



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS, KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**KAROTİS ARTERİNE STENT TAKILAN HASTALARDA, STENT
FRAKTÜRÜ VE DEFORMASYONU SIKLIKLARININ VE
İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ayan Işık

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS, KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**KAROTİS ARTERİNE STENT TAKILAN HASTALARDA, STENT
FRAKTÜRÜ VE DEFORMASYONU SIKLIKLARININ VE
İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ayan Işık

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ahmet Arif Yalçın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2023

TEŞEKKÜR

Tükenmez sevgileri ve destekleri ile beni bu zorlu süreçte yalnız bırakmayan çok kıymetli ve fedakâr aileme...

Çalışkanlığını ve rehberliğini her zaman örnek aldığım değerli hocam başhekim Prof. Dr. Mehmet Ertürk'e,

Tez sürecinde desteği ve yardımları ile yanımda olan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Arif Yalçın'a,

Her sorumu sonsuz bir hoşgörü ve sabırla yanıtlayan, bilgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili abim Doç. Dr. Ali Rıza Demir'e,

Her zaman büyük destek aldığım, tezimi yazmamda çok önemli katkıları olan Radyoloji hocam Sinem Aydın'a,

Eşsiz çalışma azmi ve meslek aşkı ile tüm asistanlara örnek olan, destekleri ve öğrettikleri ile her zaman yanımda olan Doç. Dr. Serkan Kahraman'a,

Tez sürecinde beni motive eden, yardımları ve dostluğunu esirgemeyen eski meslektaşım ve arkadaşım Uzm. Dr. Gökhan Demirci'ye,

İstatistik bilgilerinin hazırlanmasında ve yorumlanmasında çok önemli yardımları olan Uzm. Dr. Mehmet Altunova'ya,

Tezimin son satırlarını beraber yazdığımız desteğini esirgemeyen sevgili dostum Dr. Servet Umut Uçar'a,

İçinde yer almaktan sonsuz gurur duyduğum Mehmet Akif ailesi çalışanlarına ve beraber görev yaptığım meslektaşlarıma,

Kardiyolojiye gönül vermiş ve hekimlik mesleğine ömrünü adanmış kıymetli hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma ve bütün asistan arkadaşlarıma defalarca, gönülden teşekkür ederim...

Dr. Ayan Işık



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	xi
TABLO LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
GRAFİK LİSTESİ.....	xvii
ÖZET.....	xviii
ABSTRACT.....	xx
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	3
2.1.1. Sağ arkus aort.....	4
2.2. ANATOMİ.....	5
2.2.1. Karotis Sistem ile İlişkili Büyük Arterlerin Anatomisi.....	5
2.2.1.1. Arkus aorta.....	5
2.2.1.1.a. Truncus brachiocephalicus.....	5
2.2.1.1.b. Ana karotis arter.....	5
2.2.1.2. Eksternal karotis arter (EKA).....	6
2.2.1.3. İnternal karotis arter (İKA).....	7
2.2.1.3.a. Anterior serebral arter (ACA).....	11
2.2.1.3.b. Arteria serebri media (MCA).....	11
2.2.2. Santral Sinir Sistemi Posterior Arteriyel Dolaşımı.....	12
2.2.2.1. Vertebral arter.....	13

2.2.2.1.a. Baziler arter.....	13
2.2.2.2. Willis poligonu.....	14
2.2.2.3. Willis poligonu klinik önemi.....	15
2.2.3. Boyundaki Anatomik Üçgenler.....	16
2.2.3.1. Ön boyun bölgesinde yer alan üçgenler.....	16
2.2.3.1.a. <i>Submandibuler üçgen</i>	16
2.2.3.1.b. <i>Karotid üçgen</i>	16
2.2.3.1.c. <i>Musküler üçgen</i>	16
2.2.3.1.d. <i>Submental üçgen</i>	16
2.2.3.2. Arka boyun üçgeninde yer alan üçgenler.....	16
2.2.3.2.a. <i>Oksipital üçgen</i>	16
2.2.3.2.b. <i>Supraklaviküler üçgen</i>	16
2.3. KAROTİS ARTER DARLIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ.....	17
2.3.1. Damarların Histolojik Özellikleri.....	17
2.3.1.1. Tunica intima.....	17
2.3.1.2. Tunica media.....	17
2.3.1.3. Tunica adventisya.....	17
2.3.2. Ateroskleroz.....	18
2.3.2.1. Yapısal risk faktörleri.....	19
2.3.2.1.a Genetik.....	19
2.3.2.1.b. Yaş.....	19
2.3.2.1.c. Cinsiyet.....	19
2.3.2.2. Modifiye edilebilir risk faktörleri.....	19
2.3.2.2.a. <i>Hiperlipidemi</i>	19

2.3.2.2.b. <i>Hipertansiyon</i>	19
2.3.2.2.c. <i>Sigara</i>	20
2.3.2.2.d. <i>Diyabetes Mellitus</i>	20
2.3.2.3. <i>Ek risk faktörleri</i>	20
2.3.2.3.a. <i>İnflamasyon</i>	20
2.3.2.3.b. <i>Hiperhomosisteimi</i>	21
2.3.2.3.c. <i>Metabolik sendrom</i>	21
2.3.2.3.d. <i>Lipoprotein(a)</i>	21
2.3.2.4. <i>Ateroskleroz patogenezi</i>	21
2.3.2.4.a. <i>Hemodinamik bozukluklar</i>	22
2.3.2.5. <i>Ateroskleroz morfolojisi</i>	23
2.3.2.6. <i>Aterosklerozun klinik sonuçları</i>	25
2.3.2.7. <i>Aterosklerozun seyri</i>	25
2.3.2.8. <i>Akut Plak Değişikliği</i>	25
2.4. <i>EKSTRAKRANİYEL KAROTİS ARTER HASTALIĞI</i>	26
2.4.1. <i>Etiyoloji ve Risk faktörleri</i>	26
2.4.1.1. <i>Fibromüsküler Displazi</i>	26
2.4.2. <i>Karotis Arter Darlığı Prevalansı</i>	27
2.4.3. <i>Karotis Arter Darlığı Şiddetinin Ölçülmesi</i>	27
2.4.4. <i>Karotis Arter Darlığı Semptomları ve Klinik Sonuçları</i>	29
2.4.4.1. <i>Amarozis fugaks</i>	29
2.4.4.2. <i>Geçici iskemik atak (GİA)</i>	29
2.4.4.3. <i>İnme</i>	30

2.4.4.3.a. İnme risk faktörleri.....	31
2.4.5. Karotis Arter Darlığı Görüntüleme Yöntemleri.....	33
2.4.5.1. Renkli doppler ultrason (DUS).....	34
2.4.5.1.a. Plak ve Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) tanımı.....	34
2.4.5.1.b. Darlık derecesinin belirlenmesi.....	35
2.4.5.1.c. Plak sınıflaması.....	36
2.4.5.2. Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi (BTA).....	37
2.4.5.3. Manyetik Rezonans Anjiografi (MRA).....	38
2.4.5.4. Dijital subtraksiyon arteriografi (DSA).....	39
2.5. ASEPTOMATİK KAROTİS DARLIĞI.....	39
2.5.1. Aseptomatik Hastalarda Risk Yönetimi.....	40
2.5.1.1. Diyabet yönetimi.....	40
2.5.1.2. Hipertansiyon yönetimi.....	41
2.5.1.3. Lipit Düşürücü Tedavi.....	42
2.5.1.4. Yüksek inme riski olan hastalar.....	42
2.5.2. Medikal Tedavi	44
2.5.2.1. Antiplatelet Tedavi.....	44
2.5.2.1.a. Monoterapi.....	44
2.5.2.1.b. Kombinasyon tedavisi.....	45
2.5.2.2. Antikoagulan tedavi.....	45
2.5.3. Karotis Endarterektomi (KEA).....	45
2.5.3.1. KEA için hasta seçimi.....	46
2.5.4. Karotis Arter Stentleme (KAS).....	48

2.6. SEMPTOMATİK KAROTİS DARLIĞI	50
2.6.1. Revaskülarizasyon Zamanlaması.....	51
2.6.2 Semptomatik Karotis Darlığında Medikal Tedavi.....	52
2.6.2.1.a. <i>Monoterapi</i>	52
2.6.2.1.b. <i>Kombinasyon tedavisi</i>	54
2.6.2.2. Oral Antikoagülanlar.....	55
2.6.3. Karotis Endarterektomi (KEA).....	56
2.6.3.1. Karotis endarterektomi ve adjuvan medikal tedavi.....	58
2.6.4. Karotis Arter Stentleme (KAS).....	61
2.6.4.1. SAPPHERE çalışması.....	61
2.6.4.2. EVA-3S çalışması.....	62
2.6.4.3. CAVATAS çalışması.....	63
2.6.5. Semptomatik Karotis Darlığı Hastalarında Endarterektomi ve Stent Çalışmalarının Özeti.....	64
2.7. KAROTİS ENDARTEREKTOMİ KOMPLİKASYONLARI.....	65
2.7.1. İnme.....	66
2.7.1.1. İntra-operatif inme.....	66
2.7.1.2. Post-operatif inme.....	66
2.7.2. Hipotansiyon.....	66
2.7.3. Hipertansiyon.....	67
2.7.4. Hiperperfüzyon Sendromu.....	67
2.7.5. Yara Yeri Hematomu.....	67
2.7.6. Kraniyel Sinir Hasarı.....	68
2.8. KAROTİS ARTER STENLEME	68

2.8.1. İşlem Öncesi Hazırlık.....	68
2.8.2. Transfemoral Yaklaşım.....	69
2.8.3. Transkarotid Yaklaşım.....	70
2.8.4. Predilatasyon ve Postdilatasyon.....	71
2.8.5. Emboli Koruyucu Cihazlar (EKC)	72
2.8.6.Karotis Arter Stentleme (KAS) Komplikasyonları.....	74
2.8.6.1. KAS Sonrası İnme.....	74
2.8.6.2. Hipotansiyon.....	77
2.8.6.3. Hipertansiyon.....	77
2.8.6.4. Hiperperfüzyon Sendromu.....	77
2.8.7. KAS Sonrası Stent Restenozu.....	78
2.8.7.1. Stent Restenozu Görüntüleme Yöntemleri.....	78
2.8.7.1.a Doppler ultrason (DUS).....	78
2.8.7.1.b. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA).....	79
2.8.7.2. Karşı taraf karotis arter doppler takibi.....	79
2.8.7.3. Aseptomatik restenoz.....	80
2.8.7.4. Semptomatik restenoz.....	80
2.8.7.5. Restenoz hastalarında girişim tedavisi.....	80
2.8.8. KAS ve Adjuvan Medikal Tedavi.....	81
2.8.8.1. Antiplatelet tedavi.....	81
2.8.8.2. KAS ve antikoagülan tedavi.....	82
2.8.9. Karotis Stentlerinin Yapı ve Özellikleri.....	82
2.8.9.1. Kapalı ve açık hücreli stentler.....	84
2.8.10. Stent Fraktürü (SF) ve Stent Deformasyonu.....	86

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	90
3.1. KAS PROTOKOLÜ.....	90
3.2. TAKİP PROTOKOLÜ.....	91
3.3. TORTUYOZİTE İNDEKSİ.....	92
3.4. KALSİFİKASYON DERESESİNİN BELİRLENMESİ.....	96
3.5. DOPPLER USG (DUS) DEĞERLENDİRMESİ.....	99
3.6. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	97
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ DETAYLARI.....	98
4. BULGULAR	99
5. TARTIŞMA	110
6. SONUÇLAR	118
7. KAYNAKLAR	119

KISALTMALAR

ACA: Anterior Serebral Arter

ACAS: The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Stenosis

ACT: Asymptomatic Carotid Trial

AF: Atrial Fibrilasyon

AKA: Ana Karotis Arter

AKD: Aseptomatik Karotis Darlığı

ASA: Asetil Salisilik Asit

BTA: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

CAVATAS: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study

CRP: C-Reaktif Protein

DEB: İlaç Kaplı Balon

DES: İlaç Kaplı Stent

DM: Diyabetes Mellitus

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DOAK: Direkt Oral Antikoagulan

DSA: Dijital Subtraksiyon Anjiyografi

DUS: Doppler Ultrasonografi

ECST: The European Carotid Surgery Trial

EKA: Eksternal Karotis Arter

EKC: Emboli Koruyucu Cihaz

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: European Society of Cardiology

ESVS: European Society of Vascular Surgery

EVA-3S: Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis

GA: Güven Aralığı

GİA: Geçici İskemik Atak

GİS: Gastrointestinal kanama

HT: Hipertansiyon

IV: İntravenöz

İKA: İnternal Karotis Arter

KAD: Karotis Arter Darlığı

KAS: Karotis Arter Stentleme

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği

KEA: Karotis Endarterektomi

KİMK: Karotis intima-media kalınlığı

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

LDL: Low Density Lipoprotein

MCA: Arteria Serebri Media

MES: Mikroembolik Sinyal

Mİ: Miyokard İnfarktüsü

MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi

NASCET: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PTA: Perkütan Translüminal Anjiyoplasti

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

SAPPHIRE: Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy

SCM: Sternocleidomastoid Kas

SF: Stent Fraktürü

SKD: Semptomatik Karotis Darlığı

Tİ: Tortuozite İndeksi

TKD: Transkraniyel Doppler

VACS: The Veterans Affairs Cooperative Study Group

VKA: Vitamin K Antagonisti

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ateroskleroz major risk faktörleri

Tablo 2: NASCET ve ECST yöntemlerinin birbirine eşdeğer gelen İKA darlık yüzdeleri

Tablo 3: Erkek ve kadın cinsiyette, DUS ile saptanan AKD prevalansları

Tablo 4: AKD hastalarında yüksek inme riskini predikte eden klinik ve görüntüleme bulguları

Tablo 5: Karotis arter ve vertebral arter sahasını ilgilendiren nörolojik semptomlar

Tablo 6: ESC 2017 Kılavuzu: SKD ve AKD hastalarında darlık derecesine göre KEA ve KAS tedavi önerilerinin özeti

Tablo 7: Kapalı ve açık hücreli stent isimleri ve serbest hücre alanları

Tablo 8: Stent fraktür tiplerinin oransal dağılımı

Tablo 9: Çalışma hastalarının temel demografik, klinik ve laboratuvar verileri

Tablo 10: Çalışma grubuna ait lezyon özellikleri ve doppler ultrasonografi verileri

Tablo 11: Prosedür ve stent karakterleri

Tablo 12: Deformasyon gelişen ve gelişmeyen grupların prosedürel değişkenler ve stent özellikleri

Tablo 13: Stent fraktürü prediktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

Tablo 14: Deformasyon prediktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: Büyük arterler ve köken aldıkları faringeal arter çiftleri
- Şekil 2: Eksternal karotis arter (EKA) ve baş boyun bölgesinde verdiği dallar
- Şekil 3: İKA segmentlerinin Fisher, Gibo ve Bouthillier'e göre anatomik sınıflandırılmaları
- Şekil 4: İKA'nın ekstrakraniyel seyri ve intrakraniyel dallanması
- Şekil 5: Willis poligonunu oluşturan arteriyel yapılar
- Şekil 6: Boyunda yer alan anatomik üçgenler
- Şekil 7: Kan damarlarının histolojik katmanları
- Şekil 8: Ateroskleroz patofizyolojisinin şematik gösterimi
- Şekil 9: Hassas plak ve stabil plak yapılarının şematik gösterimi
- Şekil 10: Ekstrakraniyel karotis darlık yüzdesinin NASCET ve ESCT yöntemlerine göre hesaplanması
- Şekil 11: BTA ile elde edilen farklı kesitlerde karotis arter darlık derecesinin belirlenmesi
- Şekil 12: İskemik inme ile tetkik edilen 56 yaş kadın hastada İKA ostiumundaki kritik darlığın stent öncesi anjiyografik görüntüsü
- Şekil 13: İskemik inme ile tetkik edilen 56 yaş kadın hastada İKA ostiumundaki kritik darlığın stent sonrası anjiyografik görüntüsü
- Şekil 14: Tapered ve düz yapıda Xact karotis stentler
- Şekil 15: Farklı türlerde stent dizayn ve sık kullanılan açık ve kapalı hücreli stent türleri
- Şekil 16: Tip 2 stent fraktürü
- Şekil 17: Tip 4 stent fraktürü
- Şekil 18: Xact stente ait floroskopi görüntüsü

Şekil 19: 60 yaş erkek hastada KAS sonrası 49. ayda saptanan tip 4 stent fraktürü

Şekil 20: Proksimal Tİ hesaplanması

Şekil 21: Distal Tİ'nin hesaplanması

Şekil 22: Distal Tİ



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: DUS ile ölçülen pik sistolik velosite (PSV) değerleri ve karşılık gelen darlık yüzdeleri.

Grafik 2: Fraktür gelişen ve gelişmeyen grupların kalsifikasyon derecesine göre oranları.



ÖZET

Amaç: Stent fraktürü (SF), karotis arter stentleme (KAS) sonrası gelişebilen bir komplikasyondur. SF prevalansı çalışmalarda değişen oranlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda, SF'nin ve stent deformasyonunun prevalansını, etiyolojisinde rol oynayabilecek risk faktörlerini ve klinik sonuçlarını açığa çıkarmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, 2013 ve 2022 yılları arasında semptomatik (>%50) ve asemptomatik (%60) ciddi karotis arter darlığı (KAD) nedeni ile KAS prosedürü uygulanan 261 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın yapıldığı tarihe kadar geçen zaman dilimine kadar 67 hasta vefat etmiş, toplam 70 hasta ise ulaşamadığı veya hastaneye gelemediği için dışlanmıştır. Böylelikle 124 hastada 134 karotis stenti, SF açısından floroskopi ile, stent açıklığı açısından doppler USG (DUS) ile değerlendirilmiştir. İncelenen tüm stentler self-expandable olup, 123 (%91.7) stent kapalı hücreli ve 11 (%8.7) stent açık hücreli grupta yer almıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 134 stentin 24'ünde (%17.9) SF, 20'sinde (%14.9) stent deformasyonu saptanmıştır. KAS sonrası çalışmaya dahil edilme süresi ortalama 50.4 ± 25.7 ay olmuştur. SF saptanan 24 stentin sadece 1'i (%4.2) açık hücreli stent (Protege®) iken 23 (%95.8) fraktür kapalı hücreli stentlerde (tümü Xact®) saptanmıştır. Deformasyon saptanan 20 stentin 4'ü (%20) açık hücreli stentlerde (tümü Protege®), 16'sı (%80) ise kapalı hücreli stentlerde (13'ü Xact®, 3'ü Wallstent®) izlenmiştir. SF için kalsifikasyon bir prediktör olarak saptanırken; (OR, 2.611; %95 GA, 1.366-4.993; p = 0,004) stent uzunluğu, stent tipi, tortuozite indeksi ve semptom durumu ile SF gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Postdilatasyon yapılması SF riskini anlamlı olarak arttırmaktadır (OR, 3.543; %95 GA, 1.222-10.273; p = 0,020). Restenoz, fraktür olan grupta oransal olarak yüksek olsa da istatistiki olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. SF ve stent deformasyonu, serebrovasküler olaylarla ilişkili bulunmamıştır.

Sonuç: SF ve stent deformasyonu KAS sonrası gelişen seyrek olmayan bir komplikasyonlardır. Çalışmamıza göre kalsifik damar yapısı ve stent sonrası postdilatasyon uygulanması fraktür riskini arttırabilmektedir. Artmış tortuozite, SF riski ile ilişkili bulunmamıştır. Stent restenozu, fraktür olan stentlerde yüksek oranda olma eğilimindedir. KAS sonrası, stent restenozu açısından DUS ile takiplerin yanında SF ve stent deformasyonu varlığı açısından da belirli periyotlarla servikal grafi çekilmesi ve fraktür şüphesi olan hastalarda floroskopik değerlendirme yapılması düşünülebilir. Kalsifikasyon ve postdilatasyonun SF riskini arttırdığı düşünüldüğünde, özellikle kalsifik damarlarda aşırı postdilatasyondan kaçınmak faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Karotis arter, karotis arter stentleme, stent fraktürü, stent deformasyonu, kalsifikasyon, tortuozite indeksi, restenoz, postdilatasyon.

ABSTRACT

Aim: Stent Fracture (SF) is a recently identified complication, after carotid artery stenting (CAS) and there are variable rates for SF prevalence and its clinical impacts amongst different studies. We aimed to clarify the true prevalence and risk factors of SF and its relevance with stent restenosis and clinical consequences.

Methods: We examined 261 patients treated with CAS for symptomatic (>50%) and asymptomatic (> 60%) significant carotid stenosis from 2013 to 2022. There were 67 deaths by the time we conducted this study in december 2022. 70 of 194 patients were not available for further investigation. We could evaluate 134 stents in 124 patients. All of the stents were self-expandable and 123 (91.7%) were closed cell and 11 (8.7%) were open cell stents. X-ray plain radiography, fluoroscopy with rotational angiography and duplex ultrasonography (DUS) were the methods we carried out to determine stents patency and integrity for each patient.

Results: There were 24 SF and 20 stent deformations. The fracture rate was 17.9% and deformation rate was 14.9% at median 50.4 months. Only one (4.2%) open cell (protege) stent fractured. The other 23 (95.8%) fractures all occurred in closed cell Xact stents. 4 (20%) open cell and 16 (80%) closed cell stents were deformed. All open cell stent deformations were at protege stents and 13 deformations were in Xact and 3 deformations were in Wallstent among closed cell stents. SF was not associated with lesion characteristics, stent length, symptom status, tortuosity index and stent type. Calcification seems to be a significant predictor for SF. (OR, 2.611; 95% CI, 1.366-4.993; p=0.004). 14 of 24 fractured stents were in heavy calcified vessels. In patients with SF compared to those without, postdilatation rates were significantly higher (OR, 3.543; 95% CI, 1.222-10.273; p=0.020). Stent restenosis was proportionally higher in the fractured group but showed no statistically difference with the nonfractured group. Stent fracture and deformation were not associated with cerebrovascular events.

Conclusion: SF and deformation are not uncommon after CAS. Heavy calcification and postdilatation are shown to be risk factors for SF. High tortuosity index is not related to SF and deformation. Restenosis is prone to be more common in fractured stents. In addition to DUS surveillance, all patients should have at least one

X-ray images to view stent scaffold. Fluoroscopy with rotational angiography should be considered in patients who are suspected or at high risk for SF. Excessive dilatation after stenting should be avoided especially in heavy calcified carotid vessels, to minimize the risk of SF.

Keywords: Carotis artery, Carotis Artery Stenting, Stent fracture, stent deformation, calcification, tortuosity index, restenosis, postdilatation.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar, sanayileşmiş toplumlarda en sık görülen ölüm sebepleri arasında 2. sırada gelmektedir ve uzun dönem morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (1). Ekstrakraniyel KAD akut iskemik inme olgularının yaklaşık %10-15 inden, geçici iskemik atakların (GİA) %50 sinden sorumludur (2).

Ekstrakraniyel karotis hastalığının en yaygın sebebi aterosklerozdur. Fibromusküler displazi, diseksiyon, trombüs varlığı, kistik mediyal nekroz ve arterit diğer etiyolojik nedenlerdir. Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara, hiperlipidemi ve genetik yatkınlık gibi geleneksel ateroskleroz risk faktörleri, doğal olarak karotis arter hastalığı için de risk faktörleri kümesini oluşturmaktadır (3). KAD derecesinin hesaplanmasında The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) ve The European Carotid Surgery Trial (ECST) çalışmalarından elde edilen 2 farklı yöntem kullanılmaktadır (3). NASCET yöntemine göre hesaplandığında ekstrakraniyel internal karotis arterde %50 ve üzeri darlık KAD lehine anlamlı olarak kabul edilmektedir (4).

Semptomatik karotis darlığı (SKD), anlamlı KAD'a, son 6 ay içinde meydana gelen ve KAD ile ilişkilendirilen iskemik inme ve/veya geçici iskemik atak (GİA) olaylarının eşlik etmesi olarak tanımlanır. Asemtomatik karotis darlığı (AKD) ise anlamlı KAD bulunmasının yanında, son 6 ay içinde KADna atfedilebilecek semptom görülmemesi olarak tanımlanır (4).

Avrupa Kardiyoloji Dereği periferik Arter Hastalıkları Tanı ve Tedavi 2017 kılavuzuna göre, ortalama cerrahi riske sahip, %60-99 darlığı olan asemtomatik hastalarda, peri-operatif ölüm ve inme riski %3 ten az ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan yüksek olması koşulu ile karotis endarterektomi (KEA) tedavisini önermektedir. (Öneri düzeyi:2a kanıt düzeyi: B). Bu hasta grubunda KAS tedavisinin endikasyonu ise sınıf 2b dir. Aynı kriterleri karşılayan ancak yüksek cerrahi riske sahip asemtomatik hastalarda KAS öncelikli olarak önerilmektedir (2).

SKD hastalarında ise %70 -99 oranında darlığa sahip grupta KEA sınıf 1, %50-69 arası darlığı olan grupta sınıf 2a ile önerilmektedir. Semptomatik hasta grubunda, %50-99 darlık oranında yüksek cerrahi risk öngörülen hasta grubunda ise cerrahiye alternatif olarak KAS önerilmektedir (Sınıf:2a). Yüksek cerrahi risk kriterleri; 80 yaş

üzeri, klinik olarak eşlik eden kardiyovasküler hastalık, şiddetli pulmoner hastalık, kontralateral KAD, geçirilmiş boyun bölge cerrahisi ve KEA sonrası tekrarlayan darlıktır (2).

KAS, son zamanlarda yaygın olarak uygulanan ve yüksek cerrahi riske sahip hasta grubunda KEA'ye alternatif olabilecek endovasküler bir tedavi yöntemidir. Yapılan birçok çalışma, stent tedavisinin uzun dönem sonuçlarının ve peri-operatif risklerinin KEA ile benzer olduğunu ortaya çıkarmıştır (5).

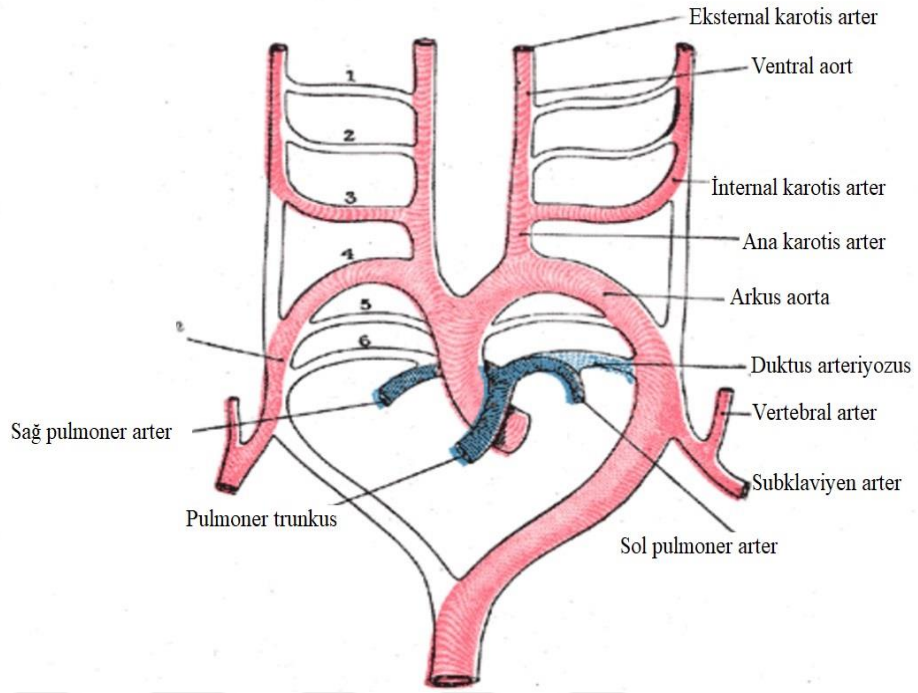
Bunun yanında, KAS protokolü uygulanan hastalarda komplikasyon gelişimi dikkate değer oranda görülebilmektedir. Stent içi restenoz, hedef damar revaskülarizasyonu, karotis arter diseksiyonu ve serebrovasküler hadiseler işlem esnası ve sonrasında en yaygın karşılaşılan komplikasyonlardır. Bu yöntemde, farklı dizayna sahip, kendiliğinden genişleyen stentler kullanılmaktadır. SF ve stent deformasyonu gelişimi karotis arter stentlemesi yapılan hastalarda nispeten düşük oranda görülen ve klinik olarak artmış restenoz riski ile ilişkili olsa da genellikle sessiz seyreden komplikasyonlar arasındadır (6). Floroskopi, karotis stent takılan hastaların takiplerinde stent yapısının ve bütünlüğünün değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılabilen pratik ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. SF'nin klinik sonuçları ve stent içi restenoz üzerine etkileri belirgin değildir ve değişkenlik göstermektedir. SF sıklığı farklı yayınlarda %2.2'den %29'a kadar değişen oranlarda bildirilmiştir (7,8).

Çalışmamızın amacı, 1- Hastanemizde karotis arter stentlemesi yapılan hastalarda stent deformasyonu ve SF sıklığını yüksek bir örneklem ile belirlemek, 2- Kıvrımlı karotis damar anatomisini ifade eden terim olan yüksek tortuozite indeksini her bir hasta için hesaplayarak, bu indeksin SF ve deformasyon ile ilişkisini saptamak, 3- Karotis arter kalsifikasyon derecesinin SF ve stent deformasyonunu tahmin etmekteki gücünü ölçmek, 4- SF ve stent deformasyonunun, stent restenozu ve serebrovasküler olaylar üzerine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Gebeliğin 3. haftasının başında, umbilikal kesenin ekstraembriyonik mezoderminde, bağlantı sapında ve koryonda vaskülogenez ve anjiyogenez başlar. Vaskülogenez terimi, anjiyoblastlar olarak adlandırılan özelleşmiş hücre gruplarının birleşerek yeni vasküler kanalların oluşmasını ifade eder. Anjiyogenez ise önceden var olan damarların tomurcuklanması ve dallanması ile yeni damar yapılarının meydana gelmesidir (9). 21. ile 25. günler arasında, kalp tüpleri primitif kalp yapısını oluşturmak üzere füzyona uğrar. Her primitif aort, ventral ve dorsal segmentlerden oluşur. İki ventral aortun füzyonundan aortik kese ve iki dorsal aortun birleşmesinden descendan aortun orta kesimi meydana gelir (10). 21.-32. gün periyodunda, farklı günlerde olmak üzere 6 çift arkus aorta arter çifti gelişerek aortik kese ve dorsal aortu birbirine bağlar (11). Arkus aort arterleri aynı zamanda faringeal arter çifti olarak isimlendirilir. Birinci arkus aort arter çiftlerinin önemli bir bölümü gelişim esnasında regrese olur ancak kalan bölümden, dişleri gözleri kulakları ve yüz kaslarını kanlandıran maksiller arter oluşur. İkinci arkus arter çiftinin dorsal kısımları kalır ve embriyoda orta kulağı besleyen stapediyel arterin oluşumuna katılır. Üçüncü ark çifti karotis arter için öncü yapıyı oluşturur. 3. arter çiftinin proksimal kısmı, kafadaki önemli yapıları kanlandıran ana karotis arteri (AKA) oluşturur. Distal kısımları, dorsal aort ile kaynaşarak kulak orbita beyin ve beyin zarını kanlandıran internal karotis arteri (İKA) oluşturur (12). 4. ark çifti asimetric olarak gelişim gösterir. Sol 4. Ark çifti, sol dorsal aort ve aortik kese ile birleşerek sol arkus aortayı oluşturur. Sağ 4. Ark, sağ dorsal aort ile birleşerek sağ subklaviyen arterin proksimal kısmını meydana getirir (11). Sol subklaviyen arter, faringeal arkus arterinden farklılaşmaz fakat sol yedinci intersegmental arterden gelişir (10). 5. Aortik ark erişkinde bulunmaz ya da rudimenter olarak kalır. Sol 6. arkus arter çiftinin proksimal kısmı sol pulmoner arterin proksimal kısmı olarak devam eder. Arterin distal kısmı sol pulmoner arter ile dorsal aorta arasında şant yapan ductus arteriosusu oluşturur. Sağ 6. Arkus arterinin proksimal kesimi sağ pulmoner arterin proksimali olarak devam eder, distal kısmı ise dejenere olarak kaybolur (12).



Şekil 1: Büyük arterler ve köken aldıkları faringeal arter çiftleri

2.1.1. Sağ arkus aort: Sağ dorsal aorta regrese olmadığında ve sol dorsal aortun distali gerilediğinde oluşur. Genelde aberran sol subklaviyen arter ile beraber görülür. Bu anomalide, karotis arterler ve subklaviyen arterler arkus aortadan normalden farklı bir sıralama ile orijin alırlar (10).

2.2. ANATOMİ

2.2.1. Karotis Sistem ile İlişkili Büyük Arterlerin Anatomisi

Baş ve boyun bölgesinin kanlanması sağlayan karotis arterler, aortanın superior mediastende seyreden bölümü olan arkus aortadan köken alır.

2.2.1.1. Arkus aorta: Arkus aorta, 2. Sternokostal eklem hizasında başlar, sola ve posteriora yönelerek sol 2. Sternokostal eklem seviyesinde ve 4. Göğüs omurunun sol alt hizasında sonlanır. En üst bölümü, manibrium sternumun orta bölgesi hizasında veya sternumun üst kenarının 2.5 cm aşağısında bulunur. Arkus aortanın tamamı superior mediasten sınırları içerisinde yer alır. Arkus aorta iki önemli kavis yapar. Birinci konveksite yukarı, ikinci konveksite öne ve sola bakar. Arkus aorta solda sol akciğer ve mediastinel plevra ile, sağ tarafında özefagus, duktus torasikus ve sağ laringeal sinir, sağ arka tarafında ise trakea ile komşudur. Arkus aortanın sırasıyla truncus brachiocephalicus, arteria carotis communis sinistra ve arteria subclavia sinistra olmak üzere 3 adet dalı vardır (13).

2.2.1.1.a. Truncus brachiocephalicus: İnnominate arter olarak da bilinir. Arkus aortanın en büyük dalıdır ve sağ 2. Kosta seviyesinde arkus aortadan çıkar. Yukarıya, sağa ve arkaya yönelerek sağ subklaviyen arter ve ana karotis arter (AKA) dallarına ayrılır. Truncus brachiocephalicus ve AKA kraniyel bölgeye doğru uzandıkça birbirinden uzaklaşır ve aralarında trakea yer alır. Truncus brachiocephalicus çoğunlukla dal vermez ancak bazen a. thyroidea imayı ve akciğere giden dallar verebilir (13).

2.2.1.1.b. Ana Karotis Arter (AKA): AKA, temel olarak baş ve boyun bölgesinin beslenmesinden sorumludur. Sağ ve sol ana karotis arterler, orijin ve uzunluk olarak birbirinden farklı anatomiye sahiptirler. Sağ AKA, arkus aortadan orijin alan truncus brachiocephalicustan sağ sternoclavicular eklem hizasında ayrılır. Sol AKA ise direkt olarak arkus aortadan köken alır. Çıkış yerine göre, truncus brachiocephalicusun sol arka tarafında yer alır. Böylelikle, sol AKA hem göğüs hem boyun bölümünde seyreder (13).

Çıkış yerinde birbirine yakın seyreden her iki AKA, boyun bölgesine doğru birbirinden uzaklaşır. İki damar arasında, aşağıda trakea yukarıda ise larinks, farinks ve trakea yer alır. Her iki ana karotis arter, lateralde internal juguler ven ve hemen arkada vagus siniri ile yakın komşuluk yapar. Bu üç yapı, vagina carotica adında bir kılıf ile sarılarak boyunda damar sinir paketini oluşturur. AKA duvarında, glomus caroticum ve sinüs caroticus adında, vücut fizyolojisi için önemli iki oluşum bulunur. Glomus caroticum, a. carotis communis bifurkasyonunun arkasında yer alan fibroz bir kapsülle sarılı bir sinir lif demetidir ve kandaki oksijen seviyesine duyarlı kemoreseptörler içerir. Oluşan impulslar, glossofaringeal sinir tarafından alınarak solunum ve dolaşım merkezlerine iletilir. Sinus caroticus, AKA'nın uç kısmında ve bazen de a. carotis internanın başlangıcında yer alan 1 cm uzunluğunda bir şişliktir. Kan basıncının regüle edilmesinde görevlidir ve burada oluşan impulslar glossofaringeal sinir tarafından medulla oblongatada bulunan dolaşım merkezine götürülerek kalp atım hızının ve kan basıncının regülasyonunda rol oynar (13).

AKA genelde boyunda dal vermez. Ancak bazen arteria thyroidea superior, arteria thyroidea inferior, arteria pharyngea ascendan ve çok nadiren arteria vertebralis AKA' dan köken alabilir.

AKA, tirod kartilajın üst kenarı hizasında, eksternal karotis arter (EKA) ve internal karotis arter (İKA) dallarına ayrılır. EKA; kafanın dış tarafını, yüzün ve boynun büyük bölümünü besler. İKA ise kafatası ve orbitadaki yapıların büyük bölümünü besler (13).

2.2.1.2. Eksternal karotis arter: EKA, tiroid kartilaj üst kenarı hizasında (aynı zamanda 4. servikal vertebra seviyesi) AKA'dan ayrılır (14). EKA'nın başlangıç segmenti trigonum caroticum içinde yer alır (13). Yukarıya ve anteriora doğru hafif bir kıvrım yapar ve arkaya yönelerek mandibula boynunun arkasındaki çukura gelir. Parotid glanda girmeden hemen önce arteria maxilaris ve arteria temporalis superficialis uç dallarına ayrılarak sonlanır (14). EKA parotid glanda girmeden önce 6 adet dal verir (13). Bunlar:

A. Thyroidea superior

A. Pharyngea ascendens

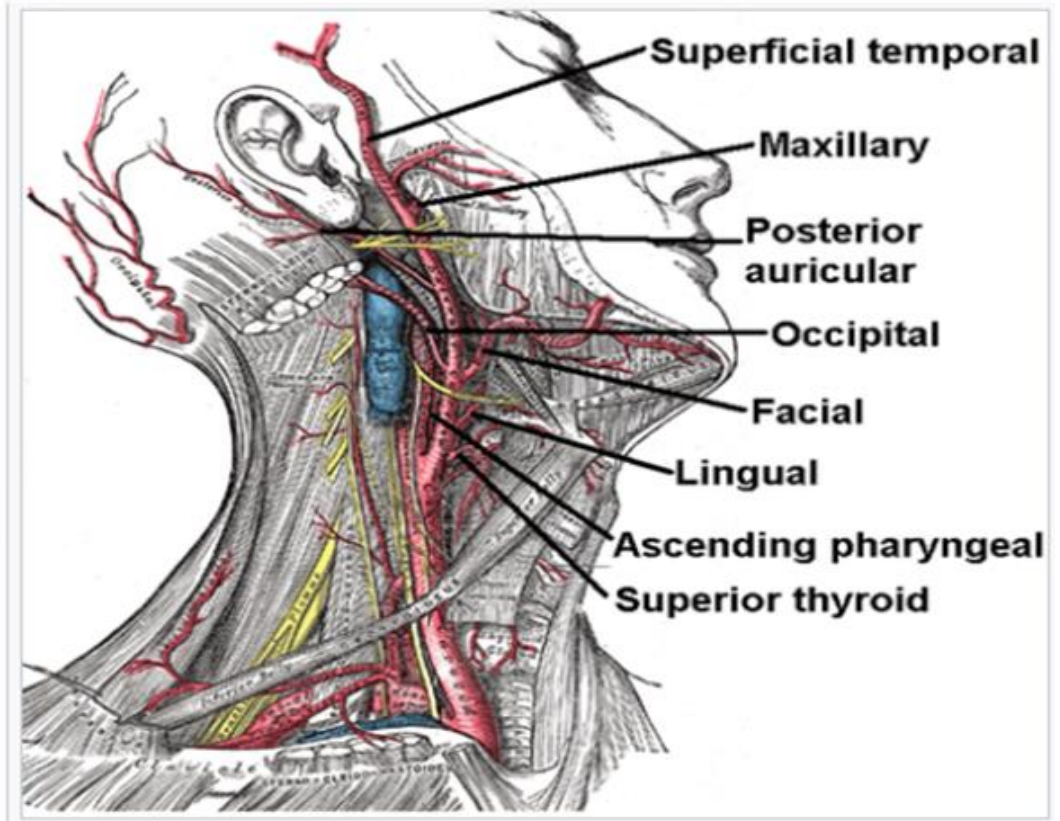
A. Lingualis

A. Facialis

A. Occipitalis

A. Auricularis posterior

İlk beş dal, trigonum caroticum bölgesinden köken alır. Arteria Throidea superior, arteria lingualis ve arteria facialis önden, arteria auricularis posterior ve arteria occipitalis arkadan, arteria pharyngeas ascendes ise medialden çıkar.



Şekil 2: Eksternal karotis arter (EKA) ve baş boyun bölgesinde verdiği dallar.

2.2.1.3. İnternal karotis arter: İKA, AKA'nın in uç dalı olarak başlar (12). Başlangıçta EKA'nın dış tarafında yer alırken, yukarıya doğru ilerledikçe önce arkasında sonrasında ise iç tarafında yer alır (12). Orijin aldığı yerin hemen üzerinde carotid bulbus ya da carotid sinüs adı verilen nörovasküler bir yapı yer alır (14). İKA servikal 1 ve servikal 3 omurları transvers çıkıntılarının önünde yukarı doğru seyrederken kafatası tabanına gelir ve canalis caroticusa girerek dik bir açılanma ile içe ve öne doğru yer değiştirir. Kanaldan çıkınca yukarı doğru yer değiştirerek fossa cranii mediaya gelir. Kafatası boşluğundaki ilk kısmı sinüs cavernosus içinde seyreder.

Buradan, yukarı doğru açılarak S kıvrımı yapar ve sinüs cavernosusun tavanını saran dura materi delerek sinüs cavernosustan çıkar. İKA bundan sonra arteria cerebri media (MCA) ve anterior serebral arter (ACA) uç dallarına ayrılır (13).

