

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEREBROVASKÜLER STENTLEMEDE
ASİRİN VE KLOPİDOGREL
DİRENCİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Dilara ATASOY

TRABZON - 2018

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEREBROVASKÜLER STENTLEMEDE
ASİRİN VE KLOPİDOGREL
DİRENCİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Dilara ATASOY

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hasan DİNÇ**

TRABZON - 2018

ÖNSÖZ

Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ihtisasıma başladığım günden itibaren tecrübesi ile her zaman eğitimime katkı sağlayan, tez danışmanım ve kıymetli hocam Prof. Dr.Hasan DİNÇ'e,

Bana uzmanlık eğitimim boyunca her daim bilgi ve becerilerini aktaran, radyoloji uzmanı olarak yetişmemde büyük katkıları olan saygı değer hocalarım, Prof. Dr. Ahmet SARI, Prof. Dr. M. Halil ÖZTÜRK, Prof. Dr. Polat KOŞUCU, Prof. Dr. Ali AHMETOĞLU, Prof. Dr. Sibel KUL, Doç. Dr. Ayşegül CANSU, Dr. Öğr. Üyesi İlker EYÜBOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Şükrü OĞUZ'a

Tez hazırlama sürecimde yardımlarını eksik etmeyen Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ'e,

5 yıl boyunca birlikte çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Eğitim sürecimin son senesinde King's College Hastanesi/Londra'da nöroradyoloji alanında kısa süreli gözlem yapmamı sağlayan Avrupa Radyoloji Derneği'ne ve bu süreçte benle bilgilerini paylaşan sorumlu nöroradyolog Dr. Thomas Booth'a,

Doktorluk mesleğini seçmemde çok büyük katkısı olan, eğitim sürecinde desteğini her daim benden esirgemeyen, Trabzonun ilk iç hastalıkları doktorlarından olan, büyük amcam, ailemizin çınarı merhum Dr. İbrahim Ustaömeroğlu'na,

Üzerimde çok büyük emeği olan ve her zaman yanımda hissettiğim anneme ve babama, teyzelerime, kardeşlerime, sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda olan eşim Ozan'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Dilara ATASOY

ÖZET

SEREBROVASKÜLER STENTLEMEDE ASPIRİN VE KLOPIDOGREL DİRENCİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI

Amaç: Bu çalışmada hastanemiz girişimsel radyoloji bölümünde serebrovasküler stentleme yapılan hastalardaki Aspirin ve Klopidoğrel direncinin sıklığını belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Radyoloji ABD Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde, Aspirin ve Klopidoğrel direncini saptamak için, 1 Ocak 2013- 31 Ocak 2017 tarihleri arasında aterosklerotik darlık nedeniyle karotis arter stentlemesi yapılan ve intrakraniyal anevrizma tedavisi sırasında stent kullanılan 250 hastanın Multiplate test verileri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Herhangi bir sebeple Aspirin veya Klopidoğrel kullanamayan, Aspirin ve Klopidoğrel için direnç testi sonucu bulunmayan; anemisi (hg düzeyi <8g/dl), bilinen pıhtılaşma bozukluğu ya da trombositopenisi (<50.000/m³), polisitemisi, lökopenisi (lökosit < 4.000/mm), kemik iliği hastalığı olan, kan transfüzyonu almış olan hastalar değerlendirilmeye alınmamıştır.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 172 hastanın 59 (% 34,3) tanesi anevrizma embolizasyonu sırasında intrakraniyal stent takılan, 113 (% 65,7) tanesi ise aterosklerotik darlık nedeni ile karotis stentleme yapılan hastalardı. Hastaların genelinde Aspirin direnci görülme sıklığı % 9,4 (16/170) idi. Klopidoğrel direnci görülme sıklığı ise % 23,8 (41/172) olarak saptandı. Aterosklerotik darlık nedenli stent takılan grupta Aspirin direnci %3,6, Klopidoğrel direnci % 23,0 iken anevrizma tedavisi yapılan grupta direnç sırasıyla % 20,7 ve % 25,4 idi.

Sonuç: Bizim çalışmamızda serebrovasküler stentleme yapılan hastalarda Aspirin direnci sıklığı %9,4, Klopidoğrel direnci sıklığı %23,8 olarak bulundu. Şimdiye kadar literatürdeki diğer çalışmalarda bu sıklıklar Aspirin için % 2,1- 13,5, Klopidoğrel için ise %21 - 62,6 gibi geniş bir aralıkta karşımıza çıkmaktadır. Serebrovasküler girişimsel işlem yapılan hastalarda en başta hasta popülasyonunda ve stent endikasyonunda olmak üzere, uygulanan antiplatelet tedavi dozu ve süresinde ve antiplatelet direncini saptamak için kullanılan testlerde ve testlerin cut-off değerlerindeki farklılıklar nedeniyle antiplatelet direnci sıklığı çok değişkendir. Ancak burda kabul gören antiplatelet tedaviye rağmen yeterli trombosit agregasyon inhibisyonunun olmadığı bir grup hasta varlığıdır. Bu hastalardaki antiplatelet direnci varlığının klinik sonuçlara etkisinin randomize kontrollü çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Aspirin Direnci, Klopidoğrel Direnci, Serebrovasküler Stentleme.

SUMMARY

PREVALENCE OF ASPIRIN AND CLOPIDOGREL RESISTANCE IN CEREBROVASCULAR STENTING

Objective: The aim of this study was to determine the frequency of Aspirin and Clopidogrel resistance at the patients undergoing cerebrovascular stenting procedure in the interventional radiology department of our hospital.

Material and Method: The Multiplate test data of 250 patients who underwent carotid or intracranial artery stenting due to atherosclerotic stenosis or for treatment of intracranial aneurysms between January 1, 2013 and January 31, 2017 in the Interventional Radiology Unit of Radiology Department of our hospital were evaluated retrospectively to determine the Aspirin and Clopidogrel resistance. The patients who didn't use aspirin or clopidogrel for any reason or didn't have a result of the resistance test for aspirin and clopidogrel; had anemia (hg level <8g / dl), known coagulation disorder or thrombocytopenia (<50.000 / m³), polycythemia, leukopenia (leukocytes <4.000 / mm), bone marrow disease, and blood transfusion were excluded.

Findings: Of the 172 patients who met the inclusion criteria, 59 (34,3%) were those who had an intracranial stent with aneurysm embolization, and 113 (65,7%) had carotid stenting due to atherosclerotic stenosis. The prevalence of aspirin resistance was 9,4% (16/170). The prevalence of clopidogrel resistance was 23,8% (41/172). Aspirin resistance was 3,6%, Clopidogrel resistance was 23,0% in the carotid stenting due to atherosclerotic stenosis subgroup and the resistance in the cerebrovascular stenting for aneurysm treatment subgroup was 20,7% and 25,4%, respectively.

Conclusion: In our study, the prevalence of aspirin resistance was found 9,4% and clopidogrel resistance 23,8% in patients who had cerebrovascular stenting. So far, these frequencies are 2,1 up to 13,5% for Aspirin and 21 up to 62,6% for Clopidogrel in other studies. The frequency of antiplatelet resistance is very variable because of the differences in the patient population and stent indications for cerebrovascular interventional procedures, the dose and duration of antiplatelet therapy, the tests used to determine antiplatelet resistance and the cut-off values of the tests. However, there is a group of patients without adequate platelet aggregation inhibition in the cerebrovascular stenting. The effect of antiplatelet resistance on clinical outcomes in these patients should be investigated by randomized controlled trials.

Key Words: Cerebrovascular Stenting, Aspirin Resistance, Clopidogrel Resistance.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Serebrovasküler Stentlemenin Nörogirişimsel Radyolojideki Yeri.....	2
2.1.1. Ekstrakraniyal Karotis Arter Stentleme	2
2.1.2. İntrakraniyal Arteriyel Darlıkların Tedavisinde Stentleme	3
2.1.3. Serebral Anevrizmaların Tedavisinde Stentlemenin Yeri	4
2.2. Serebrovasküler Stentlemede Tromboemlik Komplikasyonlar ve Patofizyolojik Süreç.....	6
2.2.1. Trombosit Aktivasyonu ve Trombüs Oluşumu	6
2.2.2 Nörogirişimsel İşlemlerde Trombosit Aktivasyonu	7
2.3. Antiplatelet Tedavinin Serebrovasküler İşlemlerde Kullanımı	7
2.4. Aspirin ve Klopidoğrel	10
2.4.1. Trombosit İnhibitörleri	10
2.4.2. Aspirinin Etki Mekanizması	11
2.4.3. Klopidoğrel Etki Mekanizması.....	12
2.5. Antiplatelet Direnci.....	12
2.5.1 Aspirin ve Klopidoğrel Direncinin Tespiti İçin Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Hasta Grubu	17
3.2. İşlem Öncesi İlaç Kullanımı	17
3.3. Labaratuar Verileri.....	18
3.4. İstatiksel Yöntem	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA	23

6. SONUÇ	31
7. KAYNAKLAR	32



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Anabilimdalı
ACC	: American College of Cardiology
ACT	: Activated clotting time
ADP	: Adenozin difosfat
AHA	: American Heart association
ARU	: Aspirin Reaction Units
AUC	: Area under curve (Eğri altında kalan alan)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COX	: Siklooksijenaz
CREST	: Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting trial
CT	: Closure Time
DM	: Diabetes mellitus
Gp IIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
HG	: Hemoglobin
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
LTA	: Light-transmission aggregometry
MR	: Manyetik Rezonans
PRU	: P2Y12 Reaction Units
PFA-100	: Platelet Function Analyser
SVO	: Serebrovasküler olay
VASP	: Vasodilator Stimulated Phosphoprotein
vWf	: vonwillebrand faktör
WBA	: Whole Blood Aggregometry
WFITN	: World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. İntrakraniyal Anevrizma Tedavisinde Endovasküler Yöntemler.....	4
Tablo 2. WFITN Nörogirişimsel İşlemlerde Antikoagülasyon Önerileri.....	9
Tablo 3. Nörogirişimsel İşlemlerde Kullanılan Antiplatelet Ajanlar ve Özellikleri.....	11
Tablo 4. Antiplatelet Direncini Belirlemek İçin Kullanılan Testlerin Özellikleri.....	13
Tablo 5. Aspirin Direnci Olan ve Olmayan Grubun Karşılaştırması	21
Tablo 6. Klopidoğrel Direnci Olan Grup ile Olmayan Grubun Karşılaştırması.....	21
Tablo 7. Stent Endikasyonuna Göre Direnç Sıklığının Karşılaştırması	22
Tablo 8. Serebrovasküler Girişimsel İşlem Yapılan Hastalarda Aspirin Klopidoğrel ile İlgili Çalışmalar	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Karotis Arter Stentlemeye Ait Şematik Görünüm	3
Şekil 2. Anevrizma Tedavi Yöntemlerinden; A) Anevrizma Tedavisinde Balon Destekli Koil Embolizasyonu ve B) Stent Destekli Koil Embolizasyonu	5
Şekil 3. Anevrizma Tedavisinde Akım Yönlendirici Cihaz.....	5
Şekil 4. Multiplate Test Cihazı.....	19



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aspirin ve Klopidoğrel tedavisi serebrovasküler stentleme işlemleri yapılan hastalarda antitrombotik tedavinin temelini oluşturur. Stentleme işlemi sonrasında hastalarda Aspirin ve Klopidoğrel etkin dozlarında kullanılmasına rağmen tromboembolik komplikasyonlar gelişmektedir. Bu durumda klinik olarak antitrombotik tedavi direncinden bahsedilir.

Klinik olarak antitrombotik tedavi direnci görülmesinin nedenleri arasında hastanın ilacı kullanmaması, eşlik eden ve kontrol edilemeyen diğer hastalıklar (diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi), kullanılan diğer ilaçlarla etkileşim, Aspirin ya da Klopidoğrelle in vivo direnci olması vardır.

