

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOVASKÜLER YOL İLE TEDAVİ EDİLMİŞ
ANEVRİZMALARDA PROSEDÜREL TROMBOEMBOLİK
SONUÇLARIN ÖNGÖRÜLEBİLİRLİĞİ

Dr. Yunus Emre ŞENTÜRK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2017

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOVASKÜLER YOL İLE TEDAVİ EDİLMİŞ
ANEVRİZMALARDA PROSEDÜREL TROMBOEMBOLİK
SONUÇLARIN ÖNGÖRÜLEBİLİRLİĞİ

Dr. Yunus Emre ŞENTÜRK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Anıl Arat

ANKARA
2017

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversite Radyoloji Anabilim Dalı'nda asistanlık sürem boyunca eğitimimde deneyimleri ile büyük katkısı olan tüm hocalarıma Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Deniz Akata'nın şahsına teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin oluşumu sırasında destek ve özverisini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Anıl Arat'a teşekkür ederim. Tezim sırasında bana içtenlikle yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ahmet Peker'e teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, radyoloji teknisyenlerine ve hemşirelerine emekleri için teşekkür ederim.

Sayın Dr. Cemal Koçak'ın çalışmaya sağladığı istatistik desteği için teşekkür ederim.

Eşim, Sayın Esra Fırat'a bu yoğun zamanlarımda sağladığı destek için teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada örgülü stent ya da akım çevirici stent eşliğinde endovasküler yöntem ile anevrizma tedavisi sırasında oluşan insidental trombotik olayları, mükerrer endovasküler anevrizma tedavilerindeki trombotik olaylar ile özgeçmiş özellikleri, anevrizma yerleşimi ve antiagregasyon profilini standardize ederek karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2013 tarihinden itibaren akım çevirici cihaz veya örgülü stent eşliğinde koil embolizasyon yapılarak tedavi edilmiş 320 hastaya 386 adet endovasküler anevrizma tedavisi yapıldı. 56 hastaya ise toplam 63 adet mükerrer endovasküler anevrizma tedavisi yapıldı. EVT sırasında stent açıldıktan sonra meydana gelen trombotik olaylar stent içi oklüzyon, stent içi parsiyel tıkanıklık ya da trombüs agregatları, yan dalın geçici iskemisi veya distal kortikal emboli olacak şekilde gruplara ayrıldı. Prosedür sırasında insidental trombotik olay gelişen hasta grubu ile komplikasyonsuz hasta grubu özgeçmiş özelliklerine (major kardiyovasküler olay, hiperlipidemi, hipertension, malignite, koagulopati, sigara kullanımı) ve işlem öncesi antiagregasyon profiline göre karşılaştırıldı. Hasta grupları, internal karotid arter bifurkasyon (ICA bif.) ve süperyor serebellar arter orijinine göre “proksimal” ve “distal” anevrizmalar olarak ikiye ayrıldı. Proksimal ve distal yerleşimli anevrizmaların özgeçmiş özellikleri, prosedür öncesi antiagregasyon profili ve EVT sırasında insidental tromboembolik olay gelişiminin prevelansı incelendi. 56 adet multipl intraserebral anevrizması olan hasta grubunda ise birincil EVT ile mükerrer EVT sırasında oluşan trombotik olay prevelansı karşılaştırıldı. Akım çeviri stent ve örgülü stent kullanırken tedavi sırasında gelişen insidental trombotik olayların anevrizma lokasyonuna göre dağılımı araştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Yates düzeltilmeli ki-kare ve Fisher’s exact testi kullanıldı. Çalışmadaki sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: 30 (%7,8) hastada EVT sırasında stent açıldıktan sonra insidental tromboembolik olay meydana geldi. Trombotik olay gelişen grubun özgeçmiş özellikleri ve trombosit inhibisyon yüzdesi komplikasyonsuz gruptan farklı değildi. Klopidoğrel direnci durumunda prasgurel ile antiagregasyona rağmen sigara kullanan hastalarda ortalama trombosit reaktivitesi %3,1 daha azdı. Distal yerleşimli anevrizma tedavisinde trombotik olay prevelansı proksimal yerleşimli anevrizmalara göre 4,2 kat yüksekti ($p=0,001$). Akım çevirici cihazlar kullanılarak tedavi edilen distal anevrizmalarda tromboembolik ya da iskemik olay prevelansı örgülü stentlere göre 4,9 kat yüksekti ($p=0,001$). Stent eşliğinde mükerrer defa yapılan EVT sırasında 3 adet trombotik olay yaşanırken, bu hastaların ilk prosedürlerinde trombotik olay yaşanmadı ($p=0,287$).

Sonuç: Mükerrer endovasküler anevrizma tedavisinin stentin trombojenik etkisine karşı direnci, ilk girişimlerden farksızdır. İnternal karotid bifurkasyon ve baziler apeks distalinde yerleşim gösteren anevrizma tedavisinde periprosedürel trombotik olay riski, bu seviyelerin proksimalinde yerleşim gösteren anevrizmalardan belirgin fazla olup kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsızdır. Distal yerleşimli anevrizmalarda akım çevirici cihaza bağlı trombotik ve iskemik olay sıklığı örgülü stentlere göre belirgin yüksektir.

Anahtar kelimeler: Trombotik olay, stent, serebral anevrizma, EVT

ABSTRACT

Purpose: Aim of this study was to compare incidental procedural thromboembolic events occurred while beaded stent or flow diverter stent deployment between the first endovascular aneurysm treatment and consecutive endovascular aneurysm treatment based on past medical history, cerebral aneurysm location, thrombocyte reactivity.

Materials and Methods: 320 different patients have been treated by flow diverter stent and beaded stent assisted coil embolization since February 2013. Overall 386 EVT procedure were carried out. Apart from initial stent assisted EVT procedure, a total of 63 consecutive endovascular aneurysm treatments were also performed in 56 patients. Incidental periprocedural thromboembolic events occurred after stent deployment were subclassified as occlusion in stent, partial occlusion or visible thrombus aggregates in stent and side branch transient ischemia or distal cortical branch emboly. Patient group with incidental thrombotic event during EVT procedure was compared with uncomplicated patient group in terms of past medical history (Major cardiovascular event, hyperlipidemia, hypertension, coagulopathy, history of malignancy, smoking) and preprocedural antiaggregation profile. Patients were also divided into two groups as having “proximal aneurysm” and “distal aneurysm” according to internal carotid artery bifurcation and origin of superior cerebellar artery. Patient group with proximal and distal aneurysms were distributed by features of past medical history, preprocedural antiaggregation profile and procedural incidental thromboembolic event prevalence. Furthermore, a group of 56 patient with multiple cerebral aneurysms were ordered into two categories as “initial EVT interventions” and “consecutive EVT interventions”. Those dependent groups were compared with each other according to incidental thromboembolic events during procedure. Moreover, considering aneurysm locations, incidental thromboembolic events after stent deployment were also compared between a group treated by flow diverters and a group treated by beaded intravascular stents. Pearson chi-square test, Yates correction in chi square test and Fischer exact test were used for comparison of categorical variables. Mann Whitney U test were also used for comparison of continuous variables. “ $p < 0,05$ ” was accepted as a mean of statistical significance.

Results: Incidental thromboembolic events occurred in 30 (%7,8) patient after stent deployment. Features of past medical histories and thrombocyte inhibition percentage were not different between the thromboembolic group and uncomplicated group. In case of clopidogrel resistance, despite the antiaggregation by prasugrel, smoking reduced thrombocyte inhibition by %3,1 percent. Thromboembolic event prevalence was higher 4,2 times in distally located aneurysms compared to proximal aneurysm ($p = 0,001$). Distal aneurysms treated by flow diverters experienced 4,9 times more thrombotic event than aneurysm treated by beaded intravascular stent ($p = 0,001$). Three thromboembolic events occurred in consecutive stent deployment while no thrombotic event detected in initial stent deployment of similar patients ($p = 0,287$).

Conclusion: Repetitive endovascular aneurysm treatments showed no difference in terms of resistance to stent’s intrinsic thrombogenicity effect as compared to initial EVT procedures. Independent from cardiovascular risks and past medical history, a group of aneurysm located beyond to internal carotid artery bifurcation and basilar apex showed significant risk for occurrence of incidental thromboembolic event. Furthermore, using flow diverter stent in aneurysms distal to internal carotid bifurcation and basilar apex exhibited higher incidental thrombotic and ischemic events compared to beaded intravascular stent.

Key words: Thrombotic event, stent, cerebral aneurysm, EVT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Sınıflandırma	2
2.2. Epidemiyoloji ve Risk faktörleri	4
2.3. Klinik ve Komplikasyonlar	6
2.4. Tanısal Görüntüleme	8
2.5. Tedavi	9
2.6. Perkütan İntraarteriyal Girişimlerde Trombotik Komplikasyonlar, Risk Faktörleri ve Perioperative Hazırlık	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Hasta grupları ve demografik veriler	26
3.2. Endovasküler Anevrizma Tedavisi Öncesi Hazırlık ve Prosedür Detayları	27
3.3. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	53
6.1. Sonuçlar	533
6.2. Öneriler	544
7. KAYNAKLAR	555
EKLER	644
Ek 1. Etik Kurul	644

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACA	Anterior serebral arter
AcomA	Anterior kominikan arter
ADH	Antidiüretik hormon
ADP	Adenozin difosfat
AICA	Anterior inferyor serebellar arter
ASA	Asetilsalisilik asit
BA	Baziler arter
Bif.	Bifurkasyon
BT	Bilgisayarlı Tomografi
COX-1	Siklooksijenaz-1 enzimi
DSA	Dijital substraksiyon anjiyografi
EVT	Endovasküler anevrizma tedavisi
İA	İntrakraniyal anevrizma
İCA	İnternal karotid arter
MCA	Orta serebral arter
MR	Manyetik Rezonans
P2Y12	Adenozin Difosfat reseptör
PAO	Parent arter oklüzyon
PCA	Posterior serebral arter
PcomA	Posterior kominkan arter
PICA	Posterior inferyor serebellar arter
PRU	P2Y12 reaksiyon ünitesi
SAK	Subaraknoid kanama
SVO	Serebrovasküler olay
TXA2	Tromboksan A2
VA	Vertebral arter

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. İntrakraniyal anevrizma tipleri	3
2.2. İntrakraniyal anevrizmaların yerleşim gösterdiği lokalizasyonlar	5
2.3. Orta serebral arter anevrizması (MCA). Klipleme öncesi (A) ve klipleme sonrası (B)	9
2.4. (A) WEB cihazı, (B) cihazın anevrizma boynunda yerleşimi	11
2.5. Sıvı akışkanlık dinamiği (Üst). Pipeline (Sol alt) ve Silk (Sağ alt) akım yönlendirici cihazlar	14
2.6. Akım yönlendircilerin meş geometrisi. Silk cihazı (sol), Pipeline cihazı (sağ)	15
2.7. (A) Balon eşliğinde koilleme, (B) Stent eşliğinde koilleme	19
2.8. Solitaire, Enterprise, Neuroform ve Leo stentlerin hücre geometrisi	21
4.1. İnternal karotid arter bifurkasyonu ve süperyor serebellar arter orijinine göre proksimal ve distalde yerleşmiş anevrizmaların endovasküler anevrizma tedavisinde insidental trombotik olay gelişiminin dağılımı.	42
4.2. İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijinine göre distalde yerleşmiş anevrizmaların endovasküler tedavisinde tedavisinde kullanılan stent türüne göre trombotik olayın dağılımı	44
4.3. Sağ orta serebral arter M1 segmentinden süperyor trunkusa uzanım gösteren fuziform anevrizmanın akım çevirici stent ile tedavisi sırasında insidental stent içi trombüs gelişimi	46

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Glaskow koma skalası	7
2.2. EVT’de kullanılan yeni jenerasyon stentlerin fiziksel özellikleri	20
2.3. Prosedür içi arteriyal trombüs birikimini etkileyen hastaya bağlı faktörler	23
3.1. Çalışmaya katılanların yaş, cinsiyet ve anevrizma yerleşimine göre dağılımı.	27
4.1. Endovasküler anevrizma tedavisi sırasında insidental tromboembolik olay gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ve kilo ortalamaları	32
4.2. Endovasküler anevrizma tedavisi sırasında gerçekleşen insidental tromboembolik olayların sınıflandırılması	32
4.3. Hastaların özgeçmiş özellikleri ve komorbidite dağılımı	33
4.4. Endovasküler anevrizma tedavisi sırasında insidental tromboembolik olay gelişimi ve özgeçmiş özelliklerinin dağılımı	34
4.5. Major kardiyovasküler olay öyküsü ve endovasküler anevrizma tedavisi sırasında stent ya da akım çevirici cihazlara bağlı insidental tromboembolik olay gelişiminin dağılımı	35
4.6. Endovasküler anevrizma tedavisi sırasında insidental tromboembolik olay gelişimi ve sigara kullanım düzeyinin dağılımı	35
4.7. Endovasküler anevrizma tedavisinde insidental tromboembolik olay gelişimi ve antitrombotik ajanların dağılımı	36
4.8. Endovasküler anevrizma tedavisinde insidental tromboembolik olay gelişimi ve trombosit inhibisyon indekslerinin dağılımı	36
4.9. Ortalama trombosit inhibisyon indeksinin demografik verilere göre dağılımı	37
4.10. Kullanılan stent tipine göre insidental tromboembolik komplikasyonların dağılımı	38
4.11. Anevrizma yerleşim seviyesi ile komorbidite ve özgeçmişlerin dağılımları	39
4.12. Anevrizma yerleşim seviyesi ve sigara kullanım düzeyinin dağılımı.	40
4.13. Anevrizma yerleşim seviyesine göre anevrizma çaplarının dağılımları.	40
4.14. Anevrizma yerleşim düzeyine göre kullanılan antitrombotik ajanların dağılımları	41
4.15. Anevrizma yerleşim düzeyine göre ortalama trombosit inhibisyon indekslerinin (%) dağılımları	41

- 4.16.** Anevrizma yerleşim düzeyine göre prosedür içi insidental tromboembolik olay gelişiminin dağılımı 42
- 4.17.** İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijinine göre distalde yerleşmiş anevrizması olan hastaların sigara kullanımı ve işlem içi insidental trombotik olay gelişiminin dağılımı 43
- 4.18.** İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijinine göre distalde yerleşmiş anevrizma hastalarında sigara kullanımı ve işlem içi insidental trombotik olay gelişiminin dağılımı 45
- 4.19.** Multipl anevrizması olan hasta grubunda, ilk endovasküler anevrizma tedavisi ile takiben yapılmış mükerrer endovasküler anevrizma tedavisi sırasında insidental trombotik olay gelişiminin karşılaştırması 45

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İntrakraniyal anevrizmaların endovasküler yol ile floroskopi eşliğinde tedavisi son yıllarda bir çok merkezde açık cerrahiye alternatif bir yöntem olmaktan çıkıp, tercih edilen ilk tedavi metodolojisi olmaya başlamıştır. Endovasküler yol ile anevrizma tedavi yöntemleri ise son 30 yılda evrilerek daha pratik ve komplikasyonsuz hale gelmiştir. Endovasküler anevrizma tedavisinde, ilk olarak primer koilleme metodolojisi zamanla balon eşliğinde koillemeye dönüşmüştür. Takiben kendi açılabilir-toplanabilir stent eşliğinde koilleme ve daha displastik, dev, boynu seçilemeyen anevrizmalarda ise akım çevirici stentlerin kullanılması endovasküler yöntemleri serebral anevrizma tedavisinde merkezi hale getirmiştir

Endovasküler anevrizma tedavisinin açık cerrahiye avantajları dışında kendisine has komplikasyonları mevcuttur. Anevrizma boynunu desteklemek amacıyla yerleştirilen stentlerin ve intravasküler kateterlerin intrinsek trombojenik özelliği erken dönemde işleme bağlı tromboembolik olay ve iskemik hadiseler zemin hazırlıyor. Bunun önüne geçmek amacıyla antitrombotik hazırlık ve prosedür içi antikoagülasyon yapılmasına rağmen stent oklüzyonu, serebral arterlerin distal dallarına emboli gibi komplikasyonlar tekniğe rağmen mümkün oluyor.

Endovasküler anevrizma tedavisinde teknik faktörler dışında, hastaların kardiyovasküler geçmişi, sigara kullanımı, trombosit reaktivitesi ve anevrizma yerleşiminin uygun tekniğe rağmen insidental tromboembolik olaylar ile bağlantısı olabileceği düşünüldü. Çoklu intrakraniyal anevrizmalarda ikincil ya da takipli stent eşliğinde endovasküler tedavinin ilk stent işlemine göre tromboembolik komplikasyon oranını azaltacağı hipotez edildi. Anevrizmanın bağlı olduğu parent artere stent yerleştirildikten sonra mevcut materyale karşı endotelizasyon ve olası immünolojik hafızanın takiben yerleştirilecek stentleri koruyacağı varsayımından yola çıkılarak bu hipotez üretildi.

Mükerrer stentleme işlemlerin olası antitrombojenik katkısının dışında, serebral anevrizma yerleşim yerinin, tedavi öncesi kullanılan antitrombotik hazırlığın ve kullanılan stent tipinin teknikten bağımsız gelişen insidental tromboembolik olaylara prediktif olabileceği de hipotez edildi. Bu çalışmada, hastaya ve tekniğe bağlı olan bu faktörler retrospektif olarak araştırılarak, periprosedürel tromboembolik olaylara etkisi olup olmayacağı değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Sınıflandırma

İntrakraniyal anevrizmalar serebral arterlerin genişlemesi ya da anormal fokal cepleşmesi olup ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Bir çok serebral anevrizma küçük boyutlarda olup, hayat boyunca rüptür olma oranı %20-50 civarındadır (1). Yaş ile birlikte insidansı artmasına rağmen subaraknoid kanama ile acil ünitesine başvuran hastaların yarısı 55 yaşından küçüktür (2). İntrakraniyal anevrizmaların yaklaşık %90'ı sakküler yapıdadır. "Berry" anevrizmaları olarak da adlandırılır. Kalan %10 kesimi ise daha nadir olmakla birlikte disekan, fuziform, serpentin, blister, travmatik, mikotik, ateromatöz ya da dev anevrizmalar oluşturmaktadır (Şekil 2.1.) (3) Berry anevrizmaları boyutlarına göre de sınıflandırılmıştır. Geleneksel olarak en uzun boyutu (<15 mm)'den az anevrizmalar "küçük", (15-25 mm) arasında olanlar geniş, (25-50 mm) arasında olanlar dev, (>50 mm) üzerinde anevrizmalar ise super dev anevrizmalar şeklinde sınıflandırılır. Klinik pratikte sıklıkla en uzun boyutu 15 mm altında olan anevrizmalar saptanır. Bu anevrizmalar ise kendi içerisinde "küçük" (<5 mm), "orta boyutlu" (5-15 mm) şeklinde kategorize edilir (4). Sakküler anevrizmalarda boyun çapının tedavi yöntemi ve rüptür riskini ön görmede prognostik değeri vardır. Boyun çapı (≤ 4 mm) olan anevrizmalar küçük boyunlu, (>4 mm) olan anevrizmalar ise geniş boyunlu anevrizmalar olarak tanımlanır. Anevrizmalarda, görüntüleme yöntemleri ile boyut ölçerken aksiyel, koronal ve sagittal eksenlerde ortogonal plana getirildikten sonra en uzun çap verilir (5).

Fuziform serebral anevrizmalar, serebral arterin ekzentrik çevresel dilatasyonu olup çoğunlukla ateroskleroz zemininde gelişmektedir. Kalın duvarlı ve elonge görünümde olup bası bulgusu oluşturmazlar. Sıklıkla posteryor sistemde izlenmektedir. Çocukluk çağında nonaterosklerotik formları da izlenmektedir (6).

