn AL, Dabus G, Kan P. Flow-diverter stents for endovascular management of non-fetal posterior communicating artery aneurysms-analysis on aneurysm occlusion, vessel patency, and patient outcome. *Interv Neuroradiol* 2018;24(4):363-74.
81. Choi HH, Lee JJ, Cho YD, et al. Antiplatelet Premedication for Stent-Assisted Coil Embolization of Intracranial Aneurysms: Low-Dose Prasugrel vs Clopidogrel. *Neurosurgery* 2017; 83 (5): 981-8.

EKLER

Ek-1: Kısaltmalar

ACA: Anterior serebral arter

ACT: Activated clotting time

ADP: Adenozin difosfat

AKomA: Anterior komunikan arter

APTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ASA: Asetilsalisilik asit

BMI: Body mass index

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi

COX-1: Cyclooxygenase -1

CYP 450: Cytochrome P 450

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DSA: Dijital subtraksiyon anjiyografi

F: French

F II: Factor II

FDA: Food and drug administration

Gp IIb/IIIa: Glikoprotein IIb/IIIa

HDL: High density lipoprotein

IADSA: İntraarteriyel dijital subtraksiyon anjiyografi

İKA: İnternal karotid arter

INR: İnternational normalized ratio

ISAR-CHOICE: Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect

ISAT: International Subarachnoid Aneurysm Trial

IU: International Unit

LoF: Loss of function

LTA: Light transmission aggregometry

MCA: Middle cerebral artery/ Orta serebral arter

MR: Manyetik rezonans
MRA: Manyetik rezonans anjiografi
NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OSA: Orta serebral arter
PAR-1: Platelet protease activated receptor -1
PkomA: Posterior komunikan arter
PSA: Posterior cerebral arter
PZ: Pıhtılaşma zamanı
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TİA: Transient ischemic attack
TXA2: Tromboksan A2
VWF: Von Willebrand Factor

TEŞEKKÜR

Anabilim Dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Bahattin Hakyemez'e, radyoloji uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ercan Tuncel, Prof. Dr. Müfit Parlak, Prof. Dr. Gürsel Savcı, Prof. Dr. Zeynep Yazıcı, Prof. Dr. Cüneyt Erdoğan, Prof. Dr. Naile Bolca Topal, Doç. Dr. Gökhan Gökalp, Doç. Dr. Ömer Fatih Nas, Yrd. Doç. Dr. Fatih İncikli'ye, tez çalışmama katkıları bulunan arkadaşlarım Dr. Sümeyra Şimşek, Dr. Emre Mırçık, Dr. Sercan Sınır, Dr. Erdiñç Tanlak ve Dr. Mithat Temizer'e, eğitim sürecim boyunca hep yanımda olan aileme teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

05.09.1989 tarihinde Gümüşhane’de doğdum. İlkokulu Trabzon’da Yunus Emre İlköğretim Okulu’nda, liseyi Özel Alparslan Fen Lisesi’nde tamamladım. 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başlayıp 2013 yılında mezun oldum. 2014 yılında Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi’nde başladığım Radyoloji uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.