Antitrombotik tedavi direnci laboratuvar testleri ile in vitro olarak gösterilebilir. Bu amaçla Multiplate, VerifyNow, LTA, PFA-100, VASP testleri kullanılmaktadır. Merkezimizde bu amaçla Multiplate testi kullanılmaktadır. Eğer bu testler ile hastalarda antitrombotik tedavi direnci stentleme işlemi öncesinde saptanabilir ise antiplatelet dozajı ve seçimi bireysel temelli ayarlanarak işlem sonrası gelişebilecek yeni tromboembolik olayların önlenilebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle serebrovasküler stentleme yapılacak hastalarda Aspirin ve Klopidoğrel direncinin bilinmesi önemlidir. Bu çalışmada da hastanemiz girişimsel radyoloji bölümünde serebrovasküler stentleme yapılan hastalardaki Aspirin ve Klopidoğrel direncinin sıklığını belirlemek amaçlanmıştır.

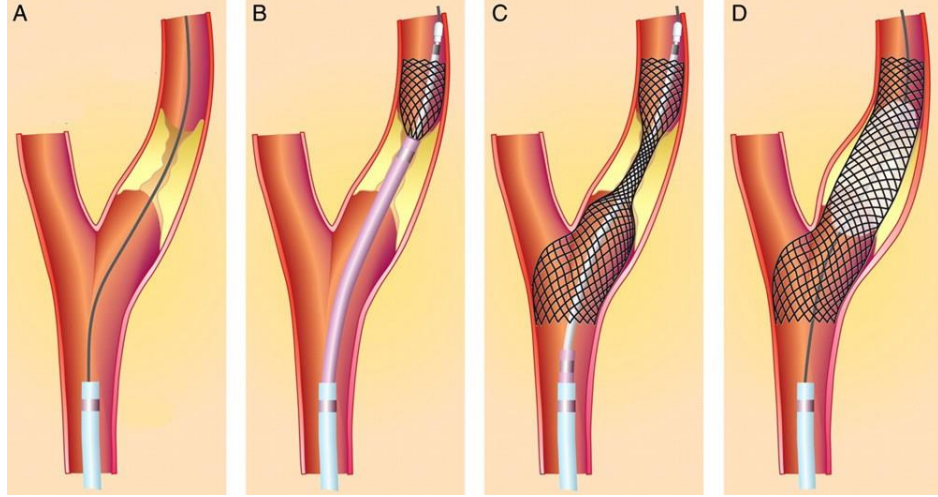
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Stentlemenin Nörogirişimsel Radyolojideki Yeri

Günümüzde endovasküler stentler periferik arter ve koroner arter hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılmasına rağmen nörogirişimsel radyoloji alanında kullanımı son 20 yıldır gündemdedir. Son yıllarda hem iskemik hem de hemorajik serebrovasküler hastalıkların elektif tedavisi için intrakraniyel ve ekstrakraniyel stentler yaygın olarak kullanılmaktadır. Serebrovasküler stentleme için elektif endikasyonlar arasında intra ya da ekstra kraniyel arterlerdeki tedavi gerektiren darlıklar ve geniş boyunlu anevrizmaların stent destekli koil embolizasyonu yer almaktadır (1). Yine geniş boyunlu anevrizmaların tedavisinde stent benzeri yapıda olan akım yönlendirici cihazların koil embolizasyonu ile birlikte ya da tek başına kullanımı son dönemde kabul görmüştür (2).

2.1.1. Ekstrakraniyal Karotis Arter Stentleme

Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting trial (CREST) çalışmasının sonuçlarını yayınladıktan sonra, American College of Cardiology (ACC) ve American Heart association (AHA), karotis arter stenozunun tedavisi için klavuz yayınlamıştır. Bu klavuzda karotis arter stentlemenin (**Şekil 1**), semptomatik hastalarda, internal karotis arterde noninvaziv görüntüleme ile % 70'den fazla veya katater anjiyografi ile % 50'den fazla darlık olduğunda karotid endarterektomiye alternatif olarak endike olduğu belirtilmiştir. Karotis arter stentleme ile beklenen periprocedüral inme veya mortalite oranının % 6'dan az olduğu vurgulanmıştır. Yine bu klavuza göre asemptomatik karotis stenozu olan çok iyi seçilmiş hastalarda ise profilaktik karotis arter stentleme düşünülebilir (3,4).



Şekil 1. Karotis Arter Stentlemeye Ait Şematik Görünüm
(<https://www.leventoguzkurt.com> websitesinden alınmıştır)

2.1.2. İntrakraniyal Arteriye Darlıkların Tedavisinde Stentleme

İntrakraniyal arterlerin aterosklerotik darlığı, dünya genelinde inmenin en sık nedenlerinden biridir ve medikal tedaviye rağmen tekrarlayan inme riski ile ilişkilidir (5,6). Özellikle tekrarlayan inme riski yüksek olan hastalar, ciddi darlığı (% 70-99 daralma) ve yakın zamanlı belirtileri olanlardır (7). Bu nedenlerle bu hastalarda inme riskini azaltmak için perkütan translüminal anjiyoplasti ve stentleme teknikleri araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan iki büyük randomize kontrollü olan SAMMPRIS (8) ve VISSIT (9) çalışmalarında stentleme gruplarında beklenen periprocedüral riskin daha yüksek olması ve medikal tedavi verilen grupta daha düşük inme oranları nedeniyle çalışmalar erken durdurulmuştur (10).

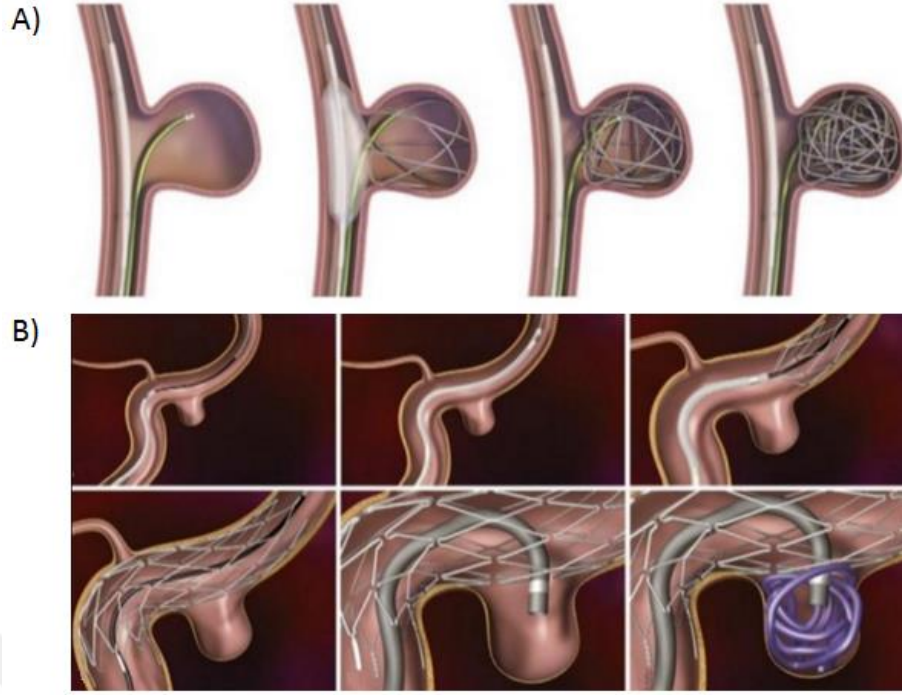
Her ne kadar daha yakın zamanlarda yapılan randomize olmayan çalışmalarda, medikal tedaviye kötü yanıt veren yüksek riskli hasta gruplarında, stentlemenin güvenli olduğu ve potansiyel tedavi edici bir role sahip olduğu öne sürülmüş olsada; ancak randomize kontrollü çalışmalarla etkin ve güvenilir olduğu gösterilirse stentleme standart tedavi seçenekleri arasına girebilir (10).

2.1.3. Serebral Anevrizmaların Tedavisinde Stentlemenin Yeri

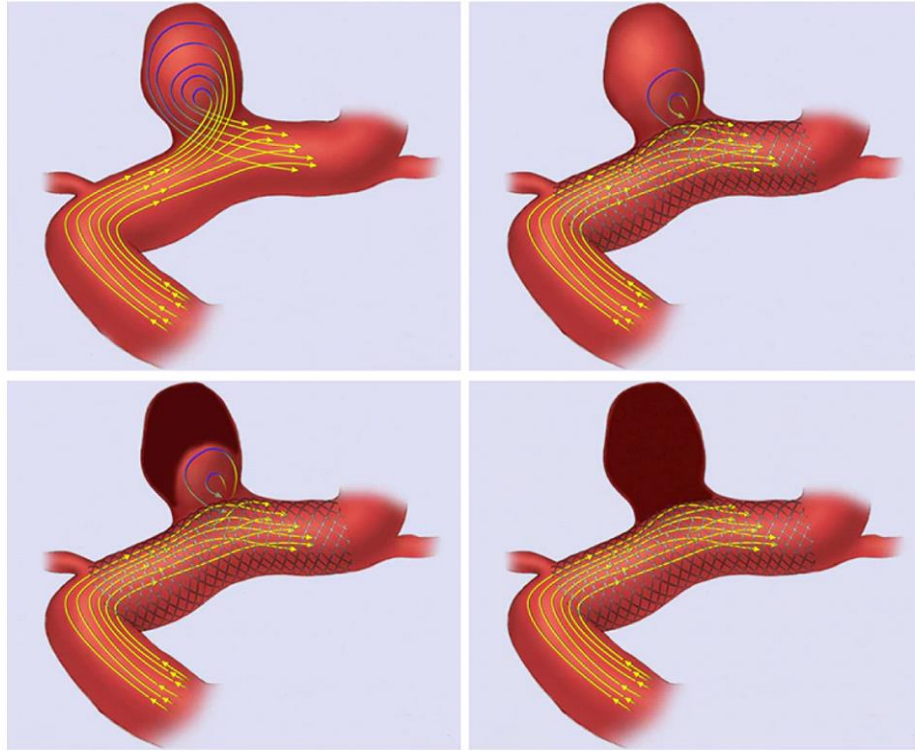
İntrakraniyel anevrizmaların tedavisinde cerrahi kliplleme ve endovasküler işlemler iki alternatif tedavi seçeneğidir. İntrakraniyel anevrizmalar için endovasküler tedavi seçenekleri son otuz yılda önemli ölçüde gelişmiştir. İntrakraniyel anevrizmaların endovasküler tedavisinde yer alan yöntemler **tablo 1**'de gösterilmiştir. Anevrizma tedavisinde 1990 yılında Guglielminin ayrılabilir koili tanıtmasından (11); balon destekli koil embolizasyonu (12), stent destekli koil embolizasyonu (13,14) ve akım yönlendirici cihazların (15) kullanıma girişine dek teknolojiler gelişmeyi sürdürmüştür. Bu teknolojiler endovasküler yöntemlerle tamamen tedavi edilebilen anevrizma sayısını güvenli ve etkin bir şekilde artırmıştır. Geniş boyunlu anevrizmaların tedavisinde, anevrizma boyununun kapatılması ve koil sarkmasının önüne geçilmesi amacıyla intravasküler balon ya da stent eşliğinde koil embolizasyonu tercih edilmektedir (**Şekil 2**), (12,15). Bu yöntemlerden stent eşliğinde koil embolizasyonu ve akım yönlendirici cihazlar serebrovasküler stentlemenin anevrizma tedavisinde kullanıldığı grublardır. Günümüzde intrakraniyel anevrizma tedavisindeki en büyük teknolojik yenilik akım yönlendirici cihazların son 10 yılda kullanıma girmesi ile olmuştur. Akım yönlendirici cihazlar, anevrizmanın köken aldığı parent arteri yeniden yapılandırmak için tasarlanmış endoluminal stent benzeri cihazlardır (**Şekil 3**) (15–17)

Tablo 1. İntrakraniyal Anevrizma Tedavisinde Endovasküler Yöntemler

1) Parent arter oklüzyonu ile anevrizma tedavisi	
2) Parent arter korunarak anevrizma tedavisi	
a. Koil embolizasyonu yöntemleri	} Tek başına koil embolizasyonu Balon destekli koil embolizasyonu Stent destekli koil embolizasyonu
b. Akım yönlendirici cihazlar ile tedavi	
c. Web cihazı ile tedavi	



Şekil 2. Aneurizma Tedavi Yöntemlerinden; A) Aneurizma Tedavisinde Balon Destekli Koil Embolizasyonu ve B) Stent Destekli Koil Embolizasyonu
 Şekil <http://www.gestweb.org> websitesinden değiştirilmiştir.