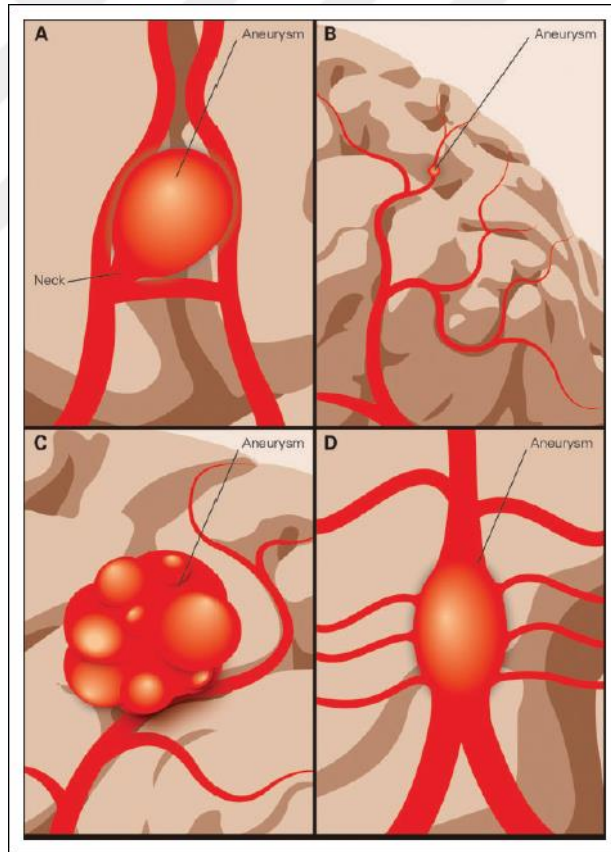
Disekan anevrizmalar nadir, ancak mortalite ve morbiditesi çok yüksek anevrizmalardır. Çoğunlukla fuziform morfolojiye sahip olup, arteriyel sistem içerisinde intima ve media tabakası arasında diseksiyon ile oluşurlar. Subadventisyal diseksiyona ilerleyip subaraknoid kanamaya dönüşebilirler. Anjiyografik görüntüleri kendi içerisinde heterojenite gösterir. İntimal diseksiyona ikincil düzensiz kontur ile

daralmış lümenin proksimali ya da distalindeki segmental genişleme olarak tanımlanır (7). Disekan anevrizmalara posteryor sistemde sıklıkla rastlanmaktadır (8).

Dev serpentin anevrizmalar, duvar cidarlarında mural trombusların izlendiği ortası ve santrali açık, tortiyoz anevrizmalardır. Subaraknoid kanamadan daha ziyade bası ya da kitle etkisi ile klinik oluştururlar (9).

Blister benzeri anevrizmalar, yarım kubbe şeklinde, ince duvarlı, su kabarcığı benzeri anevrizmalar olup çoğunlukla ICA'nın kavernöz ve supraklinoid segmentlerinde yerleşir. Özellikle sağ ICA'de daha sık görülmektedir (10).

Mikotik anevrizmalar, subakut enfektif endokardit zemininde oluşmaktadır. Subakut bakteriyel enfeksiyona ikincil vasküler duvarın zayıflamasıyla oluşur. McDonald ve ark. 1125 rüptüre anevrizmanın 70 tanesinin mikotik kökenli olduğunu göstermiştir. Tedavi edilmediği takdirde rüptür kaçınılmazdır (11).



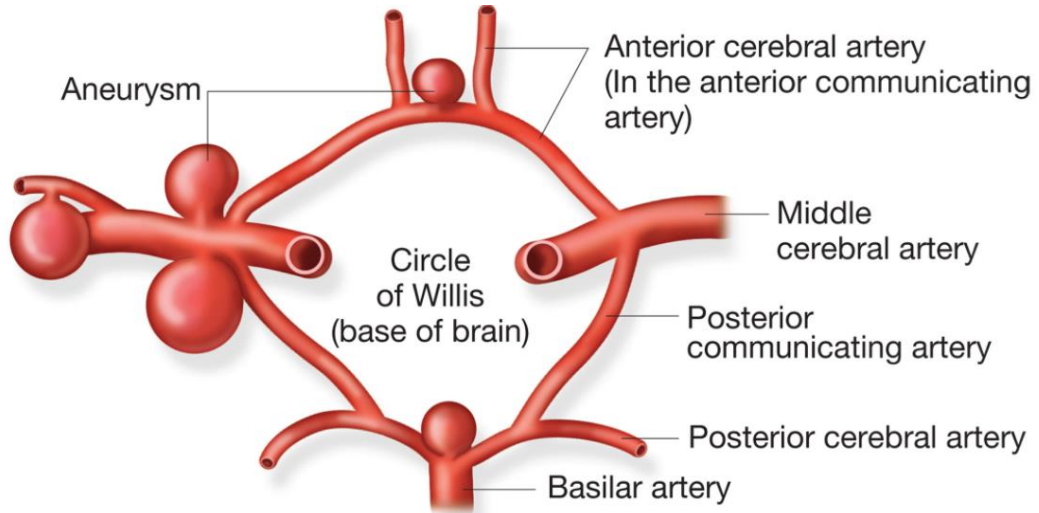
Şekil 2.1. İntrakraniyal anevrizma tipleri (12).

A: Sakküler, B: Mikroanevrizma, C: Dev, D: Fuziform

2.2. Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

Otopsi serilerinde İA'nın prevelansı %1-5 arasındadır. M. Vlak ve ark. 68 farklı seriyi toplayarak prevelans çalışması yapmıştır. 83 farklı etnik köken incelenmiş; 94912 otopsi ve serebral anjiyografi arasında İA prevelansı % 3.2 raporlanmıştır (13). 1254 kadın arasında anjiyogram serilerinde prevelans %4.6 , 1754 erkek arasında prevelans % 3.5 bulunmuştur. Asemptomatik bireyler arasında İA prevelansı 0-20 yaş grubunda %0.1'in altında, 2-4. dekatlar arası %1.3, 4-6. dekatlar arası %1.8, 6-8. dekatlar arası %2.2 iken 80 yaş üstünde %2.0 olarak raporlanmıştır (13-15). İA'ların sporadik ya da akkiz olduğu düşünülmesine rağmen nadir ailesel formları da tanımlanmıştır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, fibromusküler displazi, marfan sendromu, ehler danlos tip IV, arteriyovenöz malformasyonlar ile birliktelik gösterebilirler. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında İA prevelansı %5-40 arasında olup, multipl İA'lar ise bu hasta grubunda %10-30 arasındandır (16).

Huttunen ve ark. tarafından 1069 adet sporadik sakküler anevrizmanın yerleşimi analiz edilmiştir. Bu çalışmaya göre sakküler anevrizmaların çoğu Wills poligonu anteryor sirkülasyonunda yerleşim göstermiştir. Bu seride İA'ın %22'si internal karotid arterde (ICA) bulunmuştur. ICA anevrizmalarının ise %12'si posteryor kominikan arter (PcomA) kökünde , %3'ü internal karotid arter bifurkasyonda (ICA bif.) yerleşim göstermiştir. %35'i anteryor serebral arterde (ACA) bulunmuştur. ACA anevrizmaların %29'u anteryor kominikan arterde (AcomA) , %1 anteryor serebral arter A1 segmenti , %6'sı ise A2 ve A5 segmentleri arasında yerleşim göstermiştir. %32'si orta serebral arterde (MCA) olup, %29 orta serebral arter bifurkasyon düzeyinde (MCA bif.), %2'si M1 segmentinde, kalan %1 ise M2 ve M5 segmentleri arasında yerleşim göstermiştir. %3'ü vertebral arter VA (%3 VA-PICA), %7'si baziler arter (BA) ve %1'i ise posteryor serebral arterde (PCA) yerleşim göstermiştir (Şekil 2.2.) (17).



Şekil 2.2. İntrakraniyal anevrizmaların yerleşim gösterdiği lokalizasyonlar (18).

İA'lar ekstrakraniyal arter anevrizmalarına göre daha sıktır. İntrakraniyal arterlerin zayıf tunika medya ve fragmente eksternal elastik laminaya sahip olması bunun sebebi olarak hipotez edilse de genetik ve çevresel faktörlerin etkisi olduğu bilinmektedir.

Genetik etkenler, ailesel anevrizmaların yer aldığı serilerde araştırılmıştır. Chambers ve ark. baba ve oğulda rüptüre anevrizmaların olduğunu ve ailesel geçiş paterni olabileceğini ilk defa hipotez etmiştir (19). Otozomal dominant form ile aktarılan bağ doku hastalıklarında, yaşam boyu İA prevalansı %5'dir. Schievink ve ark. prospektif gözlemsel çalışmasında, SAK ile acil servise başvuran 81 hastanın %20 sinde 1. ve 2. derece akrabalarında da SAK öyküsü bulunmuştur. Benzer diğer epidemiyolojik dataların birleştirilmesiyle çıkan neticeye göre; birinci derece akrabalarında İA varlığı, yaşam boyu İA'ya sahip olma riskini 4 kat arttırmaktadır (18, 20). Buna rağmen mendelin tek gen kalıtım modeli şeklinde aktarılan geçiş paterni henüz bulunmamıştır.

Çevresel faktörlerin İA ve SAK prevelansına etkileri epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Tahmini anevrizmal SAK riski sigara kullanıcılarında 3-10 kat daha fazladır. Alfa-1 antitripsin enzim inhibisyonu ile olduğu hipotez edilmiştir. (21). Longstreth ve ark. yüksek miktarda alkol kullanımının (>2 unite/gün) SAK riskini 2.2 kat arttırdığını raporlamıştır (22). Postmenopozal sigara kullanan kadınlarda

hormon replasman tedavisinin SAK riskini azalttığı Longstreth ve ark. tarafından gösterilmiştir (23).

Bu riskler doğrultusunda İA etyolojisi multifaktöryel olarak kabul edilmiştir. Risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak İA'lar wills poligonunda birden fazla lokasyonda yerleşim gösterebilmektedir. Rinne ve ark. 114 hastada 170 adet anevrizmanın dağılımını serebral anjiyografi ile retrospektif incelemiştir. 39 hastada (%34) 2 veya daha fazla anevrizma raporlamıştır. 31886 İA'nın incelendiği geniş bir meta-analizde ise multipl anevrizma %16 oranındadır (24).

2.3. Klinik ve Komplikasyonlar

Anevrizmalar en sık SAK ile klinik prezentasyon oluşturur. Anevrizma rüptürü sonucunda bilinç durumunda hızlı gerileme yaşanır. Hızlı kafa içi basınç artışına ikincil 10 hastanın 1 tanesi ani ölüm ile sonuçlanır. %10-20 oranında hasta grubu koma ile acil servise ulaştırılır ve takiben invaziv solunum desteği yapılır. Geri kalan hasta grubu ise dayanılmaz şiddetli baş ağrısı, konfüzyon veya davranış bozukluğu ile başvurur (25). Semptomların başlangıcından saatler sonra ise ense sertliği, kraniyal nöropati (en sık 3. ve 6. kraniyal sinirler) gelişebilir. Daha nadir olmakla birlikte afazi, hemiparazi gibi defisitler saatler içerisinde ortaya çıkabilir. Takipte %10'dan daha az olasılıkla konvulsiyon ortaya çıkabilir (26). SAK ile acil servise başvuran hastaların bilinç durumu Glaskow koma skalası ile puanlandırılır (Tablo-2.1) .

Tablo 2.1. Glaskow koma skalası.

Davranış	Cevap	Skor
Vizüel (Göz) cevap	Spontan	4
	Konuşma ile	3
	Ağrılı	2
	Cevapsız	1
Verbal cevap	Zaman,yer ve kişi oryantasyonu var	5
	Konfüze	4
	Uygunsuz kelimeler	3
	Anlaşılmayan sesler	2
	Cevapsız	1
Motor cevap	Komutlara uyum var	6
	Ağrıyı lokalize ediyor	5
	Ağrıya fleksör yanıt	4
	Anormal fleksiyon	3
	Anormal ekstansiyon	2
	Cevapsız	1
Total skor	İyi cevap	15
	Koma durumu	8 $\geq$
	Tam cevapsız	3

Graham Teasdale ve ark. katkılarıyla (27)

Rüptüre olmamış anevrizmalar farklı klinik bulgular ile de ortaya çıkabilir. Özellikle karotid sifon çevresindeki anevrizmalar ve Pcom anevrizmaları kraniyal sinir paralizi ile başvurabilirler. Rush ve ark. 3,4 ve 6. kraniyal sinir paralizi olan 1000 hastayı retrospektif değerlendirmiştir. İzole 3.(okülomotor sinir) sinir felcinin %13.8'i , izole 4. (troklear sinir) sinir felcinin %3'ü, izole 6. (abdusen) sinir felcinin ise %3.6 sı dev anevrizmaların bası etkisine ikincil gelişmiştir. 3,4 ve 6. kraniyal sinir paralizlerinin beraber olduğu durumların %13'ü ise dev anevrizma basısına ikincil gelişmiştir. Paraklinoid ve PcomA yerleşimli anevrizmalar, kraniyal sinir etkilenim şekli ve derecesine göre unilateral bakış kısıtlılığı ya da çift görme şikayetiyle başvururlar (28). ICA bifurkasyon anevrizmaları çoğunlukla SAK ile ortaya çıkarlar. AcomA rüptüründe, SAK'ın tipik klinik bulguları dışında 3. ventriküle açılabilmesi ve hipotalamusa yakılığı sebebiyle diyabetes insipidus ya da uygunsuz ADH sendromu gelişebilir. Otonomik etkilenim sonucunda hızlı bradikardi gelişebilir (29). Baziler apeks ve vertebrobaziler bileşke anevrizmaları çoğunlukla SAK ile klinik prezentasyon oluşturur. Nadirende olsa dev baziler arter ve PCA anevrizmaları beyin

sapı ya da 3.ventrikül basısına bağlı hemiparezi, kraniyal sinir felci ya da hidrocefaliye bağlı klinik oluşturabilir (30).

SAK sonrası başlıca komplikasyonlar; yeniden kanama, semptomatik vazospazm hidrocefali ve nöbet olarak sıralanabilir. Yeniden kanama ihtimali ilk 24 saat içinde en fazladır. İlk 2 hafta içerisinde %20 , bir ay içerisinde ise %40 olup mortalite oranı ise toplamda %74'dür. (31) . SAK sonrası serebral arteriyel vazospazm oranı %17-40 olup; hızlı nörolojik defisit ile ani klinik gerileme meydana gelir. Charpentier ve ark. 244 SAK'da araştırdığı prospektif kohort çalışmasında, yaş < 50 ve hipergliseminin varlığı vazospazm riskini arttırmıştır. Aynı çalışmada cerrahi ya da endovasküler yol ile onarılan akut SAK vakalarında vazospazm oranı sırasıyla %22.2 ve %17.2 olup istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. %30 hastada hiperglisemi olup tek başına kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (32). Morinaga ve ark. ise SAK sonrası 19 hastadasında (toplam:130 vaka), hafiften ağıra kadar hiponatremi olmuş, hiponatremik hastalarda %84 vazospazm gelişmiştir. Bu retrospektif çalışmada hiponatremi tek başına kötü prognostik faktör olduğu raporlanmıştır (33). Geri dönüşümlü kardiyomyopati, nörojenik pulmoner ödem SAK sürecinde daha nadir (<%5) diğer komplikasyonlardır.

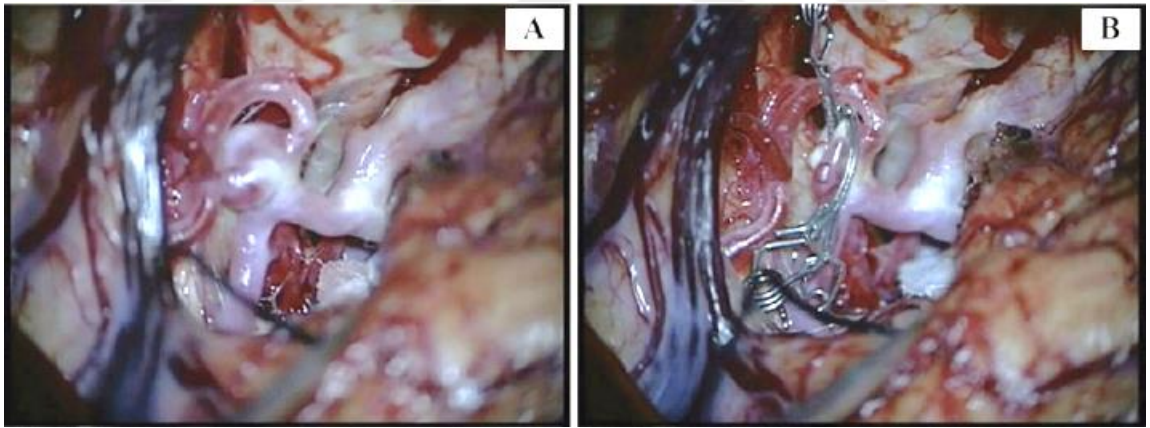
2.4. Tanısal Görüntüleme

İA tanısı, görüntüleme yöntemlerinde uzaysal rezolüsyon ve detaydaki artış ile daha kolay yapılabilmektedir. Aksiyel, sagittal, koronal ve farklı planlardaki reformat ile küçük anevrizmalar (<5 mm) saptanabilmektedir (30) . Güncel tanısal görüntüleme teknikleri MR anjiyografi, çok kesitli BT anjiyografi ve intraarteriyel 3 boyutlu dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) olarak sınıflandırılabilir. MR anjiyografinin uzaysal çözünürlüğü 1.5 Tesla cihazlarda 1 mm, 3 Tesla cihazlarda ise 0.6 mm'ye kadar inebilmiştir (34) . Multidedektör helikal bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile 0.4 ve 0.7 mm arasında uzaysal çözünürlük elde edilebilirken, 3 boyutlu intraarteriyel dijital substraksiyon anjiyografide (DSA) 0.2 mm uzaysal çözünürlük elde edilebilmektedir. Ayrıca 3 boyutlu rotasyonel DSA tekniğinde her üç ekseninde de 360 derece rotasyon yapabilme imkanı vardır (35). 3 boyutlu rotasyonel DSA tetkiki altın standart kabul edildiğinde MR anjiyografinin İA tanısında sensitivitesi %75-100, çok dedektörlü (256 detektörlü) BT anjiyografide %96-98 olarak farklı çalışmalarda gösterilmiştir

(36, 37). Endovasküler koil embolizasyonu sonrası takip BT anjiyografi görüntülerinde, koil yumağına bağlı oluşan yoğun klip artefaktları anevrizma boynunu ve parent arteri ileri düzeyde maskeleymektedir . Bu nedenle, koil ile tedavi edilmiş İA'da MR anjiyografi tercih edilmektedir (38). Dijital substraksiyon anjiyografi invaziv bir işlem olup %1 olasılıkla geçici iskemik atak, %0.5 olasılıkla ise kalıcı nörolojik defisit riski vardır . İşlem öncesi plan ve tedavi sonrası 6. ayda kontrol amaçlı değerlendirme için bu yöntem tercih edilir (39).

2.5. Tedavi

İA anevrizmaların cerrahi tedavisi günümüzde kliplleme yöntemiyle yapılmaktadır. Cerrahi mikroskop aracılığıyla, hedef anevrizma ve mikrovasküler anatomiye hakim olarak, parent arter ve yan dalları koruyarak, anevrizma boynuna metalik klip yerleştirilir (Şekil 2.3.) . Geniş boyunlu ya da displastik anevrizmalar cerrahi klipllemeye aday olamayabilir (40).



Şekil 2.3. Orta serebral arter anevrizması (MCA). Kliplleme öncesi (A) ve kliplleme sonrası (B) (12).

Mikrocerrahi klipllemenin yanısıra, İA tedavisinde cerrahiye alternatif olarak günümüzde endovasküler yöntemler vardır. Floroskopi eşliğinde, intraarteryal yoldan anevrizmaların tıkanması amaçlanmıştır (41). “Uluslararası subaraknoid anevrizma denemesi-ISAT” subaraknoid kanama ile acil servise başvuran hastalarda, endovasküler koil materyali ile anevrizma embolizasyonun uzun dönem (≥ 7 yıl)

etkinliğinin açık cerrahi kliplemeye göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (42, 43). Endovasküler yöntem ile serebral anevrizma tıkanması farklı tekniklerin gündeme getirilmesiyle zamanla değişime uğramıştır. Bu tekniklerin başarısı, erken ve geç dönem komplikasyon oranları çok merkezli çalışmalar ile gösterilmiştir. Bazı yöntemlerin erken ve geç dönem komplikasyon oranı ve morbiditesi yüksek olduğu için zamanla vazgeçilmiş olup artık tarihsel değer taşımaktadır.

Genel olarak serebral anevrizmaların endovasküler yöntem ile tedavisi aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.