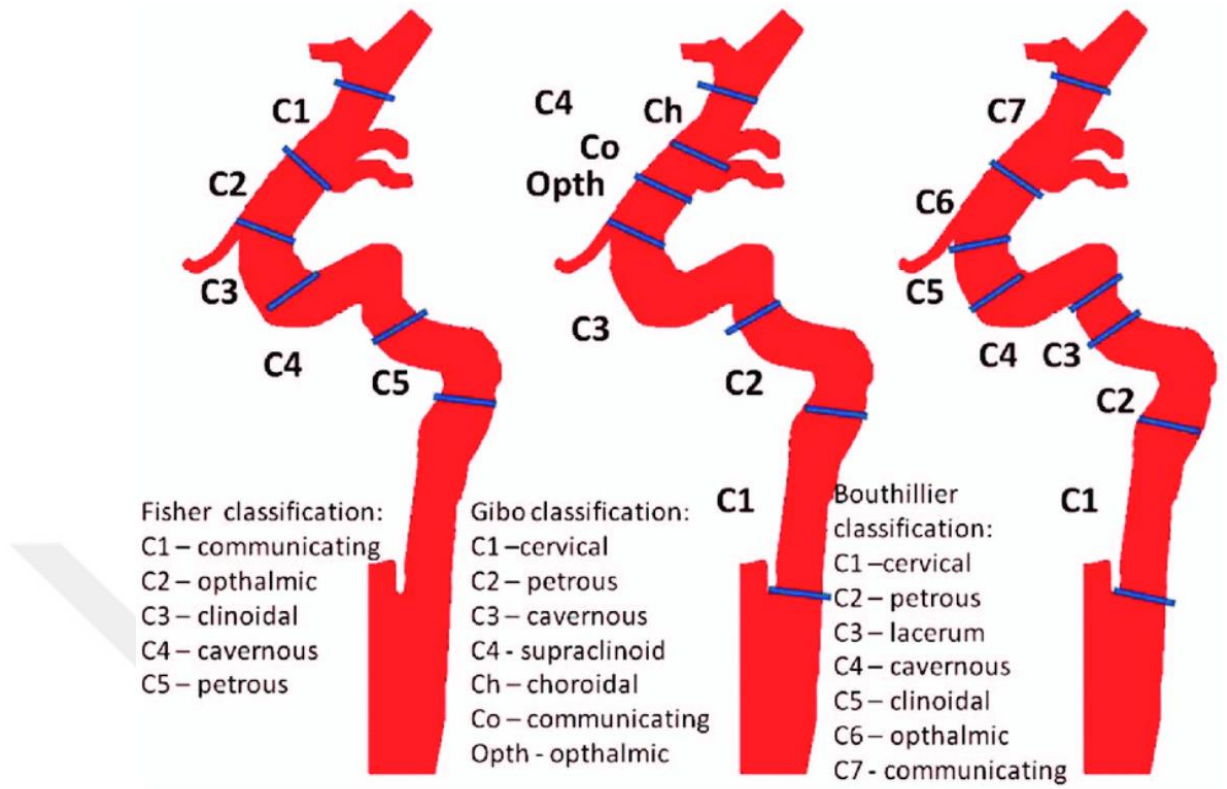
İKA'nın segmentleri için farklı sınıflandırmalar önerilmiştir. İKA segment sınıflandırması ile ilgili ilk çalışma, 1938 yılında Fischer tarafından yapılmıştır (15). Gibo ve arkadaşları İKA'yı dört segmente, Bouthiller ve arkadaşları ise yedi segmente ayırarak incelemişlerdir (16,17). Günümüzde kabul gören sınıflaması ise, anatomik sınırları esas alan ve İKA'nın 1) servikal segment, 2) petrozal segment 3) kavernöz segment ve 4) serebral (supraclinoid) segment olarak 4 bölümde incelendiği sınıflamadır.

Servikal segment: Karotis bifurkasyonu ile beyin tabanındaki karotis kanal arasında kalan segmenttir. Bu segmentte İKA, nervus vagus ve internal juguler ven ile birlikte karotid kılıf tarafından sarılmıştır. İKA, servikal segment boyunca genellikle dal vermez.

Petrozal segment: Temporal kemiğin pars petrosa bölümündeki segmentidir. Bu segmentte karotikotympanik arter ve pterigoit arter dallarını verir.

Kavernöz segment: Kavernöz sinüsün içinde bulunur. Önce posterior klinoid süreçse doğru, sonra da sfenoid kemiğin gövdesinin yan tarafında öne doğru ilerler. Anterior klinoid sürecin medial tarafında tekrar yukarı doğru uzanarak, kavernöz sinüsün tavanını oluşturan dura materi deler ve subaraknoid aralığa girer.

Serebral (supraklinoid) segment: Kavernöz sinüs çıkışından optik kiazmanın lateralinde ACA ve MCA uç dallarına ayrıldığı bifurkasyona kadar olan segmenttir (18).



Şekil 3: İKA segmentlerinin Fisher, Gibo ve Bouthillier'e göre anatomik sınıflandırılmaları.

İKA dalları:

- 1) Servikal segment: İKA, servikal segment boyunca genellikle dal vermez.
- 2) Petrozal segment: Petrozal segment içinde İKA iki adet dal verir:
 - a. *Karotikotimpanik arter*: Karotid kanaldan geçerek orta kulak boşluğuna girer. Timpanik kaviteyi besler.
 - b. *Pterigoit arter*: Pterigoit kanalın beslenmesini sağlar.
- 3) Kavernöz segment: İKA, kavernöz segment içinde 3 önemli dal verir.
 - a. *Oftalmik arter*: Kavernöz sinüsten çıkışından hemen sonra İKA'dan ayrılır. Optik kanaldan geçerek optik sinirin altında seyrederek ve orbitaya girer. Oftalmik arterin dalları orbital ve oküler dallar olmak üzere iki grupta incelenir. Oküler dallar göz küresi ve göz kaslarını beslerken, orbital dallar orbita ve çevre yapıları besler.
 - b. *Hipofizeal arter*: Nörohipofizi besler.

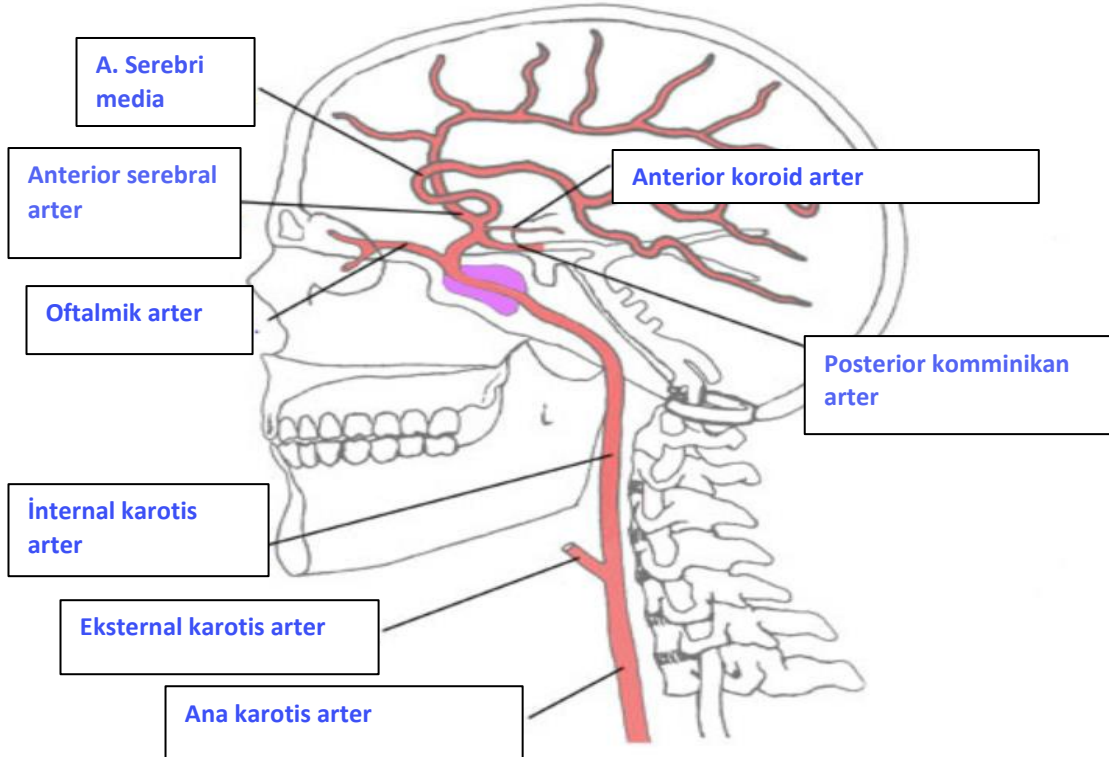
c. *Anterior meningeal arter*: Küçük bir dal olup, anterior fossa tabanını ve buradaki dura materi besler.

4) Serebral (supraklinoid) segment: İKA, uç dalları olan ACA ve MCA'ya ayrılmadan önce 3 adet dal verir.

a. *Anterior koroidal arter*: Optik traktus boyunca uzanır ve serebral pedinkülün etrafından geçerek lateral ventrikülün temporal boynuzuna girer ve koroid pleksusta sonlanır. Verdiği dallar ile serebral pedinküller, optik traktus, lateral ve 3. ventrikülün koroid pleksusu, hipokampus, amigdala, lateral genikulat cisim, internal kapsül ve globus pallidusu besler.

b. *Posterior kommunikan arter*: İKA'dan ayrıldıktan sonra arkaya ve mediale uzanarak posterior serebral arter ile anastomoz yapar (13). Arka yarısından ayrılan birçok dal beyin dokusuna girerek internal kapsülün posterior bacağına, talamusun anterior bölümünü, hipotalamus ve subtalamusu besler (13).

c. *Superior hipofizeal arter*: Hipofizin anterior lobu ve optik kiyazmayı besler.



Şekil 4: İKA'nın ekstrakraniyel seyri ve intrakraniyel dallanması

2.2.1.3.a. Anterior serebral arter (ACA): İKA'nın terminal iki dalından daha ince olanıdır ve Willis poligonunu oluşturan arterlerden biridir. Lateral sulcusun medial ucunda İKA'dan ayrılır. Optik sinirin yukarısında yer alarak öne ve içe doğru seyrederek ve beyin hemisferleri arasına girer (13). Burada karşı taraftan gelen ACA ile anterior kommunikan arter aracılığı ile anastomoz yapar ve verdiği dallar ile serebral hemisferlerin iç yüzünden, arkada parietotoccipital fissüre kadar olan sahayı besler. Yine aynı fissüre kadar serebrumun dış yüzünün üst kısmındaki 2.5 cmlik bir alanı da besler. Buna göre, anterior serebral arter defekasyon, miksiyon merkezleri ve bacak sahalarını beslemiş olur (13). ACA'nın dalları, anterior kommunikan arterden önce (prekommünikan) ve sonra (postkommünikan) ayrılanlar olmak üzere iki bölümde incelenir. Ayrıca, bu dallardan serebrumun derin yapılarına gidenlere santral dallar yüzeysel dağılanlara kortikal dallar denir (13). Bu arterin santral ve kortikal dalları şunlardır:

-*Medial Striat Arter* (Heubner'in Rekküren Arteri): Anterior serebral arterin başlangıç kısmından ayrılır. Verdiği dallar ile internal kapsülün ön bacağı, globus pallidus, putamenin ön kısmı ve kaudat nükleus başını besler.

- *Medial Orbitofrontal Arter*: Post kommunikan daldır. Frontal lobu orbital giruslarını ve olfaktör bulbusu besler.

-*Kallosomajinal Arter*: ACA'nın majör dalıdır. ACA'dan ayrılarak serebrumun iç yüzünde yukarı doğru uzanan dallardır. Superior frontal girusun posterior kısmı, frontal lobun medial kısmı ve presantral girusa kadar olan sahanın beslenmesini sağlar.

-*Perikallosal Arter*: ACA'nın terminal dalıdır.

2.2.1.3.b. Arteria serebri media (MCA): İKA'nın daha kalın olan terminal dalıdır. Sulcus lateralisin medial tarafında başlar. Sulcus lateraliste laterale doğru uzanır sonra da arkaya ve yukarı doğru uzanarak dallarına ayrılır (13). MCA'nın kortikal dalları, periferde ACA ve posterior serebral arter tarafından beslenen 1 cmlik şerit dışında beyin hemisferlerinin dış yüzeyinin neredeyse tamamını kanlandırır (18). Buna göre MCA, ACA'nın beslediği bacak motor sahası harici bütün motor alanları besler (13). Santral dallar ön delikli alana girer ve 2 ana dal olarak devam eder. Bunlar:

- *Medial Striat Arterler*: İnternal kapsülün ön bölümü, kaudat nükleus, lentikular nükleus ve globus pallidusun bir kısmını besler.

- *Lateral Strial Arterler*: Putamenin büyük kısmı, kaudat nükleusun gövde ve baş kısımları, globus pallidusun lateral bölümleri ve internal kapsülü besler. Striat arterler genellikle beyin kanamasına neden olan arterler olarak da bilinirler (18).

2.2.2. Santral Sinir Sistemi Posterior Arteriyel Dolaşımı

Beyin ve spinal kordun arteriyel dolaşımı iki yoldan sağlanır. AKA' dan ayrılan İKA ve subklaviyen arterden ayrılan vertebral arter (13). İKA beyin kan akımının %80 ini sağlar ve beynin ön kısmının beslenmesinden sorumludur. Beyin kan akımının %20 si ise vertebrobaziler sistem tarafından sağlanır. Vertebrobaziler dolaşım beyincik, beyin sapı, temporal ve oksipital lobun bir kısmının kanlanmasıyla sorumludur (19). İKA'dan ayrılan iki ana dal olan ACA ve MCA beynin anterior sirkülasyonunu oluşturan iki ana damardır (19). Sağ ve sol vertebral arterler pons seviyesinde ve beyin sapının ön yüzünde birleşerek baziler arteri oluşturur (19). İKA ve baziler arterin dolaşımları beyin tabanında posterior kommunikan arter vasıtasıyla birleşir. İKA'nın uç dalı olan ACA ve baziler arterin uç dalı olan posterior serebral arter ile posterior kommunikan arterin oluşturduğu vasküler halka benzeri oluşum Willis poligonu ya da Willis halkası olarak isimlendirilir. Willis poligonu beynin önemli yapılarının dolaşımının sürdürülmesinde ve kollateral kanlanmanın sağlanmasında anatomik ve fizyolojik olarak kritik bir öneme sahiptir.

Sinir hücrelerine beyin arterleri tarafından metabolit ve oksijen sunumunun kesintisiz olarak sağlanması işlevlerinin sürdürülmesi canlılıklarının korunması açısından önemlidir. Beyinde, nöronları dolaşımdaki toksinlerden ve zararlı metabolitlerden koruyan kan-beyin bariyeri adı verilen fizyolojik bir bariyer yer almaktadır. Nöronlar oksijen eksikliğine diğer vücut hücrelerine kıyasla çok daha duyarlıdır. Kan dolaşımı ile sağlanan oksijen ve metabolit sunumunun kısa süreli olarak azalması iskemi olarak adlandırılır. İskemi hücre hasarına ve geri döndürülmediği durumlarda hücre ölümüne ilerleyen metabolik süreci başlatmış olur. Serebral arterlerin total tıkanıklığı ya da hemoraji ile kan akımının tamamen ve geri dönüşümsüz olarak kesilmesi ise hücre dejenerasyonu ve hücre ölümüne neden olur. Bu durum, ilgili beyin bölgesinin sorumlu olduğu motor ve duysal fonksiyonların kaybının görüldüğü inme adı verilen klinik fenomen ortaya çıkar (19).

2.2.2.1. Vertebral arter: Vertebral arter, her iki subklaviyen arterin birinci dalı olarak çıkar. C1 – C6 servikal vertebralarının foramen transversariumundan geçerek kafa tabanına doğru seyreder (13,18). Dura mater ve araknoid materi delerek foramen magnumdan geçerek kafa boşluğuna girer (13). Öne yukarı ve içeri doğru uzanır ve karşı tarafın vertebral arteri ile pons – bulbus hizasında birleşerek baziler arteri oluşturur. (Sol vertebral arter genellikle sağdakinden daha büyüktür). Vertebral arterler baziler arteri oluşturmada önce 3 adet dal verir. Bunlar:

- *A. spinalis posterior:* Vertebral arter ya da a. inferior posterior cerebelliden medulla oblongata hizasında ayrılır (13). Medulla spinalisin arkasında aşağı doğru iner. Medullanın ve spinal kordun posteriorunu besler.

-*A. spinalis anterior:* Vertebral arterlerin birleşip baziler arteri oluşturduğu yerin yakınından ayrılır. İki tarafın a. spinalis anterioru, medulla oblongatanın ön kısmında aşağı yönelir ve foramen magnum hizasında birleşerek tek damar olarak devam eder (13). Medulla spinalisin ön yüzünde sulcus medianus anteriorda aşağı iner. Spinal kordun 2/3 anterior bölümünü ve medullar piramidleri besler.

-*A. inferior posterior cerebelli:* A. vertebralisin en kalın dalıdır (13). Foramen magnumun hemen üzerinden, nervus vagus ve nervus accessoriusun arasından ayrılır (18). Pedunculus cerebellaris inferiorun önünden geçerek serebellumun alt tarafına gelir. Serebellumun alt yüzü ve serebellum çekirdeklerini ve medulla oblongatanın lateralini besler. Ayrıca 4. Ventrikül koroid pleksusuna dallar verir.

2.2.2.1.a. Baziler arter: Baziler arter, her iki vertebral arterin ponsun alt kenarı hizasında, pons-bulbus sınırında birleşmesi ile oluşur (18). Ponsun ön tarafında anterior ve superior yönde, sulcus basilaris içinde uzanır. Ponsun üst kenarında terminal dalları olan 2 adet a. cerebri posteriora ayrılarak sonlanır (18). Baziler arterin dalları:

-*Pontin arterler:* Baziler arterin her iki yanından dik açı ile ayrılan çok sayıda küçük arterlerdir (13- 18). Pons, mesencephalon ve beyin korteksinin anterolateralini besler.

-*Anterior inferior serebellar arter:* Arkaya ve dış tarafa doğru uzanır. Serebellum ön ve alt yüzünü, ponsun tegmentumunu ve üst medullayı besler.

-*Superior serebellar arter:* Baziler arterin son bölümünden ayrılır. N. oculomotorisun

altından geçer ve serebral pedinkül etrafında dönerek serebellumun üst yüzüne gelir. Beyinciğin üst yüzü, mesencephalon, inferior kollikuluslar, epifiz bezi ve üst ponsun tegmentumunu besler. A.vermis superior dalı, posterior serebral arterin dalı olan a. vermiş inferior ile anastomoz yapar.

-Posterior serebral arter: A. basilarisin son dalıdır. Superior serebellar arter ile arasından n.oculomotorius geçer. Superior serebellar artere paralel olarak yukarı yönde seyrederek ve İKA'nın dalı olan posterior kommunikan arter ile anastomoz yapar (13). Mezensefalon etrafında dolanarak oksipital lobun alt yüzüne gelir. Kortikal dalları ile oksipital ve temporal lobların dış ve alt yüzlerini besler (18). Posterior koroidel arter dalı talamusun arka kısmı capsula interna ve 3. ventrikul koroid pleksusunu besler. Posterior ganglionik dallar ise hipotalamusun arka kısmı talamus ve mezensefalonun bazı bölümlerini besler.

2.2.2.2. Willis poligonu: Willis poligonu ya da willis halkası, beynin anterior ve posterior dolaşımının birleştiği bir damar halkasıdır. Halkanın ön tarafında bilateral ACA'ları birleştiren anterior kommunikan arter bulunur (20). Her iki ACA, sonrasında İKA ile birleşmek üzere posterolateral olarak seyrederek (20). İKA ve ACA bağlantı noktasının olduğu yerde İKA laterale doğru MCA olarak devam eder. MCA willis halkasına katılmaz. ACA ile İKA bağlantısının posteriora doğru seyreden segmenti, posterior kommunikan arter adını alır. Posterior kommunikan arter bilateral olarak arkaya doğru seyrederek ve posterior serebral arter ile bağlantı yerinden sonra birleşerek baziler arter olarak devam eder. Baziler arter, anterior pons hizasında kaudal yönde ilerler. Superior serebellar arter, pontin arter ve anterior inferior serebellar arter dallarını verir. Anterior inferior serebellar arter dalından sonra her iki vertebral artere ayrılır ve vertebral arterler posterior inferior serebellar arter dallarını verir (19).

Böylelikle, willis poligonun oluşturan damarlar şunlardır:

Anterior serebral arter

Anterior kommunikan arter

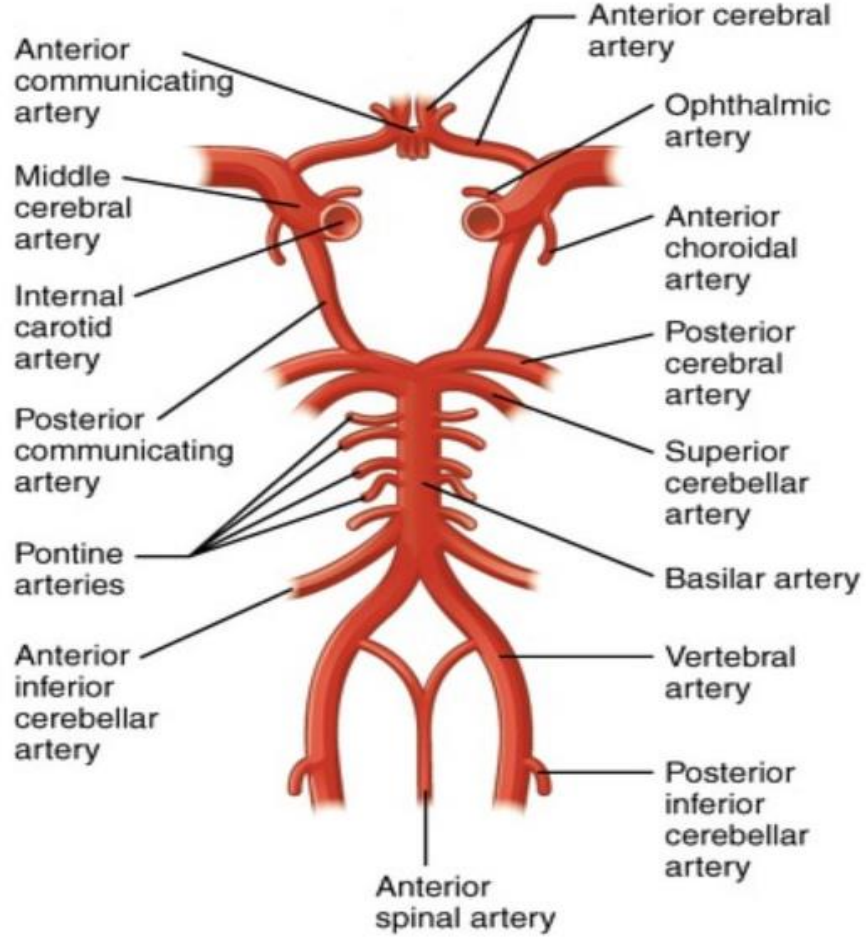
İnternal karotis arter

Posterior serebral arter

Posterior kommunikan arter

Baziler arter

Willis poligonu aynı zamanda optik kiyazma ve optik trakt, infundibulum ve hipotalamusu besleyen dallar verir (21).



Şekil 5: Willis poligonunu oluşturan arteriyel yapılar

2.2.2.3. Willis poligonu klinik önemi: Willis poligonu, serebral dolaşımda anatomik ve fonksiyonel bakımdan önemli bir yere sahiptir. Anterior sirkülasyon ve posterior sirkülasyon arasındaki bağlantıyı oluşturarak beyin kanlanmasını sağlar ve beynin iskekiye karşı korunmasında önemli rol oynar. Bununla beraber, intrakraniyel anevrizmaların en sık görüldüğü anatomik lokasyondur. (Tüm anevrizmaların %85 i). Willis poligonu içerisinde ise en sık anterior kommünikan arterde ortaya çıkar. Anterior sirkülasyonda görüldüğü diğer yerler İKA – posterior kommünikan arter birleşimi ve MCA’dır. Baziler arter anevrizmaları ise tüm anevrizmaların %3 ünü

oluşturur. İntrakraniyel anevrizmaların posterior sirkülasyonda en sık görüldüğü yerdir. İntrakraniyel anevrizmalar yeterli büyüklüğe ulaştıklarında baş ağrısı gibi semptomlara ya da kraniyel sinir felci gibi bulgulara neden olabilir. Anevrizmaların rüptüre olması intrakraniyel kanamaya yol açabilir ve tromboze olması distal iskemi ile sonuçlanabilir (21).

2.2.3. Boyundaki Anatomik Üçgenler

Baş ve boyun bölgesinde yer alan kaslar başlangıç ve tutunma yerleri itibari ile boyunda anatomik üçgenler oluşturur. Boyun üçgenleri önemli damarların lokalize edilebilmesi açısından anatomik öneme sahiptir.

Sternokleidomastoid (SCM) kas, boynu ön ve arka olmak üzere iki üçgene ayırır (13). Ön boyun üçgeni, arkadan SCM nin ön kenarı önde boyun orta hattı ve yukardan da mandibulanın alt kenarı ile sınırlandırılır. Arka boyun üçgeni de önde SCM, aşağıda klavikula ve arkada da trapezius kası tarafından sınırlandırılır (13).

2.2.3.1. Ön boyun bölgesinde yer alan üçgenler:

2.2.3.1.a. Submandibuler üçgen: Alt çene kasının ön ve arka karnı ile mandibulanın alt kenarı sınırlar.

2.2.3.1.b. Karotid üçgen: Alt çene kasının arka karnı omohyoid kasın üst karnı ve SCM nin ön kenarı sınırlar.

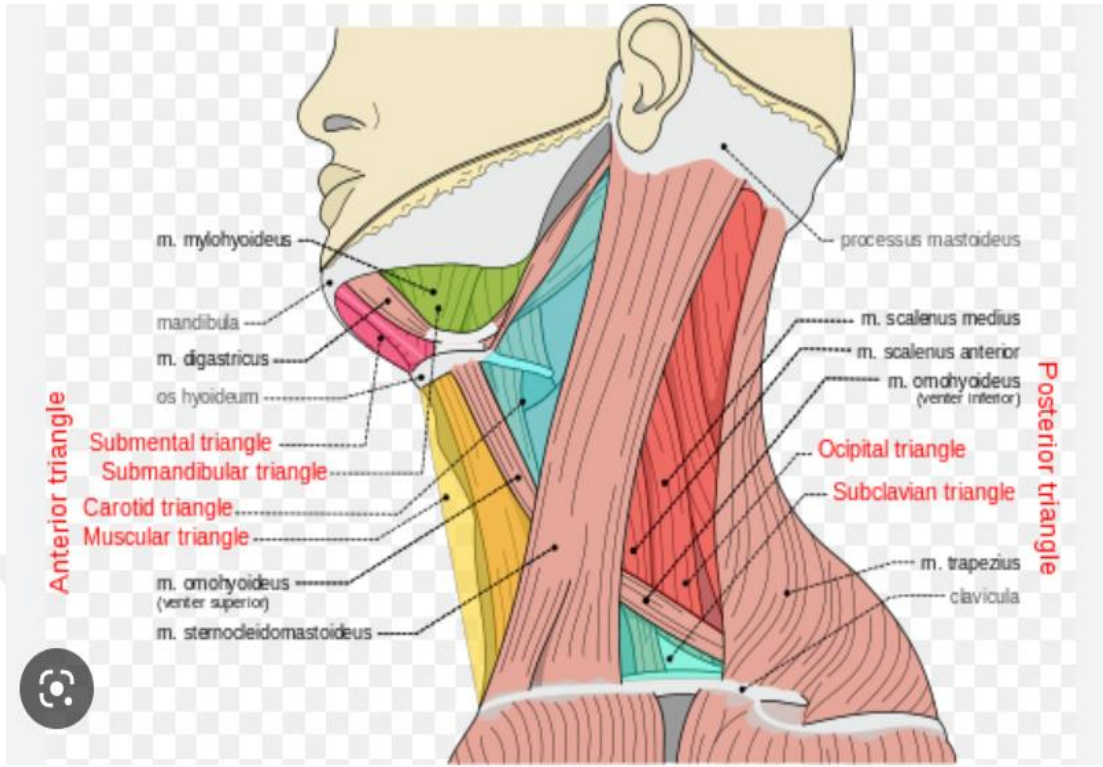
2.2.3.1.c. Musküler üçgen: Omohyoid kasın üst karnı, klavikula ve boynun ön orta hattı sınırlar.

2.2.3.1.d. Submental üçgen: Alt çene kasının ön karnı, hyoid kemik ve çenenin orta hattı sınırlar.

2.2.3.2. Arka boyun üçgeninde yer alan üçgenler:

2.2.3.2.a. Oksipital üçgen: SCM'nin arka kenarı trapezius kasın ön ve omohyoid kasın alt karnı sınırlar.

2.2.3.2.b. Supraklaviküler üçgen: SCM'nin arka kenarı, omohyoid kasın alt karnı ve klavikula sınırlar.



Şekil 6: Boyunda yer alan anatomik üçgenler.

2.3. KAROTİS ARTER DARLIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ

2.3.1. Damarların Histolojik Özellikleri

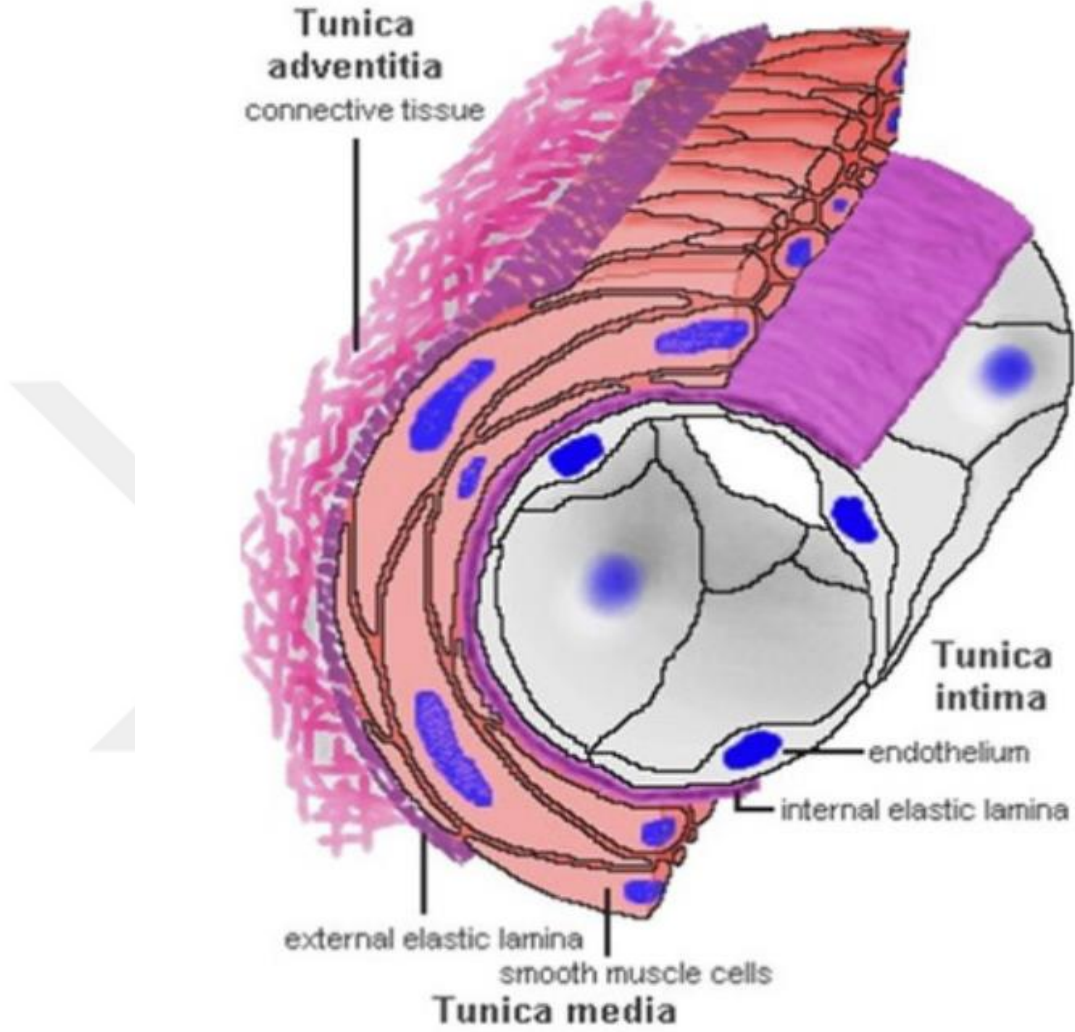
Kan damarları, histolojik olarak içten dışa sırasıyla tunica intima, tunica media ve tunica adventisya adı verilen 3 katmandan oluşur.

2.3.1.1. Tunica intima: Düz kas hücreleri içeren gevşek bağ dokusu ve üzerinde sıralanmış tek kat endotel hücreleri tarafından oluşturulur. En dış katmanında yer alan iç elastik lamina ile tunica mediadan ayrılır. İç elastik laminada fenestra denen aralıklı yapılar bulunur. Fenestralar, kan metabolitlerinin damarın derin kısımlarına doğru difüzyonuna izin verir.

2.3.1.2. Tunica media: Sarmal şeklinde sıralanmış düz kas hücrelerinin oluşturduğu katmanlardan meydana gelir. Tip 3 kollajen, lameller ve glikoproteinler içerir. En dış tabakasında, tunica adventisya sınırını oluşturan dış elastik lamina yer alır.

2.3.1.3. Tunica adventisya: Uzunlamasına sıralanmış elastik lifler ve kollajenden oluşur. Tip 1 kollajen içerir. Genellikle, içinde bulunduğu organı çevreleyen bağ dokusu ile giderek kaynaşır. Tunica adventisyada, adventisya ve media tabakasının

beslenmesi için gerekli metabolitleri sağlayan vaso vasorum (damar damarları) denen damar yapıları bulunur. Vaso vasorumlar arteriyol kapiller ve venüller şeklinde olabilir (22).



Şekil 7: Kan damarlarının histolojik katmanları.

2.3.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, tunica intimada aterom ya da ateramatöz plak adı verilen lezyonların varlığı ile karakterizedir. Ateromlar iki ana katmandan oluşur: Merkezde kolesterol plağı, hücre debris, kalsiyum ve köpük hücrelerinden oluşan nekrotik bir çekirdek ile bu çekirdeği örten yumuşak kas dokusu, lenfositler, makrofajlar ve köpük hücrelerinden oluşan fibröz başlık.

Aterosklerotik plaklar damar lümeninde mekanik olarak daralma ve total tıkanıklık oluşturabilir. Aterom plağı saran fibröz başlığın zayıf olması, plağın damar

lümenine doğru rüptüre olmasına eğilim yaratır ve rüptüre aterom plağı trombositlerle birleşerek damarın tamamen tıkanmasına neden olabilir. Ateromları ayrıca alttaki damar duvarını zayıflatarak vasküler anevrizmalara neden olabilir (23).

Ateroskleroz, gelişmiş ülkelerde diğer tüm sebeplerden çok daha fazla ölüme neden olur. Miyokard infarktüsü (M ) ve iskemik inme, temelini aterosklerozun oluşturduğu iki yıkıcı klinik manifestasyondur. Ateroskleroz gelişimi için zemin hazırlayan risk faktörleri, geleneksel olarak yapısal ve modifiye edilebilir risk faktörleri olarak iki grupta incelenir (23).

2.3.2.1. Yapısal risk faktörleri

2.3.2.1.a. Genetik: İmmünohistokimyasal  alışmalar; makrofajlarda, köpük hücrelerde ve aterosklerotik plaklarda PHACTR1 proteininde güçlü ekspresyon olduğunu göstermiştir.

2.3.2.1.b. Yaş: Ateroskleroz, yaşla beraber kritik eşiğe ulaşıncaya kadar sessiz seyreder. 40 ile 60 yaş arasında M  gelişim riski 5 kat artmaktadır. Sonraki her dekatta iskemik kalp hastalığı kaynaklı ölüm riski yükselmektedir.

2.3.2.1.c. Cinsiyet: Diğer tüm risk faktörleri eşit kabul edildiğinde, premenapozal dönemdeki kadınlar aynı yaş grubundaki erkeklere göre ateroskleroz gelişimi açısından düşük riske sahiptir. Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara ve hiperlipidemi gibi diğer risk faktörlerinin yokluğunda menapoz öncesi kadınlarda ateroskleroz kaynaklı M  nadiren görülür (23).

2.3.2.2 Modifiye edilebilir risk faktörleri

2.3.2.2.a. Hiperlipidemi: Lipit veya özel olarak kolesterol yüksekliliği ateroskleroz için majör risk faktörüdür. Kötü kolesterol olarak bilinen Low-density lipoprotein (LDL) diyet kolesterolünü periferik dokulara taşır. High-density lipoprotein (HDL) ise kolesterolü damar duvarındaki plaklardan toplayarak safra salgılanması için karaciğere transfer eder. Yüksek LDL'nin ateroskleroz gelişimi ve klinik olaylardaki rolü iyi çalışılmış ve anlaşılmıştır. LDL düşürücü tedaviler azalmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir.

2.3.2.2.b. Hipertansiyon (HT): Ateroskleroz gelişimi için majör risk faktörüdür. Yüksek kan basıncının oluşturduğu endotel hasarı ateroskleroza zemin hazırlar. HT

varlığı iskemik kalp hastalığı riskini tek başına %60 oranında artırır.

2.3.2.2.c. Sigara: Sigara, ateroskleroz için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. İçerdiği toksinlerle endotel hasarını indükler ve trombosit kümelenmesini uyarır. Uzun yıllar günde bir veya daha fazla paket sigara tüketmek, iskemik kalp hastalığı ilişkili ölüm riskini iki kat artırır. Benzer olarak sigaranın bırakılması azalmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir.

2.3.2.2.d. Diyabetes mellitus: Ateroskleroz için diğer bir majör risk faktörüdür. Yüksek kan glukozu damar duvarındaki proteinlerin glikozillenmesini sağlayarak, vasküler geçirgenliğe ve endotel hasarına zemin hazırlar. Diğer risk faktörleri eşit kabul edildiğinde, diyabetik bireyler diyabetik olmayanlara göre 2 kat artmış Mİ riskine sahiptir. Diyabetes mellitus ayrıca ateroskleroz ilişkili alt ekstremitte gangren riskini 100 kat artırır (23).

Tablo 1: Ateroskleroz majör risk faktörleri

Değiştirilemeyen (Yapısal) risk faktörleri
Genetik faktörler Aile öyküsü Yaş Erkek Cinsiyet
Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Hiperlipidemi Hipertansiyon Sigara Diyabet İnflamasyon

2.3.2.3. Ek risk faktörleri: Bilinen majör risk faktörleri dışında, daha az tanımlanmış risk faktörleri de ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir. Kardiyovasküler olay yaşayanların kabaca %20'sinde klasik olarak tanımlanmış risk faktörü bulunmamaktadır. Diğer risk faktörleri şöyle sıralanabilir:

2.3.2.3.a. İnflamasyon: İnflamatuar hücreler, aterom plağının yapısında bulunmakta ve ateroskleroz gelişim basamaklarının tümünde yer almaktadır. C reaktif protein

(CRP) gibi sistemik inflamasyon markerlarının ölçümü ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı riskini belirlemede kullanılmaktadır (23).

2.3.2.3.b. Hiperhomosisteimi: Homosistinüri, konjenital bir metabolik sendromdur. Serumda homosistein seviyesi yüksekliği ile seyredir. Yüksek homosistein düzeyleri erken dönemde gelişen kardiyovasküler hastalık ve iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur.

2.3.2.3.c. Metabolik sendrom: Metabolik sendrom; insülin direnci, hipertansiyon ve hiperlipideminin bir arada olduğu klinik antitedir. Adipoz dokudan salgılanan sitokinler inflamasyon ve koagülasyona yatkınlık oluşturur. Bu sendromun bileşenleri olan hiperlipidemi, insülin direnci, yüksek tansiyon, proinflamasyon süreci ve hiperkoagülabilitate ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler olay riskini artırır.

2.3.2.3.d. Lipoprotein(a): Lipoprotein(a), apolipoprotein a bağlı apolipoprotein b-100 içeren LDL benzeri bir lipoproteindir. Yüksek lipoprotein(a) seviyeleri ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski ile korelasyon gösterir.

2.3.2.4. Ateroskleroz patogenezi: Aterosklerozun patogenezi ile ilgili iki hakim teori bulunmaktadır. Birincisi, endotel hasarına yanıt olarak gelişen intimal hücre çoğalması. Diğeri ise tekrarlayan ve organize olan trombüs oluşumudur. Güncel yaklaşım ise her iki teorinin bileşenlerinin içeren bir sentez sunar. Hasara yanıt teorisi, arter duvarının endotel zedelenmesine karşı geliştirdiği kronik inflamatuvar süreci içerir. Bu teoriye göre, ateroskleroz aşağıdaki basamakların sırayla gelişiminin sonucudur (23).

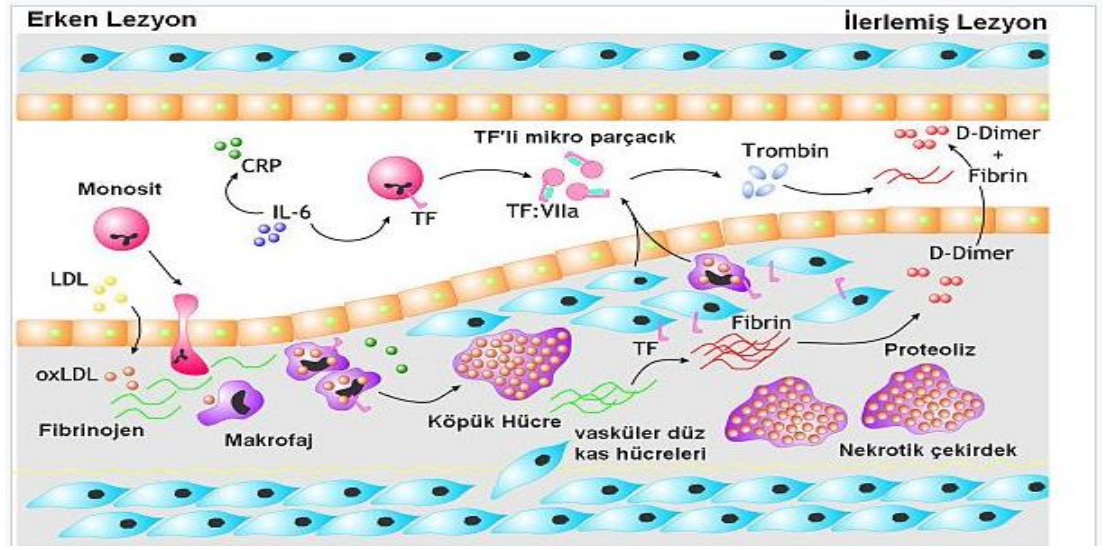
1. Endotel Hasarı: Artmış geçirgenlik, lökosit adezyonu ve trombüs formasyonu ile sonuçlanır.
2. Lipoprotein birikimi: Okside LDL ve kolesterol kristallerinin damar duvarında birikmesi.
3. Platelet adezyonu: Makrofajlar ve lenfositlerden salınan sitokinler ile trombositlerin lipit çekirdek üzerinde toplanması
4. Monosit adezyonu: Monositlerin intima tabakasına göç etmesi ve makrofajlar ile köpük hücrelerine dönüşmesi.
5. Makrofajlar, plateletler ve damar hücrelerinden salınan sitokinler sonucu

yumuşak kas hücrelerinin üretilmesi.