Şekil 3. Aneurizma Tedavisinde Akım Yönlendirici Cihaz
<https://www.mayoclinic.org> websitesinden değiştirilmiştir.

2.2. Serebrovasküler Stentlemede Tromboemlik Komplikasyonlar ve Patofizyolojik Süreç

2.2.1. Trombosit Aktivasyonu ve Trombüs Oluşumu

Trombositler kemik iliğinde megakaryositlerden köken alan, pıhtı oluşumundan sorumlu çekirdeksiz hücrelerdir. Trombositlerin yüzeyi trombositlerin adezyonuna ve agregasyonuna aracılık eden pek çok değişik glikoprotein içerir. Ayrıca içerdikleri sekretuar granüller ile aktive olduklarında kanda dolaşan diğer trombositlerin aktivasyonlarını hızlandırırılar. (18–21)

Normalde trombositler inaktiftir ve kanda serbestçe dolaşırlar. Damar duvarı zedelendiğinde hasar bölgesinde tıkaç oluştururlar. Hasar sonrasındaki süreçte trombositler damarın subendotel bağ dokusu ile temas eder ve aktif hale gelirler (18).

Hasarlanmış endotelden kollajen, von Willebrand faktör (vWF) ve trombin açığa çıkar. Bu trombosit aktive edici faktörler trombosit üzerindeki reseptörlerine bağlanırlar (19,22). Kollajen, Glikoprotein Ia/IIa ve vWF, Glikoprotein Ib/V/IX reseptörlerine bağlanarak trombositlerden kalsiyum salınımı meydana getirirler. Kalsiyum trombosit yüzeyindeki Glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptörlerinde değişikliğe yol açarak fibrinojenin bu reseptörlere bağlanmasını sağlar. Kalsiyum aynı zamanda trombositlerdeki granüllerin içeriğinin salınımına da neden olur. Granüllerden sentezlenen bir protein olan P selektin aktive olmuş trombositler ile monosit ve nötrofillerin adezyonuna aracılık eder (23). Yine granüllerden salınan adenosin difosfat (ADP) trombosit üzerindeki purinerjik reseptörüne (P2Y12 ve P2Y1) bağlanarak trombosit aktivasyonu sağlar. Ayrıca membran fosfolipidlerinden araşidonik asit sentezlenmesini sağlayan fosfolipaz A2 enzim aktivasyonuna da neden olur. Araşidonik asitten ise trombosit içerisinde COX-1 ve TXA2 üretilir. TXA2 hem trombositlerin aktivasyonuna yol açar hem de vazokonstrüksiyon sağlar (23).

2.2.2 Nörogirişimsel İşlemlerde Trombosit Aktivasyonu

Nörogirişimsel işlemlerde tromboembolik komplikasyonların nedeni yukarıda patofizyolojisi anlatılan trombosit aktivasyonu ile tıkaç oluşumudur. Trombosit aktivasyonunu başlatan nörogirişimsel işlemlerde kullanılan koil, stent, katater, tel gibi yabancı cisimlerin intravasküler alanda kullanımıdır.

Nörogirişimsel işlemlerde trombosit aktivasyonu ve tromboz oluşumunun ne kadar olacağı kullanılan malzemelerin bileşimi, yüzey yükü, endotelial hasar derecesine bağlıdır.

Örneğin anevrizma tedavisinde kullanılan koiller pozitif bir yük ile ayrıldıklarında, negatif yük taşıyan kan ürünleri başta trombositler ve kırmızı kan hücreleri olmak üzere bu bölgeye toplanır ve bu sayede koil embolizasyonu sırasında anevrizmaların önemli ölçüde oklüzyonu sağlanır. Ancak koil sarmallarının parent artere uzanması durumunda, bu etkinin anevrizma kesesi içinde değil de parent arterde olması ise istenmeyen tromboembolik komplikasyonlara sebebiyet verir. Ayrıca bazı araştırmacılar balon kullanılan işlemlerde; balon ile açılan stentlerde kendiliğinden açılan stentlere göre; daha çok endotel hasarı olacağını ve tromboz gelişimin daha yüksek oranda gerçekleşeceğini öne sürmüştür (24–26). Potansiyel olarak tromboembolizm için en yüksek riski oluşturan stent destekli ya da akım yönlendirici cihaz ile birlikte koil embolizasyonudur. Endovasküler stentler, yine endotel hasarı yaratarak prokoagülan faktörlerin kan içine salınmasına neden olur ve ayrıca damar içinde trombüsün oluşabileceği bir kafes oluşturarak tromboembolik komplikasyonlar için risk oluşturur (27).

2.3. Antiplatelet Tedavinin Serebrovasküler İşlemlerde Kullanımı

Serebrovasküler stentleme işleminin en önemli komplikasyonu işlem sırasında ve sonrasında gelişebilecek ve inmeye neden olan tromboembolik olaylardır. Yapılan büyük bir çalışmada ruptüre olmuş anevrizma tedavisinde işlemle ilişkili tromboembolik komplikasyon gelişme riski %12,5'a kadar bildirilmiştir (28) . Stent destekli koil embolizasyonu ile tedavi edilen anevrizmalarda yapılan bir çalışmada ise tromboembolik komplikasyon riski %4 olarak bildirilmiştir ve

bunlardan %1'i işlem esnasındadır, diğerleri ise işlem sonrası ikili antiplatelet tedavinin kesilmesine sekonderdir (29). Akım yönlendirici cihaz kullanılan hastalarda ise akım yönlendirici olmayan stentlere göre daha çok tromboembolik komplikasyon gelişme eğilimindedir. Yapılan çalışmalarda bu oran %8-12 arasında değişmektedir (29–31).

AHA klavuzu önerisi ile perkutanöz kardiyovasküler stentleme yapılan hastalara işlem sonrasında tromboembolik olayları önlemek için ikili Aspirin ve Klopidoğrel tedavisi verilmektedir. Kardiyovasküler stentlemenin daha uzun süredir olan deneyimi ışığında, intra-ekstrakraniyal aterosklerotik hastalık nedeni ile nörovasküler stent takılacak hastalara da Aspirin ve Klopidoğrel ile antiplatelet premedikasyonu yaygın olarak kabul görmüştür. Aterosklerotik hastalığa bağlı stenozlarda kullanılan ve anevrizma tedavisi sırasında yapılan stentlemenin arasındaki farklılıklara rağmen operasyon öncesinde ve operasyon sırasında antiplatelet tedavi stratejileri benzerdir. Her iki durumda da antiplatelet tedavinin amacı akut stent trombozunu ve distal tromboembolik komplikasyonları önlemeye yöneliktir (32,33).

AHA ve ACC klavuzuna göre karotis arter stentlemesi öncesi ve sonrası, Aspirin (81- 325 mg günlük) ve Klopidoğrel (günlük 75 mg) ile ikili antiplatelet tedavi önerilir (en az 30 gün boyunca). Klopidoğrel intoleransı olan hastalar için, tiklopidin (günde iki kez 250 mg) kullanılabilir (3).

Nörogirişimsel alanda ise antikoagülasyon nasıl sağlanacağı ve antiplatelet ilaç seçimi için yayınlanmış bir klinik kılavuz yoktur. Bu nedenle nörogirişimsel işlemlerdeki tromboembolik komplikasyonları önlemek amacıyla farklı nörogirişimsel radyologlar farklı antiplatelet protokollerini kullanmaktadırlar. World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology (WFITN) nörovasküler işlemlerde trombotik komplikasyon azaltılması için literatür taraması ve 2007 yılında uzman görüşleri ışığında önerilerini ortaya koymuştur (**Tablo 2**). Ancak bu öneriler bir kılavuz olmaktan öte bu alandaki tartışmaları alevlendirmek ve kılavuz oluşumuna öncülük etmek amacıyla ortaya atılmıştır (34).

Tablo 2. WFITN Nörogirişimsel İşlemlerde Antikoagülasyon Önerileri Oxley ve ark. (2011) Alınmıştır [35].

Nörogirişimsel İşlemlerde Antikoagülasyon Önerileri			
	İşlem Sırasında Kullanım	Antiplatelet Yükleme Dozu	İşlem Sonrası Antiplatelet Tedavi
Dar boyunlu anevrizma koilleme	Heparin: bolus 5000U, daha sonra işlem sırasında ACT kontrolü (~200) ile birlikte sürekli olarak 1000 U / l	Yok	Yok
Geniş boyunlu anevrizma koilleme	Heparin: bolus 5000U, daha sonra işlem sırasında ACT kontrolü (~200) ile birlikte sürekli olarak 1000 U / l	Yok	Aspirin 100 mg hayat boyu
Koil kullanılmak-sızın anevrizma stentleme	Heparin: bolus 5000U, daha sonra işlem sırasında ACT kontrolü (~200) ile birlikte sürekli olarak 1000 U / l	İşlemden 3 gün önce, Aspirin 100mg ve Klopidoğrel 75mg	Stent modeline bağlı olarak ikili antiplatelet tedavi, Aspirine hayat boyu devam edilecek
Stent ve coil kullanılarak anevrizma tedavisi	Heparin: bolus 5000U, daha sonra işlem sırasında ACT kontrolü (~200) ile birlikte sürekli olarak 1000 U / l	İşlemden 3 gün önce, Aspirin 100mg ve Klopidoğrel 75mg	Stent modeline bağlı olarak ikili antiplatelet tedavi, Aspirine hayat boyu devam edilecek
Balon kullanılarak anevrizma tedavisi	Heparin: bolus 5000U, daha sonra işlem sırasında ACT kontrolü (~200) ile birlikte sürekli olarak 1000 U / l	Yok	Yok
Bare metal stent	Heparin: bolus 5000U, daha sonra işlem sırasında ACT kontrolü (~200) ile birlikte sürekli olarak 1000 U / l	İşlemden 3 gün önce, Aspirin 100mg ve Klopidoğrel 75mg	3 ay boyunca ikili antiplatelet tedavi, daha sonra Aspirin ile hayat boyu devam edilecek
İlaç salınımlı stent	Heparin: bolus 5000U, daha sonra işlem sırasında ACT kontrolü (~200) ile birlikte sürekli olarak 1000 U / l	İşlemden 3 gün önce, Aspirin 100mg ve Klopidoğrel 75mg	3 ay boyunca ikili antiplatelet tedavi, daha sonra Aspirin ile hayat boyu devam edilecek
AVM/DAVF, tümör embolizasyo-nu	Heparin: bolus 5000U, daha sonra işlem sırasında ACT kontrolü (~200) ile birlikte sürekli olarak 1000 U / l	Yok	Yok

Bu önerilere göre; tromboembolizm için en yüksek riske sahip olan stent destekli koil embolizasyonu yapılan hasta grubunda Aspirin ve Klopidoğrel ile ikili antiplatelet tedavisi işlemden önce ve sonra standart uygulamadır.

Özellikle geniş boyunlu anevrizmaların tedavisinde son yıllarda kullanılan akım yönlendirici stentlerle yapılan tedavi sonrasında da tromboembolik komplikasyonlar gelişmektedir. Henüz yeterli çalışma olmasa da bu hastalarda da ikili antiplatelet tedavi kabul görmüştür. Ancak Klopidoğrel kullanım süresi merkezden merkeze değişmektedir (35).

2.4. Aspirin ve Klopidoğrel

2.4.1. Trombosit İnhibitörleri

Antitrombosit tedavi ajanları arteriyel trombotik olayların tedavisinde ve önleminde kullanılır. Literatürde antitrombosit ajanların, koroner, serebral ve periferik vasküler hastalıklarda, morbidite ve mortalite üzerine yararı olduğu bilinmektedir. Antitrombosit ajanlarda 3 ana sınıf; siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, ADP reseptör antagonistleri ve glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptör inhibitörleridir.