1-Parent arter oklüzyonu ile anevrizma tedavisi

2-Parent arter korunarak yapılan EVT yöntemi

2.1 Web intrasakküler akım önleyici

2.2 Akım çevirici cihazlar ile tedavi

2.3 Koil embolizasyonu yöntemleri

2.3.1 Balon remodelleme ile koil embolizasyon

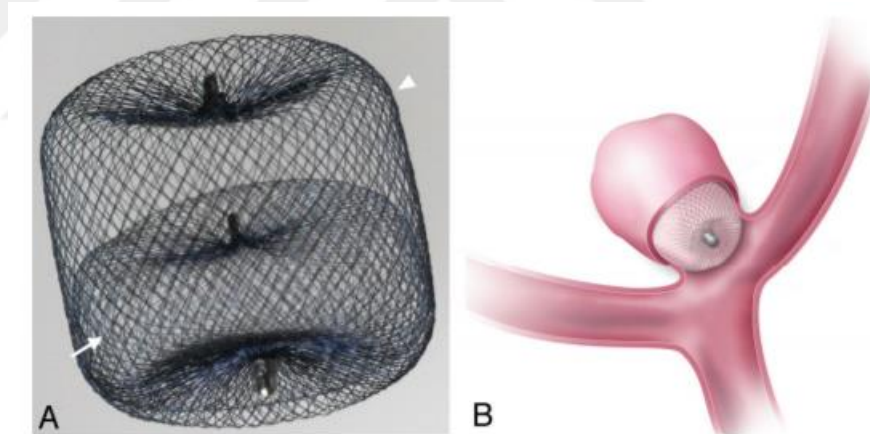
2.3.2 Primer koil embolizasyonu

2.3.3 Stent eşliğinde koil embolizasyon

Parent arter oklüzyonu (PAO) akut SAK'da, diğer EVT yöntemleri ve cerrahinin çözümsüz kaldığı durumlarda halen kullanılmaktadır (44). Özellikle kompleks posteryor sistem anevrizmalarda, dev ve disekan distal segment İA'da parent arter oklüzyonu tercih edilmektedir (45). Kumar ve arkadaşlarının 17 hastaya (2 adet ICA ve MCA anevrizma, 15 adet geniş boyunlu ve disekan vertebrobasiler sistem anevrizma) yönelik PAO'da; 2 hastada, ilgili vasküler yapının beslediği parankimde saçılmış infarktlar, bir adet AICA kök anevrizmasında ise tonsiler infarkt saptandı. 15 hastada (%88) total oklüzyon sağlandı (46). Buna benzer diğer çalışmalarda, özellikle distal segment disekan PCA anevrizmalarında parent arteri feda etmek önerilen bir yöntem olmasına rağmen, palyatif yaklaşımlarda PAO önerilmemiştir (47, 48).

WEB (Sequent Medical, Palo Alto, California) anevrizma embolizasyon cihazı sakküler anevrizmalarda hızlı akım bozucu özelliği ile kullanıma girmiştir. Bifurkasyon bölgelerinde yerleşim gösteren İA'nın ve yan duvar anevrizmalarının boyun kesiminde köprü oluşturarak kese içi akımda hızlıca staz oluşturur. Tek tabakalı ve küresel olmak üzere iki adet portofilyo üretilmiş olup çapları 4-11 mm arasında

değişmektedir. Çok ince nitinol bazlı tellerin yoğun meş yapısında şekillendirilmesi ile üretilmiştir (Şekil 2.4.) . VIA™ Mikrokateter sistemi aracılığıyla ayrılabilme ve geri toplanabilme özelliği kullanılmaktadır. Geniş boyunlu (kubbe çapı/boyun çapı >1) bifurkasyon anevrizmalarına yönelik EVT işlem süresini diğer yöntemlere göre kısaltması ve takipte antitrombotik ihtiyacını ortadan kaldırması sebebiyle tercih edilmiştir (49). Lubicz ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında, kısa ve orta dönemde klinik başarı %93.3, anatomik ve anjiyografik başarı ise yaklaşık %81.1-89.7 raporlanmıştır. %7.1 kısa dönemde başarısız oklüzyon raporlanmıştır. Prosedür esnasında WEB cihazının yüksek radyal güçle açılması sebebiyle; rüptüre olmamış geniş boyunlu saküler anevrizmalarda rüptür riskini arttırdığı hipotez edilmiş, ileri derecede operatör bağımlılığı WEB cihazının dezavantajı olarak vurgulanmıştır (50). WEB cihazının prosedür içi öngörülemeyen rüptür riskinden dolayı, rüptüre olmamış geniş boyunlu anevrizma tedavisinde stent ve balon eşliğinde koilleme yöntemleri günümüzde tercih ediliyor.



Şekil 2.4. (A) WEB cihazı, (B) cihazın anevrizma boynunda yerleşimi (51).

Akım çevirici cihazlar ile anevrizma oklüzyonu, parent arteri koruyarak anevrizma tedavisini mümkün kıldığı için, günümüzde geniş boyunlu ve dev proksimal yerleşimli İA'da sıklıkla tercih edilmektedir.

Pipeline stent (EV3, Irvine, California) akım çevirici niteliğinde üretilen ilk prototiptir. Takiben Silk stent (Balt, Montmorency, France) üretilmiş olup daha sıklıkla kullanılmıştır. Pipeline cihazı, %75 kobalt-krom-%25 platin-tungsten bazlı

alaşımın 48 adet şeritli tel şeklinde örülmesiyle üretilmiştir. Dar şerit aralığı sayesinde anevrizma içi akımın stagnasyonu hedeflenmiştir. Lubicz B. ve arkadaşlarının 19 hasta ve 25 adet serebral anevrizma ile yaptığı prospektif çok merkezli çalışmada; pipeline cihazlar fuziform ve küresel proksimal segment anevrizmalarda, geniş boyunlu sakküler anevrizmalarda (boyun/kese oranı >0.7) kullanılmıştır. İşlem sonrası 3-6 ayda elde olunan anjiyografik ve anatomik neticelerde 22 anevrizmada ise tam oklüzyon saptanmıştır (52). Farklı bir çok meta-analizlerin derlemesiyle, geniş boyunlu ve fuziform anevrizma tedavisinde pipeline cihazların ilk 6-12 ay arasında oklüzyon oranları %73-%88 arasındadır. İşlem sonrası ilk 180 gün içerisinde, antitrombotik tedaviye hasta uyumu olmasına rağmen cihazın yerleştirildiği tarafta embolik serebrovasküler hadise oranı %5 bulunmuştur (53-55).

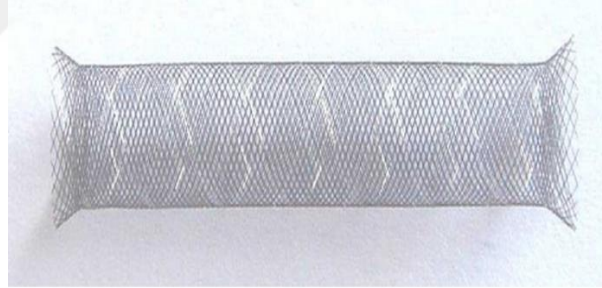
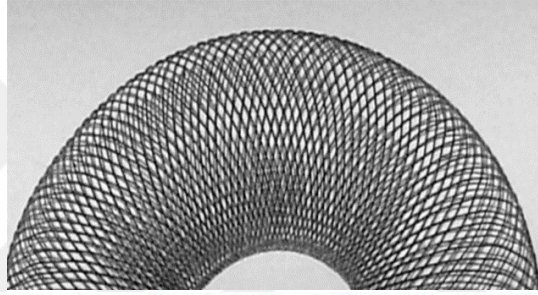
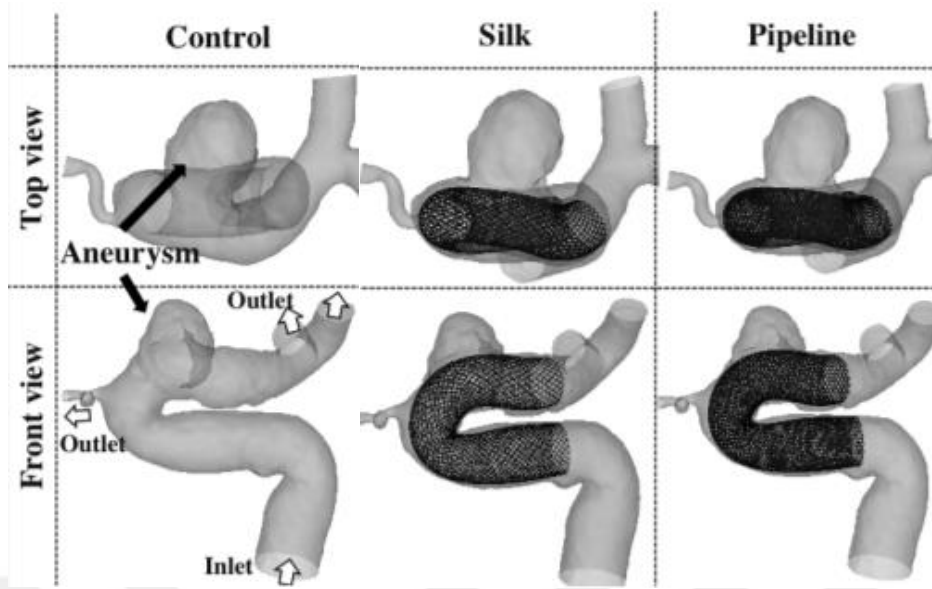
Pipeline cihazların kullanımıyla artan yüksek oranda serebrovasküler embolik olay sebebiyle, farklı yapısal dizaynı olan akım çevirici stentler üretilmiştir. Bu başlık altında takiben; Silk stent (Balt Extrusion, Montmorency, France), Surpass streamline stent (Stryker, Fremont, Kaliforniya, ABD), Derivo stent (Acandis GmbH, Pforzheim, Germany) üretilmiştir (Şekil 2.5.) .

Silk cihazlar 48 adet nitinol meş ve 4 adet platin bazlı mikrofilamanın 110-250 μm por oluşturacak şekilde dizilimi ile elde olunmuştur. Stent açıldığında ve nominal çapına ulaştığında %35-55 oranında metal örtünme sağlamakta, %45-60 oranında porozite oluşturmaktadır (Şekil 2.6.) (56) . Çok merkezli iki büyük seride; 6 ve 12 ay içerisinde İA oklüzyon oranları sırasıyla %68 ve %85'dir. Bu iki çalışmada anevrizma oklüzyon oranları arasında tam benzerlik vardır. Prosedür sırasında stent içi pıhtı oluşumu ve olası embolik SVO oranları arasında fark ortaya çıkmıştır. Bu durum antitrombotik ajana karşı cevabın gruplar arası heterojenitesine bağlanmıştır (57, 58). Lubicz ve ark. silk akım çevirici cihazlar ile serisinde stent içi akut oklüzyon %4 bulunmuştur (59). Lylyk ve ark. pipeline stentler ile 53 hastalık serisinde stent içi akut oklüzyon saptanmamıştır (60). Szikora ve ark. silk cihazlar ile tedavi ettiği 18 dev anevrizmanın bir tanesinde stent içi akut oklüzyon meydana gelmiştir (61). Ancak silk ve pipeline cihazının prosedür içi akut oklüzyon oranını değerlendiren karşılaştırmalı seri yoktur.

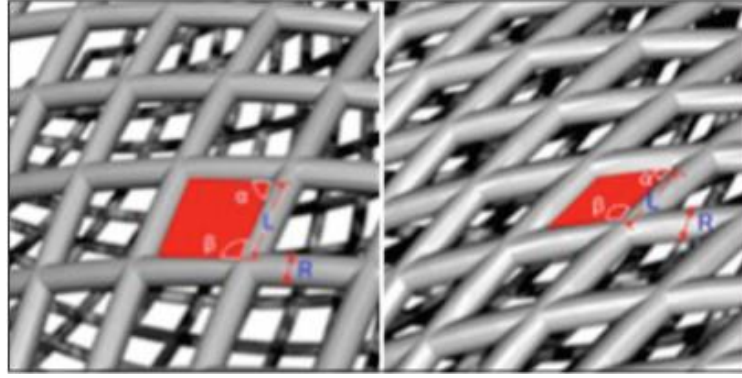
Surpass akım çevirici cihaz ise 48 ya da 72 adet Kobalt-Krom bazlı tel ile 12 adet platin radyoopak telin entegrasyonu ile üretilmiştir. Metal örtünme oranı (%30)

meş dansitesi ise 20-32 por/mm². Pipeline ve Silk cihazının aksine düşük metal örtünme oranına sahiptir. Düşük metal örtünme oranı, stent açılma esnasında kaymayı azalttığı için ikinci jenerasyon akım çevirici cihaz olarak adlandırılmıştır. Wakhoo ve ark. 24 merkezli Surpass akım çevirici ile 165 hasta ile elde olunan serisinde, ön ve arka sistemde ilk 6 aylık anevrizma oklüzyon oranı sırasıyla %77 ve %72.7'dir. 12 aylık oklüzyon oranı toplamda %86.8'dir. İlk 30 gün içinde iskemik SVO oranı %3.7 saptanmıştır. Stent içi intraprosedürel oklüzyon saptanmamıştır. Arka sistem baziler arter perforan yetmezliğine, ön sistemde ise anterior koroidal arter oklüzyonu ile embolik SVO olmuştur. Metal örtünme oranının düşük olması sebebiyle arka sistemde, özellikle koil ile oklüzyon sağlanamayacak distal vertebral arter ve baziler trunkus fuziform anevrizmalarında tercih edilebileceği hipotez edilmiştir (62). Taschner ve ark. surpass cihazlar ile fuziform vertebro baziler anevrizma tedavisine yönelik serisinde, baziler arter perforan yetmezliğine bağlı iskemik SVO saptanmamıştır (63).

Derivo akım çevirici stentlerde ikinci jenerasyon kapsamında üretilmiş cihazlardır. 48 adet nitinol tel ile üretilmiştir. Meş dansitesi 15 por/mm², por oranı %65 por boyutu 0.053 mm'dir. Tavşanlarda elastaz enzimi ile indüklenen ön sistem anevrizmalarda, derivo cihaz ile tedavi edilmiş deneklerin ilk 3 ay oklüzyon oranı %88 (15 denek), 1. jenerasyon prototip bir cihazda bu oran %28 (5 denek arasında) raporlanmıştır. Prospektif bu hayvan deneyinde, derivo cihazlarda stent içi intimal proliferasyon oranı belirgin düşüktür (64).



Şekil 2.5. Sıvı akışkanlık dinamiği (Üst). Pipeline (Sol alt) ve Silk (Sağ alt) akım yönlendirici cihazlar (65).



Şekil 2.6. Akım yönlendircilerin meş geometrisi. Silk cihazı (sol), Pipeline cihazı (sağ) (65)

Rüptüre olmamış anevrizma tedavisinde koil ile embolizasyon, günümüzde temel EVT yöntemidir. Transarteriyel yol ile mikrokaterin anevrizma boynuna uygun bir açıda yerleştirilmesini takiben platin bazlı ayrılabilir koillerin anevrizma içine doldurulması ile tamamlanır. Endovasküler yol ile anevrizma koilleme yönteminin güvenliği ve başarısı cerrahi kliplleme ile ISAT denemesinde karşılaştırılmıştır. Yalnızca rüptüre olmuş 2143 anevrizma ile çok merkezli yapılan ISAT çalışmasında; endovasküler koilleme yöntemi cerrahiye oranla mortaliteyi %6.9, erken dönem morbiditedeyi %22.9 azaltmıştır (43).

Endovasküler tedavide kullanılan koiller kaplandığı malzeme ve mikrokaterden ayrıldıktan sonraki aldığı şekle göre sınıflandırılır. Helikal, 2 ve 3 boyutlu 360 derece küresel olmak üzere şekil açısından sınıflandırılabilir. Platin kaplı ayrılabilir koiller, hidrojel kaplı koiller (Hydrocoil) ve biyoaktif koiller (Matrix, Cerecyta) şeklinde üretildiği malzemeye göre sınıflandırılabilir (66). Eski denemelerde 3 mm'den daha küçük anevrizmalarda koilleme yöntemi tercih edilmezken, mikrokoillerin üretilmesi ile milimetrik anevrizmalarda da koil yumağı ile tedavi mümkün hale gelmiştir. NANO denemesinde mikrokoil yumağı ve mikrocerrahi kliplleme karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak 3 mm 'den küçük anevrizmalarda, endovasküler koilleme yönteminde cerrahiye göre erken dönem komplikasyon oranı en az 2 kat düşmüştür. Endovasküler koilleme ile tedavi edilen milimetrik anevrizmalarda rekürens %18.2, yeniden tedavi %12.7 olup cerrahi klipllemeye üstünlük göstermemiştir (67). Geniş anevrizmaların endovasküler tedavisinde ise dış çapları 0.01-0.014 inch düzeyine kadar ulaşan kalın kalibrede koiller kullanılmaya başlanmış ve yüksek düzeyde anevrizma oklüzyon yoğunluğuna

(High pack density) ulaşma amaçlanmıştır. Ancak sert kalibrede bu koillerin başarısını değerlendiren ACE denemesi henüz sonuçlanmamıştır.

Platin kaplı koilleri takiben üretilen biyoaktif koiller kan akımı ile temas ettiğinde genişleme özelliğine sahiptir. Genişleme özelliği sebebiyle yüksek anevrizma oklüzyon yoğunluğuna ulaşma kapasitesi öngörülse de MAPS çalışmasında biyoaktif koillerin platin bazlı koillere anevrizma oklüzyon oranında bir üstünlüğü olmadığı anlaşılmıştır (68). Hydrojel kaplı koiller (Hydrocoil, MicroVention Inc., Tustin, CA) ise hydrojel filamanların platin bazlı koiller ile alaşımı ile oluşturulmuştur. Likid ya da plazma ile temas ettiğinde şişme ve amplifikasyona olmaktadır. 449 hasta ile yapılan HELPS randomize kontrollü denemesinde, hydrojel kaplı koiller platin bazlı koillere göre erken ve geç dönem klinik başarıyı değiştirmemiş; ancak anjiyografik anevrizma rekürensini azaltmıştır (69).

EVT’de kullanılan koillerin yapısal farklılıkları vardır. Helikal koiller genellikle küçük ve dar boyunlu anevrizmalarda tercih edilirken, 3 boyutlu kompleks koiller ise geniş boyunlu ve büyük anevrizmalarda tercih edilmektedir. 223 hasta ile yapılan prospektif çalışmada farklı koil sarmal şekillerinin (Helikal, 3 Boyutlu kompleks) anevrizma rekürensine etkisi olmadığı gösterilmiştir (70).

Günümüzde yalnızca SAK ile gelen acil olgularda erken evrede primer koilleme tercih edilmektedir. Koil paketinin parent artere sarkma, tromboembolik SVO’ya dönüşme riski vardır. Prospektif CLARITY denemesinde; 782 rüptüre anevrizmaya 20 ayrı merkezde primer koilleme yapılmıştır. Periprosedürel dönemde 97 (%12.4) tromboembolik olay saptanmıştır. Sigara kullanımı ve anevrizma boyununun 4 mm’den geniş oluşu tromboemboli riskini arttıran iki major faktördür. CLARITY denemesinde SAK hikayesi sebebiyle işlem öncesi antiagregasyon yapılmadığı için tromboemboli riskinin arttığı hipotez edilmiştir (71).

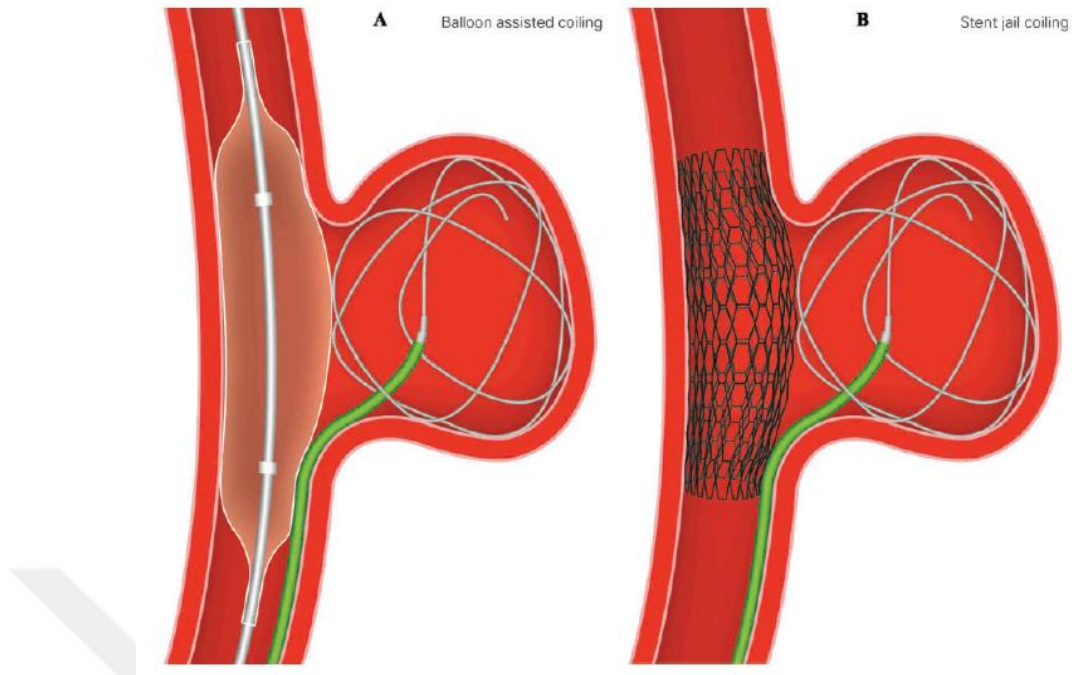
Rüptüre olmamış geniş boyunlu anevrizmaların (boyun çapı ≥ 4 mm) EVT ile tedavisinde, İA boyununun kapatılması ve koil sarkmasının önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla intravasküler balon ya da stent eşliğinde koilleme tercih edilmektedir.