6. Düz kas hücre çoğalması ve ekstraselüller matrix birikimi.

HT, hiperlipidemi, DM, sigara, toksinler, proinflamatuvar sitokinler ve virüsler endotel hasarına yol açarak ateroskleroza giden süreci başlatır. Hasarlı endotelden lökosit adhezyonu ve aktivasyonuna yol açacak proinflamatuvar sitokinler salınır. Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) lökositler ve monositleri bağlayarak bu hücrelerin damar duvarına adezyonunu sağlar ve sonrasında inflamatuvar hücreler subintimal alana göç eder. Monositler, aktif hücre formu olan makrofajlara dönüşür. T lenfositlerden salınan interferon endotel hücreleri ile makrofajları indükler ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını sağlar. Aktive makrofajlar lipit çekirdeği oluşturan LDL'nin oksitlenmesini sağlayan toksik oksijen metabolitlerini salgılar. Okside LDL ve kolesterol esterleri aktive makrofajlar ile düz kas hücreleri tarafından fagositoza uğrar. Böylelikle 'köpük hücreleri' meydana gelir. Düz kas hücre çoğalması ve ekstraselüller matrix birikimi ile lipit çekirdek fibröz cap tarafından sarılır ve aterom plağı oluşumu tamamlanır. Aktive lökositlerden salınan growth faktörün düz kas hücre çoğalması ve ekstraselüller matriks (ECM) üretimini uyarması ile kronik enflamasyon süreci devam eder (23).

2.3.2.4.a. Hemodinamik bozukluklar: Damar anatomisinin ve hemodinamik faktörlerin ateroskleroz gelişiminde önemli rolü vardır. Aterom plakları, türbülant akımın görüldüğü damar ostiumlarında, bifurkasyon bölgelerinde ve abdominal aortanın posterior duvarında görülmeye meğillidir. Laminar akımın görüldüğü endotel yataklarında ise ateroskleroz önleyici genlerin ekspresyonu hakimdir ve bu bölgelerde aterom plağı gelişim riski daha düşüktür (23).



Şekil 8: Ateroskleroz patofizyolojisinin şematik gösterimi

Ateroskleroz, azalan sıklığa göre en çok şu bölgelerde gelişim gösterirler:

- Abdominal aort
- Koroner arterler
- Popliteal arter
- İnternal Karotis arter
- Willis poligonu

Tip 2 diyabeti olan hastalarda ateroskleroz gelişimi periferde, özellikle alt ekstremitte arterlerinde 2 ile 4 kat artmış oranda görülür. Bunun yanında diyabetik hastalar semptomatik periferik ateroskleroz gelişimine daha yatkındırlar (24).

2.3.2.5. Ateroskleroz morfolojisi:

Yağlı Çizgiler: Yağlı çizgiler damar duvarında uzunlamasına ilerleyen, küçük sarı renkli lezyonlardır. Lipit içeren köpüksü makrofajlardan meydana gelirler. Damar duvarında çizgilenme olarak belirirler ve lümende darlık yapmazlar. 10 yaş üzerindeki tüm bireylerin damarlarında yağlı çizgilere rastlanır. Aterom plakları ile ilişkileri belirsizdir.

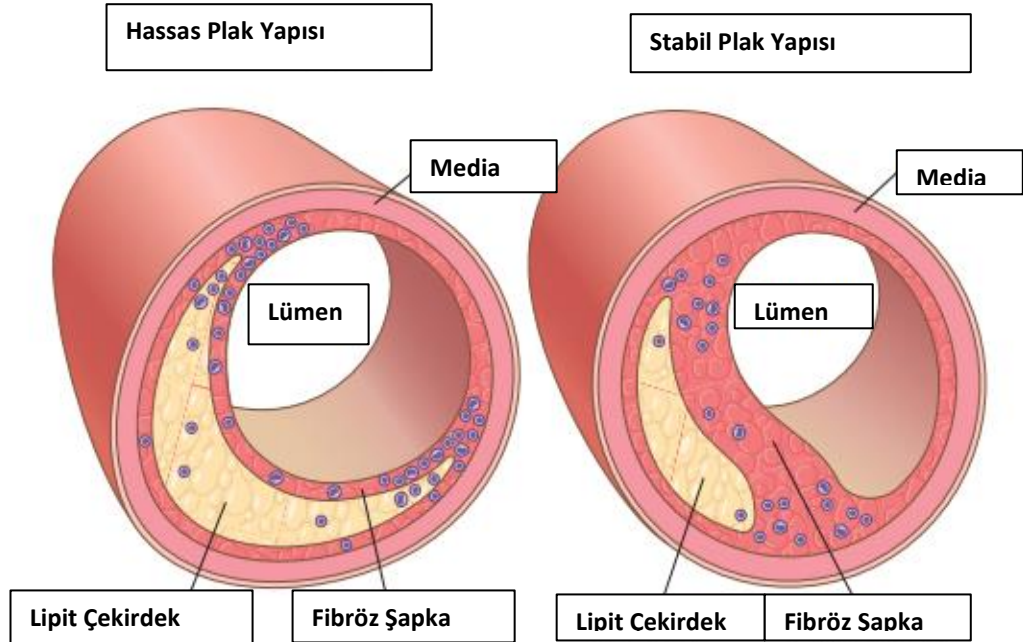
Aterosklerotik Plak: Karakteristik özellikleri intimal hasar ve kalınlaşma ile beraber subintimal alanda lipit birikimidir. Genellikle 0.3–1.5 cm arasında çapa sahip

ülser lezyonlardır. Trombüs eklenmesi ile kahverengi – kırmızı görünümüne sahip olur. Arter duvarında yama tarzında tutulum yaparlar ve kesitlerde eksantrik görünümüne sahiptirler. Damar çatallanma bölgeleri gibi türbülant akımın olduğu yerler aterom plak oluşumu için hemodinamik olarak yatkınlık yaratır (23).

Aterosklerotik plak 3 ana bileşenden oluşur:

1. Hücre içi lipit: Kolesterol, okside LDL ve kolesterol esterlerinden oluşur.
2. Hücreler: Makrofajlar, T lenfositler ve düz kas hücreleridir.
3. Fibröz şapka: ECM, kollajen ve elastik liflerden oluşur.

Ateromlar, tipik olarak görece daha fazla lipid içerir. Fibröz plaklar ise az oranda lipit içeriğine karşın çoğunlukla düz kas hücreleri ve sağlam fibröz doku ile şekillenir. Aterom plakları içerdiği fibröz doku ve kollajen oranı plağın stabilitesini ve hassaslığını belirler. Yoğun kollajen içeren ve sağlam fibröz dokuya sahip aterom plakları stabil plaklardır ve daha az oranda rüptür, ülserasyon, kanama gibi plak değişikliğine uğrar. Hassas plaklar ise büyük lipit çekirdeğe sahiptir ve fibröz şapkaları incedir. Böylelikle inflamasyon ve plak değişikliklerine daha yatkındırlar (23).



Şekil 9: Hassas plak ve stabil plak yapılarının şematik gösterimi

2.3.2.6. Aterosklerozun klinik sonuçları: Ateroskleroz genel olarak aort, karotis arter ve iliak arter gibi büyük elastik arterler ile koroner arter, popliteal ve renal arter gibi orta boy müsküler arterleri tutan bir hastalıktır. Ateroskleroz, patolojik bir tanımlamadır. Klinik sonuçlarını ise, etkilediği damar yatağının büyüklüğü, aterom plağının stabilitesi ve plağın damar duvarında oluşturduğu hasarın boyutu belirler. Aterosklerozun başlıca klinik sonuçları; M , serebral infarktüs (inme), aort anevrizması ve perifer damar hastalığıdır (23).

2.3.2.7. Aterosklerozun seyri: Aterosklerotik damarlar remodeling ile damar çevresini arttırarak lümen çapını korumaya çalışır. Buna rağmen aterom plak büyüklüğü, kan akımını ve dokulara oksijen sunumunu azaltacak kritik seviyeye ulaşabilir. Bu kritik eşik, örneğin koroner arterler için %70 olarak kabul edilir. İstirahatte yeterli olan oksijen sunumu eforla beraber talep edilen kanlanmayı ve oksijen sunumunu sağlayamaz. Kardiyak iskemiye bağlı olarak göğüs ağrısı ortaya çıkar. Bu semptom stabil angina pectoris olarak adlandırılır (25). Ateroskleroz diğer organlarda da yarattığı iskemiye göre farklı semptomlara yol açar.

Beyin damarları ve karotis arter aterosklero u: Ekstremitelerde uyuşma ve güçsüzlük, lateral görme kaybı, konuşmada güçlük ve iskemik ensefalopati.

Ekstremitte aterosklero u: Y r mekle olan bacak ağrısı (aralıklı kladikasyon)

İç organ aterosklero u: Barsak iskemisi, böbrek yetersizliği ve yüksek kan basıncı (23).

2.3.2.8. Akut plak değişikliği: Aterom plakları, klinik sonuçlara neden olacak değişiklikler gösterebilirler.

Plak rüptürü: Aterosklerotik plakların lümene bakan yüzlerinde rüptür, ülserasyon ve erozyon oluşması, plakları trombojenik forma getirir. Rüptüre plak üzerine trombüs eklenmesi ile damar lümeni kısmen ya da tamamen tıkanır. Bu patolojik hadise, akut doku iskemisine ve enfarktına yol açarak M  ve serebrovasküler hadise gibi yıkıcı klinik tablolara neden olur.

Plak içine kanama: Aterom plağını  evrelen ve plağı stabilize eden fibröz şapka içindeki ince damarların yırtılması plak içine kanamaya yol açabilir. Hematom plağın genişlemesine ve lümen kaybına neden olabilir.

Ateroembolizm: Plak rüptürü sonrası toplanan trombüsler serbest kalarak dolaşıma katılarak hayati organların distal damar yatağında tıkanmaya neden olabilir. Bu durum serebral emboli, Mİ, akut bacak iskemisi ve mezenter iskemiyi yol açabilir (23).

2.4. EKSTRAKRANİYEL KAROTİS ARTER HASTALIĞI

2.4.1. Etiyoloji ve Risk faktörleri

Karotis arter darlığı (KAD) tanımı, internal karotis arterin ekstrakraniyel bölümünün darlığının klinik pratikte kullanılan ifadesidir (26). KAD' ın en yaygın sebebi aterosklerozdur ve karotis arter aterosklerozu, sistemik aterosklerozun bir sonucudur. Koroner arter hastalığı ve ekstremiteler arter darlığı olan hastalarda, karotis arter aterosklerozu görülme olasılığı artmaktadır. Koroner arter hastalığına sahip hasta grubunda eşlik eden KAD görülme sıklığı %5 -9, KAD olan hastalarda eşlik eden koroner arter hastalığı görülme sıklığı ise %39-61 arasında bildirilmiştir. Alt ekstremiteler arter hastalığı olanların ise %14- 19 unda eşzamanlı KAD saptanmaktadır (2). Ateroskleroz için varsayılan geleneksel risk faktörleri karotis arter aterosklerozu için de geçerlidir. HT, DM, hiperlipidemi, sigara ve erkek cinsiyet ve ileri yaş karotis arteraterosklerozu gelişimi için başlıca risk faktörleridir (27). Bunun yanında karotis arter hastalığının ateroskleroz dışı nedenleri de bulunmaktadır. Fibromusküler displazi, diseksiyon trombüs varlığı, kistik medial nekroz ve arterit diğer etiyolojik faktörlerdir.

Beyaz ırkta, ateroskleroz özellikle İKA'da ve vertebral arterde yerleşmektedir. Ateroskleroz öncülü olan yağlı çizgiler ilk olarak AKA'nın posterior duvarında görülmektedir. Karotis arterde gelişen aterom plakları aort ve koroner arterlerde gelişen plaklara benzerdir. Plak büyüklüğü belli bir seviyeye ulaştığında arter lümenini oblitere eder ve türbülans akıma neden olur. Ateroskleroz sürecinde olduğu gibi aterom plağında erozyon, ülserasyon ve trombüs gelişebilir. Taze trombüs koparak serebral emboliye neden olabilir. İKA'nın servikal dalı olmadığı için embolik materyal direkt olarak kraniyuma giderek serebral dolaşımda iskemi ve infarkta neden olur (28).

2.4.1.1. Fibromusküler Displazi: Fibromusküler displazi (FMD) orta boy arterler ve karotis arterde ateroskleroz ve inflamasyon yapmadan darlık ve anevrizmaya neden

olabilen bir hastalıktır. FMD genellikle İKA distali ve renal arterleri etkiler. Genel popülasyonda görülme oranı %0.42 ile %3.4 arasındadır. Kadınlarda erkek nüfusa göre 2 kat daha sık rastlanmaktadır. Risk faktörleri arasında cinsiyet, aile öyküsü, yaş ve sigara bulunmaktadır. FMD hastalarının %31 inde eşlik eden serebral anevrizmalar bulunmaktadır (29).

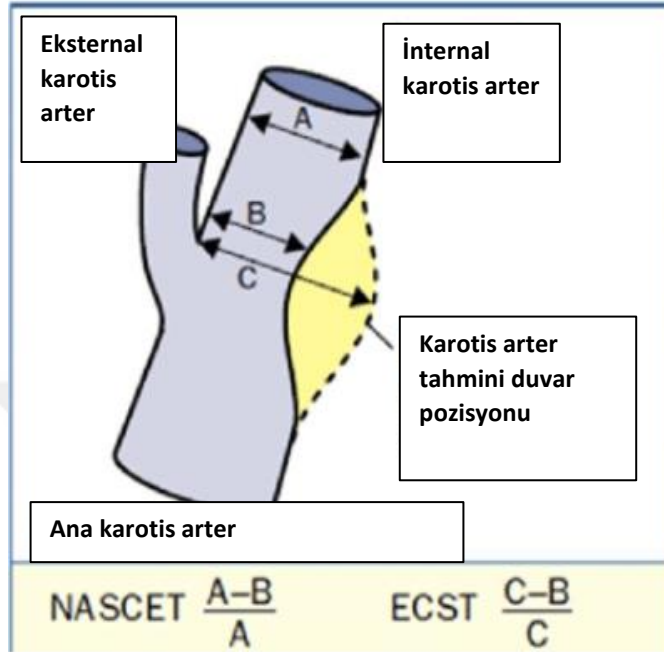
2.4.2. Karotis Arter Darlığı Prevalansı

Karotis arter hastalığı tanımı için İKA'nın servikal segmentinde %50 darlık eşik değeri olarak kabul edilmektedir (2). Asemptomatik hastalarda, %50 – 70 aralığı orta seviye, %70 üzeri ise şiddetli darlık olarak kabul edilmektedir (2). 50 yaş altı erkeklerde orta düzeyde asemptomatik KAD %0.2, 80 yaş üzeri erkeklerde ise %7.5 gibi bir oranda görülmektedir. Kadınlarda ise bu oranlar sırasıyla %0.2 ve %5 tir. Orta düzey semptomatik KAD prevalansı 50 yaş altı erkeklerde %0.1, 80 yaş üstü erkeklerde % 3.1 dir. Kadınlarda bu değerler %0 ile % 0.9 olmaktadır. Sonuç olarak, genel popülasyonda asemptomatik şiddetli KAD, % 0 dan % 3.1 e kadar değişen oranlarda bildirilmiştir (30). Bunun yanında popülasyonun %13 ünde asemptomatik karotis üfürümü bulunur. Asemptomatik karotis üfürümü olan hastalar, serebral iskemik olay gelişimi açısından artmış riske sahiptir (30).

2.4.3. Karotis Arter Darlığı Şiddetinin Ölçülmesi

KAD derecesinin hesaplanmasında The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) ve The European Carotid Surgery Trial (ECST) çalışmalarından elde edilen iki farklı yöntem kullanılmaktadır (3). NASCET yöntemine göre hesaplandığında, ekstrakraniyel İKA'da %50 ve üzeri darlık KAD lehine anlamlı olarak kabul edilmektedir (4). Her iki hesaplama metodu formülde rezidü lümen alanını pay olarak kabul eder. ECST formülünde, bulbus seviyesinden hesaplanan gerçek damar çapı payda olarak alınır. NASCET yönteminde ise stenotik segmentin üzerinde, damar duvarına paralel ve aterokleroz olmayan sağlam damar çapı payda olarak alınır (Şekil 10). Bu iki ayrı hesaplama yöntemi, aynı ateroklerotik darlık için farklı yüzdelere vermektedir. NASCET metoduyla %50 ölçülen darlık ECST yöntemi ile %75 olarak ölçülür. NASCET ile hesaplanan %70 darlığın ECST yöntemi ile karşılığı %85 tir (4). Güncel kılavuzlarda ve klinik uygulamada aksi belirtilmedikçe NASCET yöntemi referans alınmaktadır. Dilate bulbus ve geniş plak hacmine sahip

damarlarda NASCET formülü doğru sonuç vermemektedir. Semptomların da eşlik ettiği söz konusu hasta grubunda ESCT metoduyla elde edilen %70 darlık yüzdesi revaskülarizasyon kararı için referans alınabilir (4).



Şekil 10: Ekstrakraniyel karotis darlık yüzdesinin NASCET ve ESCT yöntemlerine göre hesaplanması.

Tablo 2: NASCET ve ECST yöntemlerinin birbirine eşdeğer gelen İKA darlık yüzdeleri.

NASCET	ECST
30	65
40	70
50	75
60	80
70	85
80	91
90	97

2.4.4. Karotis Arter Darlığı Semptomları ve Klinik Sonuçları

Karotis arter ateroskleroza olan hastalarda, hipoperfüzyon ve tromboemboli olmak üzere iki farklı mekanizma ile serebral iskemide oluşabilmektedir. Aterom plağı distal perfüzyonu engelleyecek kritik çapa ulaştığında hipoperfüzyon meydana gelir. Plak progresyonu ve hipoperfüzyonun yavaş ilerlediği hastalarda serebral dolaşımda gelişen kollateral damar ağı beyin dokusunu iskemiden koruyabilir. Bu hastaların çoğu asemptomatik seyretmektedir. Damar tıkanıklığının kısa süre içinde gelişmesi durumunda ise kalıcı beyin hasarı meydana gelebilir.

Karotis aterom plağı üzerinde oluşan trombüsün ‘embolize’ olarak serebral dolaşımda oklüzyona ve beyin infarktına neden olması KAD’ın daha sık görülen ve korkulan bir komplikasyonudur (26).

Hipoperfüzyon ve infarkt gelişen arterin serebral dolaşımdaki anatomik ve fizyolojik rolü gelişen semptomu belirler. Geçici baş ağrısından ciddi inme kliniğine kadar geniş skalada semptomlar görülebilmektedir. İyi gelişmiş bir kollateral ağ ve yeterli çalışan Willis poligonu vasküler oklüzyonu ve infarkt alanını sınırlayarak hastayı ağır inme tablosundan koruyabilir (27).

2.4.4.1. Amarozis fugaks: Amarozis fugaks, İKA darlığının sık görülen bir sonucudur. Aynı taraflı ani gelişen geçici görme kaybı olarak tanımlanır (31). İKA’nın dalı olan oftalmik arterin tıkanıklığı ve retinal kan akımının azalması sonucu gelişir. Etiyolojiye göre embolik, hipoperfüzyon, anjiyospazm ve idiyopatik olarak 4 alt grupta sınıflandırılır (32).

2.4.4.2. Geçici iskemik atak (GİA): GİA; beyin, spinal kord ve retina iskemisi sonucu gelişen 24 saatten kısa süren travmatik olmayan vasküler kaynaklı nörolojik disfonksiyon olarak tanımlanır (33).

Genellikle geçici konuşma bozukluğu ve focal nörolojik defisit görülür. Tanım gereği 24 saat eşik değeri olarak belirlense de semptomların çoğu 1 saatten kısa bir süre içinde geriler (4).

Kreşendo GİA ise 24 saat içinde birden fazla GİA ya da 7 gün içinde aralarda tam düzelme olmak üzere en az 3 GİA atağı görülmesini ifade eder. GİA genellikle ani başlangıçlıdır ve sonrasında gelişecek olası iskemik inme için uyarıcı

niteliğindedir. Takip eden 48 saat içinde iskemik inme riski en üst seviyededir. GİA hastalarında görüntüleme ve kapsamlı klinik inceleme ivedilikle yapılmalıdır (33).

2.4.4.3. İnme: İnme 2019 yılı itibariyle dünya çapında iskemik kalp hastalığının ardından en sık görülen ölüm sebebidir (1). Dünya çapında her yıl yaklaşık 6 milyon insan inme nedeni ile hayatını kaybetmektedir (1). 715 milyonluk Kıta Avrupasında ise her yıl 1.4 milyon inme vakası gerçekleşmektedir ve yıllık 1.1 milyon insan inme nedeni ile hayatını kaybetmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde her 40 saniyede bir hasta inme geçirmektedir. Günde 2160 yılda ise 780.000 inme vakası yaşanmaktadır (34). Artan yaş ile birlikte 2035 yılına kadar inme ve komplikasyonlarından etkilenen nüfusun 2015 yılına göre %25 artışla 3.7 milyondan 4.6 milyona yükselmesi beklenmektedir (4).

İnme, beynin belirli alanlarında kan akımının kesintiye uğraması sonucu ani gelişen bölgesel nörolojik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. GİA'dan farklı olarak semptomlar 24 saatten uzun sürer (34). Hemorajik ve iskemik olarak ikiye ayrılmaktadır. İskemik inme trombotik ve embolik alt gruplarında incelenir. Serebral hemoraji ise temel olarak subaraknoid ve intrakraniyel kanama olarak ikiye ayrılır (35). Tüm inmelerin %15-20 si hemorajik inme sınıfında iken, iskemik inmelerin %20 si vertebrobaziler (VB) sistem kaynaklıdır (4).

İskemik inme sınıflaması için Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) çalışması ile belirlenen bir sınıflama önerilmiştir. Bu sınıflamaya göre iskemik inme etiyolojik olarak 5 katagoride incelenir.

1. Geniş arterlerin ateroskleroza: Serebral dolaşımda yer alan büyük çaplı damarlarda gelişen %50 ve üzeri darlığı ifade eder.
2. Kardiyoembolik: Kardiyak bozukluklar wirchow triadı faktörlerinin birleşimi ile oluşan trombüsün beyin damarlarında oklüzyon ve inmeye yol açmasıdır. Atrial fibrilasyon (AF), ventriküler trombüs, kalp tümörleri, kapak vejetasyonları ve paradoksal emboli başlıca kardiyoemboli nedenleridir.
3. Küçük damar tıkanıklığı: Beyin dolaşımındaki daha küçük çaplı damarların oklüzyonu.
4. Diğer etiyolojiler: Arterit, diseksiyon, fibromüsküler displazi.

5. İdiyopatik nedenler: Saptanamayan ya da sınıflandırılmayan sebepler.

2204 adet iskemik inme öykülü hastanın araştırıldığı bir çalışmada geniş arter ateroskleroza, hastaların %16.6'sında saptanmıştır. %8'inde ise aynı taraflı %50-99 arası KAD bulunmaktadır. Aynı taraflı iskemik semptomları olan, 883 hastanın kaydedildiği başka bir çalışmada %50-70 arası karotis darlık insidansı %4, %70-99 arası karotis arası darlık insidansı ise %8 olarak saptanmıştır.

İskemik inme tüm etiyolojileri arasında geniş arter ateroskleroza oranı son yıllarda azalma göstermiştir. Bu netice, ateroskleroz risk faktörlerinin daha sıkı kontrol altına alınması ve lipit düşürücü, antihipertansif ve antidiyabetik tedavinin etkin olarak yapılmasına atfedilmektedir. Yine 2002 ile 2014 yılları arasında %60-%99 KAD prevalansında %30, %80-%99 KAD prevalansında %36 azalma rapor edilmiştir. Buna karşın kardiyembolik fenomenin iskemik inme etiyolojileri arasındaki oransal payı yükselmektedir (4).

2.4.4.3.a. İnme risk faktörleri: Epidemiyolojik çalışmalar ile, inme için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar ateroskleroz ile ortak risk faktörleridir. Yine aterosklerozda olduğu gibi bu faktörler modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri olarak iki grup içinde incelenebilir.

1.Modifiye Edilemeyen Risk faktörleri:

Yaş: 55 yaş sonrasında geçen her 10 yıl için inme riski ikiye katlanmaktadır. Ateroskleroz, buna bağlı olarak da iskemik inme ve Mİ insidansı yaşla beraber artış gösterir. Öyle ki 80 yaş üzeri bireyler arasında inme prevalansı %27 iken 60-80 yaş arasında %13 tür.

İrk: ARIC çalışmasında, 100.000 kişilik popülasyonda yaşa göre düzeltilmiş inme insidansı 45-84 yaş arası beyaz erkeklerde 360 beyaz kadınlarda 230 siyahi erkeklerde 660 siyahi kadınlarda 490 olarak hesaplanmıştır. Siyah ırkta hispanik ırka göre, hispanik ırkta da beyaz ırka göre inme insidansı daha yüksektir.

Cinsiyet: Genel olarak inme erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha sık görülür. 35-44 yaş grubu kadınlarda ise gebelik ve postpartum inmeye bağlı olarak kadınlarda insidans daha yüksektir. İnmeyle ilgili ölümlerin %61'ini kadınlar oluşturmaktadır. Bu oran muhtemelen kadın cinsiyette yaşam süresinin daha uzun olması ile ilgilidir.

Aile öyküsü: Ailede inme, GİA ve Mİ öyküsü olan bireyler inme için 1.4 ile 3.3 kat artmış riske sahiptir. Monozigot ve dizigot ikizlerde inme prevalansı 5 kat daha yüksektir. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), 30-50 yaş aralığında tekrarlayan inme gelişimine yol açan nadir görülen bir genetik bozukluktur.

2.Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri:

Hipertansiyon: HT, hem iskemik hem hemorajik inme riskini arttıran bir etkidir. Bunun yanında en önlenabilir ve en modifiye edilebilir risk faktörüdür (36). Yüksek tansiyon ile ateroskleroz ve aterotrombotik olay gelişimi hızlanmaktadır. Hipertansiyon ve inme arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır ve bu bağıntı sürekli ve diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (34). Uzun süredir diyastolik tansiyonun inme için önemli bir prediktör olduğu düşünülse de sistolik tansiyon yüksekliği inme gelişimi ile daha güçlü bir ilişkiye sahiptir (36). Gözlemsel çalışmaların işaret ettiği üzere; iskemik kalp hastalığı ve inme den ölüm riski, 115 mmHg eşik sistolik kan basıncından itibaren artış göstermektedir. Her 20 mmHg sistolik kan basıncı artışında inme nedenli ölüm riski iki katına çıkmaktadır (34).

Diyabetes mellitus: Diyabeti ve yükselmiş glukoz seviyesi olan bireyler, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak tromboembolik inme gelişimi açısından artmış riske sahiptir. Yakın zamanda yapılan klinik çalışmalarda GİA ve minör iskemik inme geçiren hastalarda bozulmuş glukoz toleransının tekrarlayan inme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Yakın zamanlı epidemiyolojik çalışmalara ithafen, diyabet iskemik inme riskini 2 ile 6 kat arasında arttırmaktadır. Tüm iskemik inmelerin %40 ı tek başına diyabet ya da diyabet ile hipertansiyonun kombine etkisine atfedilmektedir (34).

Sigara: Sigara, iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Sigarada yer alan toksinler endotel hasarını indükleyerek serebrovasküler dolaşımda ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. İskemik inme için sigaraya atfedilen rölatif risk 1.9 dur. 55 yaş altında rölatif risk 2.9 olup, 55 yaş üzeri gruba göre anlamlı olarak yüksektir. 55 – 74 yaş arasında bu oran 1.8 ve 70 yaş üzerinde ise 1.1 olarak hesaplanmıştır (34).

Atrial Fibrilasyon: Atrial fibrilasyon (AF) inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve

AF hastaları inme için 3 ile 5 kat artmış riske sahiptir. AF atrial apendikte kan akımının yavaşlamasına ve trombüs formasyonu yolu ile tromboemboliye neden olur (34). AF tüm iskemik inme olgularının %20-30'unda ve tüm kriptojenik inme olgularının %10'unda altta yatan sebeptir (37). AF olan hastalarda inme riskini sınıflandırmak için CHA2DS2-VASc skorlama sistemi önerilmiştir. Bu isimlendirme 7 farklı kriterin İngilizce isimlerinin baş harflerinden oluşmuştur. Bu kriterler, konjesif kalp yetersizliği (KKY), HT, yaş, DM, inme veya GİA öyküsü, vasküler hastalık ve cinsiyettir. Bu kriterler arasından inme öyküsü ve 75 yaş üzerinde olmak 2 puan diğer kriterler ise 1 puan alır. Kadın cinsiyet de risk faktörü olarak kabul edilir. Toplamda erkek cinsiyette 2 puan kadın cinsiyette ise 3 puana ulaşılması, artmış tromboembolik inme riskini gösterir ve antikoagülan tedavi başlamak için eşik değeri oluşturur (37).

2.4.5. Karotis Arter Darlığı Görüntüleme Yöntemleri

NASCET VE ECST çalışmalarında, tüm hastaların karotis darlık ciddiyeti intraarteriyel anjiyografi ile incelenmiştir. Ancak peri-prosedürel inme oranı yüksekliği nedeni ile bu uygulama terk edilmiştir. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) çalışmasında KEA sonrası bir aylık dönemde ölüm/inme oranı %2.3 olarak bulunmuştur ve peri-operatif inmelerin yarısı karotis anjiyografi ile ilişkilidir (38). Renkli doppler ultrason (DUS), KAD tanısında, düşük maliyeti ve kolay ulaşılabilirliği nedeni ile ilk uygulanacak görüntüleme modalitesidir. KAD ciddiyetinin ölçülmesinde doppler USG tanı kriterleri konsensüs ile belirlenmiştir. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ve manyetik rezonans anjiyografi görüntüleme (MRA) KAD tanısı ve ciddiyetinin belirlenmesinde alternatif görüntüleme yöntemleridir. BTA ve MRA ile eş zamanlı olarak aortik ark ve supraaortik trunkusun, İKA distalinin, karotik bulbusun ve intrakraniyel dolaşımın görüntülenmesi sağlanır. 41 randomize çalışmanın incelendiği bir meta-analizde; DUS, BTA ve MRA yöntemleri anlamlı KAD tanısı koymakta eşit değerde bulunmuştur. Ancak tanı ve tedavi için tek başın DUS verilerinin referans alındığı merkezlerde ikinci bir operatör tarafından DUS ile görüntüleme alınması önerilmektedir. DUS, BTA ve MRA'nın kombine kullanımı tanısallı doğruluğu arttırmakta ve klinik pratikte birçok merkez tarafından uygulanmaktadır. Avrupa Damar Cerrahisi Derneği 2023 Aterosklerotik Karotis ve Vertebral Arter Hastalıkları Kılavuzunda, ekstrakraniyel karotis darlığı tanısı için DUS, BTA ve MRA sınıf 1

düzeyi ile önerilmektedir (4).

Recommendation 1			Changed
Ekstrakraniyel karotis darlığının yaygınlığının ve ciddiyetinin değerlendirilmesi için doppler USG, BT Anjiyografi ve/veya MR Anjiyografi önerilmektedir.			
Class	Level	References	ToE
I	B	Wardlaw <i>et al.</i> (2006) ¹⁹⁹ , Patel <i>et al.</i> (2002) ²⁰⁰	

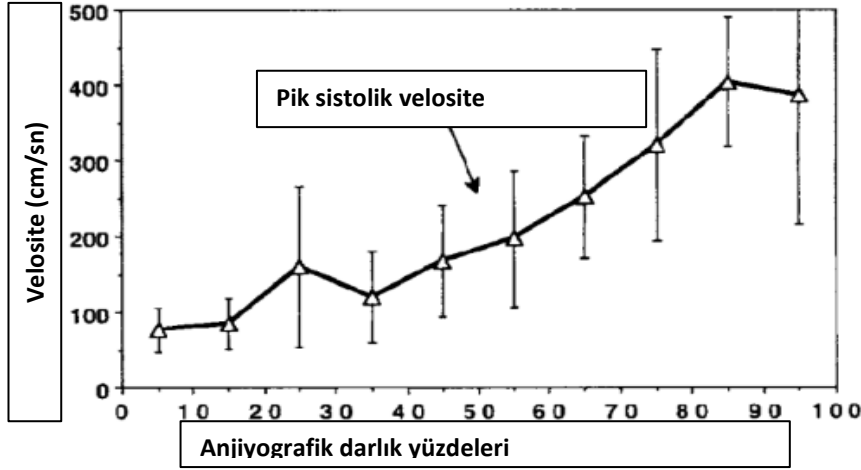
ESVS 2023 kılavuzu: KAD tanısında USG, BTA ve MRA öneri düzeyi.

2.4.5.1. Renkli doppler ultrason (DUS): DUS, kolay erişilebilirlik, düşük maliyeti ve invazif olmaması nedenleri ile KAD tanısı ve ciddiyeti belirlenmesinde ilk başvurulmuş güvenli görüntüleme yöntemidir. Karotis arterin ultrasonografik görüntülenmesinde iki temel yaklaşım vardır. Karotis intima-media kalınlığının (KİMK) ölçülmesi ve karotis arter plaklarının direkt incelenmesi (39). KİMK, bireysel kardiyovasküler riskin tahmin edilmesinde kullanılan bir parametredir. Artmış KİMK kalınlığı diğer risk faktörlerine sahip olmayan bireylerde, artmış koroner arter hastalığı riski ile ilişkilidir (40). KİMK artışı, HT gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin varlığına işaret ederken, karotis arter plakların saptanması, direkt olarak aterosklerotik prosesin varlığının göstergesidir (39). KİMK, media tabakasının kalınlığının ölçüsü iken, karotis ateroskleroz ise subintimal tabakanın hastalığıdır. Bununla beraber, KİMK artışı karotis aterom plağı gelişiminin öncüsü olarak kabul edilmektedir (39).

2.4.5.1.a. Plak ve KİMK tanımı: Yüksek çözünürlüklü USG problemleri ile yapılan görüntülemede, en iç tabakada lümen-intima arayüzünün oluşturduğu hiperekoik alan, ortada media tabakasının oluşturduğu hipoekoik alan ve en dışta media-adventisiya tabakasının oluşturduğu hiperekoik alan izlenir. İntima-media kalınlık artışı ile erken aterom plak gelişimi arasındaki sınırı belirlemek için farklı eşik değerler belirlenmiştir. Avrupa Mannheim Konsensu'na göre arteriyel lümene en az 0.5 mm sarkan veya etrafındaki intima-media kalınlığının %50 sine ulaşan yapılar aterom plağı olarak kabul edilir. Media-adventisiya sınırı ile media intima sınırı arasındaki mesafenin 1.5

cm üzerinde olması ise KİMK artışı için eşik değer olarak belirlenmiştir (40,41). Ayrıca intima tabakasının diffüz kalınlaşması, fokal olmayan eksentrik ya da konsantrik tipte aterom plağını taklit edebilir. 1.5 cm üzeri ölçülen intima kalınlaşması da aterom plağı eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (39).

2.4.5.1.b. Darlık derecesinin belirlenmesi: İKA darlık yüzdesinin belirlenmesi için takip edilen prosedürler, laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Bazı merkezlerde yüzde olarak tek bir sayı raporlanırken, bazı laboratuvarlarda darlık yüzdeleri için kesin bir sayı yerine ölçüm aralıkları belirlenmiştir. Radyologlar Cemiyeti Ultrason Konsensüs Konferansı, bütün İKA incelemelerinin gri skalada, renkli doppler ve spektral doppler ile yapılmasını önermektedir. Buna göre, gri skala ve renkli doppler ile yapılan görüntülemelerde, İKA darlıkları; Normal (Darlık yok) <%50 darlık, %50-%69 arası darlık, >%70 ve subtotal arası darlık, subtotal darlık ve total tıkanıklık olmak üzere 6 kategoride sınıflandırılmalıdır. İKA pik sistolik velositesi (PSV), darlık oranının tahmininde kullanılan kolay ölçülebilen ve tekrarlanabilen bir doppler parametresidir. PSV değeri <125 cm/sn ve görülebilir plak ve intimal kalınlaşma olmadığında, İKA normal kabul edilir. Plak ve intimal kalınlaşma varlığında PSV <125 cm/sn. olması <%50 darlık olarak hesaplanır. PSV 125-230 cm/sn arasında ve intimal plak varlığı %50-69 darlığa tekabül eder. PSV 230 cm/sn den büyük ve lümeni daraltan plak görülmesi %70-subtotal darlık arasında kabul edilir. Renkli dopplerde lümeni önemli derecede daraltan plak subtotal darlık ve nihayet; gri skala görüntülemelerde patent lümen yokluğu ve spektral renkli doppler de akım saptanmaması total darlık eşdeğeri olarak kabul edilir (42). %50 altı darlıklar DUS ile alt kategoriye ayırlanamamaktadır. PSV değeri, darlık yüzdesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (42).



Grafik 1: DUS ile ölçülen pik sistolik velosite (PSV) değerleri ve karşılık gelen darlık yüzdeleri.

PSV değeri, plak yaygınlığı ve darlık ciddiyetini ölçmekte tek başına yetersiz kaldığında, İKA pik diyastol sonu velositesi (EDV) ve İKA/AKA PSV oranı iki ek parametre olarak kullanılabilir. Ardışık lezyon varlığı, düşük ve yüksek kalp debili durumlar, karşı taraf karotis arter hastalığı PSV'nin yanlış hesaplanmasına neden olabilir. Örneğin sistolik kalp yetersizliği gibi düşük debi varlığında İKA PSV, İKA/AKA PSV oranına göre orantısız olarak düşük hesaplanabilir. Bu durumlarda, PSV ya da EDV yerine İKA/AKA PSV oranı referans parametre olarak kullanılmalıdır. Normal İKA ve %50 altı darlık varlığında İKA/AKA PSV oranı <2 ve İKA EDV <40 cm/sn dir. %50-70 arası darlıklarda İKA/AKA PSV oranı $2 - 4$ İKA EDV $40-100$ cm/sn aralığındadır. %70 – subtotal arası darlıklarda İKA /AKA oranı >4 ve İKA EDV >100 cm/sn'dir. Subtotal darlıklarda İKA/AKA PSV ve İKA EDV ölçümleri değişkenlik gösterir. Total darlıklarda akım alınamadığı için bu parametreler hesaplanamaz (43).

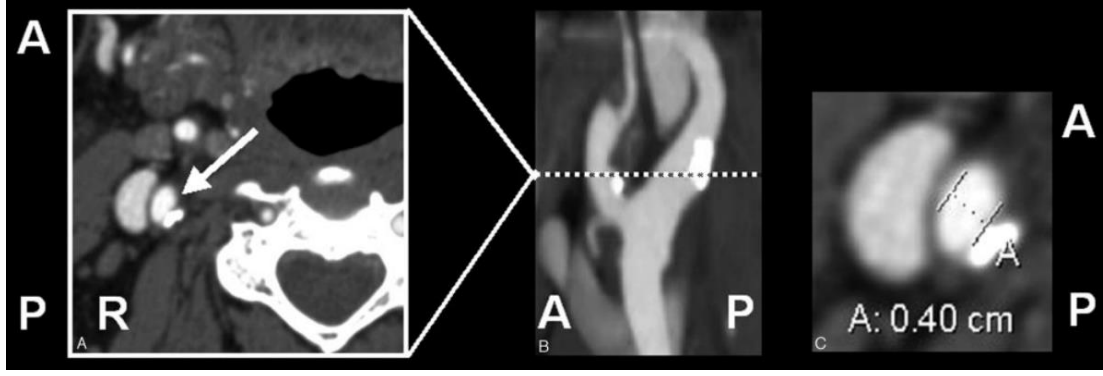
2.4.5.1.c. Plak sınıflaması: DUS aynı zamanda plak yapısını, plak yüzeyini, karotis bifurkasyon düzeyini karotis arter tortuyozitesini tanımlamak için de kullanılmaktadır. Karotis aterom plakları; ekojenik, hipoekojenik, mikst, kalsifik ve belirsiz olarak sınıflanmaktadır. Plak yüzeyi; yumuşak, düzensiz ve belirsiz olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Bifurkasyon seviyesi; yüksek, normal ve düşük olarak belirlenir. Tortuyozite ise minimum, orta ve maximum olarak incelenmektedir (44).

2.4.5.2. BT anjiografi (BTA): Son yıllarda geliştirilen yüksek hızlı multidedektör BTA teknikleri karotis lümeni ve perivasküler yumuşak dokunun direkt incelenmesine olanak vermektedir. BTA donanım ve yazılım teknolojisi ile görüntülerin 3D rekonstrüksiyonu elde edilerek karotis lezyonları neredeyse kusursuz olarak tanımlanır. Akım hızından bağımsız olması, kalsifiye damar duvarının incelenebilmesi ve objektif veri sağlaması, DUS'a göre BTA'nın avantajlarıdır. Aynı zamanda arkus aorta, distal İKA ve willis poligonu detaylı olarak görüntülenebilir.

Görüntüleme için kullanılan kontrast maddelerin nefrotoksik özellikte olması, sabit duramayan hastalarda görüntü kalitesinin düşmesi, protez dişlerin görüntülerde artefakta neden olması BTA'nın en önemli dezavantajlarıdır.

BTA ile alınan aksiyel kesitler, karotis arter darlıklarının ölçümü için en güvenilir görüntülemeyi sağlar. Aksiyel görüntülerden multiplanar reformasyon (MPR) yöntemi ile koronal ve sagittal kesit görüntüler de elde edilebilir. İKA'nın aksiyel plana göre oblik seyrettiği bölümünden alınan dikey ölçümlerle, doğru aksiyel kesit görüntüler elde edilmiş olur. Aksiyel kesitlerden karotis darlık yüzdesinin hesaplanması, NASCET formülü prensibine dayandırılır. Aksiyel kesitlerde karotis bulbusun en dar yerinden milimetrik ölçüm alınarak, intakt ve konileşme göstermeyen distal İKA lümenine oranlanır. İKA distali hasta ya da kollabe olduğu durumlarda kontralateral İKA veya EKA lümeni referans olarak alınır. Yoğun kalsifikasyon, BTA da gerçek lümenin belirlenmesini zorlaştırabilir.