Aspirin trombositteki COX aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Tiklopidin, Klopidoğrel ve Prasugrel ADP reseptör antagonisti olup agregasyonunu inhibe ederler. Dipiridamol, fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek trombositin sitozolik kalsiyumunu azaltıp trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Silostazol ise geri dönüşümlü olarak fosfodiesteraz ve ADP reseptör inhibisyonu yapar. Trombosit aktivasyonunun, son aşamasında trombosit fibrinojen reseptörü olan GP IIb/IIIa'nın açığa çıkması ve aktivasyonu şeklindedir. GP IIb/IIIa inhibitörleri absiksimab, eptifibatid ve tirofibandır (**Tablo 3**) (36–38).

Tablo 3. Nörogirişimsel İşlemlerde Kullanılan Antiplatelet Ajanlar ve Özellikleri

Antiplatelet Ajan	Etki Mekanizması	Etki Başlangıcı	Etki süresi	Metabolizma
Aspirin	Geri dönüşümsüz COX 1&2 inhibitörü	7-60 dk	3-5 gün	Minimal
Klopidogrel	Geri dönüşümsüz P2Y12 ADP reseptör inhibitörü	2 saat	3-7 gün	CYP4502C9
Tikagrelor	Geri dönüşümlü P2Y12 ADP reseptör inhibitörü	30 dk	12-24 saat	CYP4503A4
Prasugrel	Geri dönüşümsüz P2Y12 ADP reseptör inhibitörü	15-30 dk	5-9 gün	CYP4503A/2 B6
Silostazol	Geri dönüşümlü Fosfodiesteraz ve ADP inhibitörü	3-6 saat	48 saat	Minimal
Kangrelor	Geri dönüşümlü P2Y12 ADP reseptör inhibitörü	2 dk	1 saat	Defosforilasyon
Absiksimab	Geri dönüşümsüz Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü	2 saat	48 saat	Hiç
Eptifibatid	Geri dönüşümlü Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü	Anında	2-4 saat	Minimal
Tirofiban	Geri dönüşümlü Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü	5 dakika	3-8 saat	Minimal

2.4.2. Aspirinin Etki Mekanizması

Aspirinin, COX-1 ve COX-2 enzim aktivitelerini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. COX inhibisyon sonucu güçlü bir trombosit agregasyon mediyatörü ve vazokonstriktör madde olan TxA2 sentezi azalır ya da geri dönüşümsüz olarak durur. Antitrombotik etkili COX-1 enzimi yapısal olarak trombositlerde bulunurken antiinflamatuvar etkili COX-2 daha çok inflamatuvar hücrelerde bulunur. COX izoenzimlerin inhibisyonu Aspirin dozu ile ilişkilidir. Düşük doz Aspirin COX-1'i

inhibe edebilirken, COX-2'nin inhibisyonu için ise, yüksek dozlar gerekir. Bundan dolayı Aspirinin antiagregan ve antiinflamatuvar dozu farklıdır. Aspirin düşük dozlarda antitrombositer etki gösterir iken yüksek dozlarda antienflamatuvar etki de gösterir (39,40).

2.4.3. Klopidoğrel Etki Mekanizması

Klopidoğrel oral tienopiridinlerin ikinci kuşağı olup ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe eden bir ön ilaçtır. Klopidoğrel, karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile aktif metabolitine dönüştürülür ve antitrombositer etkisini trombosit ADP reseptör alt tipi olan P2Y12'yi yarışmasız inhibe ederek gösterir.

Trombüsün oluşumunda ve kararlı hale gelmesinde P2Y12 reseptörü esas rol oynamaktadır. P2Y12 reseptörünün uyarılması sonucu, tromboksan A2 üretimi, trombosit α -granül içeriğinin serbestleşmesi ve trombosit hücre zarında bir adezyon molekülü olan P-selektinin hücre zarında artmasına neden olur . Aynı zamanda trombosit P2Y12 reseptörlerinin inhibisyonu ADP'ye bağlı trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun inhibisyonu ile birlikte trombositlerin vWf gibi diğer faktörlere bağlı aktivasyonunu da azaltır. Klopidoğrel etkisi için in-vivo olarak aktif forma dönüşmesi gerektiğinden antiplatelet etkileri rölatif olarak geç ortaya çıkar (41).

2.5. Antiplatelet Direnci

Antiplatelet direncinin literatürde tek tip bir tanımı yoktur. Farklı çalışmalarda antiplatelet direncinden bahsedilirken tedaviye yüksek platelet reaktivasyonu, antiplatelet tedavi yanıtısızlığı ya da düşük yanıtı gibi terimler kullanılmaktadır. Tez içerisinde bu kavramdan “antiplatelet direnci” olarak bahsedilecektir.

Antiplatelet ilaç direncinden bahsederken iki şey kastedilir. Bunlardan birincisi kişinin antiplatelet tedavi kullanırken aterotrombotik olay geçirmesidir. Bu durumda klinik olarak antiplatelet tedavi direncinden bahsedilir. Klinik olarak antiplatelet tedavi direnci görülmesinin nedenleri arasında hastanın ilacı

kullanmaması, eşlik eden ve kontrol edilemeyen diğer hastalıklar (diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi), Aspirin ya da Klopidoğrel in vivo direncin olması vardır. İkincisi ise laboratuvar parametreleri ile trombosit agregasyonunun inhibisyonunun uygun testlerle gösterilememesidir (42–44) .

2.5.1 Aspirin ve Klopidoğrel Direncinin Tespiti İçin Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Antiplatelet ilaçların doğrudan farmakodinamik etkilerini ölçmek için çeşitli laboratuvar testleri tasarlanmıştır. Antiplatelet ilaçların etkinliğini belirlemek için kanama zamanı, PFA-100 gibi özgül olmayan trombosit fonksiyon testleri kullanılabilir. Light Transmission Optic Aggregometry (LTA), Multiplate, VerifyNow®, VASP testi gibi yöntemler ise COX-1 veya P2Y12 gibi yolakları değerlendirerek ilaca özgül inhibisyonu ölçmektedirler. Bu laboratuvar testlerinin özellikleri **Tablo 4**'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Antiplatelet Direncini Belirlemek İçin Kullanılan Testlerin Özellikleri

Test Yöntemi	Avantajları	Dezavantajları
LTA	Tarihi olarak altın standart	Zor teknik Uzun zaman gerekli Standartizasyonu zayıf
Multiplate	Çok kanallı Düşük kan volümü ile çalışabilir Hızlı ve basit	Yarı otomatik
VerifyNow	Düşük kan volümü ile çalışabilir Hasta başında yapılabilir	Pahalı
PFA-100	Hızlı Hasta başında yapılabilir	Primer hemostaz testi P2Y12 için kullanımı sınırlı
VASP Testi	P2Y12 reseptör inhibisyonuna özgül	Uzun zaman gerekli Teknik olarak zor

2.5.1.1. Light-Transmission Aggregometry (LTA)

Born (45) tarafından icat edilen LTA, mevcut olan en eski trombosit fonksiyonu değerlendirme yöntemidir. Standardizasyon eksikliğine rağmen, hem Aspirin hem de Klopidoğrel cevabını değerlendirmek için hala “altın standart” olarak kabul edilmektedir (46). Testin uygulanması için kan örneği % 3,8 veya % 3,2’lük trisodyum sitrat tüpüne alınır ve kan örneklemesinden sonra 2 saat içinde çalışılır. Daha sonra kan örneği agregasyonu uyaran maddelere maruz bırakılarak spektrofotometri ile değerlendirilir. Trombositlerin agregasyonu ile kan örneğinin optik dansitesinde meydana gelen değişimin saptanmasına dayanır. Trombosit fibrinojene bağlandıkça ışık geçirgenliği artar ve ışığın geçirme derecesi %0-100 arasında değerlendirilir. Aspirin ya da Klopidoğrel kullanan hastalarda trombositlerin agregasyonu azalır ve test sonucu değişir. Direnç varsa antiplatelet tedaviye rağmen trombosit agregasyonu oluşur. Optik agregometri testi altın standart olarak kabul edilmesine rağmen kişiye bağımlı ve zaman alıcı bir test olup teknik elemanın eğitiminin yeterli olması gerekmektedir. Ayrıca teknikteki değişkenlik nedeniyle laboratuvarlar arasındaki sonuçlar birbiriyle uyuşmamaktadır. Bu nedenlerle yaygın kullanılamamaktadır (47).

2.5.1.2. Tam Kanda İmpedans Agregometri (Whole Blood Aggregometry- WBA)

İmpedans Agregometri testi antikoagüle edilmiş tam kanda iki adet elektrodun yüzeyinde toplanan trombositlerin elektrodulara bağlanmasının ardından iki elektrot arasındaki elektriksel impedansı arttırması esasına dayanan bir yöntemdir. İmpedans artışı kaydedilerek eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanır ve kantitatif bir değer rapor edilir. Bu amaçla tamamen bilgisayar sistemine dayanan beş kanallı bir tam kanda agregometri cihazı Multiplate (Roche Diagnostics, Almanya) , kullanıma sunulmuştur. Antikoagülan olarak sitrat, heparin veya hirudin kullanılabilir. İmpedans agregometri testi ile trombosit zengin plazmanın ayrılmasına ihtiyaç duyulmaz ve fizyolojik şartlarda ölçüm yapılır. Örnekler oda ısısında muhafaza edilmeli, buzdolabı veya derin dondurucuya konulmamalı, 30

dakikada veya en geç 3 saat içinde çalışmalıdır. WBA hiperbilirubinemi ve lipidemiden etkilenmezken hemoliz hala yanlış sonuçlara neden olabilir. (48–50). Test panelinde TRAPtest, ADPtest, ASPItest, COLtest, RISTOtest, yüksek sensitif ADP yer almaktadır. Bu testlerden Klopidoğrel direncini ölçmek için ADP testi kullanılır. Bu test için önerilen referans aralığı 57-113 AUC [U]'dir. İlaç tedavisi altındaki kişilerde sonuç >46 AUC [U] ise Klopidoğrel direncinden bahsedilir. Aspirin direnci için kullanılan ASPItest sonucu için referans aralığı 71-115 AUC [U]'dur. 40 AUC [U]'den düşük ise Aspirinle COX-1 inhibisyonu olduğu, 30 AUC [U]'den düşük ise COX-1 inhibisyonunun güçlü olduğu kabul edilir. 40 AUC (U) 'nun üstünde olanlar Aspirin direnci olarak kabul edilmektedir (51).

2.5.1.3. Verify Now Sistemi

VerifyNow® (Accumetrics, ABD), antiplatelet direncini saptamak amacıyla özel olarak tasarlanmış bir sistemdir. Türbidimetrik bir ölçüm sistemi olup fibrinojen kaplı kürecikler ve trombosit aktivatörlerini içeren kartujlar kullanılmaktadır. Tam kandaki trombosit agregasyonu, her kartuştaki ışık iletimi ile monitörize edilir. Agonist içeren özel kartuşlar, Aspirine (VerifyNow® Aspirin) veya Klopidoğrel'e (VerifyNow® P2Y12) trombosit yanıtlarının ölçümü için kullanılabilir. Bu sistemde sodyum sitratlı tüpe alınmış tam kan örneği kullanılmaktadır. Direkt kapalı tüpten otomatik örnekleme yaptığı için analiz öncesi numune hazırlığı gerektirmemekte ve sonuçlar 3 dakika içinde elde edilmektedir. Özellikle hasta başında kullanılacak hızlı ve basit bir sistemdir. Aspirin testi için sonuçlar, "ARU" (Aspirin Reaction Units) olarak raporlanır. Sonuç<550 ARU ise Aspirine bağlı platelet fonksiyonlarının azaldığı, ≥550 ARU ise Aspirine yanıt alınmadığı anlaşılmaktadır. P2Y12 testinde test sonucu P2Y12 Reaction Units (PRU), % inhibisyon ve "BASE PRU" olarak verilir. PRU testi için "cut-off" değerleri 95 ve 208 olarak belirlenmiştir. PRU <95 ise yüksek kanama riski olduğunu gösterir. PRU>208 ise tromboz gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterir. Testin en önemli avantajları laboratuvara taşınmasına gerek olmaksızın ve deneyimli personel gerektirmeksizin hasta başında testin uygulanabilmesi ve sonuç alınabilmesidir (52).