Balon remodelleme ile koilleme yönteminde, mikrokater yardımıyla bırakılan her koil sırasında balonun şişip-indirilmesi ile anevrizma boyununun güvenliği sağlanır (Şekil 2.7.) . ATENA denemesinde balon remodelleme tekniğinin

ön ve arka sistemdeki tüm lokasyonlarda kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak anterior kominikan arter ve anterior serebral arter anevrizmalarında navigasyon zorluğu sebebiyle önerilmemektedir (72). Remodelleme için armut şekli balon, çift balon yöntemi, anevrizma boynuna paralel balonlama ve çift lumen remodelleme olarak 4 yöntem tariflenmiştir. Lefkowitz ve ark. ve Cotier ve ark.'nın farklı serilerinde 1-26 ay arasındaki dönemde balon remodelleme ile total oklüzyon oranları sırasıyla %83 ve %67'dür. Parsiyel oklüzyon ve rezidü boyun oranları sırasıyla %17 ve %2'dir. Bu farklı sonuçların gruplar arası heterojeniteye bağlı olduğu düşünülmüştür (73, 74). ATENA ve CLARITY denemelerinde rupture ve rupture olmayan anevrizmaların tedavisinde 2 hasta grubunun sonuçları iki nokta analizi ile birleştirildiğinde, takipte tam ya da parsiyel oklüzyon oranı balon remodelleme tekniğinde % 94.9, primer koillemede ise %88.5 olup istatistiksel anlamlı fark ortaya çıkmıştır (71, 72). 3 ayrı seride balon remodelleme tekniğinde semptomatik ve semptomatik olmayan trombüs oluşumu sırasıyla %9, %5 ve %8 iken, primer koilleme yönteminde bu oranlar sırasıyla %14, %7 ve %8'dir. Sonuçlar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (75-77) ATENA denemesinde balon remodelleme tekniğinde intraoperatif rüptür riski %3.2, primer koilleme de ise rüptür riski %2.2 şeklinde anlamlı fark raporlanmıştır. Bu denemede kubbe/boyun oranı (≤ 1.5 , >1.0) olan anevrizmalarda rüptür daha sıktır (72).

Geniş boyunlu, dev ve fuziform anevrizmaların EVT'sinde, koilleme ile ilgili risklerin önüne geçmek için stent eşliğinde koilleme tekniği ilk defa Higadisha ve ark. tarafından uygulanmıştır (78). Kubbe/boyun oranı (≤ 1) olan serebral anevrizmalarda koil yumağının kalıcı desteklenmesi önerilmiş ve bu amaçla parent artere yerleştirilebilecek stentin koil manipülasyonunu kolaylaştıracağı ve anevrizma boynunda endotel oluşumu için iskelete fonksiyonu gösterebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla ilk defa balon ile açılan koroner stentler kullanılmış ancak yüksek rüptür riski ve parent arter komplikasyonu sebebiyle vazgeçilmiştir. Takiben kendiliğinden açılabilen nitinol bazlı esnek stentler üretilmiştir. Neuroform stent (Cordis Endovascular, Miami Lakes, Fl) bu amaçla ilk defa kullanılmıştır. Henkes ve ark. prospektif çalışmasında; kubbe/boyun oranından bağımsız olacak şekilde 18 adet ön ve arka sistem anevrizmasında self-genişleyebilir Neuroform stent kullanılmıştır. 8 hastada %100 oklüzyon, 8 hasta da %95 oklüzyon sağlanmıştır. 2 hasta da ise anatomik sebeplerden dolayı başarısız olunmuştur. Koil migrasyonu yaşanmamış;

ancak parent artere olası koil sarkması şüphesinden dolayı çift stentin kullanılması söz konusu olmuştur(79). Neuroform stentlerin geri toplanabilir olmaması dezavantaj olarak öngörülmüştür. Fiorella ve ark. 51 adet geniş boyunlu küçük anevrizmanın EVT'sinde neuroform stent eşliğinde koilleme uygulamıştır. 3-6 ay içerisinde progresif tam oklüzyon oranı %68, rekanalizasyon oranı %5'dir. Dev ve geniş anevrizmalarda ise neuroform stentin başarısı düşmüştür. Bu anevrizmalarda ilk 3-6 ayda progresif tam oklüzyon %40, rekanalizasyon ise %40 olup yüksektir (80). Neuroform stentlerin geniş boyunlu anevrizmalarda kullanılmasıyla erken ve uzun dönemde olabilecek komplikasyonları Yahia ve ark. 67 rüptüre olmamış serebral anevrizmada göstermiştir. İşlem sonrası yeterli düzeyde antitrombotik tedaviye rağmen 3 hasta ilk 14 gün içinde minör düzeyde iskemik SVO saptanmıştır. Bu hastaların intravenöz antitrombotik tedavi iskemik SVO kliniği tam remisyon göstermiştir. Stentin trombojenik etkisinden daha ziyade antitrombotik ajana dirençten kaynaklanmıştır (81). İlk üretilen nitinol bazlı Neuroform stentlerin geri toplanabilir olmaması sebebiyle, stent malpozisyonu riski ortaya çıkmıştır. Bazı stentlerin anevrizma boynunu örtmemesi, anevrizma kesesi içerisine düşmesi ve işlem içerisinde teknik sebepler gereği distale göçme riskinden dolayı perioperatif dönemde trombojenik komplikasyonlar artmıştır.

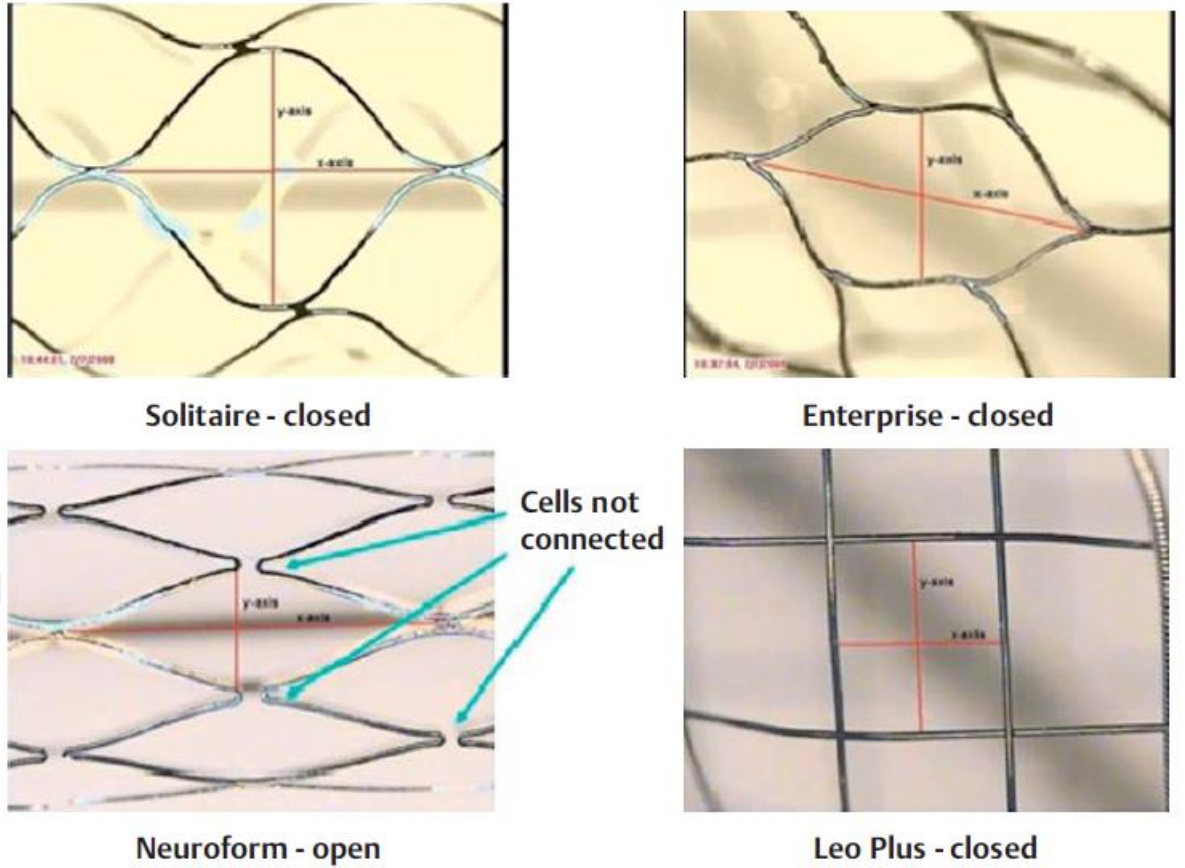


Şekil 2.7. (A) Balon eşliğinde koilleme, (B) Stent eşliğinde koilleme (12).

Stent mikroteknolojisinin ilerleme kaydetmesiyle farklı üreticiler tarafından geri toplanabilir ve repoze edilebilir stentler üretilmiştir. Solitaire (ev3), Leo+ (Balt), Enterprise (Codman Neurovascular) ve Atlas (Stryker Neurovascular) güncel tedavilerde kullanılan yeni jenerasyon stentlerdir (Şekil 2.8.) . Bu stentler radyal açılma kuvveti, duvar apozisyonu, tortiyoz damara uyumluluk (conformabilite), bükülme sonrası strat değişikliği (gator-backing), kink olma kapasitesi ,ovalizasyon, vasküler örtünme ve hücre boyutu açısından fark göstermektedir. Ö. Krischek ve ark. yeni jenerasyon stentleri silikon tüpler içerisinde hapsederek ince-film testi, basınç odası testi vb. testlere tabi tutmuştur. Sonuç olarak mevcut stentlerin yukarıda tariflenen özellikler açısından farklı üstünlükleri olsa da, bütüncül değerlendirildiğinde ön plana çıkan stent belirtilmemiştir (82).

Tablo 2.2. EVT’de kullanılan yeni jenerasyon stentlerin fiziksel özellikleri.

Özellikler	Solitaire (ev3)	Enterprise (Codmann)	Atlas (Stryker)	Leo Plus (Balt)
Geri toplanabilme ve yeniden pozisyonlanma	Tam	Parsiyel	Mevcut değil	Parsiyel
Çaplar (mm)	3,4,5,6	4.5	2.5, 3, 3.5, 4,4.5	2.5, 3.5, 4.5, 5.5
Uzunluk (mm)	15, 20, 30, 40	14, 22, 28, 37	10, 15, 20, 30	12, 15, 18, 20, 25,30, 35, 40, 50, 75
Damar Çapı (mm)	2.25– 5.5	2.5– 4	2– 4.5	2– 5.5
Hücre tipi	Kapalı	Kapalı	Açık	Kapalı
Radyal güç (1-4)	2	2	3	1
Damar duvar örtünme yüzdesi (3 mm damar)	%7.22	%11.9	%13.3	%17.02
Damar duvar örtünme yüzdesi (4 mm damar)	%5.42	%8.92	%9.50	%12.7
Kink oluşumu	Yok	Yok	Mevcut	Yok
Ö. Krischek ve arkadaşlarının katkılarıyla (82)				



Şekil 2.8. Solitaire, Enterprise, Neuroform ve Leo stentlerin hücre geometrisi (82).

EVT’de kullanılan yeni jenerasyon stentlerin birbirilerine üstün ve zayıf olduğu özellikleri belirtilmiştir (Tablo 2.2). Anevrizmanın yerleşimi, boyun uzunluğu, morfolojisi parent arter çapı, parent arter ve yan dal arasındaki açı dikkate alınarak stent seçimine karar verilir.

Yeni jenerasyon stentlerin anevrizma boynunda açıldıktan sonra erken dönem trombojenik özelliğini konu alan karşılaştırmalı seri yoktur. Krischek ve arkadaşları Solitaire stentin trombojenik etkisinin diğer stentlere göre daha az olduğunu hipotez etmiştir. Bu konuda Klisch ve arkadaşlarını referans gösterdiği çalışmada 10 adet arka sistem anevrizmada lumen içi trombus birikimi olmamıştır. Bu retrospektif çalışmada solitaire stentlerde P2Y12 inhibitörü (Clopidogrel) kullanmadan yalnızca ASA (Asetilsalisilik asit) ve işlem içi uygun heparinizasyon ile tromboembolik olayın engellenebileceği belirtilmiştir (83) Akpek ve arkadaşları geniş boyunlu 35 serebral anevrizmada neuroform stentleri kullanmış ve 6 hastada kliniğe yansımayan stent içi trombus birikimi izlenmiştir (84). King ve arkadaşlarının Enterprise ve Neuroform

stentlerin işlem içi anjiyografik sonuçlarını konu alan meta-analizinde, Enterprise stent ile EVT yapılmış rüptüre ve rüptüre olmamış anevrizmalarda stent içi hızlı trombüs oluşumu %5.9 (n: 91/1536), Neuroform stentlerde ise %6.7 (n:132/1965) saptanmış; ancak bu fark istatistiksel anlam ifade etmemiştir (85).

2.6. Perkütan İntraarteriyel Girişimlerde Trombotik Komplikasyonlar, Risk Faktörleri ve Perioperative Hazırlık

Standart antitrombotik ve antikoagulan tedaviye rağmen intravasküler kateterizasyon ve stent açılması esnasında tromboembolik olaylar gelişebilmektedir. İşlem sırasında kullanılan instrumentasyonun yapısı, intrensek trombojenik özelliği, uygulanan manipulasyonlar tekniğe ve operatöre bağlı sebepler olarak kabul edilir (86). Trombus birikimini kolaylaştırabilecek sistemik hastalıklar ve ileri yaş gibi demografik sebepler hastaya bağlı faktörler olarak kabul edilir (87). Yetersiz antitrombotik ve antikoagulan tedavi dışında, son yıllarda gündeme gelen antitrombotik ajan direncinin stent içi trombus birikimi ya da embolik olay gelişiminde etkin olduğu düşünülmüştür.

Formanek ve ark. 93 adet perkütan arteriyel kateterizasyonun 50 tanesinde kateter ucunda trombus ya da distal emboli olduğunu raporlamıştır. Kateterin hammaddesi, genişliği ve işlem süresinin trombüs birikimini etkilemiştir. Prosedür öncesi antitrombotik ajan kullanmadan elde olunan bu seride işlem süresinin 30 dakikanın üzerinde olmasının tek başına bağımsız risk olduğu belirtilmiştir. Kateter genişliği arttıkça da tromboembolik olay miktarında artış saptanmıştır (88). Günümüzde stent trombojenitesi hakkında bilgiler, koroner arter hastalıklarında kullanılan stentler ile yapılmış geniş serilerden elde olunmuştur. Mauri ve ark. işlem öncesi uygun antitrombotik hazırlık yaparak, balon ile genişletilebilir metalik stentlerin koroner sistemde erken dönem trombojenitesini araştırmış ve ilk 30 günde (erken dönem) gerçekleşen tromboembolik olay oranını iki ayrı grupta %0.1 ve %0.5 oranında bulmuştur (89). Nörovasküler prosedürlerde, nitinol bazlı kendi genişleyebilir ve toplanabilir stentlerin günümüzde kullanılmasıyla endotele yönelik travmatik etki azaltılmıştır. Nitinol ağının metalik stentlere göre az trombojenik oluşu, tromboembolik olay insidansını da azaltmıştır (84).

Erken ya da geç dönem stent içi trombus birikimini etkileyen değişkenler koroner stent çalışmalarında araştırılmıştır. Stent içi trombus birikimini provoke edebilecek hastaya bağlı olası risk faktörleri belirtilmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Prosedür içi arteriyel trombüs birikimini etkileyen hastaya bağlı faktörler.

Değişken	Etki mekanizması
Yaş	Plazma fibrinojen, faktör 8 ve 9 miktarında rölatif belirginleşme. Interlökin-6 ve CRP’de artış. İnflamasyon ile tetiklenen trombüs oluşumu (90)
Cinsiyet	Erkek cinsiyetin özellikle venöz trombus oluşumunda kadın cinsiyete göre üstünlüğü (91)
Hipertansiyon	Özellikle orta ve küçük arteriyel yapılarda hyalinozis oluşumu. Küçük arteriyel yapılarda kronik oklüzyon gelişimi (92)
Diabetes Mellitus	Hiperglisemi zemininde glikolize son ürünlerin oluşması. Bu ürünlerin endotel harabiyeti sebebiyle trombus oluşumu (93)
Hiperkolestrolemi	Makrofajlar tarafından fagosite edilmiş kolesterol kristalleri. Subendotelial birikim ve kronik inflamasyon başlangıcı. Takiben endotel hasarına ikincil trombüs oluşumu(93)
Sigara kullanımı	Direkt endotel hasarı. Endojen doku plazminojeni sentezinin engellenmesi. Fibrinolitik sistemin inhibisyonu (94).
Antitrombotik tedavinin kesilmesi ya da yetersizliği	DW. Park ve ark. göre stent içi trombus birikiminde bilinen tek bağımsız risk faktörü (95).
Hereditör Trombofili	Ekstremsk koagülasyon yol üzerindeki inhibisyonun farklı genetik mekanizmalar ile kalkması. İn vivo prokoagulan ortam oluşması (90).
Antifosfolipid antikor sendromu	Antikorlara bağlı trombositlerin aktivasyonu ve birikimi (96).

Tanısal girişimlerde tromboembolik olayların yüksek prevelansı, kullanılan metalik stent ve plastik kateterlerin intrinsik trombojenik özelliği, prosedür öncesi antitrombotik tedaviyi ve prosedür içi antikoagülasyonu elzem hale getirmiştir.

Antikoagulan tedavilerin yetersiz olduğu arteriyel sistemde antitrombotik tedavi öncelik kazanmıştır. Günümüzde koroner kateterizasyon, viseral arteriyel stentleme ve EVT’den önce dual antitrombotik tedavi kullanılmaktadır. Serebral arteriyel girişimden minimum 7-10 gün önce 75 mg klopidoğrel ve 100-325 mg Aspirin oral tablet kullanılarak standart antitrombotik hazırlık yapılmaktadır (97). Aspirin siklooksijenaz

(COX-1) inhibisyonu yaparak araziidonik asitten tromboksan (TXA2) oluşumunu geri d6n6ř6ms6z inhibe eder. TXA2'nın azalmasıyla GP-IIb/IIIa resept6rleri azalmakta ve takiben trombosit birikimi azalmaktadır. Klopidoğrel P2Y12 resept6rlerinin geri d6n6ř6ms6z antagonisti olup, ADP'nin (Adenozin Difosfat) bu resept6rlere bağlanmasını 6nler. Bu şekilde dens gran6llerin salgılanması engellenir. Trombosit agregasyonu 6nlenir (90). Dual antitrombotik tedavinin verimli olmaması ya da bu rejime trombositlerin diren6 geliştirmesi g6stermesi durumunda, potent P2Y12 inhibit6r6 olan Prasugrel 10 mg oral tablet monoterapisi ile işlem 6ncesi hazırlık yapılabilir. Klopidoğrel 6n ila6 (prodrug) olup hepatik enzim olan CYP2C19 tarafından aktif hale getirilir. Enzim aktivitesinin populasyon i6i varyasyon g6stermesi ve P2Y12 resept6rlerinin bazı hastalarda ADP'ye karşı y6ksek reaktivite g6stermesi klopidoğrel'e diren6 gelişmesini sağlar (98). Mallauk ve ark. klopidoğrel direncinin %16-50 arasında değiştiğini in vitro g6stermiştir (99). Prasugrel 6n ila6 olmaması ve P2Y12 resept6r6ne y6ksek potent olması sebebiyle klopidoğrel direncinde tercih edilmektedir.

Tirofiban, tirozin t6revi olup Gp IIb/IIIa resept6rlere zayıf bağlanır. İnf6zyon şeklinde kullanılan antitrombotik ajan olup kesildikten sonra etkisi 3 saat i6inde kaybolur. Yarı 6mr6n6n kısa oluşu ve zayıf resept6r agonisti olması sebebiyle takipte hemorajik komplikasyon riski d6ř6kt6r. Hızlı etkisi sebebiyle stent eşliğinde koilleme esnasında parent arter ya da distal vask6ler yapılar da gelişebilecek tromboembolik olayda kullanılır. Tirofiban i.v 50 µg/saat inf6zyon uygulanır. 24 saat i6inde verilebilecek maximum doz limiti 1000 µg'dır. Trombus6n rekanalize olduğu anjiyografik olarak doğrulandıysa kesilir. Trombus rekanalizasyonu yoksa inf6zyona devam edilir (100). HW Jeong ve ark. stent eşliğinde koilleme sırasında stent i6erisinde ya da distal dalda oluşan tromb6se y6nelik tirofiban (i.v) kullanmıştır. Takip anjiyografide 9 hastada tam rekanalizasyon, 2 hastada ise parsiyel rekanalizasyon oluşmuştur (101).