Yapılan direkt milimetrik ölçümler NASCET darlık yüzdesi ile lineer ilişki göstermektedir ve karotid bulbus darlığının BTA ile ölçümü NASCET darlık oranının tahmin edilmesini sağlar. BTA aksiyel kesitte ölçülen 1.4-2.2 mm arası lümen çapı eşik değer olarak belirlendiğinde, NASCET ile hesaplanan orta düzey (%50-69) darlık %75 duyarlılık ve %93.8 özgüllük ile tahmin edilmiş olur. 1.3 mm eşik değer ise %88.2 duyarlılık ve %92.4 özgüllük ile > %70 karotis darlığına denk gelir. Böylece, 1.3 mm, şiddetli (>%70) karotis darlığını belirlemek için eşik değer olarak kabul edilebilir (45).



Şekil 11: BTA ile elde edilen farklı kesitlerde karotis arter darlık derecesinin belirlenmesi

2.4.5.3. MR anjiografi (MRA): MRA görüntüleme yöntemi, yüksek doku çözünürlüğü sayesinde, damar lümeninde yer alan aterom plağını tespit eder. Plak boyutu, kompozisyonu ve inflamasyon şiddeti hakkında detaylı bilgi verir (45). MRA görüntüleri, kontrastsız ya da kontrastlı olarak elde edilebilir. Arkus aorta, vertebral, baziler arter ve intrakraniyel damar anatomisinin görüntülenmesini sağlar. Radyasyon içermemesi ve gadolinyum bazlı kontrast maddenin daha az nefrotoksik olması BTA'ya göre avantajlarıdır. Harekete duyarlı olması, uzun çekim süresi ve entübe hastalarda kullanılamaması ise dezavantajlarıdır. MRA ayrıca inme sonrası dönemde karotis lezyonlarıyla beraber sessiz serebral infarktların tanınmasına yardımcı olur (2). MRA'da akan kanın çevre dokulara göre hiperintens olarak görüntülediği gradient-eko sekansları kullanılmaktadır. Bu amaçla, temelde iki temel çekim tekniği bulunmaktadır (46).

1. Time of Flight (TOF) metodu

TOF MRA karotis arter görüntülemesinde sık kullanılan bir sekanstır. Bunun yanında, akıma bağlı artefaktlar görülebilmektedir. Gradyent eko tekniği, taze ve satüre olmamış kandaki protonların satüre olmuş çevre dokuya doğru akması prensibinden yararlanarak kontrast materyal elde edilir. Bu teknik arter lümeninin sabit dokudan ayırt edilerek görüntülenmesini sağlar (47). 2 boyutlu (2D) ve 3 boyutlu (3D) teknikler uygulanabilmektedir. 2D TOF MRA ile görüntüler ince kesitli olarak elde edilmektedir. Kan sinyal yoğunluğunun yüksek olması tekniğin duyarlılığını artırır ve yavaş akım ile oklüzyon ayrımının yapılmasını sağlar. 3D TOF MRA ile alınan

görüntü hacimleri daha genişir ve 2D TOF MRA'a oranla daha yüksek uzaysal çözünürlüğe ve daha büyük sinyal gürültü oranına sahiptir. Ayrıca 3D TOF MRA imajları NASCET kriterlerine dayalı karotis darlık yüzdesinin hesaplanmasına izin verir. Bunun yanında, bu yöntemin dezavantajları da bulunmaktadır. TOF MRA metodu, artefaktlara duyarlı olduğu için darlık derecelerinin gerçekte olduğundan fazla ölçülmesine neden olabilir. Ayrıca TOF MRA metodunda karşılaşılan temel problemlerden biri, darlığa yakın kısımlarda sinyal kaybının olabilmesidir. Bu fenomene yol açan mekanizma, daralan arter lümeninde türbülant akım gelişmesidir (47).

2. Faz kontrast medotu

Faz kontrast görüntüleme MR sinyalinin hızı kuantifiye etmek ve görüntülemek için kullanıldığı bir yöntemdir. Akan kanın hızının kodlandığı faz bilgisi sayesinde damarlarda aktif akan kan görüntülenir. Venc (velocity encoding) değeri değiştirilerek arteriyel ve venöz damarlar görüntülenebilir. Baş ve boyun damarlarının görüntülenmesinde sıklıkla kullanılır.

2.4.5.4. Dijital subtraksiyon arteriografi (DSA): İnvazif olmayan görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerin yanında DSA, KAD tanısında hala altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. DSA katater temelli invazif bir görüntüleme yöntemidir. Arteriyel erişim ile kontrast madde enjeksiyonu sonrası, vasküler yapılar çevre dokulardan ayrılarak yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilir. DSA, KAD tanısında %89 duyarlılık ve %84 özgüllüğe sahiptir (4).

2.5. ASEPTOMATİK KAROTİS DARLIĞI

AKD terimi, son 6 ay içinde aynı taraflı iskemik inme, GİA, retinal infarkt ve amarozis fugaks öyküsü olmayan hastalarda %50 ve üzerinde KAD'ın bulunması olarak tanımlanır (4). AKD'nin genel popülasyondaki prevalansı düşüktür ancak yaşla beraber artış gösterir (48). KAD genellikle insidental olarak ya da asemptomatik boyun üfürümü olan hastalarda tespit edilir ancak asemptomatik boyun üfürümünün klinik olarak anlamlı karotis darlığı için duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür (49). Koroner arter hastalığı (KAH) ve perifer arter hastalığı (PAH) olan hastaların karotis arter görüntülenmesi sonucu da AKD tanısı konulabilmektedir (50).

23.076 kişinin kaydedildiği ve DUS ile ölçüm yapılan bir prevalans çalışmasında %50 ve %70 üzeri karotis darlık oranları sırası ile %2 ve %0.5 olarak bulunmuştur (4). Tablo 3'te belirli yaş ve cinsiyet gruplarında AKD prevalansı görülmektedir.

Tablo 3: Erkek ve kadın cinsiyette, DUS ile saptanan AKD prevalansları.

Genel popülasyonda DUS ile belirlenmiş > %50 ve %70 asemptomatik karotis darlığı prevalansları			
Yaş	Darlık %	Prevalans %	
		Erkek	Kadın
<50	>50	0.2	0.0
	>70	0.1	0.0
50–59	>50	0.7	0.5
	>70	0.2	0.1
60–69	>50	2.3	2.0
	>70	0.8	0.2
70–79	>50	6.0	3.6
	>70	2.1	1.0
≥80	>50	7.5	5.0
	>70	3.1	0.9

2.5.1. Asemptomatik Hastalarda Risk Yönetimi

AKD olan hastalar, artmış kardiyovasküler olay ve mortalite riskine sahiptir. Bu hastaların Mİ geçirme riski iskemik inme riskine göre çok daha yüksektir. 2021 ESC kardiyovasküler hastalıklar önleme kılavuzunda DUS ile gösterilmiş karotis arter plak varlığı, 10 yıllık kardiyovasküler ölüm için çok yüksek risk olarak tanımlanmıştır. (51). Bu yüzden AKD olan hastaların, kardiyovasküler ölüm riskinin azaltılması hedeflenmeli yoğun medikal tedavi ve yaşam tarzı değişikliği önerileri ile yakından takip edilmelidir. Optimal medikal tedavi ile AKD hastalarının yıllık iskemik inme riski %0.5'e gerilemiştir ve bu hastaların büyük çoğunluğunun invazif tedavi yöntemlerine başvurulmadan takibi sağlanabilmektedir (52).

2.5.1.1. Diyabetes mellitus yönetimi: Diyabetes mellitus, yüksek AKD prevalansı ile birliktedir ve diyabetik hastalar, eşzamanlı hipertansiyon ve yüksek lipit profiline sahiptir. Diyabetik hastalar diyabetik olmayan popülasyona göre iskemik inme gelişimine çok daha yüksek oranda maruz kalır ve diyabetik hastalarının %20 si inme ve komplikasyonlarına bağlı olarak hayatını kaybetmektedir. Diyabetik AKD

hastalarında, yoğun medikal tedavi ve yaşam tarzı değişikliği, konvensiyonel tedaviye oranla kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler ölümlerde %60 rölatif risk düşüşü ile ilişkilidir. (KVO için GA: 0.25 KVÖ için 0.19). Diyabeti olan AKD hastalarında optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır (4).

Recommendation 16			Unchanged
Asemptomatik karotis darlığı olan diyabetik hastalarda, optimal glisemik kontrol önerilmektedir.			
Class	Level	References	ToE
I	B	NICE ²⁴³ , NICE ²⁴⁴ , ABCD ²⁴⁵ , American Diabetes Association ²⁴⁶	

ESVS 2023 Kılavuzu: diyabetik AKD hastalarında glisemik kontrol önerisi

2.5.1.2. Hipertansiyon yönetimi: HT, AKD gelişim olasılığını arttırmaktadır ve hipertansif hastalarda tedavi, plaseboya göre plak gelişimi yavaşlatmaktadır (%14 vs. %31). AKD hastalarında, inme önlenmesinde antihipertansif tedavinin etkinliğini inceleyen randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. 61 gözlemsel çalışmanın alındığı 1 milyon yetişkini kapsayan bir meta-analizde, yüksek kan basıncı, inme ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur. 40 ile 70 yaş grubunda sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg ve diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg yükselme inme-ölüm riskini iki kat arttırmaktadır. 25 randomize kontrollü çalışmanın alındığı başka bir meta-analizde vasküler hastalık öyküsü olmayan hastalarda sağlanan 10 mmHg sistolik, 5 mmHg diyastolik düşüş geç inme riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (4). ESC kılavuzu diyabetik hastalarda <65 yaş grubunda 120-130 sistolik, 70-79 diyastolik> 65 yaş grubunda 130-140 sistolik 70-79 diyastolik kan basıncının hedeflenmesini önermektedir (49).

Recommendation 15			Unchanged
Asemtomatik veya semptomatik karotis darlığı olan hipertansif hastalarda, antihipertansif tedavi önerilmektedir.			
Class	Level	References	ToE
I	A	Williams <i>et al.</i> (2018) ²³⁶	

ESVS 2023 Kılavuzu: SKD ve AKD hastalarında hipertansiyon yönetim önerisi.

2.5.1.3. Lipit Düşürücü Tedavi: AKD hastalarında lipit düşürücü tedavinin etkisini araştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Asymptomatic Carotid Surgery Trial-1 (ACST-1) çalışmasında statin alan hastalarda, almayan gruba göre 10 yıllık geç inme oranı daha düşük bulunmuştur. Yüksek kardiyovasküler ölüm riski ve düşük yan etki profili göz önüne alındığında, statin tedavisi, yaş ve lipit düzeyinden bağımsız olarak AKD hastalarında önerilmektedir. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitörleri karotis arter plağı stabilize edebilir ancak bu tedavi ile ilgili AKD hastalarında yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Statin ve ezetimib tedavisini tolere edemeyen hastalarda (PCSK9) inhibitörleri önerilmektedir (4).

Recommendation 13			Changed
Asemtomatik karotis hastalarında, uzun dönem inme, MI ve diğer kardiyovasküler olayları önlemek için, lipit düşürücü tedavi olarak statin veya statin-ezetimib kombinasyonu önerilmektedir.			
Class	Level	References	ToE
I	B	Zhan <i>et al.</i> (2018) ¹¹¹ , Halliday <i>et al.</i> (2010) ²²⁸ , Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (2012) ²²⁹	

ESVS 2023 Kılavuzu: AKD hastalarında lipit düşürücü tedavi önerisi.

2.5.1.4. Yüksek inme riski olan hastalar: KAD, tüm iskemik inmelerin %10 ile %20 sinde altta yatan nedendir (2). Bunun yanında anlamlı KAD olan hastaların az bir kısmı iskemik inme geçirmektedir (51). KAD hastaların semptom durumunu belirlemek ve

asemptomatik hastalar arasından yüksek inme riski olanları saptamak tedavi stratejisinin temelini oluşturmaktadır.

Semptomatik ve asemptomatik hastalar arasındaki ayrım dikkatlice yapılmalıdır çünkü bu iki klinik tablo farklı tedavi ve yaklaşım gerektirir (53). AKD, SKD'ye göre daha benign seyretmektedir ve ipsilateral inme riski yıllık yüzde 2'nin altındadır (54). AKD'nin derecesi ile ipsilateral inme riski arasında bağlantı bulunmaktadır (53). Karotis darlık yüzdesindeki hızlı ilerleme de inme riski ile ilişkili bulunmuştur. 1004 hastanın alındığı bir çalışmada ortalama 2.7 yıllık takip süresinde hastaların %23'ünde darlık yüzdesinde ilerleme görülmüştür ve karotis darlık yüzdesindeki artış tekrarlayan ipsilateral inme riski ile ilişkili bulunmuştur (50).

2017 ESC Perifer Arter Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda AKD olan hastalarda yüksek inme riskini öngörmekte kullanılan özellikler belirlenmiştir (Tablo 4). Klinik olarak karşı taraf GİA ve inme öyküsü, kraniyel görüntülemelerde aynı taraflı sessiz infarkt varlığı DUS görüntülemelerde geniş ve ekolüsen plaklar ve MRA görüntülemelerde plak içi kanama saptanması bu özelliklerden bazılarıdır (2).

Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES) çalışması, AKD hastaları arasında yüksek inme riskini tahmin etmek üzere tasarlanmış prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Transkraniyel doppler (TKD) aracılığı AKD hastalarında embolik sinyaller araştırılmıştır. TKD ile serebral dolaşımdaki sessiz emboliler görüntülenebilmektedir. Çalışmaya alınan 467 hastanın 77 sinde embolik sinyaller alınmıştır. Embolik sinyal alınan hasta grubunda 2 yıllık takip süresince yıllık iskemik inme ve GİA riski %7.13, embolik sinyal alınmayan grupta ise %3.04 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, AKD hastalarında TKD kullanımı ile iskemik inme açısından yüksek ve düşük riskli hastaları belirlenebileceği önerilmiştir (54).

Tablo 4: AKD hastalarında yüksek inme riskini predikte eden klinik ve görüntüleme bulguları

Klinik	Kontralateral GİA/İnme
Serebral görüntüleme	İpsilateral sessiz infarkt
USG bulguları	Darlık progresyonu Transkraniyel dopplerde spontan embolizasyon Azalmış serebral vasküler rezerv Geniş plak yapısı Ekolüsent plak Hipoekojenik plak yapısı
MRA	Plak içi kanama Lipitten zengin nekrotik çekirdek

AKD hastalarında medikal tedavi, karotis arter endarterektomi (KEA) ve karotis arter stentleme (KAS) olmak üzere 3 farklı tedavi seçeneği bulunmaktadır.

2.5.2. Medikal Tedavi

2.5.2.1. Antiplatelet Tedavi

2.5.2.1.a. Monoterapi: KAD, sistemik aterosklerozun işareti olarak kabul edildiğinde, risk faktörü yönetiminin yanında antiplatelet tedavi uygulamak rasyonel bir yaklaşım olarak görülmektedir. AKD olan 11.391 hastanın alındığı 17 gözlemsel çalışmayı içeren bir sistemik derlemeye göre, kardiyak ölümler tüm ölümlerin %63 ünü oluşturmaktadır. (4). Bu bakış açısıyla; antiplatelet tedavi AKD hastalarında iskemik inme ve inme nedeni ölümlerin yanında, kardiyovasküler olay gelişim insidansını da azaltabilmektedir. Primer koruma çalışmalarını inceleyen bir meta-analizde asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi ciddi vasküler olaylar ve ölümcül olmayan Mİ insidansında %12 oranında düşüş sağlamıştır (4). Başka bir meta-analizde ASA veya başka bir antiplatelet tedavinin artmış oklüzif vasküler hastalık riskine sahip tüm hasta tiplerinde koruyucu olduğu gösterilmiştir (55). İskemik inme hastaları verilerine dayanan çıkarımlara göre, ASA intoleransı olan hasta grubunda, klopidoğrel tedavisi mantıklı bir alternatiftir (4). ASA ve/veya klopidoğrel tedavisine intolerans ya da alerji durumunda 200 mg. dipiridamole günde iki doz şeklinde önerilmektedir. ESC 2017

Perifer Arter Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda ASA veya klopidoğreliden oluşan tekli antitrombositler tedaviyi sınıf 2a endikasyon ile önermektedir (Kanıt düzeyi: C) (2). ESVS kılavuzu ise, %50 ve üzeri darlığı olan AKD hastalarında geç Mİ ve kardiyovasküler olayların önlenmesi için 75-325 mg/gün ASA tedavisini sınıf 2a ile önermektedir (Kanıt düzeyi: C) (4).

2.5.2.1.b. Kombinasyon tedavisi: Başka bir klinik endikasyon olmadığı sürece, AKD hastalarında uzun dönem ASA-klopidoğrel ya da ASA-dipiridamol kombinasyon tedavisini öneren kontrollü randomize çalışma bulunmamaktadır (4). Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack (MATCH) ve CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) çalışmalarında da ASA ve klopidoğrel kombinasyon tedavisinin, tek başına ASA veya klopidoğrel tedavisine göre iskemik inme riskini azaltmadığı gösterilmiştir (56,57).

2.5.2.2. Antikoagülan tedavi: The Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) çalışmasında; KAH, PAH ve %50 üzeri KAD olan hastalarda rivoraksaban ile ASA tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. 27.395 hasta, tek başına ASA (100 mg enterik doz), düşük doz rivoraksaban (2.5 mg. günde iki doz) artı ASA ve 5 mg günde iki doz rivoraksaban gruplarına randomize edilmiştir. Ortalama 23 aylık takip süresi sonrasında Mİ, inme ve kardiyovasküler ölümden oluşan birincil sonlanım noktası, düşük doz rivoraksaban-ASA grubunda (%4.1) tek başına ASA grubuna (%5.4) göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir. Bunun yanında, majör kanama komplikasyonu oranı rivoraksaban-ASA grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur (4). COMPASS çalışmasına alınan hastalar arasında 1919 KAD hastası bulunmaktadır. Son 1 ay içinde laküner olmayan iskemik infarkt, herhangi bir zamanda laküner infarkt ve hemorajik inme yaşayan KAD hastaları çalışmadan dışlanmıştır. 21 aylık takip süresinin ardından birincil sonlanım noktası rivoraksaban-ASA grubunda %3.9, ASA grubunda %6.1 olarak gerçekleşmiş ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (4).

2.5.3. Karotis Endarterektomi (KEA)

Karotis endarterektomi (KEA) KAD olan hastaların tedavisinde uygulanan cerrahi tedavi yöntemidir. Kılavuzlar; ciddi AKD olan hastalarda serebrovasküler olay

gelişim riskini azaltmak için, beklenen yaşam süresinin 5 yıldan uzun ve peri-operatif inme/ölüm riskinin %3 ün altında olması koşulu ile KEA tedavisini önermektedir (2,4). ESC 2017 Periferik Arter Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, %60-99 oranda karotis darlığı olan asemptomatik hastalarda optimal medikal tedavinin yanında KEA işlemini önermektedir (Sınıf 2a, kanıt düzeyi:B). Beklenen yaşam süresinin 5 yıldan uzun olması, KEA için olumlu anatominin varlığı ve optimal medikal tedaviye rağmen yüksek inme riskini düşündüren birden fazla özellik olması bu önerinin ön koşullarını oluşturur (2,4).

Artmış inme riskini düşündüren faktörler şunlardır:

- >80 yaş
- Klinik olarak önemli kalp hastalığı
- Şiddetli pulmoner hastalık
- Kontralateral İKA darlığı
- Kontralateral rekküren larengeal sinir paralizisi
- Radikal boyun cerrahisi ve radyoterapi öyküsü
- KEA sonrası tekrarlayan darlık

2.5.3.1. KEA için hasta seçimi: AKD, SKD'ye göre daha benign bir seyre sahiptir ve bu hastalarda yıllık inme riski %2'nin altındadır (54). Yapılan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen verilere göre 5 yıllık periyotta bir AKD hastasını iskemik inmeden korumak için 32 hastaya KEA işlemi uygulamak gerekmektedir. Bu oran KEA'nın maliyet etkinliğinin sorgulanmasına neden olmaktadır (54). Üstelik medikal tedavideki gelişmeler göz önüne alındığında, AKD hastalarının yönetiminde girişimsel tedavi yöntemlerine gerek kalmadan tek başına optimal medikal tedavinin yeterli olabileceği tartışma konusu olmuştur. Ancak, en iyi medikal tedavinin tüm AKD hastalarında düşünülmesi gerekliliğinin yanında, güncel kanıtlar bazı AKD alt grup hastalarında tek başına optimal medikal tedavi seçiminin hastalığın ilerlemesi ve semptomların gelişimini önlemekte yetersiz kaldığını göstermektedir (58). Bütün inme vakalarının sadece %15'i öncesinde GİA kliniği ile bulgu verir. Bu yüzden, AKD hastalarında KEA kararının verilmesi için GİA ya da semptom gelişimi ve darlık

yüzdesinin ilerlemesini beklemek GİA dışı iskemik inmelerin engellenmesinde başarısızlığa neden olur. Bu bilgiler ışığında optimal medikal tedavinin yanında KEA'nın yüksek inme riski olan AKD hastalarında uygulanması işlemin risk-yarar oranını ve maliyet etkinliğini arttırmaktadır. Anamnez, klinik özellikler ve görüntüleme bulguları ile inme açısından yüksek risk profiline sahip hastaların KEA için seçilmesi işlemin faydasını ve maliyet etkinliğini arttırabilmektedir (58).

AKD hastalarında KEA tedavisini araştıran iki geniş çaplı çalışma bulunmaktadır: The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Stenosis (ACAS) çalışması ve Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group (VACS) çalışması.

ACAS Çalışması

ACAS çalışması, 1987-1993 yılları arasında AKD hastalarında medikal tedaviye ek olarak KEA uygulanmasının serebral infarkt insidansını azaltmadaki rolünü araştıran çok merkezli prospektif randomize bir çalışmadır. 40-79 yaş arasındaki toplamda 1662 hastanın kaydedildiği çalışmada hastalar sadece ASA tedavisi ile ASA ve KEA kollarına randomize edilmiştir. KAD için eşik değer %60 olarak belirlenmiş ve KAD yüzdesine arteriyografi ile karar verilmiştir. Her iki gruptaki hastalar iskemik inme için benzer risk profiline sahiptir. Çalışma arteri sahasında geçirilmiş serebral infarkt öyküsü olan hastalar, karşı taraf arterle ilgili son 45 günde serebral infarkt geçiren hastalar, ASA intoleransı olan hastalar ve cerrahi komplikasyon riskini arttıracak özelliklere sahip olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Ortalama takip süresi 2.7 yıl olmuştur. Primer sonlanım noktası, çalışmanın başlangıcında darlık olan karotis arter dağılımındaki infarkt, GİA ve peri-operatif dönemdeki inme-ölüm olarak belirlenmiştir. 1993 mart ayında primer sonlanım noktası karotis arter dağılımındaki infarkt ve peri-operatif inme-ölüm olarak güncellenmiştir. Ortalama 2.7 yıllık takip ve 4657 hasta-yıl gözlemi sonucunda ipsilateral iskemik inme ile peri-operatif inme veya ölüm için 5 yıllık toplam risk KEA grubunda %5.1, medikal tedavi grubunda ise %11.0 olarak bulunmuştur. Toplam risk azalması %53 olarak hesaplanmıştır (Güven aralığı %95).

ACAS çalışması ile %60 ve üzeri ciddi karotis darlığı olan hastalarda, cerrahi risk düşük olarak öngörüldüğünde KEA cerrahisinin 5 yıllık aynı taraflı inme riskini

önemli oranda azalttığı görülmüştür. Bu çalışma sonrasında düşük cerrahi riske ve yüksek serebral inme risk profiline sahip AKD hasta grubunda medikal tedaviye alternatif olarak KEA'nın faydalı ve uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğu görülmüş ve KEA güncel tedavi kılavuzlarında yerini almıştır (38).

VACS ÇALIŞMASI

VACS çalışması AKD olan hastalarda KEA'nın ipsilateral inme, GİA ve monooküler körlük insidansını azaltmadaki rolünü araştıran çok merkezli prospektif randomize bir çalışmadır. Çalışmaya, arteriyografi ile karotis arterinde yüzde 50 ve üzeri darlık olduğu gösterilmiş 444 adet asemptomatik erkek hasta alınmıştır. Hastalar en iyi medikal tedavinin yanında KEA cerrahisi koluna ve tek başına en iyi medikal tedavi gruplarına randomize edilmiştir. KEA kolunda 211 hasta KEA ve en iyi medikal tedavi kolunda 233 hasta yer almıştır. Ortalama takip süresi 47.9 ay olmuştur. Çalışma neticesinde, ipsilateral kombine nörolojik hadiselerin oranı KEA grubunda %8.0 en iyi medikal tedavi grubunda %20.6 olarak bulunmuştur. Tek başına ipsilateral inme oranı ise KEA kolunda %4.7 en iyi medikal tedavi kolunda % 9.4 oranında gerçekleşmiştir. İnme ve tüm nedenli ölümden oluşan birleşik sonlanım noktasında ise gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (KEA kolunda %41.2 ve medikal tedavi kolunda yüzde 44.2)

Elde edilen veriler yorumlandığında, KEA tedavisinin AKD olan seçili erkek hasta grubunda inme GİA ve monooküler körlüğü içeren kombine ipsilateral nörolojik olay insidansını azaltmakta medikal tedaviye göre anlamlı oranda daha etkili olduğu görülmüştür. KEA ölüm ve inme birleşik sonlanımında anlamlı fark yaratmamıştır ancak örneklem küçüklüğünün KEA'nın olası ılımlı pozitif etkisini ölçmekte yetersiz olabileceği yönünde yorumlanmıştır (59).

Bu araştırmada da ACAS çalışmasına paralel olarak AKD olan hasta grubunda KEA tedavisinin ipsilateral inme ve GİA insidansını azaltmakta etkili ve güvenli bir yöntem olabileceği sonucuna ulaşılmış ve yüksek inme risk profiline sahip seçili hasta grubunda medikal tedaviye üstün olduğu görülmüştür.

2.5.4. Karotis Arter Stentleme

KAS, %60-99 oranında KAD olan ve yüksek cerrahi riske sahip hasta grubunda KEA'ya alternatif olarak uygulanan bir tedavidir. Endovasküler tedavi

yöntemlerinin özellikle koroner arter hastalığının tedavisinde cerrahiye alternatif olarak geliştirilmesi ve etkinliğinin gösterilmesiyle beraber, ekstremité arter ateroskleroza, renal arter darlığı gibi diğér vasküler yatakların yanında karotis arterler için de stentleme stratejisi rutin klinik uygulamalardaki yerini almıştır (60).

KAD'ın perkütan girişimle revaskülarizasyonu ile ilgili öncü girişimler, balon anjiyoplasti yönteminin kullanıldığı 1980'li yıllara dayanmaktadır. Stentleme tekniğindeki ilerlemeler ve emboli koruyucu cihazların (EKC) rutin kullanıma girmesi ile beraber KAS komplikasyon oranları tek hanelere inmiş ve KAS güvenli bir prosedür olarak klinik pratikte benimsenmiştir.

Stentleme tekniğindeki gelişmeler, teknolojik ilerlemeler ve karotis arter girişiminin etkinliği ve güvenliğinin standardize edilmesinin ardından KAS ile KEA'nın karşılaştırıldığı klinik çalışmaların da literatüre girmesiyle KAS yöntemi güvenli ve etkili bir alternatif tedavi yöntemi olarak kılavuzlardaki yerini almıştır (60). ESC 2017 Periferik Arter Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, %60-99 arası KAD olan ve cerrahi için yüksek risk öngörülen asemptomatik hasta grubunda KAS tedavisi sınıf 2a ile önerilmektedir (Kanıt düzeyi: B). Bu öneri ipsilateral inme riski yüksek, peri-operatif inme/ölüm riski %3 ün altında ve beklenen yaşam süresi 1 yıldan fazla olan hasta grubunu içermektedir (2). 2023 ESVS kılavuzunda ise %60-99 arası KAD olan asemptomatik hasta grubunda; cerrahi için ortalama risk ve/veya geç dönem inme riski ile ilişkilendirilebilecek klinik ve görüntüleme özellikleri varlığında 30 günlük inme/ölüm riski %3 ün altında ve 5 yıllık yaşam beklentisi koşulu ile KAS işlemi cerrahiye alternatif olarak önerilmektedir. (Öneri düzeyi:2b kanıt düzeyi: B). (4) KAS yönteminin özellikle karotis cerrahisi için yüksek riskli sahip hasta grubunda KEA'ya önemli bir alternatif olarak ortaya çıkması ile iki tedavi modalitesinin etkinliği ve güvenliğini araştırıldığı randomize çalışmalar dizayn edilmiştir. Asymptomatic Carotid Trial I-(ACT I) çalışması, asemptomatik hasta grubunda KEA ve KAS tedavilerini karşılaştıran en geniş çaplı randomize klinik çalışmadır.

ACT-I ÇALIŞMASI

Çalışmaya ciddi karotis darlığı olan 79 yaş altında asemptomatik hastalar alınmıştır. Semptom durumuna karar verilirken kayıt öncesi 180 günlük periyottaki inme, GİA ve amarozis fugaks öyküsünün olmaması kriter olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya 1658 hasta alınması planlanmış ancak çalışma, hasta alımının yavaş olması nedeni ile erken sonlandırılmış ve 1453 hasta randomize edilebilmiştir. Ortalama takip süresi 5 yıl olan çalışmada, primer sonlanım noktası 30 günlük ölüm inme ve Mİ ile 31 – 365 günler arası ipsilateral inme olarak belirlenmiştir.

Hastalar KAS ve KEA'ya sırasıyla 3:1 oranında randomize edilmiştir. KAS işlemlerinin tamamı EKC altında gerçekleştirilmiştir. Hastaların tamamı ASA tedavisi ve KAS prosedürü uygulanan hastalar ASA'ya ek olarak işleminden 3 gün önce ve işlem sonrası 30 güne kadar klopidoğrel tedavisi almıştır.

Çalışmanın neticesinde, KAS işlemi; 30 günlük ölüm, inme ve Mİ ile 1 yıllık ipsilateral inme birleşik sonlanım noktası açısından KEA'ya noninferior bulunmuştur (noninferiorite için p değeri:0.01). Majör olaylar KAS kolunda %3.8, KEA kolunda %3.4 olarak gerçekleşmiştir. 30 günlük inme ve ölüm oranı ise stent grubunda %2.9, cerrahi grupta %1.7 dir (p:0.44). 30 – 365 günlük inmeden bağımsız sağkalım ise KAS ve KEA için sırasıyla %97.8 ve %97.3 olarak gerçekleşmiştir (61).

Sonuçlar yorumlandığında, KAS prosedürü asemptomatik ve cerrahi için yüksek riski olmayan ciddi KAD hastalarında KEA' ya noninferior bulunmuştur. 30 günlük majör nörolojik olaylar ve Mİ ile 1 yıllık ipsilateral inme oranlarının stent ve cerrahi hastalarında benzer olduğu görülmüştür. ACT-1 çalışması özellikle asemptomatik hastaların kaydedildiği geniş çaplı bir araştırmadır. Öyle ki KAS işleminin KEA'ya alternatif olarak cerrahi ve ESC kılavuzlarında yerini almasında referans çalışma olmuştur.

2.6. SEMPTOMATİK KAROTİS DARLIĞI

KAD; geçici ya da kalıcı olabilmek üzere retinal ve hemisferik iskemiye neden olarak amarozis fugaks, uyuşma, güçsüzlük, parestezi ve konuşma bozukluğu gibi nörolojik bulgu ve semptomlara yol açabilir. Nörolojik semptomların; KAD'a atfedilebilmesi ve diplopi, senkop, vertigo, baş dönmesi, fokal güçsüzlük, demans, kortikal körlük ve oküler sebepli görme kaybı gibi diğer klinik durumların dışlanması için titiz bir çalışma yapılmalıdır (62). Bu semptomlar için aynı zamanda non-hemisferik semptomlar terimi kullanılmaktadır. Tablo 5'te karotis ve vertebrobaziler arterle ilgili olabilecek semptomlar listelenmiştir (4).

Karotis arter sahasını ilgilendiren lokalize nörolojik semptomlar ile başvuran hastalarda ilk inceleme, karotis arterlerin ve beynin görüntülenmesi ve özellikle hemorajik inme gibi önemli alternatif tanıların dışlanması kapsamalıdır (63).

KAD'a atfedilen klinik bulgu ve semptomları olan hastalar, semptom başlangıcından sonraki 6 aylık zaman diliminde semptomatik kabul edilirler. Bu süre, yapılan klinik çalışmalara ve 6 ay sonrasında rekürren inme riskinin asemptomatik hasta grubuyla aynı düzeye indiği fikrine dayanmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, bu sürenin 3 ay olarak belirlenmesi de önerilmektedir. Karotis arter lümen kaybının %50 üzerinde olması, ülseratif, nekrotik lipit çekirdek içeren ve trombotik komponenti yüksek embolizasyona yatkın plak varlığı, revaskülarizasyon işleminin verimliliğini ve kalitesini arttıran faktörlerdir (62).

Tablo 5: Karotis arter ve vertebral arter sahasını ilgilendiren nörolojik semptomlar

Karotis sahası semptomları	Vertebrobasiller saha semptomları
Yüksek kortikal disfonksiyon (afazi, disgrafi, apraksi, görme alanı defisitleri)	Tam görme kaybı, bulanık görme, hemianopi
Amarozis fugaks	Diplopi, pitozis
Kronik oküler iskemi sendromu	Vertigo; genellikle eşlik eden beyin sapı semptomları
Yüz bacak ve kollarda zayıflık ve sensoriyonöral bozukluk	Akut sensoriyonöral işitme kaybı
Üst/alt ekstremit motor zafiyeti	Dizartri
İstemsiz ekstremit hareketleriyle seyreden GİA (<i>limb-shaking TIA</i>)	Disfaji
	Disfoni
	Bilateral ekstremit ve yüzde güçsüzlük/uyuşukluk
	Ataksi

2.6.1. Revaskülarizasyon Zamanlaması

Herhangi bir etiyolojiye dayalı GİA sonrası tekrarlayan inme riskini araştıran 18 kohort çalışmasını derlendiği 10.126 hastayı içeren bir meta-analizde, takip eden 5 günlük inme riski %5.2 olarak bulunmuştur. Rekürrens oranları, minör inmeler sonrası da benzer bulunmuştur. European Carotid Surgery Trial (ECST) ve American Carotid

Surgery Trial (NASCET) çalışmalarının veri havuzu referans alındığında, %70 ve üzeri KAD olan semptomatik hastaların cerrahi girişimden en yüksek faydayı randomizasyon sonrası ilk 2 hafta içinde gördüğü sonucuna ulaşılmıştır. Buna göre, bir inme vakasının engellenmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı ilk 2 hafta için 5 iken 4 haftadan sonra bu rakam 125 hasta olarak hesaplanmıştır. İnme özelinde yapılan çalışmalar ve uzman değerlendirmelerine göre, erken dönemde yapılan inme önleyici çalışma ve tedaviler rekürrens riskini önemli oranda azaltmaktadır. Sonuç olarak erken ve ertelenmiş cerrahi girişimin faydalarını karşılaştıran randomize çalışmaların eksikliğine rağmen güncel kılavuzlar KAD orijinli GİA ve inme yaşayan hastalarda ilk 2 hafta içinde cerrahi girişim uygulanmasını önermektedir (62).

2.6.2. Semptomatik Karotis Darlığında Medikal Tedavi

KAD tanısının ve semptom/bulgularının tanımlanmasına müteakip, medikal tedavinin yanında ateroskleroz risk faktörleri modifikasyonu ele alınmalı ve tüm hastalarda takip ve tedavinin değişmez parçası olmalıdır. Risk faktörü modifikasyonu; asemptomatik hastalarda olduğu gibi sigara bırakılması, kilo kaybı, hipertansiyon ve hiperglisemi kontrolünü içermektedir (63).

İnme önleyici medikal tedaviyi araştıran sekonder koruma çalışmalarının çoğu KAD olan hastalar özelinde değil fakat genel inme hastaları üzerinde yapılmıştır. Bunun yanında, karotis arter hastaları alt grubunda yayınlanan çalışmalar mevcuttur (4).

2.6.2.1. Antiplatelet tedavi: İnmenin sekonder korunmasında uygulanan medikal tedaviler arasında antiplatelet etkili ilaçlar ve statinler yüksek etkinliği ve faydası ile ön plana çıkmaktadır. Antiplatelet tedavi ile inme riskinde %25 oranına ulaşan risk azalması sağlanmaktadır (63). American Heart Association/American Stroke Association güncel inme kılavuzları, sekonder inme profilaksisinde monoterapi ya da kombine olarak ASA ve klopidoğrel tedavisini önermektedir.

2.6.2.1.a. Monoterapi: SKD hastalarında tekli antiplatelet tedavi ile kombine antiplatelet tedaviyi karşılaştıran yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamakla beraber eski çalışmalar GİA/inme sonrası antiplatelet tedavinin, tekrarlayan inmeleri engellemek için olabildiğince erken başlanmasını önermektedir. İnme profilaksisinde FDA tarafından onay almış ilaçlar ASA, klopidoğrel tiklopidin ve ASA/dipiridamol

kombinasyonudur (64).

Aspirin

ASA tedavisi, GİA/inme öyküsü olan hastalarda tekrarlayan inme insidansını azaltmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmaların meta-analizinde, iskemik ve hemorajik inme için ASA tedavisine atfedilen rölatif risk azalması %15 olarak hesaplanmıştır (64). Monoterapi olarak ASA tedavisi planlandığında, tedaviye 1-14 günler arasında 300 mg/gün yükleme dozu ile başlanarak 75-325 mg/gün dozunda tedavinin idamesi önerilmektedir (4). 75 mg. altında dozla ilgili veriler ise yetersizdir.

ASA tedavisinin uzun dönem kullanımında ortaya çıkan en belirgin komplikasyon gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarıdır. Ciddi GİS kanama insidansı yıllık %0.4 olup, bu insidans ASA tedavisi almayanlara 2.5 kat daha fazladır. İskemik inme riskini azaltmasının yanında, hemorajik inme insidansını arttırmaktadır. Ancak toplam etki tüm nedenli inme insidansındaki azalma ve net fayda yönündedir (64).

Klopidogrel

Klopidogrel'in, sekonder inme korumasında etkinliğinin araştırıldığı iki ayrı çalışma bulunmaktadır. Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events(CAPRIE) çalışmasında inme, Mİ ve PAH öyküsü olan 19.000 hasta, 325 mg/gün ASA ve 75 mg./gün klopidogrel tedavisine randomize edilmiştir. Yıllık inme, Mİ ve vasküler ölüm oranı klopidogrel kolunda %5.32, ASA kolunda %5.38 olarak gerçekleşmiştir. Bunun yanında inme öyküsü olan hastaların alt grup analizine bakıldığında yıllık Mİ, inme ve vasküler kaynaklı ölüm oranı klopidogrel kolunda % 7.15 ASA kolunda % 7.71 oranında gerçekleşmiştir. Fakat bu alt grupta bulgular istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ve vurgulamak gerekir ki CAPRIE çalışması klopidogrel ve ASA tedavisinin etkinliğini inme geçiren hastaların sekonder koruması özelinde karşılaştırmak üzere dizayn edilmiş bir çalışma değildir (65).

PROFESS klopidogrel tedavisini ASA ve uzun salınlı dipiridamol kombinasyon tedavisi ile karşılaştıran noninferiorite kapsamında dizayn edilmiş bir çalışmadır. İnme öyküsü olan 20.332 hasta 2.5 yıl boyunca takip edilmiştir. Tekrarlayan inme insidansı, ASA/dipiridamol tedavisine alınan hastalar arasında %9.0, klopidogrel tedavisindeki hastalar arasında %8.8 olmuştur. (Güven aralığı noninferiorite sınırının üzerinde bulunmuştur). Çalışma yorumlandığında,

ASA/dipiridamol kombinasyonu tek başına klopidoğrel tedavisine üstün bulunmamıştır (66).

2.6.2.1.b. Kombinasyon tedavisi: SKD olanlar dahil olmak üzere; GİA ve iskemik inme geçirmiş hastalarda kombine antiplatelet tedavinin monoterapiye göre tekrarlayan inmeleri önlemekteki olası üstünlüğünü ortaya çıkarmaya yönelik araştırmalar dizayn edilmiştir (4). Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke (MATCH) çalışması, yakın zamanlı inme ve/veya GİA öyküsü olan toplam 7599 hastada, tek başına 75 mg klopidoğrel tedavisi ile 75 mg klopidoğrel / 75 mg ASA kombine tedavisinin etkinliğini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, birincil sonlanım noktası; tekrarlayan inme, Mİ ve herhangi bir periferik vasküler olay nedenli hospitalizasyon olarak belirlenmiştir. Ortalama 3.5 yıllık takip sonucunda birincil ya da ikincil sonlanım noktaları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun yanında majör kanama riski kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve kombinasyon tedavisi alan hastalarda ölümcül kanama oranı 1.3 kat daha yüksek saptanmıştır. MATCH çalışmasında, KAD alt grubuna özel bir veri olmamakla beraber TOAST sınıflamasına göre hastalar arasında toplamda sadece 137(tüm hastaların %5'i) hasta kardiyoembolik inme etiyojisine sahiptir (56).

Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) çalışması ASA/klopidoğrel kombinasyonun asemptomatik mikroembolik sinyalleri (MES) azaltmadaki rolü araştırılmıştır. SKD hastalarında ASA/klopidoğrel kombinasyonu, tek başına ASA tedavisine göre asemptomatik emboli sıklığını azaltmada üstün bulunmuştur. Ancak çalışmanın gücü, olumlu klinik sonuçları göstermek açısından yetersizdir (4,67). Aynı şekilde AMBDAP çalışması %50 üzeri darlığı olan semptomatik hastalarda hem ASA/dipiridamol kombinasyonu hem ASA/klopidoğrel kombinasyonu mikroemboli sıklığında benzer oranda azalma sağlamıştır. Çalışmada, ASA ve klopidoğrel 300 mg yükleme dozu ardından 75 mg/gün idame dozlarında ve dipiridamol 200 mg. b.i.d. dozlarında kullanılmıştır (68).