2.5.1.4. Platelet Function Analyser (PFA-100)

PFA-100 testi, kanama zamanı testine alternatif bir yöntemdir. Trombosit fonksiyon bozukluklarının ayırıcı tanısında veya antiplatelet tedavinin monitorizasyonda kullanılmaktadır. Analiz için 800 µl kan örneği yeterlidir, 4-8 dakikada sonuç vermektedir. Kan örnekleri trisodyum sitratlı tüplere alınabilir, oda ısısında bekletilebilir, azami 4 saat içinde çalışılması uygundur. Testin sonucu “Kapanma Süresi” (Closure Time: CT) olarak kaydedilir. Kapanma süresi trombosit fonksiyonunun bir göstergesidir. In vitro test koşulları altında trombosit adhezyonu ve/veya agregasyonu bozulursa kapanma süresi uzar. PFA-100 test sonuçları trombositopeni veya anemiden etkilenmektedir (53,54).

2.5.1.5. VASP Testi

Vasodilatör Uyumlu fosfoprotein (VASP) testi P2Y12 reseptörünün inhibisyonun ölçülmesi için kullanılan yöntemlerden biridir. VASP testi ADP ile P2Y12 reseptör inhibisyonunu değerlendirmede en özgül testtir. Klopidoğrel dâhil olmak üzere tienopiridinlerin etkisini belirlemek için kullanılır. Örnek hazırlığının karmaşık olması rutin kullanımını sınırlamaktadır (55) . Bu test ile elde edilen sonuçlar LTA yöntemleri ile iyi koreledir (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

1 Ocak 2013- 31 Ocak 2017 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde farklı endikasyonlar ile serebrovasküler stentleme işlemi yapılan ve işlem öncesinde Aspirin ve Klopidoğrel direnci çalışılmış hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Herhangi bir sebeple Aspirin veya Klopidoğrel kullanamayan, Aspirin ve Klopidoğrel için direnç testi sonucu bulunmayan; anemisi (hg düzeyi <8g/dl), bilinen pıhtılaşma bozukluğu ya da trombositopenisi (<50.000/m³), polisitemisi, lökopenisi (lökosit < 4.000/mm), kemik iliği hastalığı olan, kan transfüzyonu almış olan hastalar değerlendirilmeye alınmamıştır. Ayrıca antiplatelet direnci için alınan kan örneği 30 dakika ile 3 saat arasında işleme alınamayanlar değerlendirmeden çıkartılmıştır.

Çalışmaya dâhil olan hasta dosyaları geriye dönük olarak yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabet, serebrovasküler olay (SVO), koroner arter hastalığı (KAH), hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik karaciğer hastalığı açısından tarandı. Hastaların işlemden önceki gün ya da işlem günü içerisinde değerlendirilen kan örneklerinden çalışılan glukoz, kreatinin, trombosit sayısı, hemoglobün, lökosit sayısı ölçümleri kaydedildi. Ayrıca işlemden önce hastalara yapılmış olan Aspirin ve Klopidoğrel direnç ölçüm verileri incelendi.

3.2. İşlem Öncesi İlaç Kullanımı

Serebrovasküler stent takılması planlanan hastalara işlemden 7 gün önce günlük 100 mg Aspirin ve 75 mg Klopidoğrel ya da işleme 7 günden az varsa yükleme dozu olarak işlemden üç gün önce 300 mg Klopidoğrel ve Aspirin ve sonrasında günlük 100 mg Aspirin ve 75 mg Klopidoğrel verilmiştir. Hiçbir hastamıza işlemden hemen önce yükleme dozu olarak 600 mg Klopidoğrel verilmemiştir. Eğer hasta Klopidoğrel kullanamıyor ya da direnç testleri ile direnç varlığı gösterilmiş ise işlemden 7 gün önce günlük 400 mg tiklopidin ve 100 mg

Aspirin verilmiştir. Buna rağmen antiplatelet direnç varlığı söz konusu ise işlemden 7 gün önce tek başına günlük prasugrel 10 mg verilmiştir.

3.3. Labaratuar Verileri

Serebrovasküler stent takılması planlanan hastalarda venöz kan örnekleri işlemden 24 saat önce servis hemşireleri tarafından periferik antekubital ven yolu ile alınmıştır. Kan örnekleri hirudin dolu tüplere doldurulmuştur. Alınan örnekler 30 dk içinde hematoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Trombosit fonksiyon testleri Multiplate analiz sistemi (**Şekil 4**) ile çalışılmıştır. Kan örnekleri 30 dk'lık süreç içinde oda ısısında bekletilmiştir ve sonrasında 30-180 dk içinde empedans yöntemi kullanılarak trombosit agregasyonu değerlendirilmiştir. Hirudinli tüplere alınmış ve oda ısısında bekleyen 300 mikrolitre tam kan yine oda ısısında 300 mikrolitre %0,9 salin ile sulandırılmıştır ve 3 dk inkübasyon süresi sonrası 20 microlitre ADP ve ASP test reaktifi eklenerek test başlatılmıştır. Sonuçlar, 6 dk'lık değerlendirme süreci sonunda eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanarak elde edilmiştir. AUC değerleri için önerilen aralık Aspirin için 71-115U arasında, Klopidoğrel için 57-113U arasındadır. Aspirin için multiplate test sonucu 40U'nun üstünde olanlar Aspirin direnci gösteren grup olarak kaydedilmiştir. Klopidoğrel için ise Multiplate test sonucu 46U'nun üstünde olanlar Klopidoğrel direnci gösteren grup olarak kaydedilmiştir.



Şekil 4. Multiplate Test Cihazı

3.4. İstatiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 versiyonu kullanıldı. Hastalar öncelikle aterosklerotik darlık nedeniyle stentleme ve anevrizma tedavisi için stent destekli koil embolizasyonu yapılanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup için ayrı ayrı ve tüm hastalarda olmak üzere Aspirin ve Klopidoğrel direnci olan ve olmayanlar belirlendi. Bu iki grup direnç sıklığı açısından karşılaştırıldı. Yine bu iki grup arasında ve ayrıca direnç gösteren ve göstermeyen gruplar arasında klinik özellikler karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonların saptanmasında bağımsız gruplarda t testi, Mann Whitney U testi, Ki kare testleri kullanıldı. P değerinin $<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma kapsamında 1 Ocak 2013- 31 Ocak 2017 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde serebrovasküler stentleme işlemi yapılan 250 hasta saptanmıştır. Bunlardan 78 tanesi dâhil edilme kriterlerini sağlamadığından çalışma kapsamından çıkarılmıştır. Bunlardan 74 tanesinin direnç testi sonuçlarına ulaşamadığından, 2 tanesi ciddi anemisi ve 2 tanesi de ciddi trombositopenisi olması nedeniyle çalışma grubu dışında bırakılmıştır. Kalan 172 hastanın 59 (% 34,3) tanesi anevrizma embolizasyonu sırasında intrakraniyal stent takılan, 113 (% 65,7) tanesi ise aterosklerotik darlık nedeni ile stentleme yapılan hastalardı. Anevrizma tedavisi sırasında stent takılan hastaların 35 (%20,3) tanesinde akım yönlendirici cihaz kullanıldığı saptandı. Hastaların 57'si kadın (%33,1), 115'i ise erkekti (% 66,9). Yaş ortalaması 65,6 (20-92) idi. Hastaların genelinde Aspirin direnci görülme sıklığı % 9,4 (16/170) idi. Klopidoğrel görülme sıklığı ise % 23,8 (41/172) olarak saptandı. Hem Aspirin hem de Klopidoğrel direnci görülen toplam 9 (% 5) hasta vardı.

Aspirin direnci olan grup direnç olmayan grupla karşılaştırıldığında yaş değerleri arasında anlamlı fark bulundu (p değeri 0,005). Dirençli olan grupta yaş ortalaması daha düşük olup 57,4 (std 12,2) iken dirençsiz grupta 66,6 (std 12,8) idi. Dirençli ve dirençsiz olan gruplar arasında diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve dislipidemi açısından anlamlı fark bulunmadı. Yine işlem sonrasında yapılmış MR ve BT kontrolünde tromboembolik patolojik bulgu saptanması açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır (**Tablo 5**).

Tablo 5. Aspirin Direnci Olan ve Olmayan Grubun Karşılaştırması

Parametre	Aspirin Direnci Olan Grup	Aspirin Direnci Olmayan Grup	P Değeri
Yaş (std)	57,38 (12,2)	66,61 (12,8)	,005
Cinsiyet	43,8% kadın	31,2% kadın	,457
Diabet	37,5%	33,8%	,982
Hipertansiyon	56,3%	63,0%	,796
KAH	25,0%	26,0%	1,000
Dislipidemi	18,8%	38,3%	,203
KBH	0,0%	3,2%	1,000
Radyolojik tromboemboli bulgusu	20,0%	32,2%	,720
Kreatinin(std)	,77 (,2)	,89 (,25)	,026
Glukoz (std)	144,9 (65,2)	132,5 (91,7)	,187
Lökosit (std)	8,4(3,2)	8,6 (3,2)	,839
Trombosit(std)	225,6 (72,8)	229,2(71,1)	,892
Hemoglobin(std)	12,8(1,3)	12,9(1,6)	,764

Klopidogrel direnci olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında ise diabet varlığı direnç olan grupta %63,4 olmayan grupta ise %26,0'dır. Klopidogrel direnci olan grupta diabet varlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır ($p<0,001$). Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark çıkmamıştır (**Tablo 6**).

Tablo 6. Klopidogrel Direnci Olan Grup ile Olmayan Grubun Karşılaştırması

Parametre	Klopidogrel Direnci Olan Grup	Klopidogrel Direnci Olmayan Grup	P Değeri
Yaş (std)	65,9 (11,4)	65,60(13,4)	,960
Cinsiyet	36,6%kadın	32,1% kadın	,729
Diabet	63,4%	26,0%	,000
Hipertansiyon	68,3%	61,1%	,516
KAH	25,0%	26,0%	,259
Dislipidemi	41,5%	34,4%	,521
KBH	4,9%	2,3%	,594
Radyolojik tromboemboli bulgusu	20,0%	34,7%	,261
Kreatinin(std)	,88 (,28)	,88 (,24)	,934
Glukoz (std)	128,4(51,4)	135,5(97,9)	,994
Lökosit (std)	8,5(3)	8,5(3,2)	,872
Trombosit(std)	238(53,6)	225(75,6)	,118
Hemoglobin(std)	12,6(1,5)	12,9(1,5)	,237

Aterosklerotik darlık nedenli stent takılan grupta Aspirin direnci %3,6, Klopidoğrel direnci % 23,0 iken anevrizma tedavisi yapılan grupta direnç sırasıyla % 20,7 ve % 25,4 idi. Aspirin direnci anevrizma nedeniyle stent takılan grupta karotis arter darlığı nedeniyle stent takılan gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). Klopidoğrel direnci açısından ise bu iki grup arasında fark yoktur (**Tablo 7**). Akım yönlendirici cihaz takılan grupta direnç sıklığı ayrı olarak hesaplandığında ise Aspirin için %17,6, Klopidoğrel için %25,7 olarak saptandı.

Tablo 7. Stent Endikasyonuna Göre Direnç Sıklığının Karşılaştırması

Direnç	Anevrizma Tedavisi Nedeniyle Stent	İntra-Ekstrakraniyal Arter Darlığı Nedeniyle Stent	P Değeri
Aspirin direnci	20,7%	3,6%	,001
Klopidoğrel direnci	25,4%	23,0%	,869

5. TARTIŞMA

Serebrovasküler stentleme yapılan hastalarda, kullanılan endovasküler cihazlara bağı trombosit agregasyonu ile tromboembolik komplikasyonların gelişmesi en büyük problemdir (57). Bu komplikasyonların önlenmesi amacıyla hastalara işlem öncesi ve işlem sonrası antiplatelet tedavi uygulanması kabul görmüştür. Ancak trombosit fonksiyon testlerinin nörogirişimsel işlemlerden önce kullanılması hala tartışmalı bir konudur. İkili antiplatelet tedavi alan farklı hasta gruplarında (perkutan koroner girişimsel işlem yapılan, periferik arteriyel hastalığı olan, iskemik stroke geçiren, diabetes mellituslu... vs) Aspirin ve Klopidoğrel direncinin sıklığı gösterilmiş ve klinik sonuçlara etkisi tartışılmıştır (58–64) .