Trombosit reaktivitesini ve klopidoğrel direncini yatakbaşı ve hızlı değerlendirmek i6i optik transmisyon y6ntemi ile 6alışan VerifyNow (Accumetrics) sıklıkla kardiyoloji kateterizasyon labaratuvarlarında ve girişimsel radyoloji 6nitelerinde kullanılmaktadır. Fibrinojen ile kaplanmış polistrien partik6llere bağlı trombositlerin ADP ile uyarılma kapasitesi optik ge6irgenlik ile 6l66l6r. Trombosit

agregasyonu arttıkça optik geçirgenlik artar. P2Y₁₂ inhibitörleri en az bir hafta kullanılarak inaktive edilmiş trombositlerin ADP'ye reaksiyon kapasitesi ölçülür. EVT'den bir gün önce , ADP indüklenmesiyle trombosit cevabı %30'dan az olanlar P2Y₁₂ inhibitörlerine düşük cevaplı kabul edilir (102). Böyle bir durumda daha potent P2Y₁₂ inhibitörleri tercih edilerek prosedür ertlenir. Acil şartlarda İA tedavisi yapılacak ise Gp IIB-IIIa antagonistleri infüzyon halinde verilerek hızlı antiagregasyon sağlanır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta grupları ve demografik veriler

Kliniğimizde Şubat 2013-Nisan 2017 tarihleri arasında stent ya da akım çevirici yardımıyla endovasküler anevrizma tedavisi yapılan erişkin ve pediatrik yaş grubundaki hastaların dosyaları hastane elektronik bilgi sisteminden ve hasta adına kayıtlı fiziksel dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Prosedür esnasında elde olunmuş ve kaydedilmiş dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) görüntüleri ve 3 boyutlu rotasyonel dinamik anjiyogramlar hastane görüntü saklama arşivi olan PACS (Picture Archiving and Communication System) üzerinden değerlendirildi. Çalışmamızda 320 hastaya, stent ya da akım çevirici cihaz kullanılarak 386 adet EVT yapıldı. Bu hastaların 209'si kadın (%65.3), 111'si erkek (%34.7). Katılımcıların yaşları yıl olarak (3-35, 36-50, 51-65, 65 yaş ve üzeri) olacak şekilde 4 grupta incelendi.

Hastane resmi dosyalarında bulunan anestezi hazırlık formlarından özgeçmişte myokard infarktüsü, iskemik serebrovasküler olay, pulmoner emboli varlığı araştırıldı. Arteriyel ya da venöz trombus oluşumunu tetikleyecek genetik ya da immünolojik özgeçmiş değerlendirildi. İşlem yapılan hastaların kardiyovasküler profilini belirtmek amacıyla hipertansiyon, oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi altında diyabetes mellitus ve hiperlipidemi varlığı kaydedildi. Özgeçmişte solid organ ya da hematolojik malignite varlığı kaydedildi.

İnternal karotid arter bifurkasyonu ve süperyör serebellar arter orijinininden daha kaudalde yerleşmiş tüm anevrizmalar çalışma içerisinde proksimal yerleşimli anevrizmalar olarak isimlendirildi. Bu seviyelerin daha kraniyalinde yerleşmiş anevrizmalar ise distal anevrizmalar olarak raporlanmıştır. Bir anevrizma; baziler apeks, anteryör kominikan arter, orta serebral arter, anteryör ve posteryör serebral arterin herhangi bir segmentinde yerleşiyorsa “distal anevrizma” olarak kabul edildi. Bir anevrizma, vertebral arter, vertebro baziler bileşke, baziler trunkus ve dalları (Anteryör inferyör serebellar, süperyör serebellar arter), posteryör kominkan arter, internal karotid arter (petröz, kavernöz, oftalmik ve bifurkasyon dışında supraklinoid segment) yerleşimli ise “proksimal anevrizma” kabul edildi.

Tablo 3.1. Çalışmaya katılanların yaş, cinsiyet ve anevrizma yerleşimine göre dağılımı.

	Sıklık (n)	%
Yaş grupları		
3-35 yaş	40	12,5
36- 50 yaş	98	30,6
51-65 yaş	140	43,8
65 yaş üzeri	42	13,1
Cinsiyet		
Kadın	209	65,3
Erkek	111	34,7
Hasta Grupları		
Proksimal* yerleşimli anevrizmalar	206	53,3
Distal** yerleşimli anevrizmalar	180	46,7

* İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyör serebellar arter orijini proksimalinde yerleşmiş anevrizmalar

** İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyör serebellar arter orijini distalinde yerleşmiş anevrizmalar

56 hastanın ise multiple anevrizması mevcut. Bu hastaların birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü anevrizmaları endovasküler yol ile tedavi edildi. 56 adet birincil EVT vardı. 50 hastaya ikinci EVT, 4 hastaya üçüncü EVT ve 3 hastaya ise dördüncü EVT yapıldı. Birinci EVT dışında, wills poligonunda farklı yerleşimdeki anevrizmalara yönelik toplam 63 mükerrer EVT tedavisi yapıldı.

3.2. Endovasküler Anevrizma Tedavisi Öncesi Hazırlık ve Prosedür Detayları

EVT öncesi hastalara profilaktik antitrombotik ajanlar en az 1 hafta önceden oral tablet şeklinde verildi. Çift antitrombotik tedavi Aspirin 100 mg (p.o) ve Clopidogrel 75 (p.o) şeklinde başlandı. EVT işleminden 1 gün önce VerifyNow P2Y12 assay (Accumetrics, San Diego, California)) aracılığıyla çökmüş trombositlerin optik geçirgenliği artırma oranı P2Y12 Reaksiyon unitesi (PRU) şeklinde hesaplandı. Takiben trombin reseptör aktivatör agonisti (izo-TRAP) aracılığıyla bazal trombosit

fonsiyonları P2Y12 reseptöründen bağımsız hesaplandı. PRU ve bazal değer kullanılarak, P2Y12 reseptör inhibisyon indeksi (P2Y12 antagonistleri tarafından inhibisyon yüzdesi, %inh.) $1 - \text{PRU} / \text{bazal değer} \times 100$ ile hesaplandı. Bu değer işlem öncesi antiagregasyon derecesini belirtiyordu. “İnhibisyon yüzdesi < 40 ” olan hastalarda işlem süresi 1 hafta ertelenerek daha potent P2Y12 antagonisti Prasugrel 10 mg (p.o.)/gün monoterapi 5 gün boyunca verildi. 5 gün sonra tekrar trombosit inhibisyon indeksi bakılarak EVT işlemine karar verildi.

EVT işlemi standart steril şartlarda, genel anestezi altında, endotrakeal entübasyon, çift 22 G intravenöz damar yolu ve arterial tansiyon monitorizasyonu altında femoral yoldan 23 G mikroiğne ile ponksiyon yapılarak başlandı. Femoral tanıtıcı kılıf (introducer sheath) yerleştirildikten hemen sonra 5000 IU bolus dozunda intravenöz heparin uygulandı. Bolus dozu takiben ortalama 1000 IU/saat yavaş heparin infüzyonuna devam edilerek aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) bazal değerinin 2 katına getirildi. 6F kılavuz kateter ya da kılıf (sheath) hedef artere yerleştirildi. Tortiyoz vasküler anatomilerde tanıtıcı kılıf içerisinden “Y” konnektör eşliğinde yıkama yapılarak distal erişim kateteri yerleştirildi. Distal erişim kateteri olarak Fargomax (Balt, Fransa) ya da Neuron 070 (Penumbra, Alameda, Kaliforniya) kullanıldı. Distal erişim kateteri internal karotid arter petröz segmentine ya da vertebral arter V2 segmentine yönlendirildi. Takiben distal erişim kateteri içerisinden Excelsior SL-10 (Stryker Neurovascular, Kalamazoo, Michigan) veya Headway 17 (Microvention) mikrokaterleri yumuşak uçlu 0.014 inç Syncro (Stryker Neurovascular, Michigan) mikrotel üzerinden anevrizma kesesine ilerletildi. Stenti açmak amacıyla ikinci Excelsior SL-10 ya da Vasco10 (Balt, France) mikrokaterleri yumuşak uçlu 0.014 inç diğer Syncro mikrotel üzerinden anevrizma boyunun köken aldığı parent artere yönlendirildi.

Kullanılacak stent ya da akım çeviricinin çapı ve uzunluğu işlem öncesi elde olunmuş rotasyonel 3 boyutlu hacim bazlı VRT (Volume rendering technique) görüntülerden hesaplandı. Stent ya da akım çevirici cihazların çapı, parent arterin en geniş çapına ve anevrizma boyun genişliğine göre seçildi. Stent parent arterde açıldıktan sonra, kese içerisindeki mikrokater aracılığıyla ayrılabilir platin bazlı koiller kullanılarak anevrizmanın içi oklude edildi. Anevrizma kesesi tam oklüzyona

ulaşana kadar koilleme işlemine devam edildi. Femoral ponksiyon b6lgesi 6F Angio-Seal (Terumo Corporation, Tokyo) arteryal kapatma cihazı ile kapatıldı.

“Y” ya da “T” yapısında stent eşliğinde koilleme için iki ayrı stent kullanıldı. Farklı boyut ve çaplarda Atlas, Neuroform ya da Leo stentler kombine edilerek Y ya da T şeklinde dual stent uygulaması yapıldı. Dual stent uygulaması anevrizma boyun çapı ve yerleşim yerine g6re karar verildi.

Koil embolizasyonuna ihtiyaç olmadan, yalnızca akım çevirici cihaz aracılığıyla anevrizma tedavisinde; distal erişim kateterin hedef artere ulaştıktan sonra, bir adet Syncro soft 0.014 in mikrotel ve SL-10 mikrokater yardımıyla parent artere ulaşıldı. Akım evirici cihazın proksimal ve distal işaretçileri, anevrizma boynunu ortalayacak şekilde güvenli bir şekilde açıldı. Proksimal ve distal işaretçiler anevrizmadan en az bir boyun çapı kadar uzaklıkta açıldı.

İşlem esnasında olası tromboembolik olaya y6nelik Aggrastat 12.5 mg/50 ml infüzyon (Tirofiban HCl 0.25 mg/ml) +4 C derecede hazır tutuldu. şüpheli ya da belirgin trombus oluşumu mevcut ise bolus dozu intraven6z yoldan uygulandı.

İşlem sonrasında standart monitorizasyon eşliğinde nabız, sistolodiyastolik tansiyon, ve kalp ritmi takip edildi. İşlem sonrası ilk üç saat içerisinde yarım saat aralıklar ile genel n6rolojik muayene yapıldı. Femoral ponksiyon b6lgesi ise sızdırma ya da hematoma oluşumunu engellemek amacıyla 6 saate kadar takip edildi.

EVT , Artis İnterventional Angiography (Siemens Healthineers, Erlangen) ift X-ray t6pl6 C-kollu sistem kullanılarak yapıldı. Hastalarada ortalama 2000-4000 mGy arasında doz kullanılarak prosed6r tamamlandı. İşlem sırasında, ilk femoral ponksiyondan başlayıp, vask6ler kapatma cihazı ile kasık kapatılana kadar d6zenli aralıklarda g6r6nt6 kaydı (store monitoring) yapıldı. Plan ya da navigasyon değişiklikleri, mikrotel ya da kateter değişimi, işlem içi komplikasyonlar ve zorluklar spot kayıt yapılarak depolandı. Gerektiğinde video floroskopi kaydı yapıldı. Cihaz konsolunda depolanmış spot kayıtlar, video floroskopiler, 3 boyutlu rotasyonel ve dijital çıkarma anjiyogramlar hastane PACS sistemine transfer edildi.

3.3. Veri Analizi-İstatistiksel Y6ntemler

EVT işlemi sırasında stent ya da akım çevirici açıldıktan sonra tromboembolik olay prevelansı incelendi. Stent içi k6uk tromb6s agregatları, stentin parsiyel ya da

tam oklüzyonları, stentin kapattığı yan dalın geçici ya da kalıcı oklüzyonları ve distal kortikal bir dala emboli varlığı prosedür içi insidental trombotik olaylar kapsamında kabul edildi.

İnsidental trombotik olay gelişen hasta grubu ve komplikasyonsuz hasta grubunun kardiyovasküler risk faktörleri, sigara kullanım düzeyi, işlem öncesi kullanılan antiagregan çeşidi ve trombosit inhibisyon yüzdesine göre dağılımı araştırıldı. Akım çevirici ve örgülü stent kullanılan EVT’de, prosedür içi insidental trombotik olay prevelansına bakıldı. Kardiyovasküler risk profili ve sigara kullanımının trombosit reaktivitesi üzerindeki etkisi multivariate analiz yapılarak araştırıldı.

Yukarıda tariflenen proksimal ve distal lokasyonda yerleşmiş anevrizma popülasyonları arasında kardiyovasküler risk faktörleri, sigara kullanım durumu ve insidental trombotik olay gelişimi açısından fark araştırıldı. Anevrizması distalde yerleşmiş hasta grubunda, kullanılan stent türünün ve sigara kullanımının(örgülü stent ya da akım çevirici stent) EVT sırasında insidental trombotik olay gelişimine göre dağılımı araştırıldı.

Multipl anevrizması olan 56 hasta, tek başına bağımlı değişken kabul edildi. Bu hastaların 56 adet birincil EVT prosedürü, 63 adet sonradan yapılmış ikincil-üçüncül ya da mükerrrer EVT prosedürü vardı. Birincil ve mükerrrer EVT prosedürleri farklı iki grup halinde ele alındı. Bu iki grupta açılan intravasküler örgülü stentler ve akım çevirici cihazlar tamamen farklı lokasyonlarda yerleşim gösteriyordu. Birincil stent eşliğinde EVT ve mükerrrer stent eşliğinde EVT prosedürlerinde insidental tromboembolik olay prevelansı karşılaştırıldı.

İstatiksel analiz SPSS 22,0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SD), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir Hastane dosyalarından, PACS sisteminden ve işlem içi prosedür detaylarından elde olunan kategorik ve sürekli değişkenler gruplar haline getirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Yates düzeltilmeli ki-kare ve Fisher’s exact testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uymadığı için

nonparametrik test olan Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Toplam 320 hastaya, 386 adet EVT prosedürü yapıldı. EVT işlemi sırasında stent açıldığı anda 30 (%7,8) farklı prosedürde, stenti parsiyel ya da tama yakın tıkayan insidental trombüs birikimi ya da distal bir dalda tromboembolik olay gerçekleşti. İnsidental trombüs birikimi olan grubun yaş ortalaması $46,4 \pm 17,8$ yıl, kilo ortalaması $74,1 \pm 20,2$ kilogramdı. İnsidental trombus birikimi olmayan grubun yaş ortalaması $51,4 \pm 13,4$, kilo ortalaması $71,5 \pm 14,1$ kilogramdı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Endovasküler anevrizma tedavisi sırasında insidental tromboembolik olay gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ve kilo ortalamaları.

	Yaş ortalaması (yıl)	Kilo ortalaması (kg)
İnsidental tromboembolik olay var, n:30	49,0 $\pm$ 14,0	76,9 $\pm$ 18,0
İnsidental tromboembolik olay yok, n: 290	51,5 $\pm$ 13,9	71,3 $\pm$ 13,9
Toplam	51,3 $\pm$ 13,9	71,8 $\pm$ 14,4

Stent ya da akım çevirici eşliğinde endovasküler anevrizma tedavisi sırasında prosedür içi gelişen insidental trombotik olaylar üç sınıfa ayrıldı. 9 hastada stent içi tam oklüzyon, 12 hastada stent içinde trombüs parçaları ya da parsiyel darlık, 9 hastada ise parent artere bağlı yan dalda geçici iskemi ya da distal kortikal bir dala emboli göçü meydana geldi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Endovasküler anevrizma tedavisi sırasında gerçekleşen insidental tromboembolik olayların sınıflandırılması.

	Sıklık n:30 (%)
Stent açıldıktan sonra oklüzyon	9 (%30,0)
Stent içi küçük trombüs agregatları	12 (%40,0)
Distal kortikal dal embolisi ya da yan dalın geçici oklüzyonu	9 (%30,0)

320 hastanın kardiyovasküler açıdan özgeçmiş ve komorbiditelerine bakıldı. 11 myokard infarktüsü, 10 iskemik serebrovasküler olay, 1 geçici iskemik atak ve 1 pulmoner emboli olmak üzere toplam 22 (%6,9) hastada major kardiyovasküler olay mevcuttu. 127 (%39,7) hastada hipertansiyon, 1 (%0,3) hastada metilen tetrahidrofolat redüktaz enzim eksikliğine bağlı trombofili, 25 (%7,8) hastada diyabetes mellitus, 36 (%11,3) hastada hiperkolestrolemi, 10 (%3,1) hastada remisyonda olan meme ve kolon kanseri mevcuttu. 115 hasta sigara içiyor ya da hayatının bir döneminde sigara kullanmıştı. 14 (%4,4) hasta 1-10 paket yıl, 66 (%20,6) hasta 11-20 paket-yıl, 35 (%10,9) hasta ise 20 paket yıldan fazla sigara kullanmış (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hastaların özgeçmiş özellikleri ve komorbidite dağılımı.

Komorbidite ve Özgeçmiş	n:320 (%)
Major kardiyovasküler olay varlığı*	22 (%6,9)
Hipertansiyon	127 (%39,7)
Trombofili	1 (%0,3)
Diyabetes mellitus **	25 (%7,8)
Hiperlipidemi	36 (%11,3)
Malignite varlığı	10 (%3,1)
Sigara kullanımı	
1-10 paket yıl	14 (%4,4)
11-20 paket yıl	66 (%20,6)
20 paket yıl ≤	35 (%10,9)

*11 Myokard infarktüsü, 10 iskemik serebrovasküler olay, 1 pulmoner emboli,

**13 oral antidiyabetik kullanan tip 2 diyabetes mellitus, 12 insülin bağımlı tip 2 diyabet mellitus

EVT sırasında insidental stent içi pıhtılaşma olan hasta grubu ve komplikasyonsuz seyreden hasta grubu arasında; hipertansiyon, hiperlipidemi, malignite varlığı, trombofili hikayesi ve insülin bağımlı ya da oral antidiyabetik ile takipli diyabetes mellitus oranları karşılaştırıldı. EVT sırasında insidental stent trombozu olan ve olmayan her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Endovasküler anevrizma tedavisi sırasında insidental tromboembolik olay gelişimi ve özgeçmiş özelliklerinin dağılımı.

	İnsidental tromboembolik olay gelişimi var n:30 (%)	İnsidental tromboembolik olay gelişimi yok n: 290 (%)	p
Hipertansiyon	14 (%46,7)	113 (%39,0)	0,532
Hiperlipidemi	5 (%16,7)	31 (%10,7)	0,237
Malignite öyküsü	0 (%0,0)	10 (%3,4)	tanımsız
Trombofili varlığı	0 (%0,0)	1 (%0,3)	tanımsız
Diyabetes Mellitus	3 (%20)	24 (%6,6)	0,112
-Oral antidiyabetik ajan ile takipli	2 (%13,3)	13 (%3,6)	
-İnsülin tedavisi ile takipli	1 (%6,7)	11 (%3,0)	

Hastalarda myokard infarktüsü, iskemik serebrovasküler olay ve pulmoner tromboemboli olmak üzere toplam 22 major kardiyovasküler olay mevcuttu. EVT sırasında insidental tromboembolik olay gelişen grupta 4 (%13,3) hastada, komplikasyonsuz grupta 18 (%6,2) hastada major kardiyovasküler olay öyküsü vardı. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,138$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Major kardiyovasküler olay öyküsü ve endovasküler anevrizma tedavisi sırasında stent ya da akım çevirici cihazlara bağlı insidental tromboembolik olay gelişiminin dağılımı.

	İnsidental tromboembolik olay var	İnsidental tromboembolik olay yok	p
Major kardiyovasküler olay varlığı n (%)	4 (%13,3)	18 (%6,2)	0,138
Toplam	30	290	

EVT sırasında insidental stent trombozu olan grupta 15 (%50) hasta en az 1 paket-yıl olmak üzere sigara kullanıcısı. Komplikasyon gelişmeyen grupta ise 100 (%34,5) hasta en az 1 paket-yıl sigara kullanıcısı vardı. Sigara kullanım miktarları 1-10 paket-yıl, 11-20 paket yıl ve 20 paket yıl üzeri olarak üç küme yapıldığında, insidental stent trombozu olan grup ve komplikasyonsuz grup arasında fark saptanmadı ($p=0,625$), (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Endovasküler anevrizma tedavisi sırasında insidental tromboembolik olay gelişimi ve sigara kullanım düzeyinin dağılımı.