FASTER, CHANCE, POINT ve THALES çalışmaları minör iskemik inme ve GİA sonrası kombine antiplatelet tedavinin hemen başlanması majör inmeleri

önlemedeki etkinliği araştırılmıştır. THALES çalışmasında ASA tikagrelor ile, diğer çalışmalarda klopidoğrel ile kombine edilmiştir. Sonlanım noktası takip eden 90 günlük inme insidansıdır. FASTER çalışmasında kombine antiplatelet tedavinin inme rekürrensini azaltmakta monoterapiye üstün bulunmamış ancak diğer 3 çalışmada ikili antiplatelet tedavi tekrarlayan inme riskini tek başına ASA tedavisine göre anlamlı oranda azaltmıştır (4). İlk 3 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde ASA/klopidoğrel kombine tedavisi, minör inme sonrası ilk 24 saatte başladığında, 90 günlük ölümcül olmayan; yineleyen iskemik/hemorajik inme, fatal olmayan iskemik inme ve fonksiyon kaybı oranlarında anlamlı düzeyde azalma sağlamıştır. Bunun yanında ikili antiplatelet tedavi orta ve majör ekstrakraniyel kanama oranlarında küçük ama anlamlı düzeyde bir artışa neden olmuştur.

Çalışmalarda, ikili antiplatelet tedavinin inisiyal inme sonrası tekrarlayan inmeleri önlemekte monoterapiye üstünlüğüne yönelik farklı sonuçlara ulaşılsa da tüm çalışmalarda kombinasyon tedavisinin kanama komplikasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. Rekürren inme insidansının 10 ile 21 günler arasında zirve yaptığı düşünüldüğünde, inisiyal inme sonrası ilk 21 günlük periyot için ikili antiplatelet tedavi başlanması ve 21. gün sonrasında monoterapiye geçilmesi yineleyen inmeleri ve kanama komplikasyonlarını azaltmak açısından mantıklı bir yöntem olarak görülmektedir. AHA/ASA inme ve GİA önleme kılavuzunda, ASA (50-325 mg/gün) ASA/dipiridamol(200 mg b.i.d.) kombinasyonu ve klopidoğrel (75 mg/gün) monoterapisi seçenekleri, kardiyembolik olmayan inme GİA profilaksisinde önerilen başlangıç tedavileridir. ASA/klopidoğrel kombinasyonu kanama olaylarını arttırmakta ve rutin kullanımı önerilmemektedir (64).

Tedavi altındaki hastalar

İlk defa ya da tekrarlayan inme ile başvuran ve halihazırda antiplatelet tedavi almakta olan hasta grubunda antiplatelet ajan değişiminin nörolojik olayları azaltmaktaki etkisini araştırarak randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (64).

2.6.2.2. Oral Antikoagülanlar: SKD hastalarında oral antikoagülanların rekürren inmeleri önlemedeki etkinliğini araştırarak çalışma bulunmamaktadır. ESPIRIT çalışması, 2.0-3.0 İNR aralığını hedefleyen warfarin dozları ile ASA ve ASA/dipiridamol etkinliğini karşılaştırmıştır. Ortalama inr değeri 2.57 olmuştur.

Warfarin tedavisi alan hastalarda majör kanama oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İskemik olaylarda ise istatistiki olarak anlamlı olmayan oranda azalma görülmüştür. Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) çalışmasında kardiyembolik olmayan inme geçiren 2206 hastada warfarin ile (İNR değeri: 1.4-2.8) ile 325 mg. ASA tedavisi karşılaştırılmıştır. Tedavi grupları arasında tekrarlayan inme ve ölüm oranlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. (warfarin:%17.8, ASA %16.0) (69). ESPIRIT çalışmasından farklı olarak majör kanama oranlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Oral antikoagülan ilaçların inme önleyici tedavide antiplatelet ilaçlara tercih edilmesini destekleyen kanıt bulunmamakla beraber antikoagülan tedavi muhtemelen daha yüksek kanama oranları ile ilgili bulunmuştur (70). AHA/ACC inme kılavuzlarında, kardiyembolik olmayan inme ve GİA hastalarında yineleyen inme ve kardiyovasküler olayları engellemek antiplatelet tedavinin antikoagülan tedaviye öncelenmesini önermektedir (sınıf:1 kanıt düzeyi:A).

2.6.3. Karotis Endarterektomi (KEA)

SKD olan hastalarda; optimal medikal tedavi ve medikal tedavinin yanında KEA uygulanmasının inme, Mİ ve ölüm oranlarını azaltmaktaki etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) ve the European Carotid Surgery Trial (ECST) çalışmaları bu konu çerçevesinde dizayn edilmiş iki referans çalışmadır. Her iki çalışmada da; anjiyografik olarak belirlenmiş orta (%50-69), ciddi (%70-99) KAD olan ve son 6 ay içinde GİA ve/veya inme öyküsü olan SKD hastaları medikal tedavi ile medikal tedavi ve KEA kollarına randomize edilmiştir (63). ECST çalışmasında, ciddi karotis darlığı için eşik değer %80 olarak belirlenmiştir (71). Her iki çalışma da özellikle ciddi KAD olan hasta grubunda olmak üzere KEA'nın net klinik faydasını ortaya koymuştur. KEA ile ölüm/inme riskinde NASCET ve ECST çalışmalarında sırası ile %16.5 ve %11.6 oranında azalma olmuştur. Orta düzeyde (%50-79) KAD olan grupta ise KEA'dan sağlanan fayda azalmaktadır. NASCET çalışmasında risk azalması %6.5 olmuştur ve orta düzey darlığı olan kadın hastalarda KEA'nın inme riskini azalttığı gösterilememiştir (72).

Yakın zamanlı kardiyovasküler hastalık ve kontrolsüz hipertansiyon gibi yüksek riske sahip hastaların çalışmalardan dışlanmış olması ve medikal tedavi grubunun güncel optimal medikasyonu içermemesi gibi nedenler yüzünden sonuçların KEA lehine olumlu yönde ağırlık kazanmış olabileceği klinisyenler tarafından çalışmalara getirilen önemli eleştirilerdir. Sonuçlar yorumlandığında; KEA'nın ciddi KAD (%70-99) olan ve yüksek cerrahi risk taşımayan erkek hastalarda maksimum faydayı sağlayabileceği görülmüştür (63).

Symptomatic Veterans Affairs Co-operative Study [SVACS]) çalışması da %50 ve üzeri SKD olan erkek hastalarda KEA'nın tekrarlayan inmeleri önlemekteki etkinliği araştırılmıştır. Toplamda 189 hasta, 91 hasta KEA/medikal tedavi ve 98 hasta tek başına medikal tedavi koluna randomize edilmiştir. Ortalama 11.9 aylık takip sonunda inme ve tekrarlayan GİA olayları KEA uygulanan hastalarda medikal tedavi grubuna göre daha az oranda görülmüştür (%7.7 vs. %19.4). KEA'nın faydası karotis darlık derecesi %70'in üzerinde olan hastalarda ve randomizasyon sonrası 2. aydan itibaren daha belirgin hale gelmektedir (73).

KEA ve optimal medikal tedavinin karşılaştırıldığı çalışmalarda elde edilen bulgular tutarlı ve benzerdir. %70 üzerinde daha anlamlı olmak üzere, %50 den fazla KAD olan ve düşük cerrahi riske sahip hastalarda cerrahi girişim tekrarlayan inme ve ölüm oranlarını azaltmaktadır. Erkek cinsiyette klinik fayda daha belirgindir.

European Society for Vascular Surgery (ESVS) Karotis ve Vertebral Arter Hastalıkları 2023 ve ESC Perifer Arter Hastalıkları Tanı ve Tedavi 2017 kılavuzları; 30 günlük ölüm/inme riskinin %6'ın altında olması koşulu ile, %70 – 99 arası karotis darlığı olan semptomatik hastalarda sınıf 1 ile, %50-69 arası darlığı olan semptomatik hastalarda ise sınıf 2a ile KEA tedavisini önermektedir (2, 4).

Recommendation 40			Unchanged
Son 6 ay içinde karotis arter darlığı ile ilgili semptom gösteren ve %70-99 karotis darlığı olan hastalarda, 30 günlük inme/ölüm riski <% 6 olması koşulu ile, karotis endarterektomi önerilmektedir.			
Class	Level	References	ToE
I	A	Rothwell <i>et al.</i> (2003) ³⁵⁷ , Rothwell <i>et al.</i> (2004) ³⁵⁸ , Rothwell <i>et al.</i> (2004) ³⁵⁹	

ESVS 2023 Kılavuzu: SKD hastalarında %70-99 oranı darlık varlığında KEA tedavi önerisi

Recommendation 41			Unchanged
Son 6 ay içinde karotis arter darlığı ile ilgili semptom gösteren ve %50-69 karotis darlığı olan hastalarda, 30 günlük inme/ölüm riski <% 6 olması koşulu ile, karotis endarterektomi önerilmektedir.			
Class	Level	References	ToE
IIa	A	Rothwell <i>et al.</i> (2003) ³⁵⁷ , Rothwell <i>et al.</i> (2004) ³⁵⁸ , Rothwell <i>et al.</i> (2004) ³⁵⁹	

ESVS 2023 Kılavuzu: SKD hastalarında %50-69 oranı darlık varlığında KEA tedavi önerisi

2.6.3.1. Karotis endarterektomi (KEA) ve adjuvan medikal tedavi: KEA planlanan hastalarda kombine antiplatelet tedavi ile monoterapinin etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ne var ki uluslararası kılavuzlar; minör GİA geçiren ve tekrarlayan inme açısından yüksek risk taşıyan hastalarda semptom başlangıcı sonrası ilk 21 gün ASA/klopidogrel kombine tedavisini önermektedir. Öncesinde görüntüleme yöntemleri ile intrakraniyel kanama dışlanmış olmalıdır. İnme profilaksisinde kombine tedavinin faydasını araştıran çalışmalarda KEA planlanan SKD hastaları dışlanmış olsa da, KEA gerektiren %50-99 karotis darlığı yüksek risk skalasında değerlendirilmektedir (4).

Aspirin

215 tanesi semptomatik olmak üzere, 232 hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hastalar KEA'den bir gün öncesi ve 6 ay sonrasına kadar 75 mg. ASA ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. ASA 7 günlük ağır inme oranını plaseboya göre anlamlı düzeyde azaltmıştır (%9.6 vs. %1.7). Fakat 6 aylık GİA, inme ve ölüm oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır (4).

Klopidogrel

KEA planlanan SKD hastalarında klopidogrelin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. ASA tedavisi altında inme geçiren ya da ASA'ya intoleransı olan hastalarda peri-operatif dönemde klopidogrel tedavisi alternatif olabilir. Önerilen doz, 300 mg yükleme yapılmasının ardından 75 mg/gün idame dozudur (4).

Tikagrelor

SOKRATES çalışmasında, yüksek riskli inme sonrası ASA ve tikagrelor tedavisinin tekrarlayan inme, ölüm ve Mİ olaylarını engellemekteki etkinliği araştırılmıştır. Çalışmanın özelliği, kaydedilen hastalarda ipsilateral %50 üzeri intrakraniyel veya ekstrakraniyel arter darlığı, arkus aortada hareketli trombüs ve 4 mm üzeri plak olmasıdır. Birincil sonlanım noktaları, tikagrelor grubunda daha az bulunmuştur (%6.7 vs. %9.6). Ancak SKD alt grubundaki hasta verilerinin yetersiz olması ve KEA uygulanan hastalarda çok az oranda nörolojik olay izlenmesi nedeniyle tikagrelorun SKD hastalarında ASA'ya üstün olduğu sonucuna ulaşmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır (74).

Kombinasyon tedavisi

Hastalara KEA öncesi ve peri-operatif dönemde ikili antiplatelet tedavi başlanması cerrahlar açısından soru işareti olagelmıştır. Ancak giderek daha yüksek oranda KEA hastası kombinasyon tedavisi almaktadır. 2003-2014 yılları arasında, karotis arter cerrahisi planlanan tüm hastaların (toplam hasta=28.683) %25'i ASA ve klopidogrel kombine tedavisi alıyor iken 2010-2018 yılları arasında bu oran %31'e yükselmiştir(n=100.432). Yakın zamanlı Danimarka kaynaklı çok merkezli bir araştırmaya göre KEA cerrahisine giden hastaların %50 si ASA-klopidogrel tedavisi

almaktaydı (4).

Geniş çaplı randomize kontrollü çalışmaların yapılması ve uluslararası kılavuzların önerileri sonrası, klinisyenler inme hastalarında daha yüksek oranda kombine antiplatelet tedavisini reçete etmeye başlamışlardır. THALES çalışması alt grup analizinde, %30 ve üzeri intrakraniyel ve/veya ekstrakraniyel arter darlığı olan inme hastalarında kombine ASA-tikagrelor tedavisi tek başına ASA'ya göre 30 günlük inme/ölüm oranlarında anlamlı azalma sağlamıştır. Ancak tek başına ekstrakraniyel arter darlığı olan grupta sonuçlar nötrdür (75).

Son dönemde klinisyenler arasında, kombinasyon tedavisinin peri-operatif kanama komplikasyon riskini arttırmamasından çok, erken dönem GİA/inme oranlarını azaltmaktaki potansiyel etkisinin odak noktası olması gerektiği görüşü ağırlık kazanmıştır. Güncel randomize kontrollü çalışmalar, ASA/klopidogrel tedavisinin; KEA planlanan SKD hastalarında, 48-72 saat zaman dilimindeki yineleyen inme, GİA, peri-operatif inme ve özellikle de post-operatif tromboembolik inme riskini azalttığını ortaya koymuştur. Bunun yanında, kombinasyon tedavisinin KEA'nın en önemli komplikasyonu olan boyun hematomu riskini de anlamlı oranda arttırmadığı düşünülmektedir. Bir RKÇ ve 7 gözlemsel çalışmayı ele alan toplam 36.881 hastalık bir meta-analizde peri-operatif dönemde kombinasyon tedavisi alan grupta kanama komplikasyonlarında monoterapi alan gruba göre küçük ama istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşan bir artış görülmüştür (%1.27 vs. %0.83). Bu veriler ışığında, ESVS 2023 kılavuzunda %50-99 SKD olan ve KEA planlanan grupta görüntüleme yöntemleri ile intrakraniyel kanamanın dışlanması ardından peri-operatif dönemde kombine antiplatelet tedavisini sınıf 2a ile önermektedir (4).

Recommendation 27			New
%50-99 karotis arter darlığı ve yakın zamanlı semptom nedeni ile karotis endarektomi planlanan hastalarda, peri-operatif dönemde kombine antiplatelet tedavisi düşünülmeli ve öncesinde görüntüleme yapılarak intrakraniyel kanama dışlanmalıdır.			
Class	Level	References	ToE
Ila	C	Hao et al. (2018) ⁵⁹ , Markus et al. (2005) ³⁰⁶ , Batchelder et al. (2015) ³⁰⁸ , Payne et al. (2004) ³¹⁰	

ESVS 2023 Kılavuzu: SKD hastalarında KEA ve kombine antiplatelet tedavi önerisi

2.6.4. Karotis Arter Stentleme (KAS)

Karotis arter stentleme (KAS), SKD ve AKD olan hastalarda etkinliği kanıtlanmış, yaygın kullanılan minimal invazif bir tedavi yöntemidir. Endovasküler girişim esaslı bu prosedürde amaç, darlığı oluşturan intimal plak bölgesine stent yerleştirilerek, aktif lümen kazancı sağlamaktır. KAS yöntemi, özellikle cerrahi için yüksek risk taşıyan ve yüksek komorbiditeye sahip hastalarda başvuru alternatif tedavi yöntemidir (76,77). Asemptomatik hastalarda olduğu gibi, SKD hastalarında da KEA ve KAS tedavilerinin etkinliğini ve güvenliğini karşılaştıran geniş çaplı randomize klinik çalışmalar dizayn edilmiştir. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE), Endarterectomy Versus Angioplasty in Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) ve Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) çalışmaları KAS ve KEA tedavilerinin karşılaştırıldığı başlıca çalışmalardır.

2.6.4.1. SAPPHIRE çalışması: Bu çalışmada, karotis darlığı olan yüksek riskli hastalarda KAS ve KEA'nın uzun dönem sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmaya, %50 ve üzeri KAD olan semptomatik hastalar ve %80 üzeri darlığı olan asemptomatik hastalar dahil edilmiştir. Yüksek risk kriteri daha önce tanımlanmıştır (bkz:2.5.1.4). Toplamda 334 hasta KEA (167) ve KAS (167) kollarına randomize edilmiştir. KEA

grubunda 117 asemptomatik hasta ve KAS kolunda 120 asemptomatik hasta yer almıştır. KAS prosedürü uygulanan tüm hastalarda EKC kullanılmıştır. Birincil sonlanım noktası olarak 30 günlük ölüm, inme, Mİ olaylarının toplam insidansı ve 31-365 günlük ölüm, ipsilateral inme belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktası olarak ise 30 günlük ölüm, inme ve Mİ kümülatif insidansı ile 31 gün – 3 yıl arası ölüm ve ipsilateral inme belirlenmiştir.

3 yıllık takip sonunda, önceden belirlenen toplam ikincil sonlanım noktası stent grubu içinde 41 hastada (%24.6) ve KEA grubu içinde 46 hastada (%26.9) görülmüştür. Stent hastaları arasında 11 ve KEA hastaları arasında 9 ipsilateral olmak üzere her iki grupta da 15 inme vakası görülmüştür.

KAS koluna randomize edilen grup içinde 50 hasta, KEA kolunda ise 46 hasta semptomatik kabul edilmiştir. Bu hastalar arasında sırası ile 3 (%6) ve 4 (%8.7) inme olayı yaşanmıştır ve birleşik sonlanım noktası oranları %32.0 (16/50) ve %21.7 (10/46) olmuştur.

Sonlanım noktaları her iki tedavi yöntemleri arasında benzer bulunmuştur. Bulgular; çalışmanın yüksek riskli SKD hastaları üzerinde yapıldığı düşünüldüğünde KAS yönteminin bu hasta grubunda açık cerrahiye ölüm ve inme oranlarını azaltmakta üstünlük sağlamadığı görülmüştür. Çalışma neticeleri, yüksek riskli hastalarda da KEA komplikasyonlarının kabul edilebilir standartlarda olduğu ve KEA'nın bu hastalarda da uygulanabilir bir tedavi metodu olduğu yönünde yorumlanmıştır (78).

2.6.4.2. EVA-3S çalışması: Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) çalışmasında, son 4 ay içinde GİA/engelleyici olmayan inme geçiren ve NASCET metodu ile belirlenmiş ipsilateral %60 üzeri darlık olan hastalarda KAS ve KEA yöntemlerinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışma çok merkezli, açık, randomize ve non-inferiorite kapsamında dizayn edilmiştir. KEA koluna 262, KAS koluna 265 hasta randomize edilmiştir.

Birincil sonlanım noktası olarak ilk 30 günlük herhangi bir inme ve ölüm, ikincil sonlanım noktası da 30 günlük ölüm/inme ve takip süresince herhangi bir ipsilateral inme olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktası ise yine 30 günlük süreçte gelişen Mİ, GİA ve girişimlerle ilgili lokal komplikasyonlar (kraniyel sinir

felci, ponksiyon yerinde kanama) olarak belirlenmiştir. Takip süresi toplamda 4 yıl olarak planlanmıştır.

4 yılın sonunda ölüm, peri-prosedürel inme ve prosedürel olmayan inme olaylarının birleşik oranı KAS tedavisine randomize edilen hastalarda KEA'ye randomize edilen hastalara göre daha yüksek oranda gerçekleşmiştir (%11.1 vs %6.2). Peri-prosedürel dönem sonrasında ise ipsilateral inme riski daha düşük ve her iki tedavi grubunda benzer bulunmuştur. 30 günlük herhangi bir inme ve ölüm insidansı ise KEA grubunda %3.9 KAS grubunda ise %9.6 olmuştur. Sonuçlar istatistiki olarak anlamlıdır. Ölüm/inme oranları KAS için non-inferiorite limitine ulaşmamıştır.

Sonuç olarak KAS tedavisi SKD hastalarında KEA'ya göre daha yüksek oranda peri-prosedürel inme gelişimine neden olmuştur. Orta ve uzun dönem sonuçları ise iki grup arasında benzer bulunmuştur. Çalışma, KAS tedavisinin cerrahiye güvenli bir alternatif olduğunu söyleyebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu savını öne sürmüştür (79, 80).

2.6.4.3. CAVATAS çalışması: Bu çalışmada, KAD olan toplam 504 hasta KAS (n=251) ve KEA(n=253) kollarına randomize edilmiştir. Hastaların %90'ı semptomatiktir. Tüm hastalar hem KEA hem KAS tedavisi için uygunluk kriterlerini karşılamaktadır. Çalışmanın çıkış noktası, işlem sonrası 30 günlük süre için KEA'ya kıyasla endovasküler tedavinin güvenliğinin ölçülmesi ve iki ana tedavi modalitesinin uzun dönem inme olaylarını önlemedeki etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. Ortalama takip süresi 5 sene olmuştur.

30 günlük sonuçlara bakıldığında, 7 günden az süren minör inme insidansı endovasküler tedavi grubunda daha yüksek oranda bulunmuştur (8 vs. 1). Diğer tüm inme ve ölüm olayları ise eşit oranda gerçekleşmiştir (25 vs.25). Endarterektomi kolunda kraniyel sinir felci daha yüksek oranda görülmüştür (22 vs. 0). 30 gün sonrası dönem için ipsilateral peri-operatif olmayan inme ve GİA oranları KAS ve KEA için sırasıyla %19.3 ve %17.2 olmuştur. Herhangi peri-operatif olmayan inme oranları ise sırasıyla %21.1 ve %15.4 oranlarında gerçekleşmiştir.

Sonuç olarak, KAS grubundaki hastalar takiplerde KEA grubuna göre daha yüksek oranda inme vakası yaşamıştır. Ancak peri-operatif dönem hariç tutulduğunda, toplam inmelerin oranı her iki grup için de benzer bulunmuştur. Kraniyel sinir hasarı

ise KEA yapılan hastalarda anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Çalışma, devam etmekte olan KAS vs. KEA karşılaştırmalı araştırmalardan gelecek olan daha çok uzun dönem veriye ihtiyaç olduğunu belirtmiştir (81).

2.6.5. Semptomatik Karotis Darlığı Hastalarında Endarterektomi ve Stent Çalışmalarının Özeti

KAS ve KEA tedavilerini karşılaştıran toplam 10 RKÇ ve toplamda 5.797 SKD hastasını kapsayan bir meta-analizde, 30 günlük sonuçlar için KAS daha yüksek oranda herhangi bir nedeni inme, ölüm/inme ve ölüm/engelleme inme riski ile ilişkili bulunmuştur. Yine endovasküler tedavi ve açık cerrahinin karşılaştırıldığı 4 büyük randomize kontrollü çalışmanın (Symptomatic Severe carotid Stenosis (EVA-3S), the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE), the International Carotid Stenting Study (ICSS) ve Carotid Revascularisation Endarterectomy vs. Stenting (CREST) çalışmalarının meta-analizinde, KAS uygulanan hastalarda daha yüksek oranda inme ve inme/ölüm birleşik sonlanım noktaları görülmüştür. Stent tedavisi sonrası 30 günlük inme oranları ilerleyen yaşla beraber artmaktadır. KEA tedavisinde ise ileri yaş inme insidansını değiştirmemektedir.

Uzun süreli sonuçlar incelendiğinde ise KEA ve KAS tedavisinin sonuçları benzerlik göstermektedir. Peri-operatif risklerin dışlandığı bir meta-analizde 5 yıllık ipsilateral inme oranları KAS ve KEA için sırası ile %3.2 ve 3.1 olmuştur. Yıllık inme insidansı ise %0.64 ve %0.62 olarak gerçekleşmiştir. 9 yıllık sonuçlara bakıldığında ise ipsilateral inme oranları yine sırası ile %0.43 ve % 0.5 olmuştur.

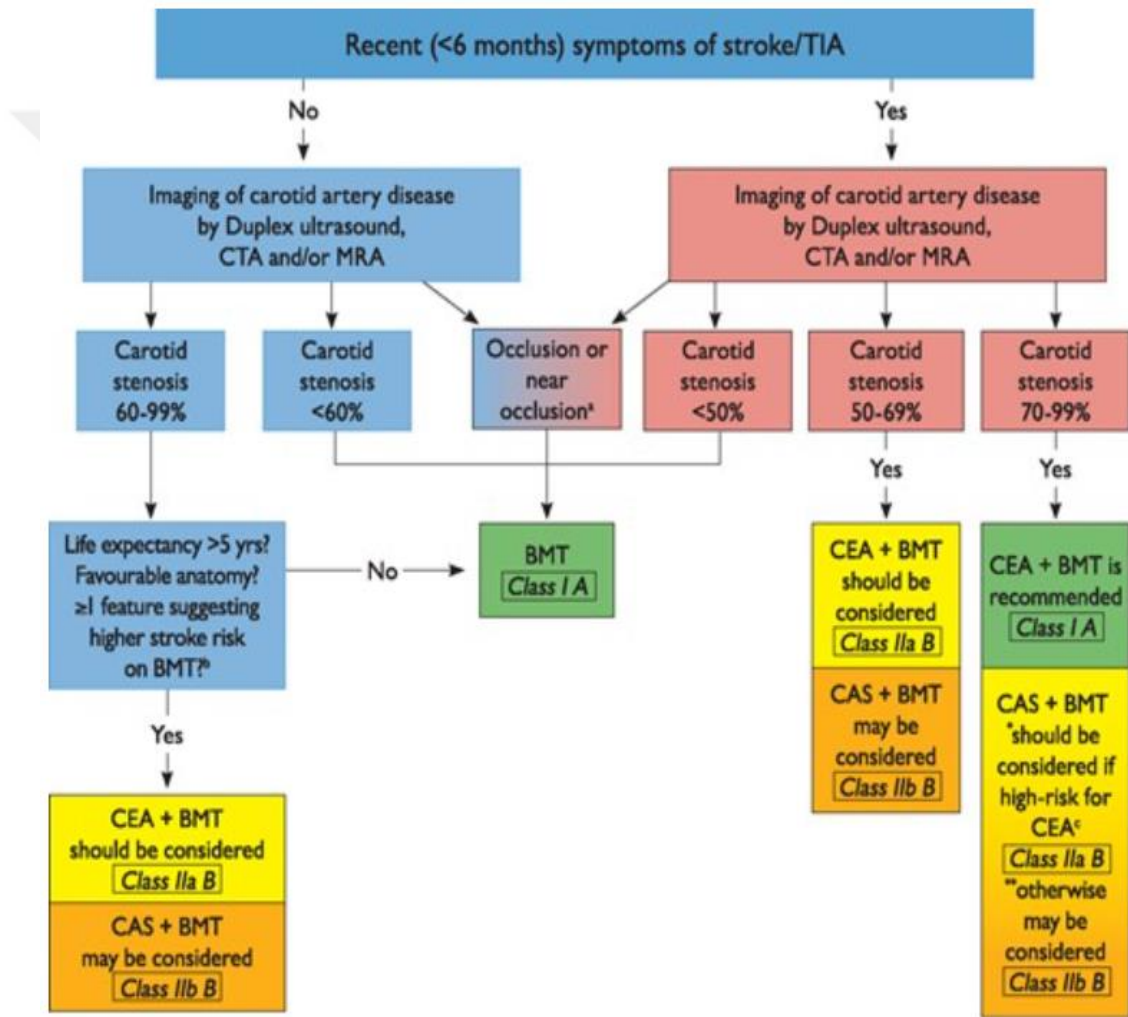
Sonuç olarak endovasküler tedavi, endarterektomiye göre daha yüksek oranda peri-operatif inme ve 30 günlük inme/ölüm/Mİ riski ile ilişkilidir. Bunun yanında post-operatif erken dönem geride bırakıldığında, her iki işlemle ilgili inme oranları birbirine yaklaşmakta ve uzun dönem sonuçları benzer seviyeye gelmektedir. Peri-operatif Mİ, kraniyel sinir hasarı ve işlem yeri hematomu ise KEA tedavisi sonrasında daha yüksek oranda görülmektedir (4,82).

ESC 2017 Perifer Arter Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu semptomatik hastalarda %50-69 darlık oranı için medikal tedavinin yanında sınıf 2b ile KAS işlemini önermektedir. %70-99 darlık oranında ise KEA için yüksek risk varlığında

sınıf 2a, diğer durumlarda ise sınıf 2b ile KAS tedavisi önerilmektedir (2).

Tablo 6 da ESC 2017 Perifer Arter Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda yer alan, SKD ve AKD hastalarında darlık yüzdesine göre belirlenmiş KAS ve KEA tedavi endikasyon ve önerileri şematize edilmiştir.

Tablo 6: ESC 2017 Kılavuzu: SKD ve AKD hastalarında darlık derecesine göre KEA ve KAS tedavi önerilerinin özeti.



2.7. KAROTİS ENDARTEREKTOMİ KOMPLİKASYONLARI

KEA'nın başlıca komplikasyonları, peri-operatif ve post-operatif inme, post-operatif hipotansiyon, post-operatif hipertansiyon, kraniyel sinir hasarı, hiperperfüzyon sendromu ve yara yeri hematomu başlıkları altında sınıflandırılabilir.

2.7.1. İNME

2.7.1.1. İntra-operatif inme: İntra-operatif inme, anestezi altında veya anesteziden çıkış sonrasında görülen ve 24 saatten uzun süren nörolojik defisit olarak tanımlanmaktadır. Bu inmelerin çoğunda; karotis manipülasyonu, kan akımının yeniden dağılımı ve endarterektomi bölgesinde trombüs birikimi sonucu oluşan distal embolizasyon altta yatan etiyolojidir. Karotis klemplenmesi ve şant disfonksiyonu sonucu oluşan hemodinamik bozukluk da tüm peri-operatif inmelerin %20 sini oluşturur. Anesteziden çıkış esnasında hastalarda hemipleji, kortikal fonksiyon kaybı ve homonim hemianopsi triadının görülmesi İKA veya MCA sulama alanlarında oluşan hasarın göstergesi olabilmektedir.

Anestezi sonrası yeni başlayan nörolojik defisiti olan hastalarda geleneksel yaklaşım, endarterektomi bölgesinden trombüsün çıkarılması amacıyla hastaya acil reeksplorasyon uygulanmasıdır. Bunun yanında; yakın zamanlı bir konsensüsa göre acil reeksplorasyon uygulaması, lokal anestezi altında yapılan işlemlerde nörolojik defisit akım restorasyonu sağlanması ile eşzamanlı olarak geliştiği hastalarla sınırlı tutulmalıdır. Diğer tüm hastalarda reeksplorasyon öncesi beyin arterlerinin hızlıca görüntülenmesi sağlanmalıdır. ACST-1 çalışmasında, acil reeksplorasyon uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında ölümcül/engelleyici inme oranları arasında fark görülmemiştir Bu yüzden reeksplorasyondan fayda görecektir hastalar İKA trombüsü varlığı açısından hızlıca tespit edilmelidir (4).

2.7.1.2. Post-operatif inme: Post-operatif inme, anesteziden sorunsuz çıkış sonrası dönemde gelişen ve 24 saatten uzun süren yeni başlangıçlı nörolojik defisit olarak tanımlanmaktadır. İlk 6 saatte en yaygın sebebi, İKA trombüsü ve endarterektomi bölgesinde oluşan mural trombüs kaynaklı tromboembolidir. Trombüsün görüntülenmesi ve parankim içi kanama, serebral ödem gibi alternatif tanılarının dışlanması için BT/BTA ile görüntüleme yapılmalıdır. ICSS çalışmasına göre, post-operatif inmenin en sık sebebi hiperperfüzyon sendromudur (4).

2.7.2. Hipotansiyon

Karotis arter plağının çıkarılması ve tampon etkinin ortadan kalkması neticesinde arter duvarındaki baroreseptörler nabız dalgasına daha güçlü oranda maruz kalır ve refleks hipotansiyon gelişir. Klinik önemi belirsiz olmakla birlikte, inme/Mİ

insidansını arttırdığı ya da benign seyrettiğini belirten kayıtlar mevcuttur. Tedavi gerektiren eşik hipotansiyon değeri için konsensüs bulunmamaktadır (4).

2.7.3. Hipertansiyon

Post-operatif hipertansiyon, KEA hastalarının üçte ikisine varan oranlarda görülebilmektedir. En olası sorumlu mekanizma karotid bulb denervasyonu ve yükselmiş nörepinefrin/renin seviyeleridir. Pre-operatif hipertansiyon varlığı, post-operatif hipertansiyon için öngördürücü faktördür. Genel anestezi indüksiyonu sonrası artmış nöroendokrin stres hormon seviyeleri de hipertansiyon gelişiminde suçlu bulunmuştur. KEA sonrası izlenen hipertansiyonun yetersiz kontrolü ve tedavisi post-operatif GİA/inme insidansını arttırmaktadır ve intrakraniyel kanama, boyun hematomu ve hiperperfüzyon sendromu için risk oluşturmaktadır. Post-operatif hipertansiyonun tedavisi için uzlaşa sağlanan bir sınır değeri yoktur. KEA ya da KAS uygulayan her merkez hipertansiyon tedavisi için bir protokol belirlemeli ve gecikme olmadan hipertansiyonun tedavisi sağlanmalıdır (4).

2.7.4. Hiperperfüzyon Sendromu

Hiperperfüzyon sendromunun tanısı için konsensüs yoktur ve KEA hastalarının %1'ini etkilemektedir. Sorumlu patofizyolojik mekanizma azalmış baroreseptör fonksiyonu ve bozulmuş trigeminovasküler reflektir. Risk faktörleri; kadın cinsiyet, majör inme öyküsü, KAH ve karşı taraf karotis arterde > %70 darlık olmasıdır. Baş ağrısı, bilinç düzeyinde azalma, HT, nöbet, bulantı ve kusma gibi semptomlarla karakterizedir. Bulguların ortaya çıkış süresi ortalama post-operatif 12. saattir. TKD tanıda kullanılan en güvenilir ve uygulanabilir görüntüleme yöntemidir. TKD ile MCA velositesinde %100 den fazla artış olmadığının gösterilmesi hiperperfüzyon olasılığını büyük doğruluk oranıyla dışlamaktadır. Hiperperfüzyon sendromu tanısı alan her hastada, tabloya hipertansiyonun eşlik etmesi durumunda ivedilikle tansiyon kontrolü sağlanmalı ve nöbet geçiren hastalar antiepileptik ilaçlar ile tedavi edilmelidir (4).

2.7.5. Yara Yeri Hematomu

Boyun hematomlarının çoğu post-operatif ilk 6 saat içinde meydana gelir. 6 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, reeksplorasyon gerektiren boyun hematoma oranı %2.2 olarak bulunmuştur (4). Bazı çalışmalarda eversiyon KEA

tekniki, preoperatif klopidoğrel kullanımı artmış boyun hematomu riski ile ilişkili bulunmuştur. Boyun hematomu, trakeal deviasyona yol açabileceği ve hava yolu açıklığını tehdit edebileceğinden, acil reeksplorasyon ve entübasyon gereksinimi akılda tutulmalıdır.

2.7.6. Kraniyel Sinir Hasarı

Kraniyel sinir hasarı terimi bir veya birden fazla kraniyel sinirin kısmi ya da total fonksiyon kaybını içermektedir. 13 RKÇ içeren bir meta- analizde KEA sonrası hastaların %5.4 ünde kraniyel sinir hasarı görülmüştür (4). Bunun yanında hastaların 3'te 1'inde 1 ay içinde ve %81'inde 1 yıl içinde kraniyel sinir hasarı gerilemektedir. En sık etkilenen kraniyel sinirler, rekürren laringeal sinir (%4.2), hipoglossal sinir (%3.8), fasiyel sinirin mandibüler dalı (%1.6) ve glossofaringeal sinirdir (%0.2). Kraniyel sinir hasarını prediktörleri; acil operasyon, reeksplorasyon gereksinimi, genel anestezi ve boyun bölgesine radyasyon öyküsüdür (4).

2.8. KAROTİS ARTER STENLEME (KAS)

2.8.1. İşlem Öncesi Hazırlık

KAS metodu, karotis lezyonlarının tedavi etmekte kullanılan, KEA'ya göre daha az invazif bir yöntemdir. İşlem, transfemoral, transkarotid ve radyal-brakiyel erişim yoluyla yapılabilir. Femoral ponksiyon genellikle tercih edilen yöntemdir. KAS planlanan tüm hastalardan işlem öncesinde bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. İşlem gününden bir hafta öncesinden ASA ve klopidoğrel tedavisine başlanması güncel kılavuzlarda önerilmektedir. İntra-operatif trombüs oluşumunu engellemek için 5000 ünite İ.V heparin ile pre-medikasyon uygulanmalıdır. Vital bulguların takibi için EKG ve kan basıncı monitorizasyonu ve yakın hemodinamik izlem için arteriyel damar yolu sağlanmalıdır. Transfemoral erişim tercih edildiğinde hasta supin pozisyonda uzanmalı ve kasık bölgesi temizlenerek steril kumaş ile örtülmelidir. Transkarotid yöntem planlandığında ise yine hasta supin pozisyonda masaya alındıktan sonra omuz altına bir rulo yerleştirilmeli ve hastanın boynu, lezyon tarafının karşı yönüne bakacak şekilde konumlandırılmalıdır. Transfemoral yöntem için lokal anestezi çoğunlukla yeterli olmaktadır. Transkarotid yöntem ise genellikle sedasyon ve tercihen genel anestezi altında uygulanmaktadır (83,84).

2.8.2. Transfemoral Yaklaşım

Transfemoral erişim, en sık tercih edilen ve stentleme için kullanılan malzemelerin manipülasyonunun en kolay yapılabildiği yöntemdir. Prosedür için gereken malzemeler şu şekildedir:

Ana femoral artere perkütan girişim için mikroponksiyon kiti.

0.035 ve 0.014 inç teller

6 French(6F) çapında kısa ve uzun sheath

Açılandırılmış kataterler

Anjiyoplasti balonları

EKC

Lokal anestezi ardından seldinger yöntemi ile ana femoral arter ponksiyonu yapılır. 0.035 inç tel üzerinden 6F sheath ana femoral artere yerleştirilir. Bu aşamada, femoral ve iliak arterlerin seyrini görmek için anjiyogram yapılması önerilir. Böylece, işlem sonlandırılırken uygun kapama cihazları için referans görüntüler elde edilir. Sonrasında, tel üzerinden açılandırılmış katater arkus aortaya kadar ilerletilir. Sol ön oblik floroskopik pozisyonda arkus aorta, karotis arterler ve serebral arterlerin anjiyografik görüntüleri elde edilir. Lezyon derecesi, plağın yayılımı, uzunluğu değerlendirilir ve olası diğer patolojiler dışlanır. Ardından kılavuz katater AKA'ya ilerletilir. Mikroteller ile İKA'daki darlığın içinden geçilir. Yine mikrotel kılavuzluğunda, EKC lezyonun distaline yerleştirilir. EKC'nin distalde konumlanmasının ardından opsiyonel olarak mikrotel üzerinden ilerletilen balon aracılığı ile predilatasyon yapılır. Balonun şişirilmesi esnasında hastanın hemodinamik durumu dikkatlice izlenmelidir. Bazı operatörler bu basamakta hipotansiyon gelişimini engellemek için 0.6-1.2 mg. bolus atropin uygulamayı tercih etmektedir. Balon anjiyoplasti sonrası stent teslim sistemi mikrotel üzerine yüklenir ve referans damar çapına uygun stent hedef lezyon bölgesine yerleştirilir. Kontrol görüntülerde %30 üzeri rezidü darlık görülmesi durumunda stent içi dilatasyon yapılabilir. Final karotis ve serebral anjiyogram görüntüleri alınarak damarlar kontrol edilir. Kapama cihazı ile arteriyotomi bölgesi kapatılır ve hastanın yaşamsal bulguları kontrol edilerek işlem sonlandırılır (83,84).

2.8.3. Transkarotid Yaklaşım

Bu teknik, boyun tabanında AKA'nın cerrahi eksizyonu ve endovasküler tedavi bileşimini içeren hibrid bir tedavi yöntemidir. Başlangıç olarak, AKA seyri ve doğal anatomik sınırlar referans alınarak cerrahi insizyon yapılır. İnsizyon aynı zamanda DUS rehberliği kullanılarak yapılabilir. Elektrokoter yardımı ile subkutan dokular koterize edilerek AKA'nın proksimal ve distalden diseksiyonu ve çevre dokulardan izolasyonu sağlanır. Mikroponksiyon kiti ile AKA'ya direkt erişim sağlanarak arteriyel sheath yerleştirilir ve anjiyogram görüntüleri alınır. Sonrasında kılavuz tel AKA'da konumlandırılır.

Bu aşamada distal embolileri engellemek amacı ile, arteriyel ve venöz sistem arasında yapay bir şant oluşturulur. Femoral venden ayrı bir ponksiyon yapılarak venöz sheath yerleştirilir. Karotis arterde yer alan sheath ile femoral vendeki sheath arasında üçlü musluklar ve manifold aracılığı ile bağlantı kurulur. Karotis arterden geçen akım serebral dolaşıma katılmadan önce şant aracılığı ile düşük basınçlı venöz sisteme aktarılır ve bağlantının içerdiği filtre ile mikroemboliler ekarte edilerek serebral embolizasyon engellenir. Bu sisteme 'flow reversal system' adı verilmiştir ve transkarotid yaklaşım ile yapılan stentleme işlemlerinde rutin kullanılır hale gelmiştir.

Sonraki basamakta kılavuz tel ile lezyon distaline geçilir ve AKA proksimali klemplenir. Predilatasyon ve stentleme işlemi yapılır. Final anjiyogramda %30 üstü residü darlık tespit edilmesi durumunda balon ile stent içi postdilatasyon yapılır. Kataterlerin ve malzemelerin geri alınmasının ardından insizyon hattı sütüre edilir ve kapama cihazları ile yara bütünlüğü sağlanır (84,85).

Transkarotid yaklaşımla stentleme yönteminin, transfemoral yöntemle göre daha az oranda peri-operatif inmeye neden olduğu düşünülmektedir. ROADSTER çalışmasında, transkarotid stentleme yapılan 692 hastada işlem başarı oranı oldukça yüksek bulunmuştur (%99.7). 30 günlük inme oranı %1.9 ve ölüm oranı %0.4 olmuştur. Transkarotid ve transfemoral yöntemleri karşılaştıran bir araştırmada transfemoral yaklaşımın daha yüksek hastane içi ölüm/inme ve GİA oranlarına sahip olduğu görülmüştür (4).

2.8.4. Predilatasyon ve Postdilatasyon

Arter lümenini daraltan aterom plağının balon ile dilate edilmesi stent taşıyan sistemlerin ve EKC'lerin lezyon bölgesine taşınmasını kolaylaştırabilmektedir. EKC ve stent sisteminin distale taşınmadığı sıkı lezyon varlığı haricinde, rutin predilatasyon uygulanması önerilmemektedir. Şiddetli kalsifikasyon varlığında, yetersiz ekspansiyon ile sonuçlanacağından, direkt stentleme yapılmamalıdır. Bunun yanında predilatasyon ve postdilatasyon vasküler hasar ve distal embolizasyon ile sonuçlanabilmektedir. 1557 hastayı içeren bir meta-analize göre 30 günlük inme/ölüm oranları predilatasyon ve postdilatasyondan etkilenmemektedir. 4652 hastalık başka bir meta-analizde ise postdilatasyon, daha yüksek oranda hemodinamik instabilite ile ilişkili bulunmuştur. Vasküler Cerrahi Topluluğu araştırmasına göre ise direkt stentleme yöntemi predilatasyon ve/veya postdilatasyon yapılan işlemlere göre benzer oranda 30 günlük ölüm/inme oranlarına sahiptir (4).



Şekil 12



Şekil 13

İskemik inme ile tetkik edilen 56 yaş kadın hastada İKA ostiumundaki kritik darlığın (kırmızı ok) stent öncesi (şekil 12) ve stent sonrası (şekil 13) anjiyografik görüntüleri

2.8.5. Emboli Koruyucu Cihazlar (EKC)

EKC, karotis anjiyoplasti ve stent işlemi sırasında prosedürel embolilerin önlenmesi için sıklıkla kullanılmaktadır. Birçok merkez deneyimi ve meta-analiz çalışmalarından elde edilen verilere göre stentleme işlemi esnasında EKC kullanımının daha düşük oranda prosedürel komplikasyonla ilgili olduğu bilinmektedir. EKC'lerin 3 bölümden oluşmaktadır: 1. Distal oklüzyon ve 2. Filtre 3. Proksimal oklüzyon segmentleri. EKC'lerin proksimal, orta ve distal bölgesinde radyoopak işaretler bulunmaktadır.

Proksimal oklüzyon parçası, stent esnasında bifurkasyon bölgesindeki akımı geri çevirerek distal embolizasyon olasılığını azaltır. Proksimal oklüzyon cihazı EKA ve AKA darlığı olması durumunda kullanılmamalıdır. Yetersiz stent ekspansiyonu, SF, ağır kalsifikasyon ve tortuoz damar yapısı gibi durumlarda EKC'lerin işlem sonrasında geri çekilmesi zorlaşabilmektedir. Stentleme işlemi sonrasında cihazın filtresi kontrol edildiğinde trombüs debrisleri ve embolize parçalar neredeyse tüm vakalarda görülmektedir (86-88).

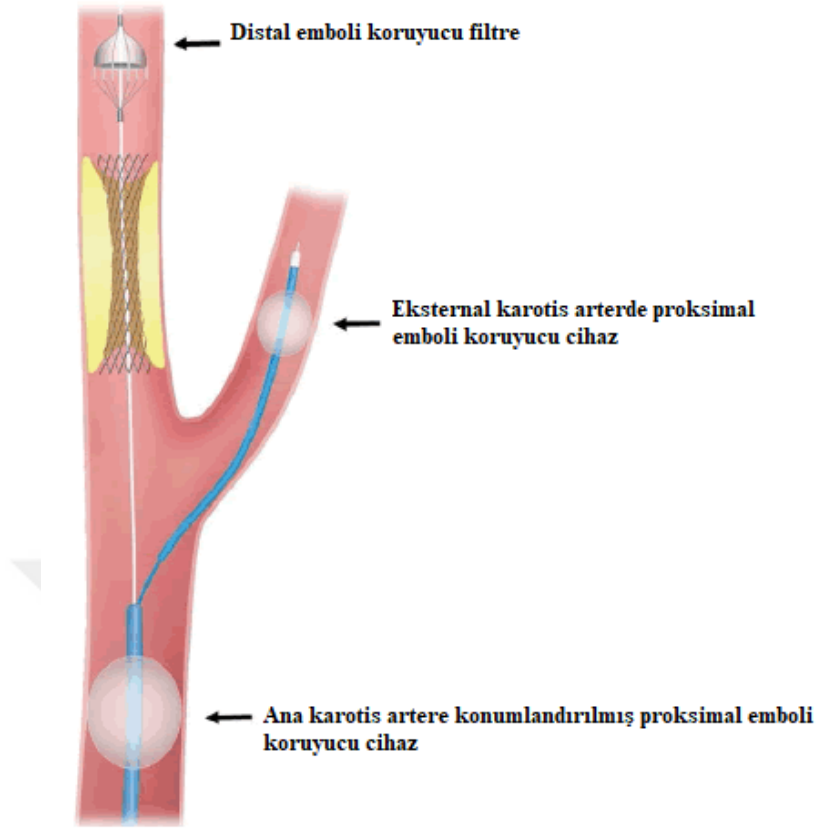
Yapılan çalışmaların önemli bir bölümü EKC'leri faydalı bulmuş ve komplikasyon oranlarını azaltmak için KAS işlemi esnasında kullanımını desteklemektedir. 13 RKÇ'nin ele alındığı bir meta-analizde peri-operatif inme/ölüm oranları EKC lehine anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (4). Buna rağmen bazı klinisyenler EKC cihaz kullanımının gereksiz olduğunu ve komplikasyon riskini arttırdığını savunmaktadır. 3 RKÇ ve 1557 hastayı içeren bir meta-analize göre EKC kullanımı 30 günlük inme/ölüm oranlarını azaltmamaktadır. Ancak daha geniş çaplı RKÇ ve meta-analizlerde elde edilen bulgular EKC kullanımı lehinedir ve birçok klinisyen ve merkez EKC kullanımını KAS prosedürünün rutin parçası haline getirmiştir. ESVS ve ESC kılavuzları da, karotis arter stentleme işlemine giden hastalarda serebral koruyucu cihazların kullanımını sınıf: 2a ile önermektedir (4).

Recommendation 87		Unchanged
Karotis arter stent uygulanan hastalarda, serebral koruyucu sistemlerin kullanılması düşünülmelidir.		
Ila	C	Rosenfield <i>et al.</i> (2016) ²²⁴ , Brott <i>et al.</i> (2010) ³¹⁶ , Touze <i>et al.</i> (2009) ⁴⁹⁰

ESVS 2023 Kılavuzu: KAS uygulanan hastalarda EKC kullanımı önerisi.

Recommendation	Class ^a	Level ^b
Karotis arter stent uygulanan hastalarda, emboli koruyucu cihazların kullanılması düşünülmelidir.	Ila	C

ESC 2017 Kılavuzu: KAS hastalarında EKC kullanımı önerisi.



Distal emboli koruyucu filtre ve proksimal emboli koruyucu cihaz

Şekil 13: EKC şematik çizimi

2.8.6. Karotis Arter Stentleme (KAS) Komplikasyonları

2.8.6.1. KAS Sonrası İnme: KAS esnasında ve sonrasında inme gelişimine neden olan başlıca faktörler; stent içi trombüs oluşumu, embolizasyon, hipoperfüzyon sendromu İKA/AKA diseksiyonu ve intrakraniyel kanama ve hipoperfüzyon sendromudur. EKC kullanımına rağmen teknik sorunlar ve komplikasyonlara bağlı distal embolizasyon gelişebilmektedir. Stent malapozisyonu, yetersiz ekspansiyon ve başarısız debris aspirasyonu trombojenik zemin yaratarak serebral koruyucu cihaza rağmen distal embolizasyona ve inmeye neden olabilir (4). SKD hastalarıyla yapılan randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizinde, KAS işlem günü gelişen inme insidansı tüm hastalar içinde %4.7, 1-30 günlük periyotta gelişen inme oranı ise %2.5 olarak hesaplanmıştır (4).

Yapılan çalışmalarda; hasta, lezyon karakteri, peri-prosedürel özellikler ve klinik bulgular gibi bazı faktörlerin KAS sonrası yüksek inme olasılığını öngördüğü saptanmıştır. Buna göre yaş, cinsiyet, kronik böbrek yetmezliği (KBY), DM, insidental inme sonrası erken dönemde girişim, girişim öncesi hastanın semptom durumu, lezyon uzunluğu ve lezyonun lokalizasyonu işlem sonrası inme olasılığını belirleyen değişkenlerdir.

YAŞ

Birkaç çalışmada 80 yaş üstü hastaların peri-operatif inme yaşama olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. CAPTURE çalışmasında 80 yaş üstünde 30 günlük inme oranı %7.2, 80 yaş altı hasta grubunda ise %4.2 olarak bulunmuştur. Yine CREST çalışmasında inme oranlarının yaşa bağlı olarak değiştiği, 70 yaş eşik değer olmak üzere, işlem sonrası 4 yıllık inme riski 70 yaş üstü hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaların tamamına yakınında, ileri yaştan inme için bağımsız ve güçlü bir prediktör olduğu sonucuna ulaşılsa da yaşlı hasta grubunun KAS tedavisinden dışlanmaması gerektiği konusu ayrıca not edilmelidir. Öyle ki SAPPHERE çalışmasına göre yüksek riskli hasta grubunda KAS tedavisi cerrahiye göre daha düşük oranda 30 günlük inme/ölüm oranlarına sahiptir (89).

CİNSİYET

Cinsiyetin, KAS hastalarındaki inme oranlarına etkisi belirsizdir ve yapılan çalışmalar muhtelif sonuçlara ulaşmıştır. CREST çalışmasının alt grup analizinden elde edilen veriye göre, 4 yıllık inme oranları kadın cinsiyette daha yüksek olma eğilimindedir. Bu sonuç, KAS uygulanan hasta popülasyonu içinde kadın cinsiyetin daha küçük oranda yer almasına bağlanabilir. 1998-2012 yılları arasında KAS işlemine giden toplamda 1.756.445 hastanın incelendiği bir araştırmada kadın cinsiyetin daha yüksek oranda inme oranlarına sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Buna karşın, CAPTURE ve SPACE çalışmalarında ise cinsiyetler arasında inme oranları arasında bir fark bulunmamıştır (89).

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ(KBY)

KAS ile ilgili yapılan geniş çaplı araştırmalar KBY'nin inme riskini arttırdığı yönünde yeterli kanıt bulamamıştır. CAPTURE çalışması %8.2, SAPPHERE çalışması %6 oranında KBY hastası içermektedir ve sonuçlar inme açısından nötrdür. Ne var ki

tek merkezli birkaç çalışmada; 1.3 üzeri kreatinin düzeyi olan hastaların, böbrek fonksiyonları normal olan hastalara göre daha yüksek 30 günlük inme oranlarına sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (89).

SEMPATOM DURUMU

Transfemoral girişim uygulanan KAS hastaları özelinde yapılan bir çalışmada, işlem öncesi semptomatik grupta yer alan hastaların, asemptomatik grupta değerlendirilenlere göre daha yüksek oranda hastane içi ölüm/inme yaşadığı sonucuna ulaşılmıştır. Dahası, semptomatik küme içinde de, inme öyküsüne sahip olanlar, GİA geçirmiş olanlara göre daha yüksek ölüm/inme oranlarına sahiptir. Bu bulgular, peri-operatif risk değerlendirmesi kapsamında, hastanın semptom durumunun da değerlendirilmesinin önemini ortaya çıkarmıştır (90). SAPPHERE çalışmasında da semptomatik hastalarda 1 yıllık ölüm/inme/Mİ toplam insidansı %16.8 iken asemptomatik hastalarda %9.9 olarak bulunmuştur (89).

GİRİŞİM ZAMANLAMASI

Semptom başlangıcı sonrası erken dönemde yapılan girişimlerin (KAS veya KEA) daha yüksek peri-prosedürel inme/ölüm olaylarına neden olduğu düşünülmektedir. Bir meta-analizde, ilk 7 günde uygulanan KAS işlemi sonrası inme/ölüm oranları, ertelenmiş girişime göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%8.3 vs. %1.3).

LEZYON UZUNLUĞU

Hedef lezyon uzunluğu ile peri-prosedürel inme korelasyonunu araştıran birkaç çalışma mevcuttur. Mathur ve arkadaşlarının çalışmasında, 10-15 mm den uzun hedef lezyonlar için yapılan girişimler sonrası 30 günlük inme oranı %11.4 iken, 10 mm altı lezyonlarda bu oran %3.8 olmuştur. Yine Sayeed ve arkadaşlarının çalışmasında, aynı referans değerler için bu oranlar sırası ile %17 ve %2.1 olarak bulunmuştur. Bunun yanında, CREST çalışmasının alt grup analizinde uzun lezyonların KAS uygulanan hastalarda, KEA uygulanan gruba göre daha anlamlı oranda inme olaylarını öngördüğü bulunmuştur (89).

Bu faktörlere ek olarak; lezyon kalsifikasyonu, yüksek dereceli İKA/KA açılanması, vasküler tortuozite, tip 3 aortik ark, osteal İKA lezyonları ve EKC

kullanılmaması yüksek peri-operatif ve/veya 30 günlük inme riski ile ilişkili bulunmuştur (89).

2.8.6.2. Hipotansiyon: 27 gözlemsel çalışmayı ve 4204 hastayı içeren bir meta-analize göre, KAS uygulanan hastaların %12'sinde, hipotansiyon %12'sinde bradikardi ve %13 ünde hem hipotansiyon hem bradikardi gelişmiştir. 1 saatten uzun süren vazopressör destek gerektiren hemodinamik instabilite tüm hastaların %19 unu etkilemiştir. İpsilateral KEA öyküsü, lezyon kalsifikasyonu, karotid bulbusu içeren lezyon varlığı, eksentrik plak yapısı, ciddi darlık yüzdesi ve nitinol stent özelliği işlem sonrası hemodinamik depresyon ile ilişkili bulunmuştur. Hemodinamik stabilitenin korunması için gereksiz postdilatasyondan kaçınılması önerilmektedir. Bir meta-analizde, hemodinamik instabilite peri-operatif inme ile ilgili bulunmamıştır.

Peri-prosedürel hipotansiyondan kaçınmak için, işlem günü antihipertansif medikasyona ara verilmesi, yakın EKG ve kan basıncı takibi, İ.V. kristalloid infüzyonu ve gerektiğinde vazopressör ajanlara başvurulması dikkat edilmesi gereken hususlardır. Sistolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde seyretmesi sağlanmalıdır (4).

2.8.6.3. Hipertansiyon: KAS sonrası tedavi gerektiren hipertansiyon işleme giden hastaların %9.9 unu etkilemektedir. Hipertansiyon tedavi edilmediğinde, ölüm ve inme insidansını arttırmaktadır. Tedavi için takip edilmesi gereken uygulamalar, KEA sonrası hipertansiyon yönetimiyle aynıdır. (bkz: 2.7.1.4.)

2.8.6.4. Hiperperfüzyon Sendromu: KAS sonrası hiperperfüzyon sendromu KAS hastalarının %1'ini etkilemektedir. İleri yaş, kadın cinsiyet, KBY ve sol karotis arter lezyonunu tedavisi işlem sonrası hiperperfüzyon ile ilişkili bulunmuştur. Olası mekanizma KEA işleminde olduğu gibi azalmış baroreseptör fonksiyonu ve bozulmuş trigeminal reflektir.

KAS ile ilgili hiperperfüzyon sendromu, KEA sonrası olduğundan daha yüksek oranda intrakraniyel kanamaya yol açar. Bu sonuç; KAS işleminin daha sık intraoperatif hipotansiyon ve müteakip hipertansiyona neden olması, hipertansiyonun taburculuk sonrası da sebat etmesi ve en önemlisi KAS hastalarının ikili antiplatelet tedavi alması ile açıklanabilir.

Hiperperfüzyon sendromu tedavisiz kaldığında vazojenik ödem, peteşiyel hemoraji ve nihayet intrakraniyel kanamaya kadar giden yıkıcı sonuçlara yol açabilir.

Hastaların yakın takibi ve hipertansiyonun agresif tedavisi hayati öneme sahiptir. (4).

2.8.7. KAS Sonrası Stent Restenozu

Orta-uzun dönem stent içi restenoz gelişimi, stent tedavisinin avantajlarını nötrleyen, stent açıklığını tehdit eden ve yoğunlaştırılmış tedavi gerektiren bir problemdir. En olası mekanizma, ekstresek/intrensek vasküler hasara ve implante edilmiş yabancı materyele yanıt olarak gelişen düz kas hücre proliferasyonu ve neointimal hiperplazidir. Stent restenoz riskini arttıran hasta ve prosedür kaynaklı bazı özellikler tanımlanmıştır. İleri yaş, kadın cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, DM, HT ve dislipidemi stent restenozu ile ilişkili bulunmuştur. CREST çalışmasında; PAH, hipertansiyon ve karşı taraf KAD restenoz için bağımsız öngördürücü faktörler olarak tanımlanmıştır. 6 haftadan önce gelişen restenoz erken dönem restenoz, 6 hafta sonrası gelişen restenoz ise geç dönem restenoz olarak tanımlanmaktadır (91). Erken dönem restenozda olası faktör stent içine doğru çıkıntı yapan aterosklerotik plak ve trombosit agregasyonu iken, uzun dönem stent restenozundan ise stentin yanlış konumlandırılması ve diğer peri-prosedürel komplikasyonlar sorumlu tutulmaktadır.

Stent içi restenoz insidansı için çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu durumun nedeni olarak stent restenozu tanımını belirleyen darlık yüzdeleri ve ölçümü konusunda konsensüs olmamasıdır. CREST çalışması verilerine göre, %70 restenoz için eşik değer olarak kabul edildiğinde, 2 ve 10 yıllık stent içi restenoz oranları sırası ile %6.0 ve %12.2 olarak bulunmuştur. DUS, takip ve tanıda en sık kullanılan görüntüleme tekniğidir (91).

2.8.7.1. Stent Restenozu Görüntüleme Yöntemleri

2.8.7.1.a. Doppler ultrason (DUS): DUS ile restenoz tanısı, pik sistolik velosite (PSV) parametresi esas alınarak konulmaktadır. PSV m/sn ya da cm/sn cinsinden ifade edilebilmektedir. 213 cm/sn üzeri PSV değeri %50 restenoz için ve 274 cm/sn %70 restenoz oranları için eşik değer kabul edilmektedir. Stenoz değerlendirilmesinin KAS sonrası yapılması, doppler verilerinin yorumlanmasını güçlendirmektedir. Çünkü stent varlığı, kusursuz implante edilmiş olsa bile doğal olarak velosite değerlerinde artışa neden olmaktadır. İKA/AKA PSV oranı >2.5 olması ve >90 cm/sn diyastol sonu velosite değerleri de %70 restenoz oranına eşdeğer kabul edilmektedir (4). Bunun yanında, PSV için farklı eşik değerler belirleyen yayınlar mevcuttur. CREST

çalışmasında %70 restenoz oranına karşılık gelen PSV değeri 300 cm/sn, EVA-3S çalışmasında ise 210 cm/sn olarak belirlenmiştir (91).

DUS Takibi

KAS hastalarının DUS ile rutin takibini destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bunun yanında; DM, HT, sigara ve kadın cinsiyet gibi stenoz ve ateroskleroz riski taşıyan hastalar rutin takipten fayda görebilir. Asemptomatik seyretse bile, KAS işleminde balon inflasyonu ya da geri akım sağlanması sırasında nörolojik semptom geliştiren hastaların da yakın DUS takibi gerekmektedir. Bu hasta grubunda %70 darlık saptanması semptom eşlik etmese bile yeniden girişim endikasyonu doğurmaktadır (4).

2.8.7.1.b. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA): BTA tedavi edilmemiş KAD tanısında önemli bir tanı yöntemidir. %70 üzeri darlığı saptamakta %100 duyarlılık ve %63 özgüllüğe sahiptir. Ancak stent varlığında, restenozu değerlendirmekteki tanısal doğruluğu azalmaktadır. Kwon ve arkadaşları BT'nin restenoz derecesini normalden fazla hesaplayabileceğini ve USG ye göre daha düşük duyarlılığa sahip olduğunu rapor etmiştir. Başka bir çalışmaya göre ise USG ile değerlendirilen restenoz dereceleri, BT ile tekrar değerlendirildiğinde değerler yüksek oranda korelasyon göstermiştir (91).

2.8.7.2. Karşı taraf karotis arter doppler takibi: KEA uygulanan 599 hastanın takibinde, karşı taraf karotis arterinde işlem esnasında orta düzey asemptomatik darlığı olanların %48 inde darlık seviyesi ciddi düzeye progrese olmuştur. Hafif darlıkların sadece %1'i ciddi darlık seviyesine ulaşmıştır. Karşı tarafa İKA darlığına bağlı ipsilateral nörolojik olay görülme oranı ise %3.2 olmuştur (19/599). 151 hastanın takip edildiği bir seride, işlem yapılmayan İKA ile aynı taraflı hemisferde inme görülme oranları 1, 5 ve 10. Yıllarda sırası ile %99, %96 ve %86 oranında gerçekleşmiş ve yıllık inme insidansı %1 olarak hesaplanmıştır. Üstelik rutin takip ile önlenabilen inme vakası rapor edilmemiştir. Bu veriler, karşı taraf İKA darlığının rutin takibinin maliyet etkin olmadığını düşündürmüştür. DUS gözleminin, bazalde %50 darlığı olan ve ilk klinik takipte darlık yüzdesi %60-99 seviyesine yükselen hastalarla sınırlandırılması mantıklı görülmektedir. Çünkü bu hastalar en iyi medikal tedaviye rağmen inme için yüksek risk taşımaktadır (4).

2.8.7.3. Aseptomatik restenoz: Aseptomatik restenoz hastalarının tedavisine rehberlik oluşturacak yeterli RKÇ bulunmamaktadır. Bir meta-analizde, %70 üzeri restenozu olan aseptomatik hastaların 4 yıllık inme oranı %0.8 dir. Buna mukabil, geç ipsilateral inme yaşayan hastaların %97'sinde restenoz saptanmamış ya da restenoz oranı %70'in altında bulunmuştur (4).

2.8.7.4. Semptomatik restenoz: Semptom gösteren restenoz hastalarıyla ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Geleneksel yaklaşım gereği restenoz hastaları da nativ damar stenozu gibi tedavi edilmektedir. Karotis sahası ile ilgili semptomlara ipsilateral %50-99 karotis stent restenozu eşlik eden hastalar, 14 gün içinde KEA veya KAS tedavisi uygulanması açısından değerlendirilmelidir. <%50 restenozu olan hastalar ise medikal olarak takip edilmelidir (4).

2.8.7.5. Restenoz hastalarında girişim tedavisi: Girişim kararı verilen restenoz hastalarında ne KEA ne de KAS tedavisinin etkinliğini araştıran RKÇ bulunmamaktadır. 13 gözlemsel çalışma, 4163 hastalık bir meta-analizde redo KEA ve redo KAS sonrası 30 günlük inme oranları sırası ile %2.6 ve %2 bulunmuştur. KAS sonrası restenozu tedavisine dair bir cerrahi vaka serisinde 117 hasta KEA ile 511 hasta redo KAS ile tedavi edilmiştir. Takiplerde 30 günlük inme oranı KEA grubunda %1.5, KAS grubunda %1.4 ile benzer sonuçlanmış, ölüm/inme birleşik sonlanım oranları ise KEA kolunda %4.5, KAS kolunda ise %1.9 olarak gerçekleşmiştir (4).

Endovasküler tedavi

Stent restenozunun tedavisinde farklı endovasküler prosedürler mevcuttur. Perkütan translüminal anjiyoplasti (PTA), cutting balon anjiyoplasti (CB-PTA) ve tekrarlayan stent tedavisi uygulanabilecek prosedürlerdir. İlaç kaplı balon ve ilaç kaplı stent tedavisi (DES) de son zamanlarda alternatif olarak geliştirilen etkin tedavi yöntemleridir.

DES implantasyonu, koroner arter hastalığında stent içi restenoz tedavisinin temel taşı olmuştur. Aynı yaklaşım ve hedeflerle karotis arter restenozu tedavisinde de DES tedavisi son dönemde sıklıkla uygulanmaktadır. Bir pilot çalışmada, tekrarlayan PTA sonrası sebat eden >%70 restenozu olan 7 hastanın 5'i stent içini tam kaplayacak şekilde zotarolimus ilaç kaplı stent (ZES) ile tedavi edilmiştir. 17 aylık USG takibinde, bu hastalarda yeni gelişen stent içi restenoz saptanmamıştır. 2 hastada ise ZES eski

stentin distaline taşacak şekilde implante edilmiştir. Bu vakalarda stent deformasyonu, kinking ve nihayetinde oklüzyon meydana gelmiştir.

Geleneksel ilaç kaplı stentlerin yanında ISR tedavisinde yeni nesil biyofaktör içerikli ilaç kaplı stentler denenmektedir. İntegrin bağlı siklik Arg-Gly-Asp peptid ile örtülü stentler endotelial kök hücreleri uyarmak yolu ile neointimal hiperplaziyi inhibe edebilmektedir.

Yakın zamanlı çalışmalarda, ilaç kaplı balonlar (DEB) stent içi restenoz tedavisinde yeni bir alternatif tedavi olarak öne çıkmaktadır. Geniş çaplı bir kohort çalışmasında restenozu olan 63 hasta, geleneksel veya DEB balon anjiyoplasti teknikleri ile tedavi edilmiştir. 8 aylık medikal tedavi ile takip sonucunda DEB uygulanan hastalarda restenoz oranı konvensiyonel balon tedavisine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%9 vs. %50). Karotis arter restenozu tedavisinde DEB kullanımının desteklenmesi için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır (91).

2.8.8. KAS ve Adjuvan Medikal Tedavi

2.8.8.1. Antiplatelet tedavi: Antiplatelet tedavi, KAS uygulanan hastalarda tedavinin standart parçasıdır. Birçok merkez peri-prosedürel dönemde kombine ikili antiplatelet tedaviyi rutin olarak uygulamaktadır. ASA/klopidogrel tedavisini ASA/heparin tedavisi ile karşılaştıran çalışmalarda ASA/klopidogrel tedavisi ASA/heparin kombinasyonuna göre daha az oranda iskemik ve hemorajik olaylara yol açmıştır. Dalainas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ASA/heparin grubuna randomize edilen hastalarda 30 günlük nörolojik hadise oranları %16, ASA/klopidogrel grubunda %2 olarak gerçekleşmiştir. Kanama komplikasyonları ise sırası ile %4 ve %2 olmuştur. Buna göre, hastalara planlanan işlem gününden en az 24 saat olmak üzere ideal olarak 4 gün önce peroral ASA ve klopidogrel tedavisi başlanmalıdır. Post-operatif dönemde ise klopidogrel en az 30 gün boyunca devam ettirilmeli, ASA tedavisi ise yaşam boyunca sürdürülmelidir (92). ESC 2017 Perifer Arter Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu da bu verilere uygun olarak KAS işlemi sonrası ilk 1 ay için ASA ve klopidogrel kombinasyon tedavisini önermektedir. Gerekli dozlar ASA için 75-100 mg/gün ve klopidogrel için 75 mg/gündür. 1 ay sonrasında ise tek başına ASA veya tek başına klopidogrel ile uzun dönem tedavi önerilmektedir (Sınıf: 1) (2).

2.8.8.2. KAS ve antikoagülan tedavi: KAS planlanan ve başka endikasyonla antikoagülan tedavi altında olan hastaların peri-operatif medikal tedavisi için farklı yaklaşımlar mevcuttur. Antikoagülan tedaviye devam edilmesinin intrakraniyel kanama riskini, ve antiplatelet tedavi başlanmamasının da peri-operatif iskemik olay riskini arttırabileceği KAS sürecindeki temel endişelerdir. Geleneksel yaklaşım, peri-operatif dönemde antikoagülan tedaviye ara verilmesi yönündedir. Ancak son dönemde kılavuzlar, kanama riskini arttıran ek risk faktörü olmaması durumunda, antikoagülan tedavinin kesilmesine gerek olmadığı fikrini öne çıkarmıştır. Gözlemsel çalışmalar, antikoagülan ve antiplatelet tedavi altındayken KAS işleminin güvenli yapılabilmesi ve kanama komplikasyonlarında artış olmadığını göstermiştir. Özellikle küçük çaplı sheathlerin kullanılması ve ponksiyonun USG kılavuzluğunda yapılması durumunda kanama riski oldukça düşük seyretmektedir.

Direkt oral antikoagülan (DOAK) veya Vitamin K antagonisti (VKA) tedavisine ara verilmesine karar verildiğinde, tromboembolik risk düşük ise, DMAH ile köprüleme yapılmadan tek başına ASA tedavisi peri-operatif dönemde kullanılabilir. Tromboemboli risk yüksek ise köprüleme tercih edilmeli ve KAS işleminden bir gün önce 300 mg ASA yüklemesi yapılmalı ve 75-100 mg./gün ile idame edilmelidir. İşlemden sonra 1. Gün VKA başlanmalı, teröpatik aralığa ulaşana kadar DMAH devam edilmelidir. DOAK hastalarında ise kanama riski düşük ise DOAK 1. günde, yüksek ise 1-3 gün DMAH devam edilmeli ve 3. günde DOAK tedavisi başlanmalıdır. 30. günden sonra ASA kesilmeli ve VKA/DOAK tedavisi yaşam boyu sürdürülmelidir (4).

2.8.9. Karotis Stentlerinin Yapı ve Özellikleri

Stentler, birbirine köprülerle bağlanmış, sıralı hizalanmış halkalardan oluşan metal örgülü yapılardır. Bunun yanında stentlerin yapısı çap, uzunluk, sitrat kalınlığı, halka genişliği, radyal kuvvet ve radyoopasite özellikleri bakımından varyasyon gösterirler. Paslanmaz çelik, platinum, tantalum ve nitinol stent üretiminde kullanılan bazı metallerdir. İdeal vasküler stent; elastik rekoile dirençli, kıvrımlı damar yapısına uyum sağlayan, görünebilir, neointimal hiperplaziyi uyarmayacak ve restenoz riskini minime indirecek özelliklere sahip olmalıdır. Ayrıca görünülebilirliği arttıracak radyopak özellikte olmalıdır. Elastik rekoil direnci, yüksek radyel güç ya da yüksek

halkasal kuvvet karakteri ile elde edilir. Kıvrımlı damar yapısına uyum ve lezyon bölgesine taşınabilme kabiliyeti ise fleksibilite karakteri ile sağlanır (93).

Stenler genişleyebilme özelliğine göre, temelde balon ekspandable (balon ile genişleyen) ve self-ekspandable (kendiliğinden genişleyen) olmak üzere ikiye ayrılır. Balon ile genişleyen stentler, bir balon üzerine sıkıştırılmış ve kateterin uç kısmında konumlandırılmış durumdadır. Stent, katater aracılığıyla hedef lezyona hizalandıktan sonra balonun dışarıdan indeflatör yardımıyla şişirilmesi ile stentin ekspansiyonu sağlanır. Self ekspandable stentler ise yay benzeri yapıya sahiptir. Stent çapı, ex vivo olarak hedef damar çapının hafif altında olacak şekilde bağlantılarla kıvrılmış ve sıkıştırılmış durumdadır. Stent, katater yardımı ile lezyona ulaştığında sıkıştırıcı bağlantılar serbest bırakılır ve stent çapı referans damar çapının hafif üzerinde olacak şekilde implante edilir.

Nikel titanyum ya da bilinen ismi ile nitinol, psödoelastik ve biyouyumlu özellikleri ile self-ekspandable stentlerin yapısını oluşturmaktadır. Nitinol yapısı, self ekspandable stentlerin geometrik özellikleri ve iskelet yapısını sabit tutarak yüksek dış basınç ve radyel kuvvetlere erişmesine olanak verir. Yüksek radyal kompliance ve fleksibilite karakteri sayesinde self-ekspandable stentler, tortuoz damar yapısına erişim ve uyumda balon ekspandable stentlere göre üstünlük gösterirler (93).

KAD'ın endovasküler tedavisinde kullanılan stentler, self-ekspandable kategorisinde yer alan ve genellikle nitinol kaplı yapıya sahip stentlerdir. Kendiliğinden genişleme özelliği, ezilmeye dirençli nitinol yapısı ve yüksek lezyon kaplama gücü, emboli riskini arttıran özelliklerdir. Stent/arter çapı genellikle 1.1:1 veya 1.4:1 oranında dizayn edilmiştir. Uzunlamasına omurga yapısı stentin implantasyon sonrası shortening (kısalma) ihtimalini azaltır.

Karotis stentler uzunluklarına göre düz ya da tapered (konik) şeklinde dizayn edilmiştir. Tapered stentler, AKA ve İKA anatomisine uygun olarak proksimalden distale giderek azalan çapa sahiptir. Bu sayede AKA'dan başlayıp İKA'ya uzanan lezyonların tam kaplanması ve azalan damar çapına kusursuz uyum sağlanır. Düz stentler genellikle 5-10 mm arasında çap ve 20-40 mm uzunluğa sahiptir. Tapered stentler ise proksimal çapları 7-10 mm ve distal çapları 6-8 mm aralığında olacak şekilde dizayn edilirler. Bütün karotis stentler 6F sheath ve 8F kılavuz katater ile

uyumluluk gösterir. Şekil 14'te tapered ve düz yapıda Xact karotis stentler görülmektedir (93).

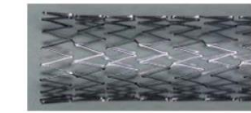


Şekil 14: Tapered (solda) ve düz (sağda) yapıda karotis stent (tapered stentin proksimalden distale azalan çapına dikkat ediniz)

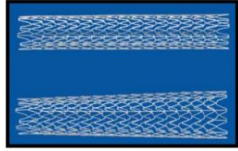
2.8.9.1. Kapalı ve açık hücreli stentler: KAS tedavisinde kullanılan stentler sahip oldukları halkaların alanı ve hücreler arası bağlantıların sıklığına göre, kapalı hücreli, açık hücreli ve hibrit stent olmak üzere 3 grupta incelenirler. Kapalı hücreli stentler, daha küçük hücre alanına ve daha sık hücreler arası bağlantıya sahiptir. Açık hücreli stentler ise daha büyük serbest hücre alanına ve daha az bağlantıya sahiptir. Hibrit yapıda stentler ise ortada kapalı hücre yapısına uç kısımda ise açık hücre yapısına sahiptirler. Kapalı hücreli stentler daha rijit yapıdadır ve daha iyi plak kaplaması sağlar. Açık hücreli stentler ise daha fleksible karakterdedir ve tortuoz damar yapısı için daha elverişli yapıdadır (94). Xact, Wallstent, NextStent, Adapt klinik pratikte sık kullanılan kapalı hücreli stent isimleridir. Precise, Acculink, Protege ve Exponent ise en bilinen açık hücre özellikli stent isimleridir. Şekil 15 ve tablo 7'de kapalı ve açık hücreli stentlerin anatomisi ve yapısal özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 7: Kapalı ve açık hücreli stent isimleri ve serbest hücre alanları.

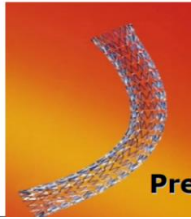
Dizayn	Stent	Serbest Hücre Alanı mm ²
Kapalı hücreli	Wallstent	1.08
	Xact	2.74
	NexStent	4.07
	Adapt	4.4
Açık hücreli	Precise	5.89
	Exponent	6.51
	Protégé	10.71
	Acculink	11.48
Hibrit	Cristallo	3.24–15.17



SMART®, Cordis



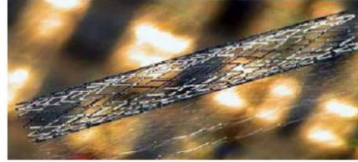
Acculink®, Guidant



Precise®, Cordis



Xact®, Abbott Vascular Devices



Exponent®, Medtronic



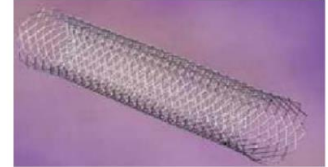
**Carotid WALLSTENT
Boston Scientific**



**Sinus Carotid® RX,
Optimed**



Protege®, ev3



**Carotid WALLSTENT
Boston Scientific**

Şekil 15: Farklı türlerde stent dizayn ve sık kullanılan açık ve kapalı hücreli stent türleri.

Kapalı hücreli ve açık hücreli stentlerle ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Karotis Stent Araştırmacıları İş Birliği meta-analizinde 1557 hasta değerlendirilmiş ve açık hücreli stent kullanılan hastalarda 30 günlük ölüm/inme oranı kapalı hücre stent hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (%10.3 vs. %6.0). Bunun yanında, geç dönem inme oranları benzer bulunmuştur. 13.086 hastanın

alındığı Almanya merkezli başka bir araştırmada, kapalı hücreli stent hastalarında, istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmamakla beraber, hastane içi ölüm/inme olaylarının daha az oranda görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır (4). 9 çalışma ve toplamda 8018 hastanın kaydedildiği bir meta-analizde, 4018 adet açık hücreli ve 4010 adet kapalı hücreli stent tedavisi uygulanan hastaların 30 günlük serebrovasküler hadise oranları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, 30 günlük serebrovasküler komplikasyon oranları iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (95).

2.8.10. Stent Fraktürü (SF) ve Stent Deformasyonu

SF, stentin yapısal bütünlüğünde meydana gelen bozulma ve/veya stenti oluşturan sitrat hücrelerinde ayrışma olarak tanımlanmaktadır. SF daha önce aort, koroner, renal, femoral, tibial ve popliteal arter stentleri için tanımlanmıştır. SF, fleksiyon hareketlerinin sıklıkla yapıldığı eklem bölgesindeki arter stentlerinde daha sık görülme eğilimindedir. Femoral arter ve popliteal arter SF örnektir. Fleksiyon/ekstansiyon hareketlerinin sık yapıldığı baş ve boyun bölgesinde yer alması, yüksek duvar stresine maruz kalması, tortuoz yapısı ve angülasyonu nedeni ile karotis arter, SF ve stent deformasyonu gelişimi için riskli bir anatomik lokasyondur. Baş ve boyun hareketleri karotis arter stenti üzerinde ezilme ve deformasyon yönünde baskı yaratır. Vos ve arkadaşları, yaptıkları MR Anjiyografi destekli çalışmada, stent takılmasının ardından karotis arterin fleksiyon/ekstansiyon kabiliyetini ve esnekliğini önemli ölçüde yitirdiğini gözlemlemiştir (96). Aynı zamanda stentin kendisi de damar duvarı içinde yer aldığından, ex vivo olduğundan daha az fleksibiliteye sahiptir. Böylelikle karotis arterin stent içeren segmenti, sert rijit ve esnek olmayan bir karakter kazanır. Stentin olmadığı diğer segmentler, baş/boyun hareketlerine eşlik eder ve bu durum stentin uç kısımları ile nativ damar segmentleri arasında yüksek açılanmalar meydana getirir. Damar bu bölgede kıvrılmaya eğilim gösterir. Bunun yanında İKA ve AKA baş/boyun hareketleri ile birbiri etrafında dönmeye yatkındır. İKA ve AKA arasındaki akıma gösterilen direnç farklılığı da stent üzerinde dönme momenti ve duvar stresi oluşturur. Bu faktörlerin kümülatif etkisi özellikle stentin uç kısımlarında olmak üzere fraktür gelişimi ve stent deformasyonu riskinde artışa neden olur (97,98).

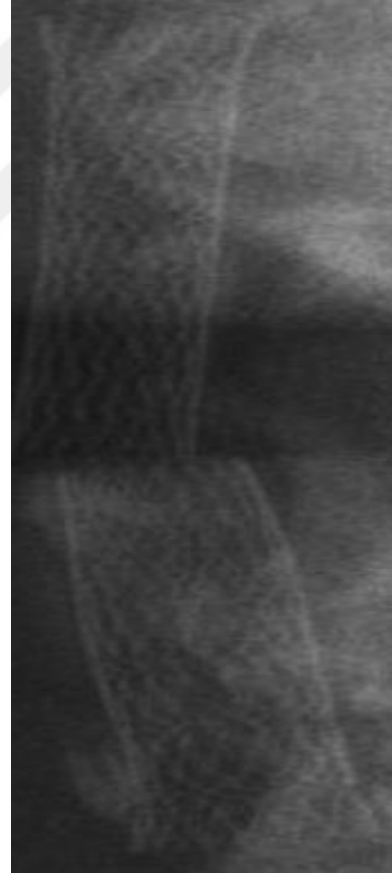
Karotis arterin ağır kalsifikasyonu da SF gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur. Kalsifiye plak stentin tam ekspansiyonunu engelleyerek fraktür gelişimine neden

olabilir. Bunun ötesinde, kalsifiye plak yapısı ve stent sonucu artan vasküler rijitide ve azalmış esneklik, komşu damar segmentinin artmış esneklik ve açılanmasıyla birleşerek stent üzerindeki burkulma stresi oluşturarak SF'yi indükleyebilir. Bazı çalışmalara göre hem SF hem stent deformasyonunu, ağır kalsifikasyon içeren damarlarda 5 kat daha sıklıkla görülmektedir (97).

SF; fraktürün çapı, etkilenen sitrat miktarı ve bütünlüğünün korunup korunmasına göre 5 farklı kategoride sınıflandırılır. En hafif fraktür grade 1 en ağır fraktür ise grade 5 tir. Tek sitrat ayrışması (tip 1), birden fazla sitratta ayrışma (tip 2), hizalanmanın korunduğu transeksiyon (tip 3), stent parçalarının düzlem değiştirdiği ve hizalanmanın bozulduğu (tip 4) ve transaksiyal spiral şekillenmeye yol açan fraktür (tip 5) olarak sınıflandırılır (99). Şekil 16'da tip 2 SF ve şekil 17'de tip 4 SF floroskopik imajları görülmektedir.



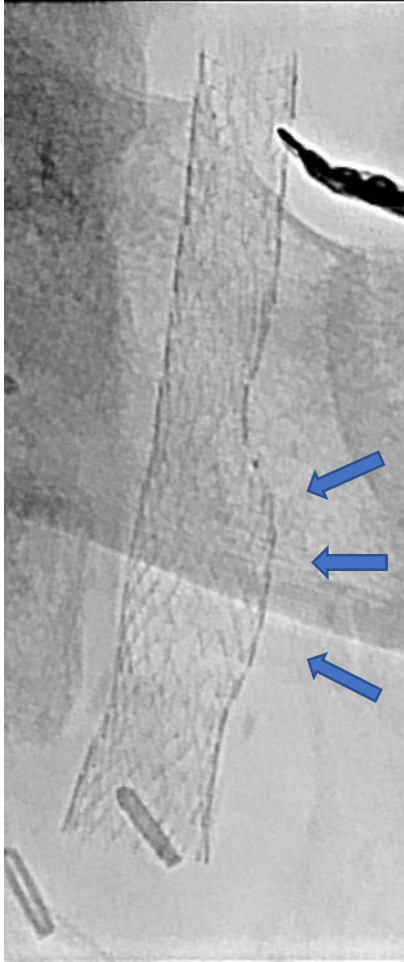
Şekil 16: Tip 2 stent fraktürü



Şekil 17: Tip 4 stent fraktürü

Stent deformasyonu ise; sitrat bütünlüğünün korunmasına rağmen, stent hücreleri arası mesafenin artması ve stent distorsiyonu olarak tanımlanmıştır. Deforme

stentlerde serbest hücre mesafesi artmıştır. Genel kabul, daha esnek ve kıvrımlı damar uyumu sağlayan açık hücreli stentlerin kapalı hücreli stentlere göre daha sık deformasyona uğradığı yönündedir. Eksternal bası ve burkulma stresi, esnek stent yapısında fraktür hattı oluşturamaz, ne var ki açık hücreli stent yapısında deformasyona yol açar. Şekil 18’de Xact stentte deformasyon örneği gösterilmiştir. Kapalı hücreli stentler ise rijit ve daha az esneme kabiliyetleri yüzünden daha kolay fraktüre uğrar. 5 gözlemsel çalışmada saptanan 5 SF’nin 4’ü kapalı hücreli stentlerde, 1 tanesi ise açık hücreli bir stentte görülmüştür (98).



Şekil 18: 69 yaş erkek hastada Xact stente ait floroskopi görüntüsü. Mavi oklar deforme stent segmentini göstermektedir. (Genişlemiş sitratlara ve artmış hücre alanına dikkat ediniz.)

Çalışmalarda bildirilen SF ve deformasyon oranları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Karotis SF için %2 ile %29 arası değişen oranlar bildirilmiştir. 1021 KAS hastasının takip edildiği ACT-1 çalışmasında, hastaların %5.4'ünde SF rapor edilmiştir (100). 323 hastanın incelendiği başka bir çalışmada, ortalama 30 aylık takip süresince, SF insidansı %3.4 olarak bulunmuştur (6). 219 hastalık başka bir seride, SF ve deformasyonu oranları sırası ile %4 ve %23 olarak rapor edilmiştir (98). Ling ve arkadaşları 48 stent arasında SF sıklığını %29, Varcoe ve arkadaşları ise 51 sten içinde %2 oranında bildirmiştir (7,8). Sonuçlardaki varyasyon, bazı stentlerde görülen 'fish scale' imajının deformasyon yerine fraktür lehine yorumlanmasına bağlanmaktadır. Öyle ki Ling ve arkadaşları, çalışmalarında deformasyon oranı bildirmemiştir. Bu yanlış seçim eğilimi, SF insidansının gözlemci bağımlı olarak yüksek çıkabileceğini ve stent deformasyonu sıklığının gerçekte olduğundan az hesaplandığını düşündürmektedir. Direkt grafi ve floroskopinin de düşük evreli (tip1-2) bazı fraktürleri ayırt etmekte yetersiz kalabildiği bildirilmiştir (98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde 2013-2022 yılları arasında KAD nedeni ile KAS işlemi uygulanan hastalar incelenmiştir. SF ve stent deformasyonunun prevalansı, anatomik ve klinik risk faktörleri ve nörolojik olaylarla ilişkisi araştırılmıştır. Kıvrımlı damar anatomisini ifade eden tortuozite indeksi ve lezyon kalsifikasyon derecesinin SF ve stent deformasyonu gelişimine etkisinin araştırılması planlanmıştır. Çalışma, tek merkezli retrospektif kesitsel çalışma olarak dizayn edilmiştir. 9 yıllık süre içinde, KAS uygulanan toplam 261 hasta arasından 67 hastanın bu sürecin başlangıcından, çalışmanın yapıldığı zaman dilimine kadar geçen süre içinde vefat ettiği görülmüştür. Kalan 194 hastadan 124 hastanın bilgilerine ulaşılabilmiş ve toplamda 134 adet karotis arter stenti, SF, stent deformasyonu ve stent açıklığı açısından değerlendirilebilmiştir.

3.1. KAS PROTOKOLÜ

Merkezimizde kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi ve nöroloji uzmanları tarafından yapılan perifer arter hastalıkları konseyinde KAD hastalarının cerrahi ya da endovasküler yöntemlerle tedavisine karar verilmektedir. Semptomatik hastalarda %50 ve üzeri, asemptomatik hastalarda ise %60 ve üzeri KAD tedavi için eşik değer kabul edilmektedir. KEA için yüksek riskli kabul edilen hastalar KAS prosedürüne dahil edilmiştir. Tüm hastalar peri-prosedürel dönemde nöroloji ekibi tarafından değerlendirilmiş ve post-operatif takipleri yapılmıştır.

Karotis arter hastalığından şüphelenilen hastalarda ilk basamak görüntüleme testi olarak doppler USG kullanılmıştır. Sonrasında tüm hastalar BT Anjiyografi ile değerlendirilmiş ve darlık derecesi konfirme edilmiştir. Aynı zamanda aortik ark, karotid bulbus, distal İKA ve serebral arterler, KAS işlemine hazırlık kapsamında değerlendirilmiştir. İşlem planlanan hastalara, 4 gün öncesinden ASA 100 mg/gün ve klopidoğrel 75 mg/gün oral tedavi başlanmıştır.

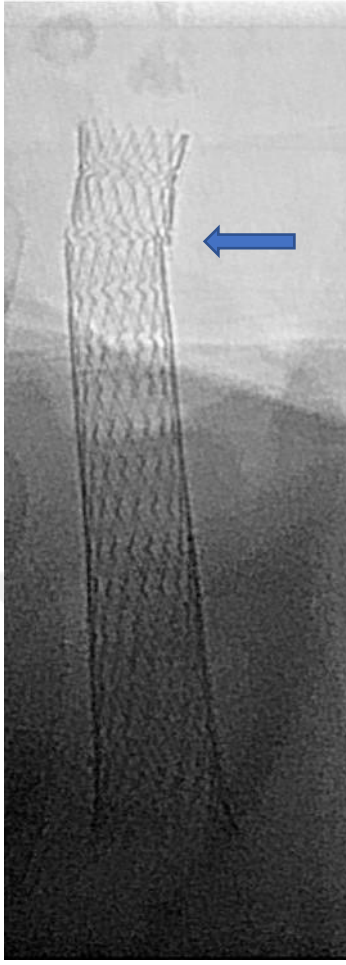
KAS protokolü, lokal anestezi ya da hafif sedasyon altında uygulanmış ve tüm hastalarda transfemoral yaklaşım tercih edilmiştir. Predilatasyon ve/veya post dilatasyona lezyon temelinde karar verilmiştir. Kullanılan tüm stentler self-ekspandable özellikle olup büyük çoğunluğu nitinol kaplıdır. Çalışmaya dahil edilen

toplam 134 stentin 123 tanesi kapalı hücreli, 11 tanesi açık hücreli stenttir. Kapalı hücreli stentler arasında 114 adet Xact (Abott Vascular), 9 adet Wallstent (Boston Scientific) stent yer almaktadır. 11 açık hücreli stent içinde ise 8 adet protege (Medtronik) ve 3 adet Acculink (Abott Vascular) stent bulunmaktadır.

3.2. TAKİP PROTOKOLÜ

KAS işlemi uygulanan hastalar post-operatif takipleri nöroloji polikliniğinde yapılmış ve hastalara rutin DUS sürveyansı uygulanmıştır. Nörolojik semptom tarifleyen bazı hastalara ultrasona ek olarak, SF'yi değerlendirmek için anteroposterior ve lateral servikal grafi çekilmiştir. Bu hastaların USG ve grafi bilgilerine hastane kayıt sisteminden ulaşılmıştır. Çalışmanın yapıldığı dönemde nöroloji poliklinik kontrolüne gelen tüm hastalar da stent restenozu, SF ve deformasyonu açısından tetkik edilmiş ve hastaların klinik durumları, demografik bilgileri ve tıbbi geçmişleri not edilmiştir.

SF ve stent deformasyonunun saptanması için hastalar, DSA laboratuvarına alınarak, aynı taraflı boyun bölgesinin floroskopik görüntüleri alınmıştır. Görüntüler standart sekansların yanında, neurodevice modunda da kaydedilmiştir. Anteroposterior, oblik ve lateral açılardan yakınlaştırılmış yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilerek stent sitrat bütünlüğünün detaylı incelenmesi amaçlanmıştır. Görüntüler, iki kardiyolog ve bir radyolog tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Saptanan stent fraktürleri, Nakazawa ve arkadaşlarının önerdiği sınıflandırma esas alınarak derecelendirilmiştir. Toplam 5 kategori içeren bu sınıflamada, tek sitrat ayrışması (tip 1), birden fazla sitratta ayrışma (tip 2), hizalanmanın korunduğu transeksiyon (tip 3), stent parçalarının düzlem değiştirdiği ve hizalanmanın bozulduğu (tip 4) ve transaksiyel spiral şekillenmeye yol açan fraktür (tip 5) olarak sınıflandırılmıştır (99). Elde ettiğimiz floroskopik görüntülerde bütün derecelere dahil edilebilecek stent fraktürlerine rastlanmıştır. Şekil 19' da Xact marka stentte saptanan tip 4 fraktür görülmektedir.



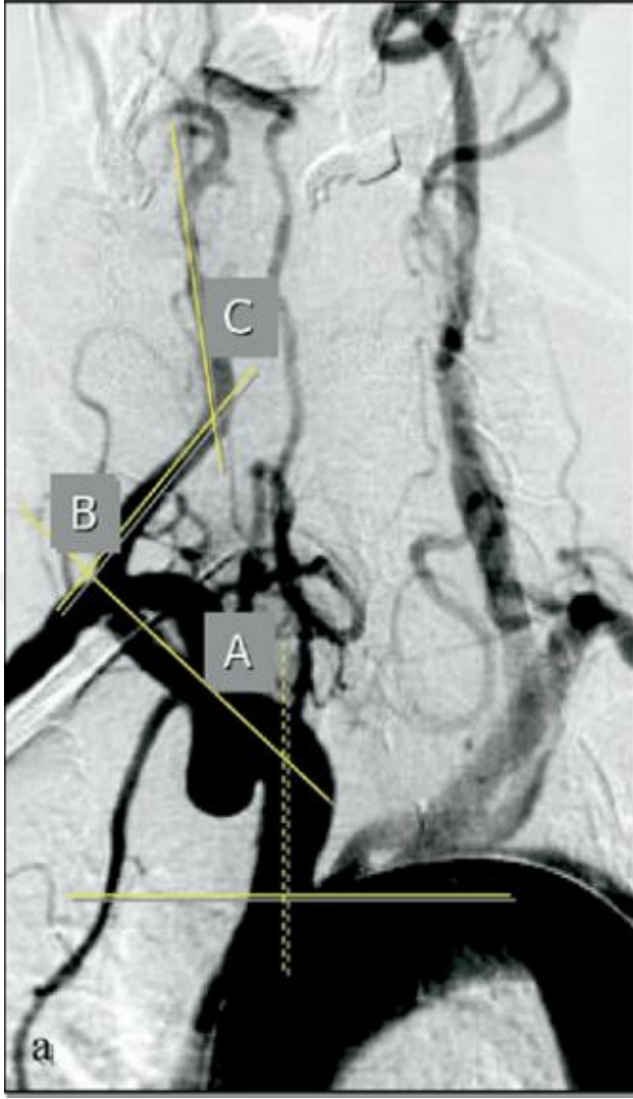
Şekil 19: KAS sonrası 49. ayda saptanan tip 4 stent fraktürü. (mavi ok)

3.3. TORTUYOZİTE İNDEKSİ

Tortuyozite indeksi (Tİ), AKA ve İKA'nın aortik arktan orijin almasının ardından, 90 derece kabul edilen düz akstan toplam sapmalarının açısal değerini ifade eden terimdir. Yüksek tortuyozite indeksinin KAS başarı oranları ve peri-prosedürel komplikasyon oranlarını arttırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Tİ, anatomik açıdan proksimal ve distal tortuyozite indeksi olarak iki bölümde incelenmiştir. Proksimal Tİ, ana karotis veya innominate arterin aortik arktan çıkış noktası ile İKA lezyonununa kadar olan vasküler seyrin düz akstan yaptığı sapma açılarının toplamı olarak kabul edilir. (Şekil 20) (101). Distal Tİ hesaplanması için farklı metodlar önerilmiştir. Çalışmamızda, distal Tİ, İKA'nın karotis bulbustan kafa tabanına girdiği yer olan karotis kanala kadar olan seyri referans alınarak hesaplanmıştır. İKA'nın bu iki referans nokta arasındaki kıvrımlı/açılı doğal anatomik seyrinin toplam uzunluğu

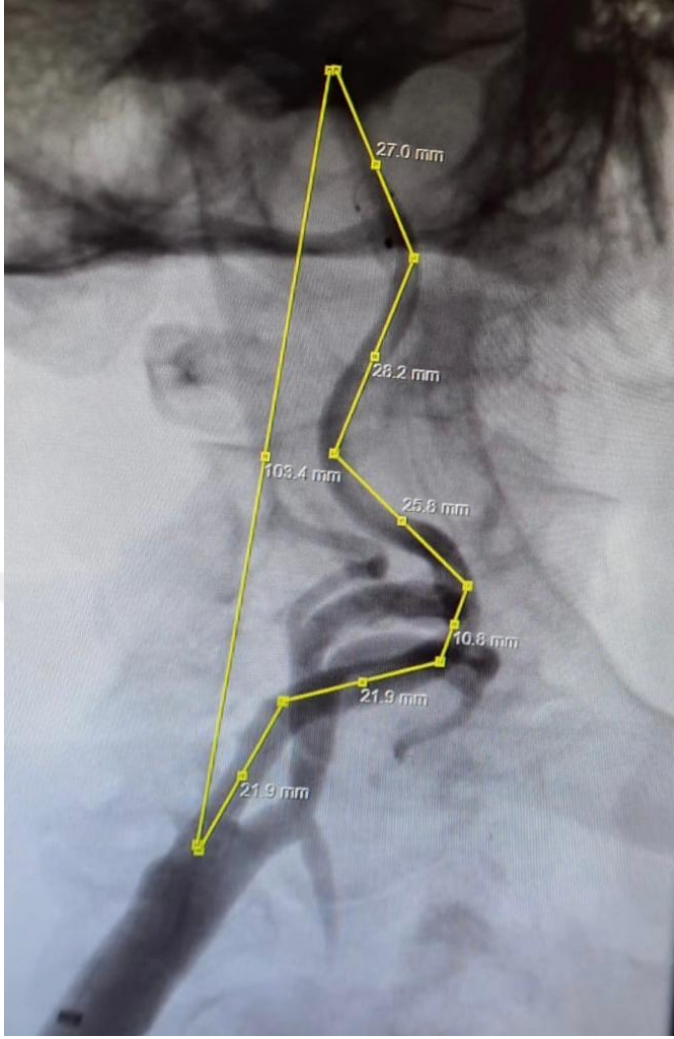
ölçülerek bu birim ‘ark uzunluğu’ olarak kabul edilir. Karotis bulbus ile kafa tabanı arasındaki düz olarak ölçülen direkt mesafe ise ‘kord uzunluğu’ olarak adlandırılmıştır. Buna göre distal tortuozite indeksi şu formülle ifade edilir: Tortuozite indeksi = $[(\text{ark uzunluğu} / \text{kord uzunluğu} - 1) \times 100]$ (şekil 21). Formülden anlaşılacağı üzere artmış ark mesafesi, artmış açılanma ve kıvrımlılığı yani artmış distal tortuozite indeksini ifade eder (102,103).

Çalışmamızda; yüksek distal tortuozite indeksinin, eksternal bası ve burkulma stresini arttırarak SF ve stent deformasyonu riskini arttırabileceği hipoteze edilmiştir. Tİ, hastaların PACS sisteminde yer alan DSA görüntüleri üzerinden, iki bağımsız gözlemci tarafından hesaplanmıştır. Gözlemciler arası uyumsuzluk olduğunda iki ölçümün ortalama değeri kabul edilmiştir. 124 hastada, toplam 134 İKA incelendiğinde ortalama distal Tİ değeri 12 olarak bulunmuştur.

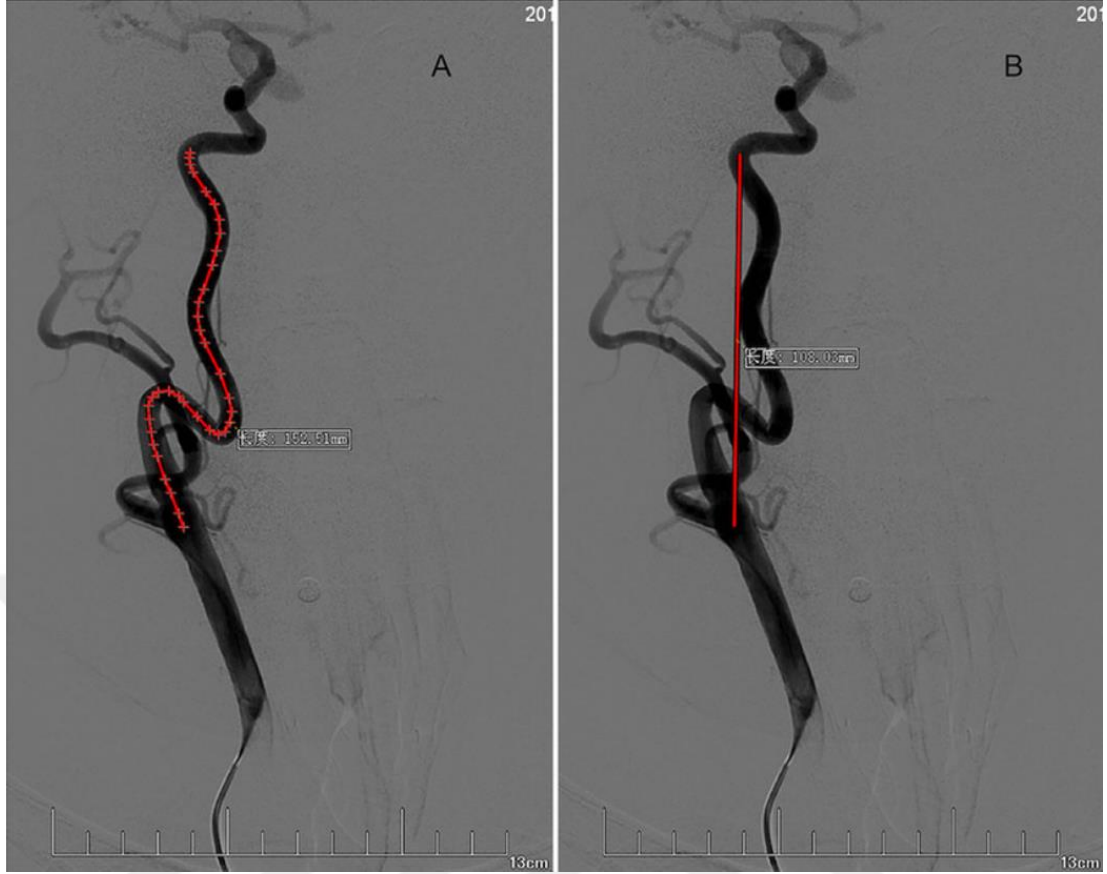


Şekil 20: Proksimal Tİ hesaplanması. Proksimal Tİ: $A+B+C$

(Görsel, Journal of Vascular Surgery Volume 46, Issue 6'dan alınmıştır.)



Şekil 21: Distal Tİ' nın hesaplanması. İKA' nın karotis bulbustan kafa tabanına kadar olan toplam anatomik uzunluğunun ve karotis bulbus ile kafa tabanının direkt mesafesinin ölçülmesi. Toplam ark uzunluğu 135 mm, kord uzunluğu 105 mm olup bu hasta için Tİ 25 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 22: Distal Tİ = $[(\text{ark uzunluğu}/\text{kord uzunluğu} - 1) \times 100]$. Resimde kıvrımlı çizgi ark uzunluğunu, düz çizgi kord uzunluğunu temsil etmektedir.

(Görsel Frontiers in Neurology ,2017, dergisinden alınmıştır.)

3.4. KALSİFİKASYON DERECEŚİNİN BELİRLENMESİ

Kalsifik karotis arter plaklarının SF riskini arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, yüksek kalsifikasyonu olan karotis arterlerde SF'nin 5 ile 8 kat daha sık görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır (6,8). Kalsifikasyon farklı çalışmalarda hafif, orta, şiddetli olarak 3 kategoride ya da kalsifikasyon var/kalsifikasyon yok olarak 2 kategoride ele alınmıştır. Değerlendirme için servikal röntgen görüntülemeleri ya BT görüntüleri referans alınmıştır. Bizim çalışmamızda, karotis arter DSA görüntüleri temelde referans alınmak üzere, BTA ve doppler USG imajları ile birlikte değerlendirilerek kalsifikasyon derecesi yok/hafif/orta/şiddetli olmak üzere dört kategoride sınıflandırılmıştır.

3.5. DOPPLER USG (DUS) DEĞERLENDİRMESİ

KAS sonrası hastaların USG takibi için uzlaşmış bir protokol bulunmamaktadır. Hastaların birçoğu, nöroloji poliklinik kontrolü takiplerinde muayenenin bir parçası olarak doppler USG takibine alınmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamına karotis stent açıklığının değerlendirilmesi ve akım hızlarının ölçülmesi için ipsilateral ve karşı taraf karotis arter için doppler USG görüntülemesi yapılmıştır. Stent restenozunun belirlenmesi için kılavuzlarda önerilen pik sistolik velosite (PSV), end diyastolik velosite (EDV) ve İKA/AKA akım oranı parametreleri kullanılmıştır. Stent içeren damar için bu doppler parametreleri, nativ damara göre doğal olarak daha yüksek ölçülmektedir. Ölçümlerde %50 stent restenozuna eşdeğer PSV değeri 200 cm/sn, %70 restenoz için PSV değeri 243 cm/sn, İKA/AKA oranları ise sırası ile 2.2 ve 2.8 olarak referans alınmıştır.

3.6. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda, öncelikle KAS uygulanan hastalarda SF ve stent deformasyonu prevalansı araştırılmıştır. SF'nin stent restenozuna ve nörolojik olaylarla etkisi incelenmiştir. SF olan ve olmayan hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bu hastalar; demografik veriler, klinik bulgular, USG parametreleri, restenoz varlığı, stent özellikleri, karotis lezyon karakterleri, plak kalsifikasyonu ve tortuozite indeksi (Tİ) açısından karşılaştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek yetersizliği, periferik arter hastalığı, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı ve sigara kullanım durumu not edilmiştir. USG ile stent açıklığı, karşı taraf karotis arter stenoza, plak morfolojisi değerlendirilmiş ve PSV/EDV ile İKA/AKA akım ölçümleri alınmıştır. Lezyonun uzunluğu, bulbusa uzaklığı, stentin İKA'daki uzunluğu predilatasyon ve postdilatasyon yapılması, kullanılan stent ve balonların uzunluk ve çapları, stent özellikleri ve işlem öncesi lezyon darlık yüzdeleri her iki grup için anlamlılık açısından değerlendirilmiştir. Gruplar ayrıca KAS işlemi için girişim endikasyonu (GİA/inme), işlem öncesi semptom durumu, peri-operatif GİA/inme gelişimi ve post-operatif takipte nörolojik olay gelişimi açısından karşılaştırılmıştır.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ DETAYLARI

Çalışmanın istatistiksel analizi, Statistical Package for the Social Sciences versiyon 26.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için görsel (histogramlar, olasılık eğrileri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov veya Shapiro–Wilk) uygulandı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (çeyrekler arası aralık) ve kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler, iki grup arasında Student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. Klinik sonuçları için tehlike oranlarını (OR'ler) ve %95 güven aralıklarını (%95 CI) hesaplamak için tek değişkenli ve çok değişkenli Lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bu çalışma boyunca, P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 134 hastanın yaş ortalaması 68.4 ± 8.1 idi ve 97'si (72.4%) erkek hastalardan oluşmaktaydı. 58 (%43) hastada KAH, 12 hastada (%8) konjestif kalp yetersizliği (KKY), 66 (%49) hastada diyabetes mellitus (DM), 63 (%47) hastada hipertansiyon (HT), 40 (%29) hastada hiperlipidemi, 45 (%33) hastada kronik böbrek yetersizliği (KBY), 23 (%17) hastada PAH öyküsü vardı ve 55 (%41) hastada sigara kullanıcısıydı. KAS işlemi öncesi herhangi bir zaman diliminde olmak üzere, 54 (%40) hastada iskemik inme, 14 (%40) hastada ise GİA öyküsü bulunmaktaydı. 2 hasta ise amarozis fugaks endikasyonu ile KAS işlemine alınmıştı. 46 (%34) hasta eşlik eden karşı taraf anlamlı KAD'a sahipti. Hastaların %59'u asemptomatik, %41'i ise semptomatik gruptaydı. 15 hasta (%11) ise KAS işlemi esnasında peri-operatif iskemik inme/GİA atak gelişmişti.

Çalışmanın yapıldığı tüm stentler self-ekspandable ve nitinol kaplı stent yapısındadır. 123 (%91.7) stent kapalı hücreli ve 11 (%8.3) stent açık hücreli dizayna sahiptir. Kapalı hücreli grubunda 114 (%85) adet Xact (Abott vascular) ve 9 (%6.7) adet Wallstent(Boston Scientific) stent yer almaktaydı. Açık hücreli grupta ise 8 (%5.9) adet Protege(Medtronik) ve 3 (%2.2) adet Acculink (Abott vascular) stent bulunmaktadır. 120 (%89.5) stent tapered (konik) geometriye sahipti, 14 (%10.5) stent ise düz yapıdaydı. Predilatasyon işlemi 47 (%35) hastada postdilatasyon işlemi ise 85 (%65) hastada uygulanmıştı

Çalışmamızda toplam 134 hastada, 24 adet SF ve 20 adet stent deformasyonu saptanmıştır. Fraktür ve deformasyon oranları sırası ile %17.9 ve %14.9 olmuştur. Stent fraktürlerinin 7'si tip 1 (%29), 7'si tip2 (%29), 2'si tip 3 (%8), 6'sı tip 4 (%25) ve 2'si tip 5 (%8) SF kategorisinde yer almıştır. Tablo 8'de fraktür tiplerinin oransal dağılımları görülmektedir. 24 SF'nin 23 (%95.8)'ü kapalı hücre stentlerde, 1 (%4.2) tanesi açık hücreli stent grubunda görülmüştür. 23 kapalı hücre fraktürünün hepsi Xact stent olup Wallstent grubunda fraktür görülmemiştir. Açık hücreli grupta yer alan 1 adet Protege stentte tip 1 fraktür izlenmiştir.

Tablo 8. Stent fraktür tiplerinin oransal dağılımı

Tip 1	Tip2	Tip3	Tip4	Tip5
7 (%29)	7 (%29)	2 (%8)	6 (%25)	2 (%8)

Hastalar SF gelişimine göre iki gruba ayrıldı. Çalışma grubunun temel demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmektedir. SF gelişen ve gelişmeyen gruplar demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından benzerdi.

SF olan hastalarda KAS işlemi sonrası herhangi bir zamanda ipsilateral veya kontralateral inme/GİA geçirme oranı %12.5 olmuştur. (3/24 hasta). SF olmayan grupta ise bu oran %8.2 dir (9/110 hasta). İşlem sonrası serebrovasküler olay gelişim sıklığı iki grup arasında benzer sonuçlanmıştır ($p=1$). KAS öncesi semptom durumu SF olan ve olmayan hasta grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

DUS görüntülemeye, %70 oranı eşik değer olarak belirlendiğinde, stent restenozu toplam 14 (%10.4) hastada görülmüştür. SF olan 24 stent arasından 5 stentte (%20.8) restenoz saptanmıştır. Fraktür olmayan grupta ise restenoz oranı %8.2 olmuştur. Restenoz oranı SF grubunda daha yüksek olsa da bulgular istatistikî anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. ($p=0.066$) Tip 4 SF olan bir hastada asemptomatik % 90 oranda instent restenoz görülmüş ve hasta karşı taraf semptomatik ciddi karotis darlığı için KEA işlemine yönlendirilmiştir.

Tablo 9. Çalışma hastalarının temel demografik, klinik ve laboratuvar verileri

Hastalar (n = 134)			
Değişkenler	Fraktür grubu (n = 24)	Fraktür olmayan grup (n = 110)	P değeri
Erkek cinsiyet, n (%)	19 (79.2)	78 (70.9)	0.412
Yaş, yıl, mean (SD)	68.5±8.6	68.4±8	0.983
CRP	2.8 (1.4-4.7)	2.8 (1.1-5.8)	0.993
Kreatinin	0.86 (0.74-1.25)	0.94 (0.77-1.17)	0.917
LDL	91.6 ±39.8	91.6 ±34.4	0.995
HGB	12.5 ± 1.6	12.7 ± 1.7	0.626
WBC	8 ± 1.7	8 ± 1.9	0.899
TAKİP SÜRESİ	55 ± 12.9	50 ± 22.5	0.297
KAH	9 (37.5)	49 (44.5)	0.528
KKY	2 (8.3)	10 (9.1)	0.906
DM	15 (62.5)	51 (46.4)	0.152
HT	14 (58.3)	49 (45)	0.235
HL	7 (29.2)	33 (30)	0.936
KBY	10 (41.7)	35 (31.8)	0.355
Sigara	10 (41.7)	45 (40.9)	0.946
PAH	5 (20.8)	18 (16.4)	0.599
İNME ÖYKÜSÜ	8 (33.3)	46 (41.8)	0.443
GİA ÖYKÜSÜ	3 (12.5)	11 (10)	0.716
KEA ÖYKÜSÜ	3 (12.5)	11 (10)	0.716
PREOP BT	13 (54.2)	56 (50.9)	0.772
POSTOP BT	12 (50)	36 (32.7)	0.110
KONTRALATERAL İNME	1 (4.5)	6 (6.1)	1
KARŞI KAROTİS DARLIĞI	12 (50)	34 (30.9)	0.074
PEROP İNME	2 (8.3)	13 (11.8)	0.624
POSTOP İNME	3 (12.5)	9 (8.2)	1
RESTENOZ	5 (20.8)	9 (8.2)	0.066
ASEMPTOMATİK	17 (70.8)	63 (57.3)	0.220
SEMPTOMATİK	7 (29.2)	47 (42.7)	0.220

Çalışma grubuna ait lezyon özellikleri ve DUS verileri Tablo 10'da özetlenmiştir. Çalışmamızın odak noktası olan tortuozite indeksi yüksekliği ile SF sıklığı arasında korelasyon bulunmamıştır. Ortalama tortuozite indeksi değeri SF olan hastalarda 12.5, SF olmayan hastalarda ise 12 dir ve gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p=0.289$) Kalsifikasyon derecesi ise SF olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. ($p<0.001$). 24 SF'nin 14 (%58) tanesinin ciddi kalsifikasyon içeren karotis arterde yer aldığı görülmüştür (Grafik 2).

SF gelişen ve gelişmeyen gruplar lezyon uzunluğu, lezyonun bulbustan uzaklığı ve darlık derecesi gibi özellikler açısından benzerdi. Doppler ultrasonografi verileri ise pik sistolik velosite [79 (65-136) vs 68 (58-86), $p = 0,006$], end diyastolik velosite [27 (22-44.3) vs 25 (18-28), $p = 0,009$] ve İKA/AKA pik sistolik velosite oranı [(1.7 ± 1) vs (1.1 ± 0.3) , $p < 0,001$] SF gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 10. Çalışma grubuna ait lezyon özellikleri ve DUS verileri

Değişkenler	Fraktür grubu (n = 24)	Fraktür olmayan (n = 110)	P değeri
LEZYON UZUNLUĞU	10.9 ± 4.5	9.9 ± 4.4	0.281
LEZYONUN BULBUSTAN UZAKLIĞI	7.4 ± 4.1	6.9 ± 3.6	0.581
DARLIK YÜZDESİ	83.6 ± 10	81.7 ± 11.7	0.443
STENTİN BULBUSA UZAKLIĞI	24.6 ± 8.2	24.8 ± 8.4	0.581
TORTUYOZİTE İNDEKSİ	12.5 (10-21.5)	12 (7-19)	0.289
İKA/AKA	1.7 ± 1	1.1 ± 0.3	<0.001
KALSİFİKASYON			<0.001
Yok	2 (8.3)	11 (10)	
Hafif	2 (8.3)	30 (27.3)	
Orta	6 (25)	52 (47.3)	
Ağır	14 (58.3)	17 (15.5)	
PİK SİSTOLİK VELOSİTE	79 (65-136)	68 (58-86)	0.006
DİYASTOL SONU VELOSİTE	27 (22-44.3)	25 (18-28)	0.009
PSV/EDV	3.1 ± 0.9	3.2 ± 1.2	0.552

Prosedürel değişkenlerin ve stent karakterlerinin her iki grup için dağılımları Tablo 3'de özetlenmiştir. SF gelişen ve gelişmeyen gruplar bu değişkenler açısından benzerdi. Ancak, postdilatasyon (p=0.038), ve stent uzunluğu (p=0.021), SF gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 11. Prosedür ve stent karakterleri

Değişkenler	Fraktür grubu (n = 24)	Fraktür olmayan grup (n = 110)	P değeri
STENT TİPİ			0.526
Xact	23 (95.8)	91 (82.7)	
Protage	1 (4.2)	7 (6.4)	
Accus.ex	0 (0)	1 (0.9)	
Acculink	0 (0)	2 (1.8)	
Wallstent	0 (0)	9 (8.2)	
Predilatasyon	8 (33.3)	39 (35.5)	0.844
Postdilatasyon	18 (75)	57 (51.8)	0.038
Xact	23 (95.8)	91 (82.7)	0.103
Açık hücre	1 (4.2)	8 (7.3)	0.582
Kapalı hücre	23 (95.8)	101 (91.8)	0.498
STENT PROKSİMAL ÇAPI	8.3 ± 0.9	8.3 ± 0.7	0.799
STENT DİSTAL ÇAPI	6.5 ± 0.7	6.5 ± 0.6	0.550
STENT UZUNLUĞU	37.9 ± 4.2	35.3 ± 5.2	0.021
STENT TARAFI			0.085
Sağ İKA	16 (66.7)	52 (47.3)	
Sol İKA	8 (33.3)	58 (52.7)	
PREDİLATASYON BALON ÇAPI	3.1 ± 0.9	3.6 ± 0.7	0.193
POSTDİLATASYON BALON ÇAPI	4.9 ± 0.6	4.8 ± 0.6	0.396
PREDİLATASYON BALON UZUNLUĞU	17.6 ± 2.5	18.7 ± 3.8	0.473
POSTDİLATASYON BALON UZUNLUĞU	19.6 ± 1.3	19.7 ± 1.4	0.863
Deformasyon	3 (12.5)	17 (15.5)	0.713
OVERLAP	2 (8.3)	1 (0.9)	0.083

Deformasyon gelişen ve gelişmeyen grupların prosedürel değişkenlerin ve stent karakterlerin sonuçları Tablo 12'de özetlenmiştir. Deformasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar bu değişkenler açısından benzerdi. Ancak, stent tipi iki grup

arasında farklıydı (p=0.019). Ayrıca postdilatasyon oranı (p=0.011) deformasyon gelişmeyen grupta yüksek olmasına rağmen stent distal çapı deformasyon gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.041).

Tablo 12. Deformasyon gelişen ve gelişmeyen grupların prosedürel değişkenler ve stent özellikleri

Değerler	Deformasyon olan (n = 20)	Deformasyon olmayan (n = 114)	P değeri
LEZYON UZUNLUĞU	10.9 ± 4.3	9.9 ± 4.5	0.355
LEZYONUN BULBUSTAN UZAKLIĞI	23.8 ± 7.7	25 ± 8.5	0.458
STENT TİPİ			0.019
Xact	13 (65)	101 (88.6)	
Protage	4 (20)	4 (3.5)	
Accus.ex	0 (0)	1 (0.9)	
Acculink	0 (0)	2 (1.8)	
Wallstent	3 (15)	6 (5.3)	
DARLIK YÜZDESİ	78.7 ± 14.8	82.6 ± 10.7	0.161
TORTUYOZİTE İNDEKSİ	11 (8.3-18.3)	12 (7-19.3)	0.948
KALSİFİKASYON			0.810
Yok	1 (5)	12 (10.5)	
Hafif	4 (20)	28 (24.6)	
Orta	10 (50)	48 (42.1)	
Ağır	5 (25)	26 (22.8)	
RESTENOZ	2 (10)	12 (10.5)	1
Predilatasyon	6 (30)	41 (36)	0.606
Postdilatasyon	6 (30)	69 (60.5)	0.011
Açık hücre	4 (20)	16 (14)	0.541
Kapalı hücre	16 (80)	98 (86)	0.264
Stent proksimal çapı	8.2 ± 0.8	8.3 ± 0.7	0.571

STENT DİSTAL ÇAPI	6.8 ± 0.9	6.4 ± 0.6	0.041
STENT UZUNLUĞU	37 ± 4.7	35.5 ± 5.2	0.236
Fraktür	3 (15)	21 (18.4)	0.713
Takip süresi	53.8 ± 26.2	49.8 ± 25.5	0.526

SF prediktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri uygulandı. Bu parametrelerden stent uzunluğu (p=0,026), postdilatasyon (p=0.044) ve kalsifikasyon (p=0,002), anlamlılık düzeyine ulaşan değişkenlerdi. Bu değişkenler kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda postdilatasyon (OR, 3.543; %95 GA, 1.222-10.273; p=0,020), ve kalsifikasyon (OR, 2.611; %95 GA, 1.366-4.993; p=0,004), SF gelişimi için bağımsız prediktörler olarak belirlendi (Tablo 13).

Tablo 13. Stent fraktürü prediktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

	Univariate analiz			Multivariate analiz		
	Odds ratio	95%CI (lower-upper)	P value	Odds ratio	95%CI (lower-upper)	P value
Yaş	1.001	0.947-1.057	0.982			
Cinsiyet	1.559	0.536-4.534	0.415			
Proksimal çap	0.922	0.498-1.710	0.798			
Distal çap	1.245	0.610-2.537	0.547			
Stent uzunluğu	1.117	1.013-1.231	0.026	1.110	1.000-1.233	0.051
Predilatasyon	0.910	0.358-2.317	0.844			
Postdilatasyon	2.789	1.030-7.558	0.044	3.543	1.222-10.273	0.020
Açık hücre	0.554	0.066-4.653	0.587			
Kapalı hücre	2.050	0.247-16.990	0.506			
KAH	0.747	0.301-1.852	0.529			
KKY	0.909	0.186-4.444	0.906			
DM	1.928	0.778-4.778	0.156			
HT	1.714	0.700-4.195	0.238			
HL	0.961	0.364-2.535	0.936			
KBY	1.531	0.619-3.785	0.357			
PAH	1.345	0.445-4.069	0.600			

İnme	0.696	0.275-1.762	0.444			
GİA öyküsü	1.286	0.330-5.013	0.717			
KEA öyküsü	1.286	0.330-5.013	0.717			
Karşı karotis darlığı	2.235	0.912-5.479	0.079			
Sigara	1.032	0.421-2.528	0.946			
Perop inme	0.678	0.143-3.225	0.626			
Deformasyon	0.782	0.210-2.913	0.713			
Tortuyozite indexi	1.005	0.975-1.035	0.760			
Kalsifikasyon	2.648	1.417-4.948	0.002	2.611	1.366-4.993	0.004
Postop inme	1.020	0.206-5.053	0.980			
Overlap	9.909	0.860-114.118	0.066			
Lezyon uzunluğu	1.056	0.957-1.166	0.279			
Stenoz derecesi	1.016	0.976-1.058	0.440			
Lezyonun bulbusa uzaklığı	1.034	0.920-1.161	0.578			
LDL	1.000	0.988-1.013	0.995			
CRP	1.030	0.974-1.090	0.301			
HBG	0.926	0.682-1.258	0.623			
Kreatinin	1.059	0.538-2.082	0.868			
WBC	0.985	0.776-1.250	0.898			

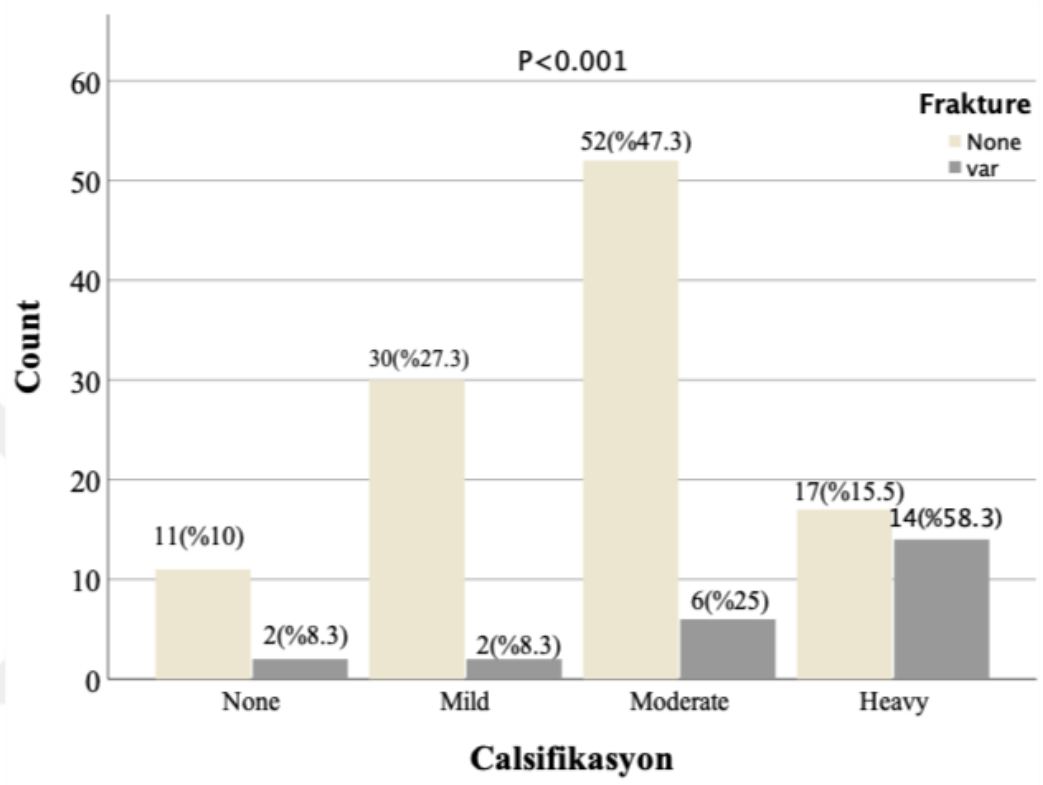
Deformasyon gelişiminin prediktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri uygulandı. Bu parametrelerden stent distal çap ($p=0,048$), GİA öyküsü ($p=0.029$) ve WBC ($p=0,037$), anlamlılık düzeyine ulaşan değişkenlerdi. Bu değişkenler kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda bu parametrelerin hiçbiri deformasyon gelişimi için bağımsız prediktör olarak belirlenemedi. (Tablo 14)

Tablo 14. Deformasyon prediktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

	Univariate analiz			Multivariate analiz		
	Odds ratio	95%CI (lower-upper)	P value	Odds ratio	95%CI (lower-upper)	P value
Yaş	1.028	0.967-1.092	0.377			
Cinsiyet	0.663	0.242-1.819	0.425			
Proksimal çap	0.826	0.430-1.590	0.568			
Distal çap	2.302	1.007-5.260	0.048	1.890	0.790-4.521	0.153
Stent uzunluğu	1.060	0.962-1.169	0.237			
Predilatasyon	0.763	0.272-2.137	0.607			
Postdilatasyon	0.280	0.100-0.718	0.015	0.293	0.082-1.053	0.060
Açık hücreli	1.698	0.327-8.834	0.529			
Kapalı hücreli	0.371	0.087-1.574	0.179			
KAH	1.742	0.669-4.535	0.255			
KKY	0.493	0.060-4.044	0.510			
DM	0.644	0.245-1.693	0.372			
HT	0.894	0.344-2.323	0.818			
HL	0.752	0.254-2.232	0.608			
KBY	1.077	0.397-2.921	0.884			
PAH	1.250	0.376-4.155	0.716			
İnme	0.589	0.211-1.644	0.312			
GİA öyküsü	3.889	1.148-13.169	0.029	2.595	0.415-16.238	0.308
KEA öyküsü	0.409	0.050-3.313	0.402			
Karşı karotis darlığı	0.793	0.283-2.223	0.659			
Sigara	0.950	0.361-2.505	0.918			
Perop inme	0.376	0.047-3.031	0.358			
Tortuozite indexi	1.000	0.967-1.034	0.993			
Kalsifikasyon	1.253	0.726-2.161	0.418			
Postop inme	0.547	0.066-4.528	0.576			
Lezyon uzunluğu	1.052	0.946-1.170	0.353			
Darlık derecesi	0.972	0.933-1.012	0.163			
Lezyon bulbus uzaklık	1.049	0.926-1.188	0.456			
LDL	0.993	0.978-1.007	0.323			
CRP	0.965	0.866-1.076	0.525			
HBG	0.771	0.542-1.096	0.147			
Kreatinin	0.754	0.185-3.072	0.693			
WBC	0.723	0.533-0.981	0.037	0.678	0.457-1.004	0.052

Grafik 2: Fraktür gelişen ve gelişmeyen grupların kalsifikasyon derecesine göre oranları.



5. TARTIŞMA

KAS, orta ve yüksek cerrahi riske sahip hasta grubunda son yıllarda birçok merkez tarafından yaygın olarak uygulanan, KEA'ya alternatif endovasküler bir tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda; KAS tedavisinin KEA ile kıyaslandığında kabul edilebilir sonuçlara ve komplikasyon oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. KAS işleminin erken dönem sonuçları iyi tanımlanmış olup orta- geç dönem etkilerinin de titiz ve adanmış çalışmalar ile daha detaylı olarak aydınlatılması gerekmektedir. Stent açıklığı ve dayanıklılığı, uzun dönem KAS sonuçlarını hedefleyen araştırmaların odak noktası olmuştur. SF, yakın dönemde tanımlanan ve birçok çalışmada farkındalık atfedilen, stent restenozu ve iskemik komplikasyonlarla olan potansiyel ilişkisi nedeniyle de özel ilgi ve araştırma gerektiren bir geç dönem KAS komplikasyonudur.

Literatürde, karotis SF prevalansı %2 ile %29 gibi geniş bir aralıkta ve değişen oranlarda bildirilmiştir (7,8). Çalışmamız, benzer araştırmalara göre yüksek bir hasta popülasyonu ile SF ve stent deformasyonunun prevalansını, risk faktörlerini ve tortuyozite indeksi ile olası ilişkisini belirlemeye odaklanmıştır. Tortuyozite indeksi, kıvrımlı seyre sahip karotis anatomisini ifade eden terimdir. Birçok deneysel ve in vivo çalışmada, stent implantasyonu sonrası düzleşmiş ve rijidite kazanmış stentli karotis segmenti ile komşuluğundaki nativ damar arasında oluşan yüksek açılanmanın ve esneklik farkının stent üzerindeki sürtünme ve stresi artırarak SF riskini arttırdığı ortaya konmuştur (97). Aynı zamanda Coppi ve arkadaşlarının çalışmasında İKA ve AKA arasındaki yüksek açılanmanın (>45) artmış SF riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (6). Bu ön kabuller ile, doğal olarak fazla açılanmaya ve yüksek tortuyoziteye sahip internal karotis arter anatomisinin SF ve deformasyonu sıklığını arttırabileceği hipotezini belirledik.

Çalışmamızda 24 adet stentte fraktür saptanmış olup fraktür oranı %17.9 olmuştur. Bu konuda yapılan pilot araştırma olan Varcoe ve arkadaşlarının çalışmasında 53 stent incelenmiş ve 1 (%1.9) adet fraktür saptanmıştır (7). Ling ve arkadaşları ise %29 gibi çok daha yüksek bir SF oranı bulmuştur (14/48 stent) (8). Vertes ve arkadaşları, 70 adet ana karotis arter stentini incelemiş ve 27' sinde SF tanımlamıştır (%38) (104). Chang ve arkadaşlarının 116 İKA stenti içeren

çalışmasında ise SF oranı %4 olarak bulunmuştur (98).

Referans araştırmalarının tamamında stent bütünlüğünün değerlendirilmesi düz servikal grafi yöntemi ile yapılmıştır. Yine ilgili çalışmalar düz servikal grafinin SF'yi yüksek doğrulukla saptamak için yetersiz bir görüntüleme yöntemi olduğunu belirterek, BTA ve rotasyonel anjiyografi gibi ileri tetkiklerin fraktür tanısında kullanılabileceğini vurgulamıştır (6, 97, 98). Direkt grafi ile yüksek büyütme oranlarında bile stent sitratlarının detaylı seçilememesi, kemik ve yumuşak doku artefaktları bu endişelerin kaynağını oluşturmaktadır. USG ise SF tanısında güvenilir bir tetkik değildir ve stent iskeleti USG ile net değerlendirilememektedir (97). Çalışmamızda, toplam 134 stentin 131 (%97.7) tanesi hasta supin pozisyonunda iken, boyun karşı tarafa konumlandırılarak yüksek çözünürlüklü floroskopi altında anteroposterior, lateral açılar ve rotasyonel çekimlerle fraktür açısından görüntülenmiştir. Her bir stent için farklı açılarda büyütülmüş görüntüler elde edilerek artefaktlar ve doku süperpozisyonları mümkün olduğunca ekarte edilmiştir. Böylelikle stent sitratları yüksek çözünürlükle incelenmiş ve hatalı fraktür tanılarının ve/veya fraktür atlanması ihtimalinin önüne geçilmesi hedeflenmiştir. Görüntüler 2 kardiyolog ve bir vasküler radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Yüksek çözünürlüklü ve detaylı sitrat görüntülerinin elde edilmesinin, çalışmamızın fraktür tanısındaki duyarlılığını arttırdığını ve düşük prevalans bildiren çalışmalara göre SF ve deformasyonu prevalansını daha yüksek doğrulukla ölçtüğünü düşünmekteyiz.

Çalışmamızda; 3 açık hücreli stentte meydana gelen ve ilk incelemede fraktür olarak yorumlanan yapısal değişiklikler, ikinci bir bakış sonrası stent deformasyonu lehine değerlendirilmiştir. Varcoe ve arkadaşları çalışmalarında stent görüntülerinin yorumlanması ile ilgili bu kafa karışıklığına değinmiştir. Bu çalışmada, 6 (%11) adet açık hücreli stentin hücre bütünlüğünde meydana gelen düzensizlik 'fish scale' fenomeni olarak tanımlanmış ve bu düzensiz görüntünün dikkatle incelenmediği takdirde yanlışlıkla fraktür lehine yorumlanabileceği fikri ortaya atılmıştır (7). Yapısı gereği daha geniş sitrat hücre alanına sahip olan açık hücreli stentler, özellikle kalsifik lezyonlara implante edildiğinde tek bir sitrat kalsifik plağa uyum sağlar ve sitrattaki esneme sonucu komşu hücrelerle sınır düzensizliği gelişir. Sitrat bütünlüğünde meydana gelen bu düzensizlik X ray görüntülemeye fraktür imajı verebilir. Bu görüntü

balık pulunu andırması nedeni ile ‘fish scale’ olarak adlandırılmaktadır ve genellikle açık hücreli stentlerde ortaya çıkan bir değişikliktir. Ling ve arkadaşlarının çalışmasında da, 14 SF’nin 6 sı açık hücreli stentte meydana gelmiştir ve bu çalışmada hiçbir stentte deformasyon bildirilmemiştir (8). Açık hücreli stent grubunda saptanan ve aslında deformasyon tanımına uyan bazı yapısal düzensizliklerin fraktür olarak yorumlanması, bu çalışmada bulunan görece yüksek fraktür prevalansına açıklık getirebilir.

Vertes ve arkadaşları, ana karotis arter stentlerde meydana gelen fraktür oranını %38 olarak bulmuştur. Teorik olarak yüksek eksternal basınç SF riskini arttırmaktadır. AKA kalbe daha yakın konumdadır ve her kardiyak döngüde maruz kaldığı yüksek basınç, fraktür riskini arttırabilmektedir. Nitekim aynı çalışmada, innominate arter ve subklaviyen arter gibi kalbe yakın supraaortik trunk arterleri için sırası ile %36 ve %37 gibi yüksek fraktür oranları bildirilmiştir (104).

Çalışmamızda, SF olan grupta, postdilasyon yapılma oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde, SF’yi postdilasyon uygulaması ile ilişkilendiren başka bir araştırma bulunmamaktadır. Sadece Coppi ve arkadaşları, kalsifik ve tortuoz damarlarda aşırı postdilasyon yapılmasından kaçınılmasını önermiştir (6).

Yüksek tortuozite indeksi ve artmış açılanmaya sahip İKA’nın, stent implantasyonu sonrası vazospazm riskini arttırarak ve EKC’lerin geri çekilmesi esnasında tuzaklanma riski oluşturarak KAS işlem başarı oranlarını düşürebildiği bilinmektedir (101). Çalışmamızda ise yüksek tortuozitenin SF riskini arttırmadığı ve SF olan ve olmayan hasta grubu arasında tortuozite indeksi açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Fraktür olan ve olmayan grupta ortalama indeks değerleri oldukça yakın sonuçlanmıştır. (Sırası ile 12.5 vs. 12). Ortalama İKA tortuozite indeksinin 12 olduğu düşünüldüğünde, indeks değerleri 86, 70, 60 ve 46 olan ve en kıvrımlı İKA anatomisine sahip 4 hastada, fraktür ya da deformasyon yönünde stent değişikliği saptanmamış olması dikkate değerdir. Ayrıca bu hastalarla ilgili peri-prosedürel komplikasyon ve başarısızlık rapor edilmemiştir. Coppi ve arkadaşları İKA ile AKA arasındaki yüksek bifurkasyon açısının (>45) SF riskini arttırdığı sonucuna ulaşmıştır (6). Özellikle AKA gövdesinden İKA ya uzanan stentler için geniş İKA

açılanmasının stent üzerindeki mekanik stresi ve gerilimi arttırarak fraktüre yol açabileceğini düşünmek mantıklıdır. Ancak, çalışmamızdan yapılan çıkarımla, bifurkasyon sonrası kendi içinde kıvrımlı seyre sahip olan İKA varlığının ve yüksek tortuozite indeksinin SF riskini arttırmadığı görülmektedir.

Açık hücreli stentlerin, yüksek fleksibilite özellikleri nedeni ile kıvrımlı damar yapısına ve plak kütesine, kapalı hücreli stentlere göre daha iyi uyum sağladığı genel bir kabuldür. Kapalı hücreli stentlerin de rijit yapıları ve düşük fleksibilite özellikleri nedeni ile fraktür gelişimine yatkın olduğu düşünülmektedir. Buna paralel olarak Chang ve arkadaşlarının çalışmasında, SF'nin kapalı hücreli stentlerde, deformasyonun ise açık hücreli stentlerde yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (98). Çalışmamızda da, kapalı hücreli stentlerde fraktür açık hücreli stentlere göre daha sık görülse de sonuçlar istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç, çalışmamıza dahil edilen stentlerin sadece 11 (%8)'inin açık hücreli stent yapısında olması ile açıklanabilir. Tortuoz İKA özelinde de açık hücreli stent kullanımını desteklemek için verilerimiz yetersizdir. Öyle ki, en yüksek tortuoziteli 4 İKA lezyonuna implante edilen ve SF ve/veya stent deformasyonu saptanmayan stentlerin tamamı kapalı hücreli stent grubunda yer almaktadır.

Kalsifik damar yapısının SF riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu etki, baş ve boyun hareketlerinin oluşturduğu momentum ve eksternal kuvvetlerin kalsifik ve rijit damar tarafından doğrudan iletilmesi sonucu stent üzerinde oluşan yüksek basınç ve stres ile açıklanmaktadır (97,105). Fokal kalsifikasyonun sitratlarda irritasyona yol açması ve oluşan mikrokırıkların metal yorgunluğunun da etkisiyle daha büyük kırılmalara ilerlemesi de olası mekanizmalar arasındadır (104). SF ile ilgili yapılan çalışmalar da istisnasız olarak bu pozitif korelasyonu doğrular nitelikte sonuçlara ulaşmıştır. Ling ve arkadaşları, kalsifikasyonun SF riskini 7.7 kat, Coppi ve arkadaşları ise 3.3 kat arttırdığını bildirmiştir (6,8). Chang ve arkadaşları da x ray de görülebilir kalsifik plak varlığı ile fraktür ve deformasyon riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Buna göre ciddi kalsifikasyon içeren damarlarda SF ve deformasyonu yaklaşık 6 kat daha sık görülmektedir (98). Yine Ling ve arkadaşları saptadıkları toplamda 14 fraktürün 8'ine ağır kalsifikasyonun eşlik ettiğini bildirmiştir. Çalışmamızda ulaşılan sonuçlar da bu bulgularla paralellik göstermektedir.

Kalsifikasyon, SF için bağımsız bir prediktör olmuştur. Toplam 24 SF'nin 14'ü ağır kalsifikasyon içeren lezyonlarda meydana gelmiştir. Kalsifikasyon olmayan ya da minimal kalsifikasyon içeren damarlarda ise toplamda 4 adet fraktür saptanmıştır.

İlgili tüm çalışmaların ortak bulgusu olan kalsifikasyon ve SF'nin kanıtlanmış güçlü ilişkisinin klinik kararlarımıza olan etkisini de tartışmak yararlı olacaktır. Chang ve arkadaşları tüm lezyonların KAS işlemi öncesi 3D BT anjiyografi ile kalsifikasyon açısından değerlendirilmesi gerektiğini önermiştir (98). Kalsifik plakların fraktür gelişim riskini arttırsa da nörolojik hadiselerle etkisi belirsizdir. Nandalur ve arkadaşları kalsifik plakla ilgili restenozun klinik olarak sessiz seyrettiğini ve kalsifik plakların embolizasyon riskinin düşük olduğunu bildirmiştir (106). Stent seçimi ve özellikleri ile ilgili ise farklı görüşler bulunmaktadır. Kapalı hücreli stentler, sıkı bağlantıları ve rijit karakterleri nedeni ile fraktür gelişimine yatkınlık göstermektedir. Chang ve arkadaşları 59 açık hücreli, 57 kapalı hücreli stenti içeren çalışmalarında, kapalı hücreli stentlerde fraktür riskinin, açık hücreli stentlerde ise deformasyon riskinin yüksek olduğu sonucuna ulaşmıştır (98). Coppi ve arkadaşları da benzer olarak kalsifik lezyonların tedavisinde daha düşük fraktür riski nedeni ile açık hücreli stent kullanımını önermiştir (6). Ancak Bosiers ve arkadaşları tam tersi yönde bir tedavi seçimi önermiştir. Bu çalışmada, elastik rekoili engelleyecek yüksek radyal güce sahip olan ve dışa doğru orta düzeyde ekspansiyon gösteren kapalı hücreli stentlerin kalsifik lezyonların tedavisi için ideal olduğu belirtilmiştir. Kapalı hücreli stentler içinde de Xact'ın daha yüksek radyal güce sahip olması nedeni ile Wallstent'e öncelenmesi gerektiğini önermiştir (107). Ancak Xact'ın içerdiği yüksek radyel kuvvet ve rijidite artmış fraktür riskini de beraberinde getirmektedir. Ling ve arkadaşları 34 Xact stentten 8'inde fraktür bildirmiştir. Chang ve arkadaşlarının çalışmasında da fraktür bulunan dört kapalı hücreli stentin tamamı Xact stent olup, daha uzun takip süresine rağmen hiçbir Wallstent'te fraktür saptanmamıştır (98). Bizim çalışmamızda da 114 Xact stentin 23'ünde fraktür saptanmış olup 9 Wallstent'in hiçbirinde fraktür görülmemiştir. Vos ve arkadaşlarının karotis stentlerin in vitro incelendiği araştırmalarında wallstent'in ortalamanın üstünde fleksibiliteye sahip olduğunun saptanması, bu stent grubundaki düşük fraktür oranlarıyla tutarlılık göstermektedir (86). Her ne kadar çalışmamız bu sorunun cevabını aramaya yönelik dizayn edilmiş olmasa da, sıkı hücre bağlantıları ve yüksek fleksibilite özellikleri ile

hem kapalı hem açık hücreli stent gibi davranabilen ve düşük fraktür oranlarına sahip olan Wallstent'in kalsifik lezyonların tedavisinde kullanılmasını önermek yanlış olmayacaktır.

Stent restenozu, endovasküler tedavinin etkinliğini azaltan ve tekrarlayan girişim gerektirebilen KAS yönteminin en önemli uzun dönem komplikasyonlarından biridir. Restenoz oranı ve nörolojik olaylara etkisiyle ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Stent restenoz oranı; Chang ve arkadaşları tarafından 25 aylık takipte %5, Ling ve arkadaşları tarafından 15 aylık takip sonucunda %12.5 olarak saptanmıştır (8,98). ACT -1 çalışmasında ise fraktür olmayan grupta restenoz oranı %5.3 olarak belirlenmiştir (100). Bir meta-analizde; açık hücreli stentler için %5.3, kapalı hücreli stentler için % 3.2 restenoz oranı bildirilmiştir (108). Bizim çalışmamızda %70 eşik değeri için, restenoz oranı %10.4 (14/134) olmuştur. Stent bütünlüğünün bozulmasının trombojeniteyi indükleyerek restenozu yol açması aslında sezgisel bir çıkarımdır. Öyle ki, çalışmalarda fraktür ve restenoz ilişkisiyle ilgili farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Chang ve arkadaşları fraktür ve deformasyon tespit edilen toplam 32 stentten sadece 1'inde restenoz tespit etmiştir. 1 stent fraktür ise, geç dönem inme ile birliktelik göstermiştir (98). ACT-1 çalışmasında da fraktür olan ve olmayan grupta restenoz oranları benzer bulunmuştur. Ayrıca inme/ölüm ve hedef damar revaskülarizasyonu oranları da iki grup arasında farklılık göstermemiştir (100). Sfyroears ve arkadaşlarının derlemesinde ise SF, restenoz gelişimi ile ilişkili bulunmuş ve fraktür olan toplam 45 stentin 25'inde restenoz tespit edilmiştir (97). Yine Coppi ve arkadaşlarının çalışmasında, restenoz ve fraktür arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ancak her iki çalışmada, bu birliktelikten yola çıkarak fraktür ve restenoz arasında sebep sonuç ilişkisi kurulamayacağını not etmiştir (6,97). Öyle ki Sfyroears ve arkadaşları, birçok vakada önce restenozun saptandığını ve ileri araştırmalarda fraktür tespit edildiğini vurgulamıştır (97). Coppi ve arkadaşları da, çalışmalarından birinin diğerinin sebebi olduğu sonucuna ulaşılamayacağını vurgulamıştır. Ayrıca SF'nin inme, GİA ve ölüm olaylarıyla ilişkili olmadığı belirtilmiştir (6). ACT-1 çalışmasında da, SF olan hasta grubundaki klinik olayların çoğunlukla fraktürün saptandığı zaman diliminden önce meydana geldiği bildirilmiştir (100). Garcia ve arkadaşları da stent fraktür oranını % 7.5 olarak bulmuş ve fraktür görülen stentlerde restenoz gelişme oranını ise %12.5 olarak bildirmiştir (109). Yine

bu hastaların hiçbirinde klinik sekel gelişmediğinin altı çizilmiştir. Bizim çalışmamızda da, restenoz açısından fraktür olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Üstelik fraktür saptanan hastaların tamamının görüntüleme yapıldığı esnada asemptomatik olması dikkat çekicidir. Sadece, tip 4 fraktürü ve stent içi total darlığı olan bir hasta, karşı taraf SKD nedeni ile KEA cerrahisine yönlendirilmiştir. Özetle, restenozun fraktür olan stentlerde daha yüksek oranda geliştiğini bildiren çalışmalar olsa da SF'nin restenoz gelişimini tetiklediği ve klinik olaylarla ilişkili olduğu sonucuna ulaşmak için doyurucu kanıtlar bulunmamaktadır.

Çalışmamızın dikkat çeken bir başka bulgusu, fraktür olan stentlerden elde edilen doppler USG verileridir. Pik sistolik velosite (PSV), diyastol sonu velosite (EDV) ve İKA/KA velosite oranı fraktür olan grupta, olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Benzer çalışmalarda benzer bir tespit yer almamakta olup, Pierce ve arkadaşları KAS işlemi sonrası yapılan ilk kontrol doppler USG'de, kapalı hücreli stentlerde ortalama PSV ve EDV değerlerinin açık hücreli stentlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmıştır (94). Kapalı hücreli stentlerin görece rijit yapısı ve fraktür olan stentlerin kalsifik ve sert damarlardaki oransal fazlalığının yanında, bütünlüğü bozulmuş stent yapısının da artmış velosite değerlerine yol açması olasıdır. KAS sonrası hastaların doppler takibinde, artmış velositelerin SF'nin indirekt göstergesi olabilmesi açısından, bu bulguyu değerli görmekteyiz.

Sınırlamalar. Çalışmamızın en büyük kısıtlaması, 2013-2022 yılları arasında KAS işlemi uygulanan hastaların önemli bir kısmının araştırmaya dahil edilememesidir. 261 hastadan, hayatta olan 194 hastanın 124'üne ulaşılabilmiş, 70 (%36) hastaya da ulaşılamadığı için bu hastalar çalışmaya dahil edilememiştir. Bu durumun, SF ve deformasyonunun prevalans ve risk faktörlerinin yüksek doğrulukla ölçümünü etkilemiş olması ihtimali yüksektir. Bir diğer problem, KAS sonrası takiplerde ölen hastaların, olası ölüm nedenleri arasında SF ve restenozu ile buna bağlı nörovasküler komplikasyonlar olmasıdır. Bu hasta grubu içinde SF ve deformasyonu oranının daha yüksek olması, seçim yanlılığına neden olarak fraktür prevalansının olduğundan düşük hesaplanmasına yol açmış olabilir. Bir diğer kısıtlama; stentleme işleminden ilk görüntülemeye kadar geçen sürenin ortalama 50.4 ay olması ve çalışmamızın, stent fraktürünün gerçekleştiği zaman dilimi hakkında bilgi

vermemesidir. Kalsifikasyon derecesinin de kalitatif olarak sınıflandırılmış olması ve kalsifikasyonun doğru ölçümü için BT anjiyografi ile floroskopi yöntemlerinin kullanılmasına rağmen incelemenin gözlemci bağımlı olması çalışmamızın bir diğer kısıtlamasıdır.



6. SONUÇLAR

SF, KAS işleminin seyrek olmayan bir komplikasyonudur ve çalışmamızda fraktür oranının %17, deformasyon oranının %20 olduğu göz önüne alındığında her üç stentten birinde yapısal değişiklik meydana gelmektedir. Hastaların takibinde stent bütünlüğünün görüntülenmesi rutin incelemenin bir parçası olmalıdır. KAS uygulanan her hastaya işlem sonrası dönemde doppler USG takibine ek olarak stent iskeletinin referans görüntüsünün elde edilmesi için en az bir düz servikal grafi de uygulanmalıdır. Takiple ilgili standart bir protokol olmamakla birlikte, birçok merkez 12. ayda ilk X ray görüntülemenin rutin uygulanmasını önermektedir. Bunun yanında doppler USG de artmış pik sistolik ve diyastol sonu velosite saptanan hastalar, stent fraktürü ve deformasyonu açısından ileri tetkik için yönlendirilmelidir. Stent fraktürü saptanan hastaların restenoz ve semptom gelişimi açısından daha yakın takibe alınması da olası serebrovasküler komplikasyonların erken tanınması açısından etkili olacaktır. Fraktür şüphesi olan hastaların boyun görüntülemesinin floroskopi altında ve rotasyonel anjiyografi ile yapılması stent fraktürü tanısının duyarlılığını arttıracaktır. Kalsifikasyonun ve postdilasyon uygulanmasının stent fraktürü riskini arttırdığı düşünüldüğünde, özellikle yüksek kalsifikasyon içeren lezyonlarda gereksiz postdilasyon yapılmasından kaçınılması faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. World health organization the top 10 causes of death december 2020.
2. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases.
3. Qaja E, Tadi P, Theetha Kariyanna P. Carotid Artery Stenosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 5, 2022.
4. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease.
5. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):885-892. doi:10.1016/S1474-4422(08)70195-9
6. Coppi G, Moratto R, Veronesi J, et al. Carotid artery stent fracture identification and clinical relevance. *J Vasc Surg*. 2010;51(6):1397-1405. doi:10.1016/j.jvs.2010.02.009
7. Varcoe RL, Mah J, Young N et al. Prevalence of carotid stent fractures in a single-center experience. *J Endovasc Ther*. 2008;15(4):485-489. doi:10.1583/08-2420R.1
8. Ling AJ, Mwipatayi P, Gandhi T et al. Stenting for carotid artery stenosis: fractures, proposed etiology and the need for surveillance. *J Vasc Surg*. 2008;47(6):1220-1226. doi:10.1016/j.jvs.2008.01.043
9. Keith L. Moore, T.V.N. Persaud, (2013), Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Güneş Tıp Kitapevleri İstanbul.
10. Kau T, Sinzig M, Gasser J, et al. Aortic development and anomalies. *Semin Intervent Radiol*. 2007;24(2):141-152. doi:10.1055/s-2007-980040
11. David H. Dungan, MD, and Joseph E. Heiserman, MD, PhD. Embryology, Normal Anatomy , and Physiology
12. Rosen RD, Bordonni B. Embryology, Aortic Arch. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 6, 2023.
13. Prof. Dr. A Kaplan Arıncı – Prof. Dr. Alaattin Elhan (2006). Anatomi 2. Cilt Güneş Tıp Kitapevleri İstanbul.
14. Gaillard F, Yap J, MacManus D, et al. External carotid artery. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 30 Aug 2023) <https://doi.org/10.53347/rID-4641>
15. Sara Bonasia, MD, Alain Bouthillier, MD, and Thomas Robert, MD Segmental Classification of the Internal Carotid Artery: An Overview

16. Gibo H, Lenkey C, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the supraclinoid portion of the internal carotid artery. *J Neurosurg.* 1981;55(4):560-574.
doi:10.3171/jns.1981.55.4.0560
17. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery.* 1996;38(3):425-433.
doi:10.1097/00006123-199603000-00001
18. Ben Pansky, Thomas R. Gest (2015), *Lipincot açıklamalı insan anatomisi atlası.* Güneş Tıp Kitapevleri. İstanbul.
19. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. *Neuroscience.* 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. *The Blood Supply of the Brain and Spinal Cord.*
20. Rosner J, Reddy V, Lui F. Neuroanatomy, Circle of Willis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 24, 2023.
21. Rosner J, Reddy V, Lui F. Neuroanatomy, Circle of Willis. [Updated 2023 Jul 24]. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
22. LUİZ CARLOS JUNQUEIRA - JOSE CARNEIRO, (2009), *Teme Histoloji TEXT & ATLAS.* Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul.
23. Kumar - Abbas – Aster, (2013), *Robbins Basic Pathology - Ninth Edition.* Elsevier yayınları
24. AHA Journals, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2004;24:12–22
25. Gillen C, Goyal A. Stable Angina. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 19, 2022.
26. Fuster, Wash, Harrington, (2016) *Hurst's Kalp.* Çevirmen: Ömer Kozan Güneş Tıp Kitabevleri
27. *Kalp cilt 1* (2019). Editör: Prof. Dr. Ömer Kozan Nobel Tıp Kitapevi
28. Qaja E, Tadi P, Theetha Kariyanna P. Carotid Artery Stenosis. [Updated 2022 Aug 5]. In: *StatPearls*
29. Cardounell SZ, Gonzalez L. Carotid Artery Fibromuscular Dysplasia. [Updated 2023 Aug 8]
30. *Mayo Klinik Kardiyoloji 4. baskı İstanbul tıp kitabevi*
31. Burde RM. Amaurosis fugax. An overview. *J Clin Neuroophthalmol.* 1989;9(3):185-189
32. Fawcett IM, Barrie T, Sheldon C et al. The prevalence of carotid artery disease in patients presenting with amaurosis fugax. *Trans Ophthalmol Soc U K* (1962). 1985;104 (Pt 7):787-791.

33. Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Transient Ischemic Attack. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 22, 2022.
34. Rebecca A. Grysiewicz, DOa , Kurian Thomas, MD b , et al. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors
35. Tadi P, Lui F. Acute Stroke. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 28, 2023.
36. AHA Journals Hypertension, Angiotensin, and Stroke 1 February 2004. doi.org/10.1161/01 Vol 35, Issue 2
37. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation.
38. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA. 1995;273(18):1421-1428.
39. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography.
40. Hurwitz Eller N, Netterstrøm B. The intima media thickness and coronary risk factors. Int Angiol. 2001;20(2):118-125.
41. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. Cerebrovasc Dis. 2004;18(4):346-349. doi:10.1159/000081812
42. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference
43. Oates CP, Naylor AR, Hartshorne T, et al. Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom. Eur J Vasc Endovasc Surg.
44. Australasian Society for Ultrasound in Medicine Guidelines, Policies and Statements Duplex Doppler Ultrasound Extracranial Carotid Artery Disease
45. Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, et al. Quantification of carotid stenosis on CT angiography. AJNR Am J Neuroradiol. 2006
46. Saxena A, Ng EYK, Lim ST. Imaging modalities to diagnose carotid artery stenosis: progress and prospect. Biomed Eng Online. 2019 May 28;18(1):66.
47. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Eikelboom BC et al. Time-of-flight MR angiography of carotid artery stenosis: does a flow void represent severe stenosis? AJNR Am J Neuroradiol. 2002 Nov-Dec;23(10):1779-84. PMID: 12427639; PMCID: PMC8185836
48. Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, et al. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: US Preventive Services Task Force

Recommendation Statement. JAMA. 2021;325(5):476-481.
doi:10.1001/jama.2020.26988

49. Quan M, Johnson RA, Rodney WM. Asymptomatic carotid bruit. J Fam Pract. 1982;15(3):521-532.

50. Touzé E. Natural history of asymptomatic carotid artery stenosis. Rev Neurol (Paris). 2008;164(10):793-800. doi:10.1016/j.neurol.2008.07.005

51. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

52. Spence JD. Management of asymptomatic carotid stenosis. Ann Transl Med. 2020 Oct;8(19):1262. doi: 10.21037/atm-20-975. PMID: 33178794; PMCID: PMC7607083

53. Roffi M, Lüscher TF. Management of patients with carotid artery stenosis. Herz. 2008;33(7):490-497. doi:10.1007/s00059-008-3166-5

54. Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2010;9(7):663-671. doi:10.1016/S1474-4422(10)70120-4

55. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [published correction appears in BMJ 2002 Jan 19;324(7330):141]. BMJ. 2002;324(7329):71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71

56. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH): study design and baseline data. Cerebrovasc Dis. 2004;17(2-3):253-261. doi:10.1159/000076962

57. [The CHARISMA study: in search of the best antiplatelet strategy for cardiovascular prevention]. Rev Med Liege. 2006;61(9):656-661.

58. Paraskevas KI, Nicolaides AN, Veith FJ. Carotid endarterectomy may be required in addition to best medical treatment for some patient subgroups with asymptomatic carotid stenosis. Vascular. 2015;23(1):62-64.
doi:10.1177/1708538114560463

59. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med. 1993;328(4):221-227. doi:10.1056/NEJM199301283280401

60. Beckman JA, Ansel GM, Lyden SP, Das TS. Carotid Artery Stenting in Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2020;75(6):648-656. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.054

61. Carotid Angioplasty and Stenting Versus Endarterectomy in Asymptomatic Subjects Who Are at Standard Risk for Carotid Endarterectomy With Significant Extracranial Carotid Stenotic Disease (ACT I) (ACT I)
62. Montorsi P, Galli S, Ravagnani PM, et al. Symptomatic Carotid Artery Disease: Revascularization. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(6):601-611. doi:10.1016/j.pcad.2017.04.002
63. Vavra AK, Eskandari MK. Treatment options for symptomatic carotid stenosis: timing and approach. *Surgeon.* 2015;13(1):44-51. doi:10.1016/j.surge.2014.09.001
64. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011;42(1):227-276. doi:10.1161/STR.0b013e3181f7d043
65. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med.* 1998;3(3):257-260. doi:10.1177/1358836X9800300314
66. Diener HC. The PROFESS trial: future impact on secondary stroke prevention. *Expert Rev Neurother.* 2007;7(9):1085-1091. doi:10.1586/14737175.7.9.1085
67. arkus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation.* 2005;111(17):2233-2240. doi:10.1161/01.CIR.0000163561.90680.1C
68. Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 17;8(8):CD009716. doi: 10.1002/14651858.CD009716.pub2. PMID: 32813275; PMCID: PMC7437397.
69. Hankey GJ. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) trial: is warfarin really a reasonable therapeutic alternative to aspirin for preventing recurrent noncardioembolic ischemic stroke?. *Stroke.* 2002;33(6):1723-1726. doi:10.1161/01.str.0000016922.22707.27
70. Gorter JW, De Schryver EL, Algra A. Preventie, European and Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial
71. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351(9113):1379-1387.
72. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke.* 1991;22(6):711-720. doi:10.1161/01.str.22.6.711

73. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991;266(23):3289-3294.
74. Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(4):301-310. doi:10.1016/S1474-4422(17)30038-8
75. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383(3):207-217. doi:10.1056/NEJMoA1916870
76. Hajiyeve K, Hellstern V, Cimpoca A, et al. Carotid Artery Stenting in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Stenosis: In-Hospital Clinical Outcomes at a Single Neurovascular Center. *J Clin Med*. 2022 Apr 7;11(8):2086. doi: 10.3390/jcm11082086. PMID: 35456179; PMCID: PMC9031352.
77. Hitinder S. Gurm, Brahmajee K. Nallamothu, Jay Yadav *European Heart Journal*, Volume 29, Issue 1, January 2008, Pages 113–119, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm362>
78. Mozes G, Sullivan TM, Torres-Russotto DR, et al. Carotid endarterectomy in SAPHIRE-eligible high-risk patients: implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2004;39(5):958-966. doi:10.1016/j.jvs.2003.12.037
79. EVA-3S Investigators. Endarterectomy vs. Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(1):62-65. doi:10.1159/000078751
80. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):885-892. doi:10.1016/S1474-4422(08)70195-9
81. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):898-907. doi:10.1016/S1474-4422(09)70228-5
82. Kastrup A, Gröschel K. Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg*. 2007;107(2):119-128.
83. Saleem T, Baril DT. Carotid Artery Stenting. [Updated 2023 Apr 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470541/>

84. Horia Muresian (2018), Arteriel Revascularizations of the Head and Neck. Text Atlas for Prevention and Management of Stroke
85. Malgor RD, Shah RM. The evolution of transcarotid artery stenting with flow reversal. *J Vasc Bras.* 2019 Oct 23;18:e20190105. doi: 10.1590/1677-5449.190105. PMID: 31692817; PMCID: PMC6822960.
86. Vos JA. Evidence overview: benefit of cerebral protection devices during carotid artery stenting. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017;58(2):170-177. doi:10.23736/S0021-9509.16.09848-7
87. Kuhn AL, Puri AS, De Macedo Rodrigues K et al. Trapped Embolic Protection Device: A Salvage Technique. *Cureus.* 2020 Jul 16;12(7):e9228. doi: 10.7759/cureus.9228. PMID: 32821577; PMCID: PMC7430543.
88. *Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* (2017), ISSN 2573-4482 DOI: 10.21767/2573-4482.100061
89. AbuRahma AF. Predictors of Perioperative Stroke/Death after Carotid Artery Stenting: A Review Article. *Ann Vasc Dis.* 2018 Mar 25;11(1):15-24. doi: 10.3400/avd.ra.17-00136. PMID: 29682104; PMCID: PMC5882357.
90. Solomon Y, Varkevisser RRB, Swerdlow NJ, et al. Outcomes after transfemoral carotid artery stenting stratified by preprocedural symptom status. *J Vasc Surg.* 2021;73(6):2021-2029. doi:10.1016/j.jvs.2020.11.031
91. Dai Z, Xu G. Restenosis after carotid artery stenting. *Vascular.* 2017;25(6):576-586. doi:10.1177/1708538117706273
92. Enomoto Y, Yoshimura S. Antiplatelet therapy for carotid artery stenting. *Interv Neurol.* 2013 Sep;1(3-4):151-63. doi: 10.1159/000351686. PMID: 25187775; PMCID: PMC4031772.
93. Drs. Wesley S. Moore, Samuel S. Ahn, 4th edition of Endovascular Surgery Section VI, Chapter 38 - Carotid Bifurcation Stented Balloon Angioplasty With Cerebral Protection
94. Pierce DS, Rosero EB, Modrall JG et al. Open-cell versus closed-cell stent design differences in blood flow velocities after carotid stenting. *J Vasc Surg.* 2009 Mar;49(3):602-6; discussion 606. doi: 10.1016/j.jvs.2008.10.016. PMID: 19268763; PMCID: PMC2729659.
95. Kouvelos GN, Patelis N, Antoniou GA et al. Meta-analysis of the Effect of Stent Design on 30-Day Outcome After Carotid Artery Stenting. *J Endovasc Ther.* 2015;22(5):789-797. doi:10.1177/1526602815598753
96. Floris Vos, A. W., Linsen, M. A. M., Diks et al. (2004). Carotid Stent Mobility with Regard to Head Movements: In Vitro Analysis. *Vascular*, 12(6), 369–373. doi:10.1258/rsmvasc.12.6.369

97. Sfyroeras GS, Koutsiaris A, Karathanos C et al. Clinical relevance and treatment of carotid stent fractures. *J Vasc Surg.* 2010 May;51(5):1280-5. doi: 10.1016/j.jvs.2010.01.050.
98. Chang CK, Huded CP, Nolan BW et al. Prevalence and clinical significance of stent fracture and deformation following carotid artery stenting. *J Vasc Surg.* 2011 Sep;54(3):685-90. doi: 10.1016/j.jvs.2011.03.257.
99. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1924-31.
100. Weinberg I, Beckman JA, Matsumura JS, et al. Carotid Stent Fractures Are Not Associated With Adverse Events: Results From the ACT-1 Multicenter Randomized Trial (Carotid Angioplasty and Stenting Versus Endarterectomy in Asymptomatic Subjects Who Are at Standard Risk for Carotid Endarterectomy With Significant Extracranial Carotid Stenotic Disease). *Circulation.* 2018;137(1):49-56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030030
101. Faggioli G., Ferri, M., Gargiulo, M. et al. (2007). Measurement and impact of proximal and distal tortuosity in carotid stenting procedures. *Journal of Vascular Surgery*, 46(6), 1119–1124. doi:10.1016/j.jvs.2007.08.027
102. De Vries, E.E., Pourier, V.E.C., Van Laarhoven et al. Comparability of semiautomatic tortuosity measurements in the carotid artery. *Neuroradiology* 61, 147–153 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2112-3>
103. Wang, Hai-Feng & Wang, Daming & Wang et al. (2017). Extracranial Internal Carotid Artery Tortuosity and Body Mass Index. *Frontiers in Neurology*. 8. 508. 10.3389/fneur.2017.00508.
104. Vértes M, Nguyen DT, Székely G, et al. Middle and Distal Common Carotid Artery Stenting: Long-Term Patency Rates and Risk Factors for In-Stent Restenosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020 Aug;43(8):1134-1142. doi: 10.1007/s00270-020-02522-5. Epub 2020 May 21. PMID: 32440962; PMCID: PMC7369259.
105. Abularrage CJ, Patel VI, Crawford RS, Kwolek CJ. Carotid stent fracture with recurrent high-grade stenosis. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(2):254.e11-254.e2.54E15. doi:10.1016/j.avsg.2009.05.009
106. Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD et al. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(1):295-298. doi:10.2214/ajr.184.1.01840295
107. Bosiers M, Deloose K, Verbist J. et al. Review of stents for the carotid artery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2006;47(2):107-113

108. De Vries EE, Meershoek AJA, Vonken EJ, et al. A meta-analysis of the effect of stent design on clinical and radiologic outcomes of carotid artery stenting. *J Vasc Surg.* 2019;69(6):1952-1961.e1. doi:10.1016/j.jvs.2018.11.017
109. Garcia-Toca M, Rodriguez HE, Naughton PA, et al. Are carotid stent fractures clinically significant?. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(2):263-267. doi:10.1007/s00270-011-0149-3