Kardiyoloji literatüründeki çeşitli çalışmalar Aspirin direncinin görülme sıklığının, nasıl tanımlandığına, kullanılan dozaj ve popülasyondaki farklılıklara göre değiştiğini göstermiştir. Dolayısıyla perkutan koroner işlem yapılan hastalarda Aspirin direncinin prevalansını % 1-55 gibi geniş bir aralıkta bildiren yayınlar vardır (58) . Aspirinin 300 mg/gün kullanıldığında görülen direnç sıklığı 100 mg/gün'e göre daha az bulunmuştur. Yine LTA testi ile direnç sıklığı PFA-100 testine göre daha az bulunmuştur (65). Klopidoğrel direnci ise bu hasta grubunda şimdiye kadar %35'e varan sıklıkta bildirmiştir (59) . Daha sonraları perkutan koroner girişimsel işlem yapılan hastalarda yapılan çok sayıda çok merkezli ve randomize kontrollü çalışmalarda (GRAVITAS, ARCTIC, TRIGGER-PC) trombosit fonksiyon testlerinin sonuçlarına göre antiplatelet tedavinin yeniden düzenlenmesinin genel klinik yararı gösterilememiştir (60–62).

Periferik arteriyel hastalığa sahip hasta grubunda yapılan çalışmalarda ise Aspirin direnci görülme sıklığı % 60' a, Klopidoğrel direnci ise %65'e varan oranlarda bildirilmiştir (63) .

İskemik stroke hastaları üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda Aspirin direnci oranı %23, Klopidoğrel direnci ise %27 oranında bulunmuştur ve dirençli hastalarda iskemik stroke ya da geçici iskemik atak tekrarlama riski daha yüksek olarak belirtilmiştir (64) .

Serebrovasküler girişimsel işlem uygulanan hastalarda ise trombosit direnç testleri, direnç sıklığı ve klinik sonuçlar ile ilişkisi şimdiye kadar genellikle

retrospektif, tek merkezli çalışmalarla araştırılmıştır. Nörogirişimsel işlem yapılmış hastalara yönelik yapılan çalışmalarda direnç sıklığı değişmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda Aspirin direnci sıklığı % 2,1- 17 arasında, Klopidoğrel direnci sıklığı ise %21 – 62,6 arasında bulunmuştur (1,66,75–84,67–74). Bu çalışmaların özellikleri **Tablo 8’de** verilmiştir. Bizim merkezimizde ise direnç sıklığı Multiplate testi ile Aspirin için %9,4, Klopidoğrel için % 23,8 bulunmuştur ve yukarıda belirtilen çalışmalarda bulunan sıklık oranları ile benzerdir.

Serebrovasküler girişimsel işlem yapılan hastalara yönelik yapılan çalışmalara daha detaylı bakmak gerekirse; Lee ve arkadaşları (2008) anevrizma tedavisi ya da intra-ekstrakraniyal darlık için stent uygulanan 98 hastayı VerifyNow testi ile taramış ve Aspirine düşük yanıt sıklığını % 2,1, Klopidoğrelle düşük yanıt sıklığını %42,9 bulmuştur (68) . Drazin ve arkadaşları (2011) VerifyNow testi ile taradıkları serebrovasküler stent uygulanan 52 hastada Aspirin yetersiz yanıtını %13,5, Klopidoğrel için ise yetersiz yanıtı %36,5 olarak saptamıştır (67) . Fifi ve arkadaşları (2013) serebrovasküler stentleme yapılan 96 hastada VerifyNow testi ile Aspirin direncini %5,2, Klopidoğrel direncini ise %36,5 bulmuştur (70) . Nordeen ve arkadaşları (2013) 81 serebrovasküler stentleme yapılan hastada VerifyNow testi ile Klopidoğrel direncini %21 olarak saptamıştır (77). Kashiwazaki ve arkadaşları (2014) serebrovasküler stent takılan 66 hastada VerifyNow testi ile Klopidoğrel düşük yanıt sıklığını %28,8 olarak bulmuştur (71). Wong ve arkadaşları ise serebrovasküler stentleme yapılan 90 hastada VerifyNow testi ile Klopidoğrel düşük yanıt sıklığını %53,1 olarak bulmuştur (75).

Müller-Schunk ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında ise intra-ekstrakraniyal darlık nedeniyle stent takılan 50 hastada Multiplate testi ile Aspirin direnci %0, Klopidoğrel direnci %28 bulunmuştur (73). Prabhakaran ve arkadaşları ise yine intra-ekstrakraniyal darlık nedeniyle stent takılan 76 hastada Verifynow testi ile Aspirin düşük yanıt oranını %4,2, Klopidoğrelle ise %50,9 bulmuştur (1) . Koerner ve arkadaşları (2012) aterosklerotik darlık nedeniyle stentleme yapılan 44 hastada Multiplate testi ile Klopidoğrel direncini %25 olarak saptamıştır (72) . Bizim hasta grubumuzda aterosklerotik darlık nedeniyle stent takılan 113 kişilik hasta grubunda Multiplate test sonuçlarına göre Aspirin direnci %3,6, Klopidoğrel direnci ise % 23,0 olup bu çalışmalarda bildirilen sonuçlara uyan aralıkta çıkmıştır.

Song ve arkadaşları (2017) stent destekli koil embolizasyonu ile tedavi edilen 99 anevrizma hastasında Aspirin direncini % 12, Klopidoğrel direncini ise % 62,6 olarak saptamıştır (76). Klopidoğrel için bildirilen en yüksek direnç sıklığına sahip hasta grubu Song ve ark. yaptığı çalışmada saptanmıştır. Bizim hastanemizde anevrizma tedavisi yapılan 59 hastadan oluşan grupta direnç sırasıyla Aspirin için % 20,7 ve Klopidoğrel için % 25,4 idi.

Hasta grubumuzda anevrizma tedavisi nedeniyle stent takılan hasta grubunda Aspirin direnci (%20,7) görülme sıklığı aterosklerotik darlık nedenli stent takılan hasta grubuna (%3,6) göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0,001$). Ancak bunun hasta sayıları arasındaki fark nedeniyle bu şekilde çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Bizim hastanemizde akım yönlendirici cihaz takılan 35 kişilik hasta grubunda direnç sıklığı Aspirin için %17,6, Klopidoğrel için %25,7 olarak saptandı. Delgado Almandoz ve arkadaşları (2013) akım yönlendirici cihaz ile anevrizma tedavisi yapılan 44 hastada VerifyNow testi ile Klopidoğrel düşük yanıt oranını bizim çalışmamızla benzer olarak %26,2 olarak bulmuştur (69) . Heller ve arkadaşları (2013) yine akım yönlendirici cihaz kullanılan 24 kişilik hasta grubunda LTA testi ile Aspirin cevapsızlık oranını %16, Klopidoğrel için ise %4 olarak bulmuş olup Aspirin direnci bu çalışmada yüksek bildirilirken Klopidoğrel direnci daha düşüktür. (78) . Oran ve arkadaşları (2015) ise 100 akım yönlendirici cihaz takılan hastada Multiplate testi ile Klopidoğrel düşük yanıt oranını %25 olarak bulmuştur ve bu oran bizimki ile yakın benzerlik göstermektedir (79). Tan ve arkadaşları (2015) 74 akım yönlendirici cihaz kullanılan hastada VerifyNow testi ile Klopidoğrel düşük yanıt sıklığını %52,7 olarak bulmuş olup bu hasta grubundaki en yüksek direnç sıklığını bildiren çalışma budur (80).

Pandya ve arkadaşları (2010) anevrizma tedavisi ya da serebrovasküler stentleme yapılan toplamda 216 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada VerifyNow testi ile yetersiz Aspirin cevabı sıklığını %12, Klopidoğrel için ise %34 bulmuştur (74). Asai ve arkadaşları (2016) ise stent kullanılarak ya da kullanılmadan koil ile anevrizma tedavisi yapılan 181 hastada VerifyNow testi ile Klopidoğrel düşük yanıt sıklığını % 34,9, Aspirin için ise % 5,8 bulmuştur (66). Reavey-Cantwell ve arkadaşları stent kullanılsın ya da kullanılmasın anevrizma tedavisi yapılan ve intra-

ekstrakraniyal arter darlığı nedeniyle stent takılan 81 hastada PFA-100 testi ile Aspirin direncini % 21 oranında bulmuştur (82). Dal-Sung Ryu ve arkadaşları ise bu üç çalışmaya benzer endikasyonlarla serebrovasküler işlem yapılan 53 hastada RPFA-ASA testi ile Aspirin direnci sıklığını % 17, Klopidoğrel direncini ise % 62,3 saptamıştır (83).

Merkezimizde direnç testi olarak Multiplate kullanılmaktadır. Flechtenmacher ve arkadaşları (2015) 97 serebrovasküler stentleme yapılan hastada antiplatelet direncini LTA, VerifyNow ve Multiplate testi ile karşılaştırmış ve Klopidoğrel direncini sırasıyla %47,6, %50,5 ve %35,9 bulmuştur (84) . Buna göre en yüksek direnç sıklığı VerifyNow testi ile saptanmış olup en düşük direnç ise Multiplate testi ile bildirilmiştir. Aynı çalışmada LTA testi ile bildirilen direnç sonuçları ile tromboembolik komplikasyon riski arasındaki korelasyon Multiplate ve VerifyNow testine göre daha iyi olarak saptanmıştır. LTA testi antiplatelet direnci açısından altın standart olarak kabul edilen testtir. Ancak LTA mutlaka laboratuvar ortamında kullanılması gereken, zaman alıcı bir testtir. Hasta başında kullanılabilen direnç testleri Multiplate ve VerifyNow'dur. VerifyNow testi LTA testi ile aynı çalışma prensibine sahip olması ve tam otomatik bir sistem olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Multiplate testi ise yarı otomatik bir sistem olup eğitimli yardımcı personel varlığında VerifyNow gibi hasta başında uygulanabilir (85).

Bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere serebrovasküler işlem yapılan hastalarda en başta hasta popülasyonunda ve stent endikasyonunda olmak üzere, uygulanan antiplatelet tedavi dozu ve süresinde ve antiplatelet direncini saptamak için kullanılan testlerde ve testlerin cut-off değerlerinde değişkenlik vardır. Dolayısıyla direnç sıklığının geniş bir varyasyonda çıkması kaçınılmazdır. Burda genel kabul gören durum ise ikili antiplatelet tedavisine rağmen trombosit inhibisyonunun yeterli olmadığı bir grup hasta varlığıdır. Ancak bu hasta grubunda işlem sonrası prognozu araştıran genellikle tek merkezli, retrospektif çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda Aspirin veya Klopidoğrel direnci gösteren hastalarda işlem sonrasında radyolojik yöntemler ile tromboemboli bulgusu saptama sıklığı dirençli olan grupta daha düşük olarak karşımıza çıkmıştır ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Buna rağmen dirençli grupta daha düşük

oranda tromboemboli bulgusu görülmesinin nedenini merkezimizde direnç testi sonuçlarına ilaç direnci gösteren hasta grubunda ilaç değişikliğine gidilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Shim ve ark. (2018) nörogirişimsel işlem yapılan hastalar üzerinde yapılan çalışmaları derledikleri metaanaliz çalışmasında antiplatelet tedavilere karşı dirençli olguların, normal yanıt verenlere göre daha yüksek tromboembolik olay riskine sahip olduğunu vurgulamışlardır. Nörogirişimsel işlem uygulanan hastalarda stent yerleştirilmesi dirençli gruptaki tromboembolik risk ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca antiplatelet direnç testi ile direnç varlığı gösterilen olgularda yeniden düzenlenmiş antiplatelet tedavi rejimlerinin tromboembolik olay riskini azaltmaya yardımcı olabileceğini düşündüren çalışmalardan bahsetmişlerdir. Ancak yine de tek merkezli çalışmalar arasındaki değişken sonuçlar nedeniyle, komplikasyonları öngörmek için nörogirişimsel işlemlerden önce antiplatelet direnç testlerinin rutin kullanımına ve test sonuçlarına göre antiplatelet tedavinin yeniden düzenlenmesine temkinli yaklaşılması gerektiğini vurgulamışlardır (86).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi tek merkezli olması ve tek bir bölge üzerindeki ilaç direnç sıklığını yansıtmıyor olmasıdır. Ayrıca Aspirin ve Klopidoğrele direnç görülmesinin klinik sonuçlara etkisi merkezimizdeki direnç gösteren hastalarda ilaç değişikliği yapılması ve kontrol grubunun olmaması nedeni ile değerlendirilememiştir.