	Sigara kullanımı	1-10 paket-yıl	11-20 paket-yıl	20 paket-yıl üzeri	p
İnsidental tromboembolik olay var n:30 (%)	15 (% 50)	4 (%13,3)	7 (%23,3)	4 (%13,3)	0,061
İnsidental tromboembolik olay yok n:290 (%)	100(%34,5)	10 (%3,5)	59 (%20,3)	31 (%10,7)	

EVT öncesi antitrombotik ajan ile hazırlık bütün işlemlerde yapıldı. İnsidental stent trombozu olan grupta 5 hastaya yalnızca Klopidoğrel, 1 hastaya yalnızca Aspirin, 6 hastaya yalnızca Prasugrel, 18 hastaya ise Klopidoğrel ve Aspirin dual kombinasyonu ile antiagregasyon yapılmıştı. Klopidoğrelle göre daha potent antiagregan ajan olan Prasugrel komplikasyonsuz grubun %19,0'da kullanıldı. EVT sırasında insidental stent trombozu gelişen grupta ise Prasugrel kullanım oranı %20,0 olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,704$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Endovasküler anevrizma tedavisinde insidental tromboembolik olay gelişimi ve antitrombotik ajanların dağılımı.

	İnsidental tromboembolik olay var, n:30 (%)	İnsidental tromboembolik olay yok, n: 290 (%)	p
Klopidogrel	5 (%16,7)	41 (%14,2)	0,704
Klopidogrel+ASA	18 (%60,0)	190 (%65,7)	
ASA	1 (%3,3)	3 (%1,0)	
Prasugrel	6 (%20,0)	55 (%19,0)	

Stent ya da akım çevirici eşliğinde EVT öncesi antiagregasyon düzeyini kontrol etmek amacıyla işlem öncesi trombosit inhibisyon indeksi optik transmisyon yöntemiyle bakıldı. EVT sırasında insidental stent trombozu olan grupta ortalama trombosit inhibisyon indeksi $83,8 \pm 14,5$, komplikasyonsuz grupta ortalama trombosit inhibisyon indeksi $83,6 \pm 14,5$ olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,850$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Endovasküler anevrizma tedavisinde insidental tromboembolik olay gelişimi ve trombosit inhibisyon indekslerinin dağılımı.

	İnsidental tromboembolik olay var, n:30 (%)	İnsidental tromboembolik olay yok, n: 290 (%)	p
Ortalama trombosit inhibisyon indeksi	$83,8 \pm 14,5$	$83,6 \pm 14,5$	0,850

Yaş, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara kullanımının ortalama trombosit inhibisyon yüzdesine olan etkisi univariate-ANOVA analizi yapılarak incelendi. 55 yaş sınır kabul edildiğinde, bu yaş sınırının altında ve üstünde trombosit inhibisyon indeksi farklı değildi ($p=0,698$). Hiperlipidemik hasta grubu ve normal lipid profili olan hasta grubu arasında da fark çıkmamıştır ($p=0,282$). Diyabetes mellitusu olan hasta grubu ve olmayan hasta grubunun trombosit inhibisyon yüzdeleri

arasında fark yoktur ($p=0,311$). Sigara kullanmayan hasta grubunda, kullanan gruba göre trombosit inhibisyon yüzdesi %3,1 daha fazla fazlaydı ($p=0,045$) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Ortalama trombosit inhibisyon indeksinin demografik verilere göre dağılımı

Demografik veriler	Ortalama trombosit inhibisyon yüzdesi (%)	p
Yaş <55 yıl (n:239) >55 yıl (n:147)	83,7 83,3	0,698
Hiperlipidemi Yok (n:345) Var (n:41)	83,8 81,5	0,282
Diyabetes Mellitus Yok (n:358) Var (n:28)	83,2 86,2	0,311
Sigara kullanımı Yok (n:242) Var (n:144)	84,7 81,6	0,045

386 EVT işleminde 210 akım çevirici stent, 176 örgülü stent kullanıldı. Akım çevirici stent kullanılan 19 hastada insidental trombotik olay, örgülü stent kullanılan hasta grubunda ise 11 insidental trombotik olay yaşandı. Akım çevirici stent kullanılan hasta grubu ile örgülü stent kullanılan hasta grubu arasında trombotik olay gelişimi açısından fark saptanmadı ($p=0,406$) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Kullanılan stent tipine göre insidental tromboembolik komplikasyonların dağılımı.

	Örgülü stent	Akım çevirici stent	OR*	% 95 GA**	p
İnsidental trombotik olay var n:30 (%)	11 (%6,2)	19 (%9,0)	1,5	0,7-3,2	0,406
İnsidental trombotik olay yok n:356 (%)	165 (%93,8)	191 (%91,0)			
*Odds ratio **Güven Aralığı					

İnternal karotid arter bifurkasyonu-süperyor serebellar arter orijini proksimali ve distalinde yerleşim gösteren anevrizmalar lokasyona göre iki guruba ayrıldı. Bu iki grubun kardiyovasküler risk oluşturan komorbiditeleri ve malignite dağılımına bakıldı. Myokard infarktüsü, iskemik serebrovasküler olay ve pulmoner emboli olmak üzere ani mortalite oluşturabilecek major kardiyovasküler olay oranında her iki grup arasında fark yoktu ($p=0,075$). Yalnızca 1 hastada herediter trombofili olduğu için iki grup arasında fark tanımsız oldu. Hiperkolestrolemi, meme ve kolon kanseri olmak üzere hayatın bir döneminde malignite varlığı, oral antidiyabetik ve insulin tedavisi altında diyabetes mellitus öyküsü açısından farklılık saptanmadı. Distal yerleşimli anevrizması olan hasta grubunda kontrollü ya da kontrolsüz hipertansiyon 91 (%50,6) hastada, proksimal yerleşimli anevrizması olan hasta grubunda ise kontrollü ya da kontrolsüz hipertansiyon 74 (%35,9) hastada vardı. Mevcut fark istatistiksel anlamlıydı ($p=0,003$) (Tablo-4.11).

Tablo 4.11. Anevrizma yerleşim seviyesi ile komorbidite ve özgeçmişlerin dağılımları.

	Proksimal* yerleşimli anevrizmalar n:206 (%)	Distal** yerleşimli anevrizmalar n:180 (%)	p
Major kardiyovasküler olay öyküsü	9 (%4,4)	17 (%9,4)	0,075
Trombofili	1 (%0,4)	0 (%0,0)	Tanımsız
Hipertansiyon	74 (%35,9)	91 (%50,6)	0,003
Hiperlipidemi	20 (%9,7)	21 (%11,7)	0,647
Malignite öyküsü	9 (%4,4)	2 (%1,1)	0,06
Diyabetes Mellitus	11 (%5,3)	17 (%9,4)	0,185
-Oral antidiyabetik ile takipli	5 (%2,4)	11 (%6,1)	
-İnsülin tedavisi ile takipli	6 (%2,9)	6 (%3,3)	

* İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini proksimalinde yerleşmiş anevrizmalar

** İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini distalinde yerleşmiş anevrizmalar

***Bazı hastalara birden fazla işlem uygulanmıştır.

İnternal karotid arter bifurkasyonu ve süperyor serebellar arter orijini proksimalinde yerleşim gösteren anevrizma hastaların sigara kullanım oranı %31,6 iken, distalde yerleşim gösteren anevrizmaların sigara kullanım oranı %43,9. Sigara kullanımını 1-10 paket-yıl, 11-20 paket-yıl ve 20 paket-yıl üzeri şeklinde kategorize edildiğinde distalde yerleşim göstermiş anevrizma grubunda 20 paket-yıl üzeri sigara kullanım oranı proksimal anevrizma grubuna göre 5,4 kat yüksekti ($p=0,096$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Anevrizma yerleşim seviyesi ve sigara kullanım düzeyinin dağılımı.

	Sigara kullanımı	1-10 paket-yıl	11-20 paket-yıl	20 paket-yıl üzeri	p
Proksimal* yerleşimli anevrizmalar n:206 (%)	65 (%31,6)	6 (%2,9)	40 (%19,4)	19 (%9,2)	0,045
Distal** yerleşimli anevrizmalar n:180 (%)	79 (%43,9)	8 (%4,4)	40 (%22,2)	17,2 (%50)	

* İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini proksimalinde yerleşmiş anevrizmalar

** İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini distalinde yerleşmiş anevrizmalar

***Bazı hastalara birden fazla işlem uygulanmıştır.

İnternal karotid arter bifurkasyonu ve süperyor serebellar arter orijini proksimalinde anevrizmaların ortalama çapı $10,9 \pm 8,2$ iken, distal anevrizmalarda ortalama çap $8,6 \pm 6,9$ mm ölçüldü (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Anevrizma yerleşim seviyesine göre anevrizma çaplarının dağılımları.

	Proksimal* yerleşimli anevrizmalar n:206 (mm)	Distal** yerleşimli anevrizmalar n:180 (mm)	P
Ortalama Anevrizma çapı (mm)	$10,9 \pm 8,2$	$8,6 \pm 6,9$	0,001

* İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini proksimalinde yerleşmiş anevrizmalar

** İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini distalinde yerleşmiş anevrizmalar

İnternal karotid arter bifurkasyonu ve süperyor serebellar arter orijini proksimalinde anevrizması olan 139 (%67,8) hastaya klopidoğrel ve aspirin kombinasyonu ile 34 (%16,6) hastaya ise yalnızca prasugrel ile işlem öncesi antitrombotik hazırlık yapıldı. Distal yerleşimli anevrizması olan 120 (%66,7) hastaya klopidoğrel ve aspirin kombinasyonu ile 36 (%20,0) hastaya ise yalnızca prasugrel ile antitrombotik hazırlık yapıldı. Her iki grup arasında antiagregasyon tercihlerinde anlamlı fark yoktu ($p = 0,260$) (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. Anevrizma yerleşim düzeyine göre kullanılan antitrombotik ajanların dağılımları.

	Proksimal* yerleşimli anevrizmalar n:206 (mm)	Distal** yerleşimli anevrizmalar n:180 (mm)	P
Klopidogrel	31 (%15,1)	20 (%11,1)	0,260
Klopidogrel+ASA	139 (%67,8)	120 (%66,7)	
ASA	1 (%0,5)	4 (%2,2)	
Prasugrel	34 (%16,6)	36 (%20,0)	

* İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini proksimalinde yerleşmiş anevrizmalar

** İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini distalinde yerleşmiş anevrizmalar

İnternal karotid arter bifurkasyonu ve süperyor serebellar arter orijini proksimalinde anevrizması olan 206 prosedürün işlem öncesi antiagregan ajana trombosit reaktivitesi $83,6 \pm 14,6$ iken, distal yerleşimli anevrizmalarda işlem öncesi antiagregan ajana ortalama trombosit reaktivitesi $83,5 \pm 14,4$ ölçüldü (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. Anevrizma yerleşim düzeyine göre ortalama trombosit inhibisyon indekslerinin (%) dağılımları.

	Proksimal* yerleşimli anevrizmalar n:206 (%)	Distal** yerleşimli anevrizmalar n:180 (%)	P
Ortalama Trombosit inhibisyon indeksi (%)	$83,6 \pm 14,6$	$83,5 \pm 14,4$	0,971

* İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini proksimalinde yerleşmiş anevrizmalar

** İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini distalinde yerleşmiş anevrizmalar

İnternal karotid arter bifurkasyonu ve süperyor serebellar arter orijini proksimalinde yerleşmiş anevrizmaları EVT'si sırasında 7 (%3,4) işlemde, bu

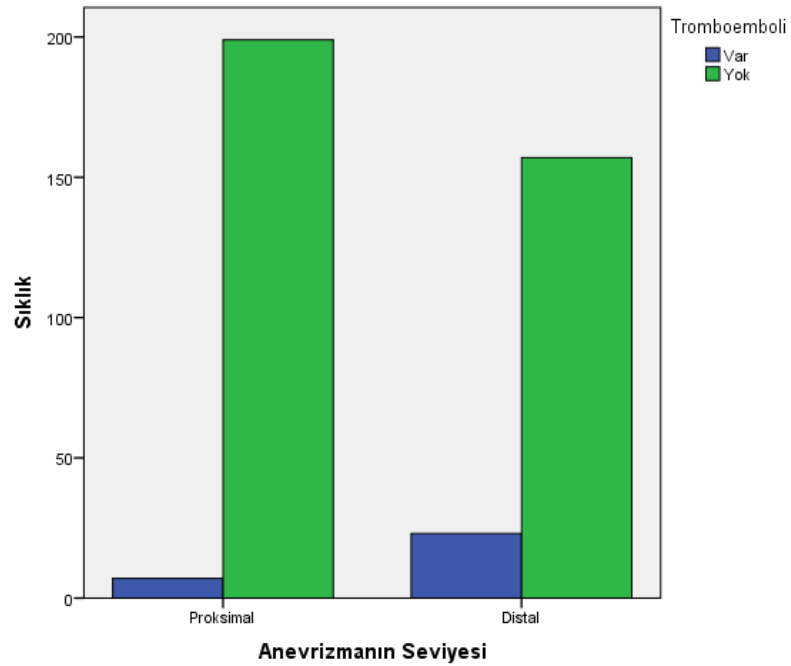
seviyelerin distalinde yerleşmiş anevrizmalara yönelik EVT’de 23 (%12,8) işlemde stent içi trombüs, yan dalın geçici oklüzyonu ya da distal kortikal emboli oldu. Distal parent arterdeki insidental trombotik olay oranı proksimal parent artere göre 4.2 kat daha yüksekti. (Tablo 4.16.), (Şekil 4.1.).

Tablo 4.16. Anevrizma yerleşim düzeyine göre prosedür içi insidental tromboembolik olay gelişiminin dağılımı.

	Proksimal* yerleşimli anevrizmalar n:206 (%)	Distal** yerleşimli anevrizmalar n:180 (%)	Odds Oranı	% 95 Güven Aralığı	p
İnsidental trombotik olay n:30 (%)	7 (%3,4)	23 (%12,8)	4,2	1,7-9,9	0,001

* İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyör serebellar arter orijini proksimalinde yerleşmiş anevrizmalar

** İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyör serebellar arter orijini distalinde yerleşmiş anevrizmalar



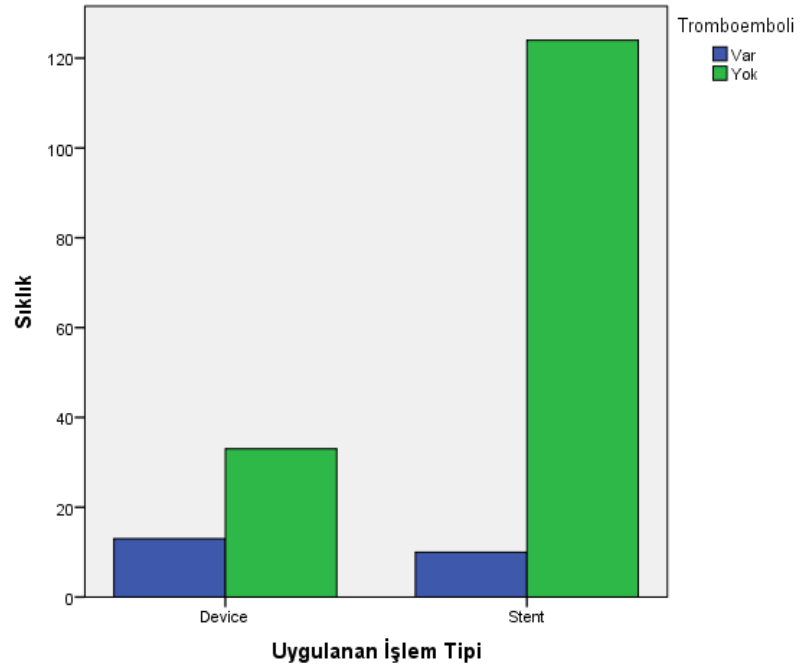
Şekil 4.1. İnternal karotid arter bifurkasyonu ve süperyör serebellar arter orijinine göre proksimal ve distalde yerleşmiş anevrizmaların endovasküler anevrizma tedavisinde insidental trombotik olay gelişiminin dağılımı.

İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini distalinde yerleşmiş 180 anevrizmanın 46 tanesi akım çevirici cihaz ile , 134 tanesi örgülü stent ile tedavi edildi. Akım çevirici cihaz ile tedavi edilen hastaların 13 (%28,3) tanesinde , örgülü stent ile tedavi edile hastaların 10 (%7,5) tanesinde stent içi trombüs, yan dalın geçici oklüzyonu ya da distal kortikal embolik hadise yaşandı. Akım çevirici cihazlar ile yapılan endovasküler tedavi sırasında insidental trombotik olayın göreceli riski 4,9 kat daha yüksekti (Tablo 4.17, şekil 4.2) ($p=0,001$).

Tablo 4.17. İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijinine göre distalde yerleşmiş anevrizması olan hastaların sigara kullanımı ve işlem içi insidental trombotik olay gelişiminin dağılımı.

	Distal* yerleşimli anevrizmaların endovasküler tedavisinde insidental tromboembolik olay oranı n (%)	Odds oranı	p
Akım çevirici cihaz n:46 Örgülü stent n:134	13 (%28,3) 10 (%7,5)	4,9	0,001

* İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini distalinde yerleşmiş anevrizmalar



Şekil 4.2. İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijinine göre distalde yerleşmiş anevrizmaların endovasküler tedavisinde kullanılan stent türüne göre trombotik olayın dağılımı

İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini distalinde yerleşim gösteren anevrizma hastaların 79 tanesi sigara kullanmıştı. Sigara kullanıp insidental trombotik hadise gelişen işlem sayısı 13 (%16,4). Sigara kullanan hasta grubu ile kullanmayan hasta grubu arasında, distal parent arterde tromboembolik olay gelişimi açısından fark saptanmadı ($p=0,279$) (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijinine göre distalde yerleşmiş anevrizma hastalarında sigara kullanımı ve işlem içi insidental trombotik olay gelişiminin dağılımı.

	Distal* yerleşimli anevrizmaların endovasküler tedavisinde insidental tromboembolik olay gelişen hastalar n: 23	P
Sigara kullanan hasta sayısı n:79	13 (%16,4)	0,279

* İnternal karotid arter bifurkasyon ve süperyor serebellar arter orijini distalinde yerleşmiş anevrizmalar

56 hastanın multipl intrakraniyal anevrizması mevcuttu. 50 hastaya 2 adet EVT, 4 hastaya 3 adet EVT ve 3 hastaya da 4 adet EVT yapıldı. Bu hastaların ilk anevrizma tedavilerinde hiç trombotik oklüzyon olmazken, 2 hastada ikinci EVT sırasında, 1 hastada ise 4. EVT işlemi sırasında stent içi veya distal kortikal dalda trombotik olay yaşandı (Tablo 4.19).

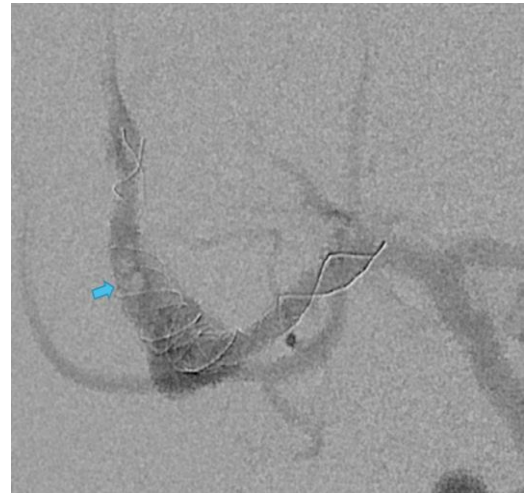
Tablo 4.19. Multipl anevrizması olan hasta grubunda, ilk endovasküler anevrizma tedavisi ile takiben yapılmış mükerrer endovasküler anevrizma tedavisi sırasında insidental trombotik olay gelişiminin karşılaştırması

İşlem sırası	Stent içi veya distal kortikal dalda trombotik olay gelişimi	p
İlk EVT* n:56 (%)	0 (%0,0)	0,287
Mükerrer EVT* n: 63 (%)	3 (%4,5)	

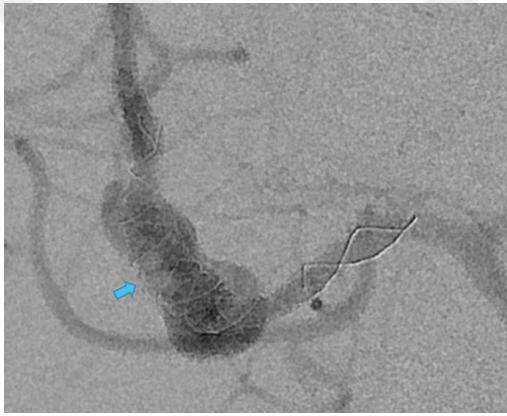
*Endovasküler anevrizma tedavisi



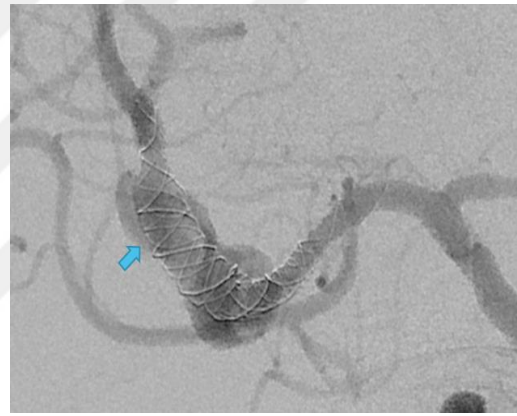
A



B



C



D

Şekil 4.3. Sağ orta serebral arter M1 segmentinden süperyor trunkusa uzanım gösteren fuziform anevrizmanın akım çevirici stent ile tedavisi sırasında insidental stent içi trombüs gelişimi. Anevrizmanın ön-arka projeksiyonda maksimum magnifikasyonda anfaz görüntüsü (A). Sağ orta serebral arter M1 segmenti proksimalinden süperyor trunkusun temporal dal ayrımına kadar uzatılarak açılmış akım çevirici stent ve 1. dakikada oluşmuş endoluminal trombüs çökeltileri (mavi ok) (B). Stent açıldıktan sonra 5. dakika, trombüs çökeltileri (mavi ok) halen izleniyor (C). Tirofiban HCI (i.v.) başlandıktan sonra trombüs çökeltilerinde (mavi ok) rezolüsyon izlendi (D) .

5. TARTIŞMA

Stent eşliğinde endovasküler yol ile anevrizma tedavisi son yıllarda açık cerrahiye göre daha az invaziv olması sebebiyle serebral anevrizma tedavisinde tercih edilen ilk yöntem olmaya başlamıştır. Açık cerrahiden farklı olarak, EVT’de periprosedürel dönem görülen komplikasyonları ve bu komplikasyonları önleme yöntemleri de kendisine hastır. Prosedür esnasında ve prosedür sonrası 24 saat içinde açık cerrahiye oranla rüptür riski daha az olmasına rağmen tromboembolik olay ya da major serebral arterlerin tıkanması her ne kadar standardize edilmiş çalışma olmamasına rağmen gözlemsel olarak daha sık olduğu belirtilmiştir (43).

Uygun antiagregasyon hazırlığı ve prosedür içi yeterli antikoagulasyonu rağmen, işlem içi trombotik komplikasyon oranı 386 EVT prosedürü arasında %7,8. Al Qurashi ve arkadaşlarının 1543 adet stent eşliğinde koilleme sonucunda periprosedürel trombotik olay oranı ise % 8,2 raporlanmıştır (103). Bu açıdan trombotik komplikasyon oranımız literatürdeki en geniş hasta grubu ile elde olunan veriye yakındır. Ancak burada erken dönem tromboembolik olayın tanımı önemlidir. Çalışmamızdaki periprosedürel tromboembolizm gelişimi EVT sırasında ve EVT sonrası 6 saat içindeki dönemi kapsamaktadır. Endovasküler yöntemler ile yerleştirilmiş stentlerin trombotik oklüzyonları, çoğunlukla nitinol bazlı ya da ilaç salınımı yapan koroner stent çalışmalarında subakut ya da geç trombotik oklüzyonlar şeklinde tartışılmıştır. Doyle ve arkadaşları 4503 koroner stentin 52 tanesinde, işlemiden 30 gün sonra trombotik oklüzyon tariflemiştir. Bu çalışmada oklusif ve patent stent grupları tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içiciliği ve lipid profili açısından fark göstermemiştir (104). Bu bulgudan farklı olarak, çalışmamızda serebral anevrizmaların bağlandığı nonaterojenik ve stenotik olmayan serebral arterlerdeki hızlı trombus gelişimine bakılmıştı. Hızlı trombotik oklüzyon gelişen grubun tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, malignite öyküsü major kardiyovasküler olay özgeçmişini açısından üstünlüğü olmaması Doyle ve arkadaşlarının çalışmasına paralel bir bulgudur. Buna karşın Prabhakaran ve arkadaşları ise diyabet mellitusun tek başına trombosit inhibisyon indeksini düşürerek insidental endovasküler stent trombozunu %24 oranında arttırdığını vurgulamıştır (105).

Çalışmamızda gruplar arası trombosit inhibisyon indeksi açısından fark olmaması, EVT öncesi antiagregasyonun hasta grupları arasında homojen yapıldığını göstermiştir. Yamada ve ark. antiagrega edilmeden EVT yapılmış hasta grubunda %16 trombotik komplikasyon, uygun antiagregasyon yapılmış hasta grubunda ise %1.9 trombotik komplikasyon tariflemiştir. Bu açıdan stent içi ya da stent distalinde ki olası trombotik olayı önleyen en etkin parametre işlem öncesi ve işlem sonrası uygun antiagregasyondur (106).

Kateter ve mikrotel manipülasyonları, stentlerin intrinsik trombojeniteleri, vasküler kink bölgeleri, stenotik damar yapısı trombüs oluşumu ve iskemik SVO için gözlemsel riskler olarak değerlendirilse de, literatürde bu değişkenlerin risk katkısını gösteren çalışma yoktur. A. Willinsky ve arkadaşlarına göre uygun antiagregasyon altında yapılan serebral anjiyogramda, 55 yaş ve üzerinde olmak tromboz riskini arttıran en büyük risk faktörüdür. Vasküler kink, tortiyoz arter yapısı ve stenotik bölgelerin artması gibi mekanik sebeplerin yaş ile artması bu neticeyi açıklayabilir (107). Çalışmamızda yaş ortalaması 51 olup, tek başına “yaş” faktörü gruplar arasında fark göstermemiş, bağımsız bir risk olamamıştır.

EVT sırasında anevrizma boynunu kapsayan stent açıldıktan sonra luminal trombüs gelişimi ya da distal kortikal bir dalın oklüzyonu, stentlerin intrensek trombojenitesine de bağlanabilir. Metal yüzeylerin hareketli kan ile etkileşimi iç tekstürlerine göre değişmektedir. DePalma ve arkadaşlarına göre metal yüzeyinin pürüzlü oluşu ve elektropozitivitesindeki artış hızlı trombüs agregasyonunu kolaylaştırıyor (108). Palmaz ve arkadaşlarının hayvan deneylerinde, metalik stent intraarteryal lümeninde açıldıktan bir kaç saniye içerisinde stent iç yüzünde 5-20 nm kalınlığında fibrinojen tabakası hızlıca oluşuyor. Proteinöz katmanın elektronegativitesi eritrositlerin ve lökositlerin çökmesini saniyeler içerisinde engelliyor. Çalışmamızda kullanılan örgülü stentlerin intrensek trombojenite potansiyeli arasında fark olmadığını Kriskcek ve arkadaşları belirtmişti (82). Bu bulgu sebebiyle çalışmamızda örgülü stentlerin subtiplerinin trombojenik potansiyelini irdelemedik. Ancak akım çevirici niteliğindeki cihazların trombojenik potansiyelini örgülü stentler ile karşılaştırdığımızda ICA bifurkasyon proksimalinde tedavi edilmiş anevrizmalarda fark çıkmamasına rağmen, bifurkasyon distalinde akım çevirici cihaza bağlı distal dal oklüzyonu ve trombojenisite oranı örgülü stentlere göre 4.9 kat yüksek

çıktı. Girdhar ve arkadaşları standart ikinci jenerasyon akım çevirici bir cihaz (Silk, Balt, France) ile Leo stentin lümeninde oluşan pik trombin konsantrasyonu, stent açıldıktan sonra florosan yardımıyla ölçmüştür. Silk cihazın ortalama trombin konsantrasyonu, Leo stente oranla 1,7 kat daha fazladır. Bu parametrik bulgu, akım çevirici cihazların örgülü stentlere göre daha sık tromboembolik olay gelişimini desteklemektedir (109).

Willis poligonunda ön sistemde internal karotid arter bifurkasyonu, arka sistemde ise baziler arterin süperyor serebellar dalı merkez kabul edildiğinde, distal de yerleşim gösteren anevrizmaların tedavisi sırasında hızlı trombotik komplikasyon gelişim oranı proksimal yerleşimli anevrizmalara oranla 4.2 kat daha fazla çıkmıştı. Bu hastaların komorbiditelerini değerlendirdiğimizde distal yerleşimli anevrizmalarda sigara kullanımı ve hipertansiyon oranı nispeten daha yüksek çıkmıştır. Ancak bu değişkenlerin stent içi insidental trombus gelişimine tek başına bağımsız etkisi olmadığı yine çalışmamızda belirtilmiştir. Distal yerleşimli anevrizmalarda parent arterin, ICA proksimalindeki parent artere göre çapı en az %25 azdır. Kolandaivelu ve arkadaşları stentin uzunluğu, kalınlığı ya da kompleks geometrisinden bağımsız olarak, strat aralığının stent boyutuna göre rölatif geniş oluşu , akut trombotik oklüzyonu 1.5 kat arttırıyor (110). Ancak çalışmamızda, proksimal ve distalde kullanılan örgülü stentlerin rölatif strat aralıkları farklı değildi. Ayrıca akım çevirici stentlerin strat aralığı daha küçük olmasına rağmen, distal anevrizma tedavisinde akım çevirici cihazlarda tromboembolik komplikasyon oranı daha yüksek çıkmıştı.

Distal yerleşimli anevrizmalara yönelik EVT’de stent içi küçük trombus kümelerinin gelişimi ya da stentin oklüzyonu, kılavuz kılıf-mikrotel mesafesindeki artış, buna bağlı mikrotel-kateter manipülasyonlarında zorlanma ve takiben stentin zor açılması ya da malpozisyonu ile açıklanabilir. Bu faktörler operatöre bağımlı olsa da işlem süresini arttırabileceği için trombus formasyonuna katkıda bulunabilir. J.Workman ve arkadaşları distal yerleşimli anevrizmalarda EVT sırasında trombus formasyonunun en çok anevrizma boynunda olduğunu belirtmiştir. Ancak bu bulgunun teknik ya da sistemik risklerden bağımsız, insidental olduğunu vurgulamıştır (111).

Çalışmamızda sigara kullanan grupta trombosit inhibisyon indeksi %3,1 daha düşük çıkmıştı. Distal anevrizmalara yönelik EVT sırasında insidental stent trombozu gelişimi ya da distal kortikal bir dalın oklüzyonunun proksimal anevrizmalara göre

yüksek oluşu, sigarının potansiye edici etkisine bağlı olabileceğini . J Hung ve arkadaşlarının ex vivo çalışmasında belirtti. Bu çalışmada aspirin ve klopidoğrel şeklinde dual antiagregan kullanan hasta grubunda, aterosklerotik olmayan, reolojik olarak normal arteriyel intimasının makaslama gücü 6 katına çıkarıldığında ortalama trombus agregasyonu %50'den fazla artmıştır (112). Kronik sigara kullanımım tromboxan B2 sentezini hızlandırdığını göstermesine rağmen, akut trombus formasyonunda tromboxan B2 oluşumu kronik sigara içicilerinde yüksek çıkmamıştır (113). Aynı çalışmada dual antiagregasyona rağmen sigaranın indüklediği lokal epinefrin artışının özellikle akut trombus birikimini tetiklediği raporlanmıştır. Distal yerleşimli serebral anevrizmaların EVT'sinde stent açılımı sırasında artan makaslama gücünün proksimal sistemden daha fazla oluşu ve uygun antiagregasyona rağmen makaslama gücü yüksek noktalarda sigaraya bağlı lokal epinefrin cevabı, trombojenik komplikasyon yüksekliğini açıklayabilir.

Akım çevirici niteliğindeki cihazların distal yerleşimli anevrizmalarda açılması sırasında oluşan kortikal dal kaybı ve stent trombozu, örgülü stentlerden 4.9 kat yüksek çıkmıştı. Akım çeviriciye bağlı gelişen 15 trombotik olayın 7 tanesinde distal kortikal dalın oklüzyonu ya da yan dalın geçici oklüzyonu meydana geldi. Akım çevirici stentlerin metal örtünme yüzeylerinin %30'dan fazla oluşu, parent arterden köken alan kortikal bir dalın sıvı dinamiğini yavaşlatıp tromboze edebilir. Özellikle makaslama gücü yüksek distal dolaşımda, parent arter çapı 2.5 mm altına indiğinde, yüksek radyal kuvvetle açılan akım çevirici cihazlar parent arterden köken alan kortikal bir dalı tromboze edebilir. J.L Robinson ve arkadaşları bu etkiyi anevrizma tedavisinde "koanda" etkisi olarak tanımlamıştır. Akım çevirici cihaz açıldıktan sonra, cihazın örttüğü kortikal dalda parent arter göre yüksek direnç oluşumu ve parent artere doğru retrograt akımın oluşması; kortikal dalda oklüzyon ya da geçici iskemi oluşturabiliyor (114). Koanda etkisi, akım çevirici cihazlarda basınç bağımlı yan dal hemoperfüzyonun geçici bozulması olarak tariflenebilir. Çalışmamızda distal sisteme yerleştirilen 30 adet akım çevirici cihazın 7 (%23) tanesinde yan dalın geçici oklüzyonu yaşanmış ve iskemik serebrovasküler olay ihtimali dikkate alınarak Tirofiban hidroklorür infüzyonu yapılmıştır. Distal dalın geçici oklüzyonunu trombus birikimi olarak tariflemek bu aşamada doğru olmasa da, stent içi insidental trombus agregasyonuna benzer önlemler alınmasını gerektirir.

Multiple intrakraniyal anevrizması olan hasta grubunda, ilk EVT’de stent ile vasküler endotel arasındaki trombojenik etki ile mükerrer stentleme işlemlerindeki trombojenik etki arasında fark bulunmamıştır. Stent endotelizasyon sürecinin vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) bağlı lokal bir prosedür olduğunu DB Schneider ve arkadaşları tavşanlar üzerindeki in vitro çalışmasında belirtmiştir. Rekombinan VEGF ile stent endolizasyonu 7 günde meydana gelmiş ve lokal trombüs oluşumu %29’dan % 5.3’e azalmıştır (115). Çalışmamızda endotelize olmuş stente karşı oluşan hücresel ya da kazanılmış immünolojik cevabın, serebral arterlerde farklı noktalarda açılan stentleri trombojenik etkiden koruyabileceği hipotez edilmişti. Ancak mükerrer açılan 63 akım çevirici ve stentte 3 adet trombotik olay meydana gelirken, serebral arterlerde ilk defa açılan 57 stentte trombotik olay olmadı. İmmunolojik hafızanın tekrarlayan stentleme girişimlerinde etkin rol almadığı düşünüldü. Palmerini ve arkadaşları sirkülasyondaki Doku faktörü (TF) aracılığıyla stent içerisinde trombin akümüülasyonunun geliştiğini in vitro göstermiştir. Doku faktörünün temel kaynağının ise sirkülasyondaki monositlerden sağlandığını, monosit deplesyonu ile stent içerisinde fibrin oluşumunun %45 azaldığını göstermiştir. Vasküler endotelin stente karşı trombotik reaksiyonun daha zayıf olduğunu belirtmiştir (116). Mükerrer stentleme üzerinde immünolojik hafıza olmadığını, daha ziyade sistemik doku faktörü ve endotel kaynaklı lokal faktörlere bağlı insidental trombüs oluşumuna yatkınlığın her zaman devam ettiği çalışmamızdan anlaşılmaktadır.

EVT prosedüründen 1 ay önce, klopidoğrel 75 mg (p.o) ve Aspirin 300 mg (p.o) şeklinde dual antitrombotik tedavinin başlanması prosedür içi akut tromboembolik olay gelişimini önleyen en etkin yöntemdir (117). Bu hazırlığa rağmen düşük trombosit reaktivitesi, son yıllarda gündeme gelmiştir. İşlem içi ve geç dönem iskemik serebrovasküler olay gelişiminden sorumlu tutumaktadır. Prabhakaran ve arkadaşları trombosit reaktif indeksi düşük (<%40) grup ile trombosit reaktif indeksi (>%50) normal grup arasında EVT sırasında akut trombüs formasyonu gelişimi açısından fark olmadığını belirtmiştir (105). Çalışmamızda ise insidental stent trombozu ya da kortikal dal eksiği gelişen 30 hastada trombosit inhibisyon indeksi %80’den fazladır. Normoreaktif hasta gruplarında da operatöre bağımlı olmayan tromboembolik olay gelişimi Prabhakaran ve arkadaşlarını dolaylı olarak desteklemektedir. Bu durumun tersine J.T.Fifi ve arkadaşlarının Verifynow

(Accumetrics) sistemini kullanarak uyguladığı prospektif çalışmada, trombosit inhibisyon indeksi düşük grubun periprosedürel tromboembolik olay oranı %16.6 iken, trombosit inhibisyon indeksi yüksek grupta ise %1.6'dır (118). Çalışmamızda hiporeaktif grubumuz olmadığı bunu test etmek mümkün olmamıştır. Yükleme doz Klopidoğrele (225 mg-450 mg) rağmen hiporeaktif gelmesi durumunda prasugrel 10 mg ile trombosit inhibisyon indeksi minimum %80 gelmiştir. Bu sebeple, gruplar arasında kullanılan antiagregan ajanlar açısından fark çıkmamıştır.

Çalışmamızın başlıca limitasyonları şunlardır:

- Retrospektif olması
- Tromboembolik olay gelişen populasyon ile, tromboembolik olay gelişmeyen populasyon arasında sayıca asimetrik fark olması
- Mükerrer anevrizma tedavisi yapılan grubun küçük örneklem olması
- Diyabetes Mellitus, hiperkolestrolemi, hipertansiyon değişkenlerinin parametrik değerler ile detaylandırılmaması
- İnternal karotid arter bifurkasyon distalinde ve proksimalindeki anevrizmaların köken aldığı parent arterin çapı ve kullanılan stent uzunluğunun verilmemesi
- İntrovasküler stent açıldığında oluşan makaslama stresine yönelik parametrik ölçüm yapılamaması
- Genel olarak nonaterojenik arteriyel sistemde çalışılması.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Yeterli düzeyde antiagregasyona rağmen stent ya da akım çevirici aracılığıyla endovasküler anevrizma tedavisi yapılan hastaların %7.7'sinde periprosedürel stent içi trombüs oluşumu ya da distal kortikal bir dalda embolik olay gelişmiştir.

2. Serebral arterlerde ilk defa stent açılması ile mükerrer stent açılması arasında tromboembolik komplikasyon gelişimi açısından fark yoktur.

3. Endovasküler yöntem ile anevrizma tedavisi öncesi uygun antiagregasyon sağlandığı takdirde; diyabetes mellitus, hiperlipidemi ya da hipertansiyon varlığının insidental stent içi trombüse gelişimine etkisi yoktur.

4. Endovasküler yöntem ile anevrizma tedavisi öncesinde uygun antiagregasyon sağlandığı takdirde yaş ve sigara kullanım düzeyinin periprosedürel tromboembolik olay gelişimine etkisi yoktur.

5. Prasugrel 10 mg (p.o) ile işlem öncesi antiagregasyon hazırlığı yapıldığında; diyabetes mellitus varlığı, hipertansiyon, hiperkolestrolemi ya da yüksek yaştan trombosit inhibisyon indeksine etkisi yoktur.

5. İnternal karotid arter bifurkasyonu ve baziler arterin süperyor serebellar dalına göre daha distalde yerleşim gösteren anevrizmalara yönelik stent eşliğinde endovasküler anevrizma tedavisinde periprosedürel tromboembolik olay gelişim oranı , bu seviyelerin proksimaline göre 4.2 kat daha yüksektir.

6. Endovasküler anevrizma tedavisi sırasında örgülü stent ya da akım çevirici cihazlar arasında tromboembolik olay gelişimi açısından fark yoktur. Ancak internal karotid arter bifurkasyonu distalinde akım çevirici cihaza bağlı insidental tromboembolik olay gelişim oranı, örgülü stentlere 4.9 kat daha yüksektir.

6.2. Öneriler

1. Genel anesteziye bağlı istekler dışında, prosedür içi trombotik komplikasyonları öngörmek için plazma glukozu ya da lipid profiline bakılması önerilmez. Tek başına trombosit fonksiyonu ve reaktivite testleri yeterlidir.

2. Özellikle internal karotid arter bifurkasyon ve baziler arter apeksi distalindeki stentleme işlemlerinde, parent arter çapı ve diğer geometrik faktörlerin stent ile uyumluluğunun detaylı araştırılması trombotik komplikasyonları azaltacaktır.

3. Serebral anevrizması stent eşliğinde tedavi edilmiş hastaların mükerrer girişimlerinde de trombotik komplikasyonlara yönelik uygun antiagregasyon ve antikoagülasyonun yapılması önerilir. Trombositlerin antiagregan ajana reaktivite testinin mükerrer işlem öncesi tekrar değerlendirilmesi önerilir.