Tablo 8. Serebrovasküler Girişimsel İşlem Yapılan Hastalarda Aspirin Klopidoğrel ile İlgili Çalışmalar

Yazar ve Yılı	Hasta Sayısı	Prosedür	Antiplatelet Tedavi	Direnç Testi	Test Cutoff Değeri	Aspirin Direnç Sıklığı	Klopidoğrel Direnç Sıklığı
Lee ve ark. 2008	98	Stent (İntrakraniyal anevrizma tedavisi ya da intra-ekstrakraniyal arter darlığı)	Klp 300 mg yükleme dozu ve sonrasında günlük 75 mg Klp+325 mg Asp (işlemden 5-10 gün önce)	VerifyNow	ARU ≥ 550 , P2Y12 % İnhibisyonu $\leq 40\%$	% 2,1	% 42,9
Müller-Schunk ve ark. 2008	50	Stent (intra-ekstrakraniyal arter darlığı)	Asp 100 mg+ işlemden 12 saat önce ise 300 mg Klp yükleme, işleme 48 saatten fazla varsa 75 mg Klp günlük	Multiplate	>52 ARU		% 28
Prabhakaran ve ark. 2008	76	Stent (İntrakraniyal anevrizma tedavisi ya da intra-ekstrakraniyal arter darlığı)	Yalnızca Asp, Yalnızca Klp ya da Asp + Klp (işlemden 1 hafta önce)	VerifyNow	ARU ≥ 550 , P2Y12 % İnhibisyonu $\leq 40\%$	% 4,2	% 50,9
Reavey-Cantwell ve ark. 2009	81	Stent olsun ya da olmasın anevrizma embolizasyonu ya da intra-ekstrakraniyal arter darlığı	İşlemden 7 gün önce günlük Asp 325 mg+Klp 75 mg	PFA-100	PFA1 >209 Ya da PFA1 189-210 arasında ise PFA2 >126	% 21	
Dal-Sung Ryu ve ark. 2010	53	Koil embolizasyonu ile anevrizma tedavisi, intrakraniyal stent ya da her ikisi birden	İşlemden en az 3 gün önce günlük 100 mg asp + 75 mg Klp	VerifyNow	ARU ≥ 550 P2Y12 % inhibisyonu $\leq 40\%$	% 17	% 62,3
Pandya ve ark. 2010	216	Embolizasyon ve stent (İntrakraniyal anevrizma tedavisi ya da intra-ekstrakraniyal arter darlığı)	İşlemden önce 7 günden fazla Günlük Asp 81 mg, Klp 75 mg Ya da işlemden hemen önce Klp 300-600 mg, Asp 325 mg yükleme dozu İşlemden 12 saat önce 81 mg	VerifyNow	ARU ≥ 550 P2Y12 % inhibisyonu $\leq 50\%$	% 12	% 34
Drazin ve ark. 2011	52	Stent (İntrakraniyal anevrizma tedavisi ya da intra-ekstrakraniyal arter darlığı)	Aspirin+600 mg Klp devamında günlük 75 mg Klp ve günlük 81 mg Asp (eğer direnç varsa test sonucuna göre 300 mg ya da 600 mg yükleme dozu)	VerifyNow	ARU >550, P2Y12 % İnhibisyonu <20%	% 13,5	% 36,5
Koerner ve ark. 2012	44	Stent (intra-ekstrakraniyal arter perkutan transluminal anjiyoplasti)	İşlemden önce 3 günden fazla Günlük Asp 100 mg, KLP 75 mg Ya da işlemden hemen önce Klp 300 mg, Asp 500 mg yükleme dozu	Multiplate	> 468 ARU		% 25
Delgado Almandoz ve ark. 2013	44	Pipeline stent anevrizma tedavisi	Asp günlük 325 mg+ Klp 75 mg	VerifyNow	PRU >200		% 26,2

Yazar ve Yılı	Hasta Sayısı	Prosedür	Antiplatelet Tedavi	Direnç Testi	Test Cutoff Değeri	Aspirin Direnç Sıklığı	Klopidogrel Direnç Sıklığı
Fifi ve ark. 2013	96	Stent (İntrakraniyal anevrizma tedavisi ya da intra-ekstrakraniyal arter darlığı)	İşlemden 5 gün önce günlük Asp 81 mg +75 mg Klp (acil işleme alınacaksa 600 mg Klp yükleme dozu)	VerifyNow	ARU \geq 550 P2Y12 % İnhibisyonu \leq 20% ASA maksimum platelet aggregation >20%, CLP MPA >60%	%5,2	%36,5
Heller ve ark. 2013	25	Pipeline stent anevrizma tedavisi	İşlemden 7 gün önce Asp (325 ya da 81 mg) ve Klp 75 mg günlük	LTA	P2Y12 % İnhibisyonu <20%	%16	%4
Nordeen ve ark. 2013	81	Stent (İntrakraniyal anevrizma tedavisi ya da intra-ekstrakraniyal arter darlığı)	İşlemden 5-7 gün önce günlük Asp 325 mg +75 mg Klp (acil işleme alınacaksa 600 mg Klp ve 650 mg Asp yükleme dozu)	VerifyNow	P2Y12 % İnhibisyonu <20%		%21
Kashiwazaki ve ark. 2014	66	Stent (İntrakraniyal anevrizma tedavisi ya da intra-ekstrakraniyal arter darlığı)	İşlemden önce 14 gün önce Günlük Asp 100 mg, Klp 75 mg Ya da işlemden hemen önce Klp 300 mg, Asp 500 mg yükleme doz	VerifyNow	P2Y12 % İnhibisyonu \leq 26%		%28,8
Oran ve ark. 2015	68	Akım yönlendirici cihaz ile anevrizma tedavisi	İşlemden 8-12 saat önce Asp 300 mg+ Klp 600 mg yükleme dozu	Multiplate	ASA AUC >500, CLP AUC >468		%25
Hwang ve ark. 2015	228	Koil embolizasyonu ile rüptüre olmamış anevrizma tedavisi	İşlemden 5 gün önce günlük Asp 100 mg (direnç varsa 300 mg) +75 mg Klp (direnç varsa 200 mg silostazol)	VerifyNow	ARU \geq 550 PRU \geq 213	Genel direnç %55,3	Genel direnç %55,3
Tan ve ark. 2015	74	Pipeline stent anevrizma tedavisi	İşlemden 5 gün önce günlük Asp 325 mg +75 mg Klp ya da işlemden iki saat önce Klp 600 mg, Asp 325 mg yükleme doz	VerifyNow	PRU >208		%52,7
Wong ve ark. 2015	32	Stent (İntrakraniyal anevrizma tedavisi ya da intrakraniyal arter darlığı)	İşlemden 7 gün önce günlük Asp 325 mg +75 mg Klp	VerifyNow	PRU 120-180 normal		%53,1
Flechtenmacher ve ark. 2015	97	Stent (İntrakraniyal anevrizma tedavisi ya da intra-ekstrakraniyal arter darlığı)	İşlemden 5 gün önce günlük Asp 100 mg +75 mg Klp ya da işlemden bir gün önce Klp 600 mg yükleme doz	LTA VerifyNow Multiplate	>%40 PRU>236 ARU>40 U		%47,6 %50,5 %35,9

Yazar ve Yılı	Hasta Sayısı	Prosedür	Antiplatelet Tedavi	Direnç Testi	Test Cutoff Değeri	Aspirin Direnç Sıklığı	Klopidogrel Direnç Sıklığı
Asai ve ark. 2015	189	Stent olsun ya da olmasın koil embolizasyonu ile anevrizma tedavisi	İşlemden önce 5-7 gün önce Günlük Asp ve Klp	VerifyNow	PRU \geq 230	%5,8	%34,9
Kim ve ark. 2016	338	Koil embolizasyonu ile rüptüre olmamış anevrizma tedavisi (stent olsun ya da olmasın)	İşlemden 7 gün önce günlük Asp 100 mg +75 mg Klp	VerifyNow	ARU \geq 550 PRU \geq 240	%9,5	%31,1
Song ve ark. 2017	99	Stent destekli Koil embolizasyonu ile rüptüre olmamış anevrizma tedavisi	İşlemden 5-7 gün önce günlük 100 mg asp+75 mg Klp ya da işlem günü 300mg asp+ 600 mg Klp yükleme dozu	VerifyNow	ARU \geq 550 PRU \geq 240	%12	%62,6
Adeeb ve ark. 2017	402	Pipeline stent anevrizma tedavisi	İşlemden 3-14 gün önce günlük 325 mg asp+ 75 mg Klp	LTA VerifyNow Whole-blood lumiaggrometry	ASA platelet aggregation >20%, PRU>208 >6 Ω		%28,8

6. SONUÇ

Çalışmamızda Karadeniz Teknik Üniversitesinde Tıp Fakültesi Girişimsel Radyoloji bölümünde serebrovasküler stentleme yapılan hastalarda Aspirin direnç sıklığı % 9,4, Klopidoğrel direnç sıklığı %23,8 olarak saptanmıştır.

Serebrovasküler girişimsel işlem yapılan hastalarda en başta hasta popülasyonunda ve stent endikasyonunda olmak üzere, uygulanan antiplatelet tedavi dozu ve süresinde ve antiplatelet direncini saptamak için kullanılan testlerde ve testlerin cut-off değerlerindeki farklılıklar nedeniyle antiplatelet direnci sıklığı çok değişkendir. Ancak burda genel kabul gören bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere antiplatelet tedaviye rağmen yeterli trombosit agregasyon inhibisyonunun olmadığı bir grup hasta varlığıdır. Bu nedenle girişimsel işlem öncesinde hastalara direnç testi yaparak tedaviye dirençli hasta grubu saptanabilir. Bu hastalardaki antiplatelet direnci varlığının ve buna göre bireysel temelli antiplatelet tedavi düzenlemesinin klinik sonuçlara etkisinin ise prospektif randomize kontrollü çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Prabhakaran S, Wells K., Lee VH, Flaherty CA, Lopes DK. Prevalence and Risk Factors for Aspirin and Clopidogrel Resistance in Cerebrovascular Stenting. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(2):281–5.
2. Fiorella D, Kelly ME, Turner R, Lylyk P. Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysms Current devices, emerging therapies, and future technology for the management of cerebral aneurysms. *Endovascular Today.* 2008;7:53–65.
3. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SN IS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Hear. *Vasc Med .* 2011;16(1):35–77.
4. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG, CREST Investigators. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke.* 2010;41(10 Suppl):S31-4.
5. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1305–16.
6. Kwon SU, Hong KS, Kang DW, Park JM, Lee JH, Cho YJ, et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke.* 2011;42(10):2883–90.
7. Kasner SE. Predictors of Ischemic Stroke in the Territory of a Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *Circulation.* 2006;113(4):555–63.
8. Fiorella D, Ph D, Lane BF, Janis LS, Harrigan R, Chiu D, et al. Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med.* 2011;365(11):993–1003.
9. Zaidat OO, Fitzsimmons B-F, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, et al. Effect of a Balloon-Expandable Intracranial Stent vs Medical Therapy on Risk of Stroke in Patients With Symptomatic Intracranial Stenosis. *JAMA.* 2015;313(12):1240.
10. Wabnitz A, Chimowitz M. Angioplasty , Stenting and Other Potential Treatments of Atherosclerotic Stenosis of the Intracranial Arteries: Past, Present and Future. *J Stroke.* 2017;19(3):271–6.

11. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg.* 1997;75(1):1–7.
12. Spelle L, Piotin M, Blanc R, Moret J. Remodeling Technique in the Treatment of Intracranial Aneurysms: Indications, Limits and Non-indications. *Interv Neuroradiol.* 2008;14 Suppl 1(figure 2):52–9.
13. 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. *J Neurosurg.* 1997;87(6):944–9.
14. Fiorella D, Albuquerque FC, Han P, McDougall CG. Preliminary experience using the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms. *Neurosurgery.* 2004;54(1):6-16; discussion 16-7.
15. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The Pipeline Embolization Device for the Intracranial Treatment of Aneurysms Trial. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(1):34–40.
16. 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.
17. Kallmes DF, Hanel R, Lopes D, Boccardi E, Bonafe A, Cekirge S, et al. International Retrospective Study of the Pipeline Embolization Device: A Multicenter Aneurysm Treatment Study. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(1):108–15.
18. Ersöz G. Trombosit aktivasyonu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 1997;50(3):163–72.
19. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Tantry U. Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004;2(4):535–45.
20. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359(9):938–49.
21. George JN. Platelets. *Lancet (London, England).* 2000;355(9214):1531–9.
22. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med.* 2002;8(11):1227–34.
23. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets .* 2001;12(5):261–73.

24. Gorbet MB, Sefton M V. Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. *Biomaterials*. 2004;25(26):5681–703.
25. Baier RE, Dutton RC. Initial events in interactions of blood with a foreign surface. *J Biomed Mater Res*. 1969;3(1):191–206.
26. Dutton RC, Webber AJ, Johnson SA, Baier RE. Microstructure of initial thrombus formation on foreign materials. *J Biomed Mater Res*. 1969;3(1):13–23.
27. Kim KS, Fraser JF, Grupke S, Cook AM. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing neuroendovascular procedures. *J Neurosurg*. 2017;1–16.
28. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F, CLARITY Investigators. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology* . 2010;256(3):916–23.
29. Mocco J, Fargen KM, Albuquerque FC, Bendok BR, Boulos AS, Carpenter JS, et al. Delayed Thrombosis or Stenosis Following Enterprise-Assisted Stent-Coiling: Is It Safe? Midterm Results of the Interstate Collaboration of Enterprise Stent Coiling. *Neurosurgery*. 2011;69(4):908–14.
30. Lin N, Lanzino G, Lopes DK, Arthur AS, Ogilvy CS, Ecker RD, et al. Treatment of Distal Anterior Circulation Aneurysms With the Pipeline Embolization Device. *Neurosurgery*. 2016;79(1):14–22.
31. Kan P, Siddiqui AH, Veznedaroglu E, Liebman KM, Binning MJ, Dumont TM, et al. Early Postmarket Results After Treatment of Intracranial Aneurysms With the Pipeline Embolization Device. *Neurosurgery*. 2012;71(6):1080–8.
32. Fiorella D, Thiabolt L, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall CG, Rasmussen PA. Antiplatelet Therapy in Neuroendovascular Therapeutics. *Neurosurg Clin N Am*. 2005;16(3):517–40.
33. Hwang G, Jung C, Park SQ, Kang HS, Lee SH, Oh CW, et al. Thromboembolic Complications of Elective Coil Embolization of Unruptured Aneurysms. *Neurosurgery*. 2010;67(3):743–8.
34. Heckmann S. World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology [Internet]. 2018. Erişim adresi: <https://www.wfitn.org/>

35. Oxley TJ, Dowling RJ, Mitchell PJ, Davis S, Yan B. Antiplatelet resistance and thromboembolic complications in neurointerventional procedures. *Front Neurol.* 2011;2(December):83.
36. Palabrica T, Lobb R, Furie BC, Aronovitz M, Benjamin C, Hsu YM, et al. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ.* 1994;308(6921):81–106.
37. Collaboration AT. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994;308(6921):81–106.
38. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Trialists A. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71–86.
39. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):234S–264S.
40. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000;101(10):1206–18.
41. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *J Clin Invest.* 2004;113(3):340–5.
42. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(1):15–28.
43. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol.* 2009;104(2):227–33.
44. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke-Marchant K, Kunicki TJ, et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost.* 2005;3(6):1309–11.
45. Born GV, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. *J Physiol.* 1963;168(2):178–95.
46. Breddin HK. Can platelet aggregometry be standardized? *Platelets.* 2005;16(3–4):151–8.

47. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony J a, Page JD, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J.* 1998;135(5):S170–8.
48. Gachet C, Aleil B. Testing antiplatelet therapy. *Eur Hear J Suppl.* 2008;10(suppl_A):A28–34.
49. Michelson AD. Methods for the Measurement of Platelet Function. *Am J Cardiol.* 2009;103(3):20A–26A.
50. Tóth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost.* 2006;96(6):781–8.
51. Halimeh S, Angelis G de, Sander A, Edelbusch C, Rott H, Thedieck S, et al. Multiplate ® Whole Blood Impedance Point of Care Aggregometry: Preliminary Reference Values in Healthy Infants, Children and Adolescents. *Klin Pädiatrie.* 2010;222(03):158–63.
52. Malinin A, Pokov A, Spergling M, Defranco A, Schwartz K, Schwartz D, et al. Monitoring platelet inhibition after clopidogrel with the VerifyNow-P2Y12® rapid analyzer: The VERify Thrombosis risk ASsessment (VERITAS) study. *Thromb Res.* 2007;119(3):277–84.
53. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med.* 2001;138(3):152–63.
54. Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol.* 2002;9(5):407–15.
55. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working . *Eur Heart J.* 2008;30(4):426–35.
56. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, Rochoux G, Heitz A, Gachet C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost.* 2005;3(1):85–92.
57. 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):1360-75; discussion 1375-6.

58. Tantry US, Mahla E, Gurbel PA. Aspirin Resistance. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52(2):141–52.
59. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(12):919–33.
60. Price MJ. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2011;305(11):1097.
61. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2100–9.
62. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(24):2159–64.
63. Guirgis M, Thompson P, Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1576–86.
64. Fiolaki A, Katsanos AH, Kyritsis AP, Papadaki S, Kosmidou M, Moschonas IC, et al. High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;376:112–6.
65. Hovens MMC, Snoep JD, Eikenboom JCJ, van der Bom JG, Mertens BJA, Huisman M V. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: A systematic review. *Am Heart J.* 2007;153(2):175–81.
66. Asai T, Miyachi S, Izumi T, Matsubara N, Haraguchi K, Yamanouchi T, et al. Relationship between low response to clopidogrel and periprocedural ischemic events with coil embolization for intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(7):752–5.
67. Drazin D, Choulakian A, Nuno M, Kornbluth P, Alexander MJ. Body weight: a risk factor for subtherapeutic antithrombotic therapy in neurovascular stenting. *J Neurointerv Surg.* 2011;3(2):177–81.
68. Lee DH, Arat A, Morsi H, Shaltoni H, Harris JR, Mawad ME. Dual Antiplatelet Therapy Monitoring for Neurointerventional Procedures Using a Point-of-Care Platelet Function Test: A Single-Center Experience. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(7):1389–94.

69. Delgado Almandoz JE, Crandall BM, Scholz JM, Fease JL, Anderson RE, Kadkhodayan Y, et al. Pre-procedure P2Y12 reaction units value predicts perioperative thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the Pipeline Embolization Device. *J Neurointerv Surg.* 2013;5(Suppl 3):iii3-iii10.
70. Fifi JT, Brockington C, Narang J, Leesch W, Ewing SL, Bennet H, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(4):716–20.
71. Kashiwazaki D, Kuwayama N, Akioka N, Hayakawa Y, Kuroda S. The roles and issues of P2Y12 percent inhibition assessed by VerifyNow assay for patients undergoing Neurointervention: a prospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(7):1830–6.
72. Koerner H, Derveaux C, Alexandrou M, Graeber S, Roth C, Papanagiotou P, et al. Do Clopidogrel Nonresponders Have an Increased Risk of Adverse Events during Supra-Aortal Angioplasty and Stenting? *Stroke Res Treat.* 2012;2012(June 2009):1–4.
73. Müller-Schunk S, Linn J, Peters N, Spannagl M, Deisenberg M, Brückmann H, et al. Monitoring of Clopidogrel-Related Platelet Inhibition: Correlation of Nonresponse with Clinical Outcome in Supra-Aortic Stenting. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(4):786–91.
74. Pandya D, Fitzsimmons B, Wolfe T, Hussain S, Lynch J, Ortega-Gutierrez S, et al. Measurement of Antiplatelet Inhibition during Neurointerventional Procedures: The Effect of Antithrombotic Duration and Loading Dose. *J Neuroimaging.* 2010;20(1):64–9.
75. Wong P, Tesoro E, Aletich V, Alaraj A. Accumetrics-based clopidogrel dosing in endovascular neurosurgery. *Neurol Res.* 2015;37(11):998–1005.
76. Song J, Shin YS. Antiplatelet drug resistance did not increase the thromboembolic events after stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysm: a single center experience of 99 cases. *Neurol Sci.* 2017;38(5):879–85.
77. Nordeen JD, Patel A V, Darracott RM, Johns GS, Taussky P, Tawk RG, et al. Clopidogrel Resistance by P2Y12 Platelet Function Testing in Patients Undergoing Neuroendovascular Procedures: Incidence of Ischemic and Hemorrhagic Complications. *J Vasc Interv Neurol.* 2013;6(1):26–34.
78. Heller RS, Dandamudi V, Lanfranchi M, Malek AM. Effect of antiplatelet therapy on thromboembolism after flow diversion with the Pipeline Embolization Device. *J Neurosurg.* 2013;119(6):1603–10.

79. Oran I, Cinar C, Bozkaya H, Korkmaz M. Tailoring platelet inhibition according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of thrombotic complications after intracranial flow-diverting stent implantation. *J Neurointerv Surg.* 2015;7(5):357–62.
80. Tan LA, Keigher KM, Munich SA, Moftakhar R, Lopes DK. Thromboembolic complications with Pipeline Embolization Device placement: impact of procedure time, number of stents and pre-procedure P2Y12 reaction unit (PRU) value. *J Neurointerv Surg.* 2015;7(3):217–21.
81. Nishi H, Nakahara I, Matsumoto S, Hashimoto T, Ohta T, Sadamasa N, et al. Platelet reactivity and hemorrhage risk in neurointerventional procedures under dual antiplatelet therapy. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(9):949–53.
82. Reavey-Cantwell JF, Fox WC, Reichwage BD, Fautheree GL, Velat GJ, Whiting JH, et al. FACTORS ASSOCIATED WITH ASPIRIN RESISTANCE IN PATIENTS PREMEDICATED WITH ASPIRIN AND CLOPIDOGREL FOR ENDOVASCULAR NEUROSURGERY. *Neurosurgery.* 2009;64(5):890–6.
83. Ryu D-S, Hong C-K, Sim Y-S, Kim C-H, Jung J-Y, Joo J-Y. Anti-Platelet Drug Resistance in the Prediction of Thromboembolic Complications after Neurointervention. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;48(4):319.
84. Flechtenmacher N, Kämmerer F, Dittmer R, Budde U, Michels P, Röther J, et al. Clopidogrel Resistance in Neurovascular Stenting: Correlations between Light Transmission Aggregometry, VerifyNow, and the Multiplate. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(10):1953–8.
85. Oran I, Cinar C. Nöroendovasküler Girişimsel Tedavilerde Anti-trombotik İlaç Kullanımı. *Türk Radyoloji Semin.* 2018;6(1):11–26.
86. Shim EJ, Ryu C-W, Park S, Lee HN, Shin HS, Kim S-B. Relationship between adverse events and antiplatelet drug resistance in neurovascular intervention: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2018;neurintsurg-2017-013632.