4. İnternal karotid arter bifurkasyon ve baziler apeks distalindeki anevrizmaların endovasküler tedavisinde, akım çevirici cihaza bağlı trombotik olay ve koanda etkisinden kaçınmak için öncelikle stent eşliğinde koilleme yöntemi tercih edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Connolly Jr ES, Solomon RA. Management of symptomatic and asymptomatic unruptured aneurysms. *Neurosurgery Clinics of North America*. 1998;9(3):509-24.
2. Hackett ML, Anderson CS, Group ACROSHS. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage an international population-based study. *Neurology*. 2000;55(5):658-62.
3. King Jr JT. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroimaging Clinics of North America*. 1997;7(4):659-68.
4. Hachein-Bey L, Provenzale JM. Current imaging assessment and treatment of intracranial aneurysms. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196(1):32-44.
5. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, Derdeyn CP, Nesbit GM, Sacks D, et al. Reporting standards for endovascular repair of saccular intracranial cerebral aneurysms. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009;20(7):S435-S50.
6. Findlay JM, Hao C, Emery D. Non-atherosclerotic fusiform cerebral aneurysms. *Canadian journal of neurological sciences*. 2002;29(1):41-8.
7. Berger MS, Wilson CB. Intracranial dissecting aneurysms of the posterior circulation: report of six cases and review of the literature. *Journal of neurosurgery*. 1984;61(5):882-94.
8. Aoki N, Sakai T. Rebleeding from intracranial dissecting aneurysm in the vertebral artery. *Stroke*. 1990;21(11):1628-31.
9. Patel DV, Sherman IC, Hemmati M, Ferguson RL. Giant serpentine intracranial aneurysm. *Surgical neurology*. 1981;16(6):402-7.
10. Meling TR, Sorteberg A, Bakke SJ, Slettebø H, Hernesniemi J, Sorteberg W. Blood blister-like aneurysms of the internal carotid artery trunk causing subarachnoid hemorrhage: treatment and outcome. 2008.
11. McDonald CA, Korb M. Intracranial aneurysms. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1939;42(2):298-328.
12. Zhao J, Lin H, Summers R, Yang M, Cousins BG, Tsui J. Current Treatment Strategies for Intracranial Aneurysms: An Overview. *Angiology*. 2017;0003319717700503.
13. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2011;10(7):626-36.
14. McCormick WF, Nofzinger JD. Saccular intracranial aneurysms: an autopsy study. *Journal of neurosurgery*. 1965;22(2):155-9.

15. Housepian EM, Pool JL. A systematic analysis of intracranial aneurysms from the autopsy file of the Presbyterian Hospital 1914 to 1956. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1958;17(3):409-23.
16. Wiebers DO, Investigators ISOUIA. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*. 2003;362(9378):103-10.
17. Huttunen T, von und zu Fraunberg M, Frösen J, Lehecka M, Tromp G, Helin K, et al. Saccular intracranial aneurysm disease: distribution of site, size, and age suggests different etiologies for aneurysm formation and rupture in 316 familial and 1454 sporadic eastern Finnish patients. *Neurosurgery*. 2010;66(4):631-8.
18. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(1):28-40.
19. Chambers WR, Harper BF, Simpson JR. Familial incidence of congenital aneurysms of cerebral arteries: report of cases of ruptured aneurysms in father and son. *Journal of the American Medical Association*. 1954;155(4):358-9.
20. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piepgras DG. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *Journal of neurosurgery*. 1995;83(3):426-9.
21. Petitti D, Wingerd J. Use of oral contraceptives, cigarette smoking, and risk of subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 1978;312(8083):234-6.
22. Longstreth W, Nelson LM, Koepsell TD, Van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1992;23(9):1242-9.
23. Longstreth W, Nelson LM, Koepsell TD, Van Belle G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women: a population-based case-control study. *Annals of internal medicine*. 1994;121(3):168-73.
24. Rinne J, Hernesniemi J, Puranen M, Saari T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery*. 1994;35(5):803-8.
25. Wijdicks EF, Kallmes DF, Manno EM, Fulgham JR, Piepgras DG, editors. *Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair*. Mayo Clinic Proceedings; 2005: Elsevier.
26. Claassen J, Peery S, Kreiter K, Hirsch LJ, Du E, Connolly E, et al. Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2003;60(2):208-14.
27. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet*. 1974;304(7872):81-4.
28. Rush JA, Younge BR. Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI: cause and prognosis in 1,000 cases. *Archives of Ophthalmology*. 1981;99(1):76-9.
29. McMahon A. Diabetes insipidus developing after subarachnoid haemorrhage from an anterior communicating artery aneurysm. *Scottish medical journal*. 1988;33(1):208-9.

30. Gemmete JJ, Elias AE, Chaudhary N, Pandey AS. Endovascular methods for the treatment of intracranial cerebral aneurysms. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2013;23(4):563-91.
31. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. 1996;84(1):35-42.
32. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, et al. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(7):1402-8.
33. Morinaga K, Hayashi S, Matsumoto Y, Omiya N, Mikami J, Ueda M, et al. Hyponatremia and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *No to shinkei= Brain and nerve*. 1992;44(7):629-32.
34. Schellinger PD, Richter G, Köhrmann M, Dörfler A. Noninvasive angiography (magnetic resonance and computed tomography) in the diagnosis of ischemic cerebrovascular disease. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;24(Suppl. 1):16-23.
35. Kallmes DF, Layton K, Marx WF, Tong F. Death by nondiagnosis: why emergent CT angiography should not be done for patients with subarachnoid hemorrhage. *Am Soc Neuroradiology*; 2007.
36. Bernstein MA, Huston J, Lin C, Gibbs GF, Felmlee JP. High-resolution intracranial and cervical MRA at 3.0 T: Technical considerations and initial experience. *Magnetic resonance in medicine*. 2001;46(5):955-62.
37. Wardlaw J, White P. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*. 2000;123(2):205-21.
38. Bier G, Bongers MN, Hempel J-M, Örgel A, Hauser T-K, Ernemann U, et al. Follow-up CT and CT angiography after intracranial aneurysm clipping and coiling—improved image quality by iterative metal artifact reduction. *Neuroradiology*. 2017:1-6.
39. Fifi JT, Meyers PM, Lavine SD, Cox V, Silverberg L, Mangla S, et al. Complications of modern diagnostic cerebral angiography in an academic medical center. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009;20(4):442-7.
40. Prestigiacomo CJ. Historical perspectives: the microsurgical and endovascular treatment of aneurysms. *Neurosurgery*. 2006;59(suppl_5):S3-39-S3-47.
41. Zanaty M, Chalouhi N, Tjoumakaris SI, Rosenwasser RH, Jabbour PM. Endovascular Management of Cerebral Aneurysm. *Translational stroke research*. 2014;5(2):199-206.
42. Fiorella D, Kelly M, Turner R, Lylyk P. Endovascular treatment of cerebral aneurysms: current devices, emerging therapies and future technology for the management of cerebral aneurysms. *Endovasc Today*. 2008;7:53-65.
43. Molyneux A, Group ISATC. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *The Lancet*. 2002;360(9342):1267-74.

44. Cui L, Peng Q, Ha W, Zhou D, Xu Y. Parent artery occlusion for intracranial aneurysms. *Interventional Neuroradiology*. 2009;15(3):309-15.
45. Eckard DA, O'Boynick PL, McPherson CM, Eckard VR, Han P, Arnold P, et al. Coil occlusion of the parent artery for treatment of symptomatic peripheral intracranial aneurysms. *American journal of neuroradiology*. 2000;21(1):137-42.
46. Kumar NG, Ladner TR, Kahn IS, Zuckerman SL, Baker CB, Skaletsky M, et al. Parent vessel occlusion for treatment of cerebral aneurysms: Is there still an indication? A series of 17 patients. *Journal of the neurological sciences*. 2017;372:250-5.
47. Liu L, He H, Jiang C, Lv X, Li Y, Wu Z. Deliberate parent artery occlusion for non-saccular posterior cerebral artery aneurysms. *Interventional Neuroradiology*. 2011;17(2):159-68.
48. Qian Z, Feng X, Kang H, Wen X, Xu W, Li Y, et al. Dissecting aneurysms of the distal segment of the posterior cerebral artery: clinical presentation and endovascular management. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2017;3(1):7.
49. Lubicz B, Mine B, Collignon L, Brisbois D, Duckwiler G, Strother C. WEB device for endovascular treatment of wide-neck bifurcation aneurysms. *American journal of neuroradiology*. 2013;34(6):1209-14.
50. Lubicz B, Klisch J, Gauvrit J-Y, Szikora I, Leonardi M, Liebig T, et al. WEB-DL endovascular treatment of wide-neck bifurcation aneurysms: short-and midterm results in a European study. *American journal of neuroradiology*. 2014;35(3):432-8.
51. Pierot L, Liebig T, Sychra V, Kadziolka K, Dorn F, Strasilla C, et al. Intracapsular flow-disruption treatment of intracranial aneurysms: preliminary results of a multicenter clinical study. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(7):1232-8.
52. Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, De Witte O. Pipeline flow-diverter stent for endovascular treatment of intracranial aneurysms: preliminary experience in 20 patients with 27 aneurysms. *World neurosurgery*. 2011;76(1):114-9.
53. Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters. *Stroke*. 2013;44(2):442-7.
54. Arrese I, Sarabia R, Pintado R, Delgado-Rodriguez M. Flow-diverter devices for intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2013;73(2):193-200.
55. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology*. 2013;267(3):858-68.
56. Alghamdi F, Morais R, Scillia P, Lubicz B. The Silk flow-diverter stent for endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Expert review of medical devices*. 2015;12(6):753-62.

57. Wagner A, Cortsen M, Hauerberg J, Romner B, Wagner MP. Treatment of intracranial aneurysms. Reconstruction of the parent artery with flow-diverting (Silk) stent. *Neuroradiology*. 2012;54(7):709-18.
58. Berge J, Biondi A, Machi P, Brunel H, Pierot L, Gabrillargues J, et al. Flow-diverter silk stent for the treatment of intracranial aneurysms: 1-year follow-up in a multicenter study. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(6):1150-5.
59. Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, Pruvo J-P, Bruneau M, De Witte O, et al. Flow-diverter stent for the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Stroke*. 2010;41(10):2247-53.
60. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Luna HR, et al. CURATIVE ENDOVASCULAR RECONSTRUCTION OF CEREBRAL ANEURYSMS WITH THE PIPELINE EMBOLIZATION DEVICE THE BUENOS AIRES EXPERIENCE. *Neurosurgery*. 2009;64(4):632-43.
61. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, Marosfoi M, Vajda Z, Lee W, et al. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(6):1139-47.
62. Wakhloo AK, Lylyk P, De Vries J, Taschner C, Lundquist J, Biondi A, et al. Surpass flow diverter in the treatment of intracranial aneurysms: a prospective multicenter study. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(1):98-107.
63. Taschner C, Vedantham S, de Vries J, Biondi A, Boogaarts J, Sakai N, et al. Surpass Flow Diverter for Treatment of Posterior Circulation Aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*. 2017;38(3):582-9.
64. Ley D, Mühl-Benninghaus R, Yilmaz U, Körner H, Cattaneo G, Mailänder W, et al. The Derivo embolization device, a second-generation flow diverter for the treatment of intracranial aneurysms, evaluated in an elastase-induced aneurysm model. *Clinical neuroradiology*. 2015:1-9.
65. Kojima M, Irie K, Fukuda T, Arai F, Hirose Y, Negoro M. The study of flow diversion effects on aneurysm using multiple enterprise stents and two flow diverters. *Asian journal of neurosurgery*. 2012;7(4):159.
66. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: part 2: preliminary clinical experience. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(1):8-14.
67. Chalouhi N, Penn DL, Tjoumakaris S, Jabbour P, Gonzalez LF, Starke RM, et al. Treatment of small ruptured intracranial aneurysms: comparison of surgical and endovascular options. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(4):e002865.
68. McDougall CG, Johnston SC, Gholkar A, Barnwell S, Suarez JV, Romero JM, et al. Bioactive versus bare platinum coils in the treatment of intracranial aneurysms: the MAPS (Matrix and Platinum Science) trial. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(5):935-42.

69. White PM, Lewis SC, Gholkar A, Sellar RJ, Nahser H, Cognard C, et al. Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9778):1655-62.
70. Piotin M, Spelle L, Mounayer C, Salles-Rezende MT, Giansante-Abud D, Vanzin-Santos R, et al. Intracranial aneurysms: treatment with bare platinum coils—aneurysm packing, complex coils, and angiographic recurrence. *Radiology*. 2007;243(2):500-8.
71. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F, Investigators C. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY Study) 1. *Radiology*. 2010;256(3):916-23.
72. Pierot L, Spelle L, Vitry F, investigators A. Immediate anatomic results after the endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: analysis of the ATENA series. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(1):140-4.
73. Lefkowitz MA, Gobin YP, Akiba Y, Duckwiler GR, Murayama Y, Guglielmi G, et al. Balloon-assisted Guglielmi detachable coiling of wide-necked aneurysms: Part II-clinical results. *Neurosurgery*. 1999;45(3):531-8.
74. Cottier J-P, Pasco A, Gallas S, Gabrillargues J, Cognard C, Drouineau J, et al. Utility of balloon-assisted Guglielmi detachable coiling in the treatment of 49 cerebral aneurysms: a retrospective, multicenter study. *American Journal of Neuroradiology*. 2001;22(2):345-51.
75. Layton K, Cloft H, Gray L, Lewis D, Kallmes DF. Balloon-assisted coiling of intracranial aneurysms: evaluation of local thrombus formation and symptomatic thromboembolic complications. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28(6):1172-5.
76. Brooks NP, Turk AS, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Pulfer K, Cook T. Frequency of thromboembolic events associated with endovascular aneurysm treatment: retrospective case series. 2008.
77. Shapiro M, Babb J, Becske T, Nelson P. Safety and efficacy of adjunctive balloon remodeling during endovascular treatment of intracranial aneurysms: a literature review. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(9):1777-81.
78. Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA, et al. Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery: case report and review of the literature. *Journal of neurosurgery*. 1997;87(6):944-9.
79. Henkes H, Bose A, Felber S, Miloslavski E, Berg-Dammer E, Kühne D. Endovascular coil occlusion of intracranial aneurysms assisted by a novel self-expandable nitinol microstent (Neuroform). *Interventional Neuroradiology*. 2002;8(2):107-19.
80. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall CG. Usefulness of the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3–6-mo) follow-up. *Neurosurgery*. 2005;56(6):1191-202.

81. Yahia AM, Gordon V, Whapham J, Malek A, Steel J, Fessler RD. Complications of Neuroform stent in endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neurocritical care*. 2008;8(1):19-30.
82. Krischek Ö, Miloslavski E, Fischer S, Shrivastava S, Henkes H. A comparison of functional and physical properties of self-expanding intracranial stents [Neuroform3, Wingspan, Solitaire, Leo (+), Enterprise]. *min-Minimally Invasive Neurosurgery*. 2011;54(01):21-8.
83. Klisch J, Eger C, Sychra V, Strasilla C, Basche S, Weber J. Stent-assisted coil embolization of posterior circulation aneurysms using solitaire ab: preliminary experience. *Neurosurgery*. 2009;65(2):258-66.
84. Akpek S, Arat A, Morsi H, Klucznick RP, Strother CM, Mawad ME. Self-expandable stent-assisted coiling of wide-necked intracranial aneurysms: a single-center experience. *American Journal of Neuroradiology*. 2005;26(5):1223-31.
85. King B, Vaziri S, Singla A, Fargen KM, Mocco J. Clinical and angiographic outcomes after stent-assisted coiling of cerebral aneurysms with Enterprise and Neuroform stents: a comparative analysis of the literature. *Journal of neurointerventional surgery*. 2014;neurintsurg-2014-011457.
86. Edelman ER, Rogers C. Pathobiologic responses to stenting. *The American journal of cardiology*. 1998;81(7):4E-6E.
87. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfusion*. 2011;9(2):120.
88. Formanek G, Frech RS, Amplatz K. Arterial thrombus formation during clinical percutaneous catheterization. *Circulation*. 1970;41(5):833-9.
89. Mauri L, Hsieh W-h, Massaro JM, Ho KK, D'agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *New England journal of medicine*. 2007;356(10):1020-9.
90. Wilkerson WR, Sane DC, editors. *Aging and thrombosis. Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2002: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.: + 1 (212) 584-4662.
91. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011;117(22):5857-9.
92. Fisher C. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta neuropathologica*. 1969;12(1):1-15.
93. Osende JJ, Badimon JJ, Fuster V, Herson P, Rabito P, Vidhun R, et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(5):1307-12.
94. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking. *Circulation*. 1999;99(11):1411-5.

95. Park D-W, Park S-W, Park K-H, Lee B-K, Kim Y-H, Lee CW, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *The American journal of cardiology*. 2006;98(3):352-6.
96. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis & Rheumatology*. 2002;46(4):1019-27.
97. Alderazi YJ, Shastri D, Kass-Hout T, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD. Flow diverters for intracranial aneurysms. *Stroke research and treatment*. 2014;2014.
98. Taylor LI, Dickerson JC, Dambrino RJ, Kalani MYS, Taussky P, Washington CW, et al. Platelet testing in flow diversion: a review of the evidence. *Neurosurgical Focus*. 2017;42(6):E5.
99. Mallouk N, Labruyere C, Reny J-L, Chapelle C, Piot M, Fontana P, et al. Prevalence of poor biological response to clopidogrel. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;107(3):494-506.
100. Chalouhi N, Jabbour P, Daou B, Starke RM, Shields B, Hasan DM. A new protocol for anticoagulation with tirofiban during flow diversion. *Neurosurgery*. 2015;78(5):670-4.
101. Jeong H, Jin S-C. Intra-arterial infusion of a glycoprotein IIb/IIIa antagonist for the treatment of thromboembolism during coil embolization of intracranial aneurysm: a comparison of abciximab and tirofiban. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(8):1621-5.
102. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vascular health and risk management*. 2015;11:133.
103. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II—Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery*. 2000;46(6):1360-76.
104. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*. 2007;116(21):2391-8.
105. Prabhakaran S, Wells K, Lee V, Flaherty C, Lopes D. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(2):281-5.
106. Yamada N, Cross D, Pilgram T, Moran C, Derdeyn C, Dacey R. Effect of antiplatelet therapy on thromboembolic complications of elective coil embolization of cerebral aneurysms. *American journal of neuroradiology*. 2007;28(9):1778-82.
107. Willinsky RA, Taylor SM, terBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*. 2003;227(2):522-8.

108. DePalma V, Baier R, Ford J, Gott V, Furuse A. Investigation of three-surface properties of several metals and their relation to blood compatibility. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 1972;6(4):37-75.
109. Girdhar G, Li J, Kostousov L, Wainwright J, Chandler WL. In-vitro thrombogenicity assessment of flow diversion and aneurysm bridging devices. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2015;40(4):437-43.
110. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, Kolachalama VB, Nguyen-Ehrenreich K-L, Giddings VL, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*. 2011;CIRCULATIONAHA.110.003210.
111. Workman MJ, Cloft HJ, Tong FC, Dion JE, Jensen ME, Marx WF, et al. Thrombus formation at the neck of cerebral aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils. *American Journal of Neuroradiology*. 2002;23(9):1568-76.
112. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*. 1995;92(9):2432-6.
113. Siess W, Lorenz R, Roth P, Weber PC. Plasma catecholamines, platelet aggregation and associated thromboxane formation after physical exercise, smoking or norepinephrine infusion. *Circulation*. 1982;66(1):44-8.
114. Robinson J, Roberts A. Operative treatment of aneurysms and Coanda effect: a working hypothesis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1972;35(6):804-9.
115. Schneider DB, Dichek DA. Intravascular stent endothelialization. *Circulation*. 1997;95(2):308-10.
116. Palmerini T, Collier BS, Cervi V, Tomasi L, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Monocyte-derived tissue factor contributes to stent thrombosis in an in vitro system. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(8):1570-7.
117. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, King SB, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Catheterization and cardiovascular interventions*. 2006;67(1):87-112.
118. Fifi J, Brockington C, Narang J, Leesch W, Ewing S, Bennet H, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(4):716-20.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 774

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 16 MAYIS 2017 SALI
Toplantı No : 2017/13
Proje No : GO 17/437 (Değerlendirme Tarihi: 16.05.2017)
Karar No : GO 17/437- 46

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Anıl ARAT' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Yunus Emre ŞENTÜRK' ün uzmanlık tezi olan, GO 17/437 kayıt numaralı, "*Önceden Endovasküler Yol ile Tedavi Edilmiş Anevrizmalarda Elde Edilen Sonuçlar, Müteakip Anevrizma Tedavilerinin Sonuçlarını Öngörebilir mi?*" başlıklı proje önerisi araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necla SAKI (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |