

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI



# KORONER STENTLİ HASTALARDA KALP DIŞI CERRAHİDE PERİOPERATİF KANAMA VE STENT TROMBOZU RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murathan YAZICI

DANIŐMAN

Prof. Dr. K.Mehmet TUĐRUL

İstanbul 2016

# TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince Anesteziyoloji, Reanimasyon ve Algoloji konusundaki bilgi ve deneyimlerini meslek eğitimimi kazanmam konusunda ilgi ve anlayıőla bana aktaran değerli hocalarım, baőta Anabilim dalı Baőkanı Sn. Prof. Dr. Lütfi Telci olmak üzere, Algoloji Anabilim Dalı baőkanı Sn. Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Sn. Prof. Dr. Kamil Pembeci, Sn. Prof. Dr. Figen Esen, Sn. Prof. Dr. Emre Çamcı, Sn. Prof. Dr. Mert Őentürk, Sn. Prof. Dr. Emine Nur Tozan, Sn. Prof. Dr. İbrahim Özkan Akıncı, Sn. Prof. Dr. Tülay Özkan Seyhan, Sn. Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan, Sn. Doç. Dr. Zerrin Sungur, Sn. Doç. Dr. Evren Őentürk, Sn. Doç. Dr. Mukadder Orhan Sungur, Sn. Doç. Dr. Ahmet Kemalettin Koltka, Sn. Yard. Doç. Dr. Süleyman Küçükay, Sn. Yard. Doç. Dr. Ayően Yavru, Sn. Uzm. Dr. Meltem Savran Karadeniz ve Sn. Uzm. Dr. Emine Aysu Őalvız'a , tezimin her aőamasında sabır, ilgi, destek ve anlayıőını esirgemeyen tez danıőmanım Sn. Prof. Dr. K. Mehmet Tuđrul'a, eğitimim süresince birlikte çalıőtıđım bana emek veren tüm uzmanlarım ile tüm asistan hekim, teknisyen ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Dr. Murathan YAZICI

# İÇİNDEKİLER

I.	TEŞEKKÜR	ii
II.	İÇİNDEKİLER	iii
III.	SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
1.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER	2
	2.1. ATEROSKLEROZ	2
	2.2. KORONER AKIM FİZYOLOJİSİ	7
	2.3. STENTLER	8
	2.4. ANTIAGREGAN TEDAVİ	18
	2.5. KORONER LEZYONLARIN ANATOMİK DEĞERLENDİRİLMESİ	28
3.	GEREÇ YÖNTEM	32
4.	BULGULAR	33
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	42
6.	ÖZET	49
7.	SUMMARY	50
8.	KAYNAKLAR	51

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- BMS: Bare metal stent (Metal kaplı stent)  
DES: Drug eluting stent (İlaç kaplı stent)  
ZES: Zotarolimus eluting stent (Zotarolimus kaplı stent)  
ASA: Asetil salisilik asit (Aspirin)  
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin  
DAPT: Dual antiplatelet therapy (ikili antiplatelet tedavi)  
VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1  
ICAM-1: Hücrelerarası adezyon molekülü-1  
MCP : Monocyte chemoattractant protein (monosit çeken protein)  
I-TAC: Interferon Inducible T-cell alpha chemoattractant  
MIG : Monokine induced by interferon gamma (interferon gamma ile uyarılan monokin)  
TNF $\alpha$ : Tümör nekroz faktörü $\alpha$   
TGF $\beta$ : Transforming growth factor $\beta$  (Değiştirici büyüme faktörü $\beta$ )  
PDGF: Platelet derived growth factor (Plateletten türeyen büyüme faktörü)  
LDL: Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)  
FDA: Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve ilaç idaresi)  
ESA: European Society of Anaesthesiology (Avrupa Anesteziyoloji Topluluğu)  
POBA: Plain Old Balloon Angioplasty (Eski düz balon anjioplasti)  
ISR: Instent re-stenosis (Stent içi re-stenoz)  
PLGA: poli-laktik-ko-glikolik asit  
PET: Polietilen-tereftalat  
PTFE: Politetra-floro-etilen  
COX: Cyclooxygenase (Siklo-oksijenaz)  
MACE: Major adverse cardiac events (Majör istenmeyen kardiyak olay)  
ST: Stent thrombosis (Stent trombozu)  
OCT: Optical Coherence Tomography (Optik kohorens tomografi)  
IVUS: Intravascular Ultrasonography (İntravasküler ultrasonografi)  
PTCA: Percutaneous transluminal coronary angioplasty (Perkütan koroner anjiyoplasti)  
PCI/PKG: Percutaneous coronary intervention/Perkütan koroner girişim  
LAD: Left anterior descending (Sol ön inen koroner arter)  
LMCA: Left main coronary artery (Sol ana koroner arter)

## GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir (1). Koroner arter hastalığının temelinde, koroner damarlarda aterosklerotik lezyonların oluşması söz konusudur. Bu aterosklerotik plaklar yağ, kolesterol ve minerallerin koroner damarların iç yüzünde endotel altına birikmesi ile oluşur. Plak zamanla damar içine doğru büyüyerek koroner kan akımını azaltır. Bu lezyonlar kararsız veya klinik olarak önemli iseler sıklıkla balon anjioplasti veya stent yerleştirilmesinden oluşan perkütan koroner girişim (PKG) ile tedavi edilirler. Perkütan koroner girişim Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 1400 işlem/milyon sayısı ile en sık yapılan girişimsel işlemlerden biri olarak yerini korur (2). Koroner stentler ilk kullanılmaya başladıkları 1980'lerden itibaren ciddi oranda geliştirilmişlerdir. Stentlerin yapımına, tasarımına ve alaşımındaki değişikliklere yönelik çalışmalar artarak devam etmektedir. Bu yolculuk, önceleri metal kaplı stentlerle (bare metal stent: BMS) başlamış, daha sonra BMS'lerde restenozun sık görülmesi üzerine, bu süreçte geliştirilen ilaç kaplı stentler (drug eluting stent: DES) ön plana çıkmaya başlamıştır. Giderek BMS'lerin yerini alan DES'ler ile, antimitotik ve sititoksik ajanların salgılanması, restenoza yol açan endotel proliferasyonun yavaşlatılması ve ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. Bu şekilde restenoz gelişmesi engellenirken, doğal olarak stentin içinin endotelize olması da sekteye uğramakta ve stentlerin yabancı cisim olarak algılanması uzun süre devam etmektedir. Böylece DES'lerin yüzeyi tromboza meyilli olarak kalmakta ve hastaların uzun yıllar antiagregan (tekli veya ikili) tedavisi alması gerekmektedir. Koroner stent yerleştirilen hastalarda, stent içi tromboz gelişimini engellemek adına, antiagregan tedavinin devamı önemlidir.

Günümüzde artan sıklıkla, daha çok koroner stentli hasta operasyona alınmaktadır. Hastaların tedaviye ara vermeleri veya perioperatif dönemlerde cerrahi nedenlerle antiagregan tedavinin kesilmesi stent trombozunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Organ fonksiyon kaybı ve hayati tehlike arzermeyen kanama riskinin minimal olduğu cerrahilerde, cerrahinin antiagregan tedavi altında yapılması postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltan güncel yaklaşım modelidir (3-6). Bu konudan yola çıkarak, bu prospektif çalışmada, hastanemiz cerrahi kliniklerinin, koroner stentli hastalarda perioperatif süreçte antiagregan kullanımıyla ilgili davranış modelleri ve bunların sonuçlarını gözlemlemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ATEROSKLEROZ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre en sık ölüm sebebi iskemik kalp hastalıkları ve inmedir (1). Bu hastalıkların temelini de ateroskleroz oluşturur. TEKHARF (Türk Erişkinlerde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri) çalışması 2010 yılı verilerine göre, ülkemizde yaklaşık olarak üç buçuk milyon koroner arter hastası mevcuttur ve iskemik kalp hastalığından yıllık ölüm oranı erkeklerde % 1.86 kadınlarda %1.28'dir (7).

#### 2.1.1. Vasküler histoloji

**A) Tunika İntima:** Tek sıra halinde dizilmiş olan endotel hücre tabakası, bunun tutunmuş olduğu bazal lamina (tip IV kollojen) ve lamina propriadan meydana gelir. Lamina propria özellikle tip I ve tip III kollojen, fibronektin ve lamininden zengin ekstrasellüler matriksten oluşur. İntimayı mediadan ayırmakta olan yapı ise internal elastik membrandır (8).

**B) Tunika Media:** İnternal ve eksternal elastik membran arasında kalan düz kas hücrelerinden zengin olan kısımdır. Düz kas hücrelerinin arasında elastinden zengin ekstrasellüler matriks bulunur. Düz kas hücreleri sayesinde damar kompliyansından sorumludur. Tunika media, kan akımını diyastolde de sağlayacak olan kinetik enerjiyi sistolik fazda depolar ve damarın stabil kalmasını sağlar (8).

**C) Tunika Adventisya:** Elastik membran dışında kalan kısımdır. Kollajenden zengindir. Damarın beslenmesini sağlayan vaso-vasorum ve innervasyondan sorumlu sinir ağı bu tabakadadır.

Ateroskleroz oluşum süreci birçok aşamayı içinde barındırır

**2.1.2. Hücre Dışı Lipid Birikimi:** İnsanlarda aterogenezde ilk adımlar büyük ölçüde kavramsaldır ve çok genç yaşlarda yağlı çizgilenmelerle başladığı varsayılır. Aterogenetik bir diyetle LDL-kolesterol, doymuş yağ ve küçük lipoprotein partikülleri lamina propria içinde birikmeye başlar. Bu lipoprotein partikülleri arter intimasının proteoglikanlarına bağlandıktan sonra oluşan lipid yumağı yavaş yavaş büyümeye başlar (9).

**2.1.3.Lökosit Birikimi:** Ateroskleroz oluşum sürecinin erken evresindeki önemli bir aşama lökositlerin birikimidir. Normal endotel hücresi genellikle lökosit adezyonuna direnç gösterir. Ancak intimasındaki lipid birikimi başlamış olan damar duvarında lökositler, endotele yapışır. Lökositler ve monositler intimaya diapedes yoluyla girdikten sonra köpük hücrelerine dönüşür. Endotel hücre yüzeyinde belli bazı lökosit adezyon moleküllerinin açığa çıkması, monositer ve T hücrelerinin endotele adezyonunu düzenler. İki önemli lökosit adezyon molekülü bulunur. Bunlar, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'dir. Bu moleküller dolaşımın birçok bölgesinde endotel hücreleri tarafından yaygın biçimde salgılanır ve E/P-selektin polimorfonükleer lökositleri bir araya toplar. Selektinler özellikle lökositlerin yuvarlanarak diapedes yapabilme hareketinden sorumludur. Ateroskleroz gelişiminde VCAM-1'in ve P-selektin'in (hem trombositlerden hem de endotelden türeyen P-selektin) rolleri oynadıkları kanıtlanmıştır (10). Şekilli elemanlar intimal alana geçtikten sonra kemokinler tarafından bir araya getirilirler. Bu kemokinler içerisinde en önemli olanı ise; monosit çeken protein-1'dir (MCP-1). Ayrıca interlökin-8, IP-6, I-TAC ve MIG gibi birçok mediator de bu fazda görev alır (11-14). Sonuç olarak, intimal lipid birikimi olan alana inflamatuvar hücrelerin gelmesi ile aterosklerotik sürecin ikinci aşaması da tamamlanmış olur.

**2.1.4. Köpük Hücre Oluşumu:** Arter intimasına toplanan monositler burada lipidi inhibe edebilir ve lipid yüklü bir köpük hücresine dönüşebilirler. Bunu yüzeylerinde bulunan düşük yoğunluklu lipoprotein (Low density Lipoprotein: LDL) ile ilişkili klasik hücre yüzeyi reseptörünü açığa çıkararak yapar. Bu hücrelere 'çöpçü hücreler' denir (13,14). Yüzey molekülleri doğal lipoproteinlerden ziyade modifiye edilmiş lipoproteinleri bağlamakta ve açıkça bu moleküllerin absorpsiyonuna katkıda bulunmaktadır. (okside LDL, lipoprotein (a) gibi ). Modifiye edilmiş lipoproteinlere bağlanan ve köpük hücre oluşumuna katılabilen diğer reseptörler CD36 ve makrosiyalindir. Makrosiyalinin tercihen okside olmuş LDL formlarına bağlandığı gösterilmiştir. Çöpçü hücreler makrofaj koloni uyarıcı faktör salgılayarak bölgeye daha fazla monosit gelmesini sağlar. Buraya kadar seyreden süreç aslında bölgeyi temizlemek adına yapılmaktadır. Ancak, daha fazla medyatörün (makrofaj, mitojen, ko-mitojen faktör, interlökin-3 ve granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör) ve yeni hücrelerin çağrılması da artmış inflamasyon gelişimini artırır ve ateroskleroza giden sürecin bir yandan işlemlerini devam ettirir (13,14).

**2.1.5. Lezyonda İnflamasyon:** Klinik kanıtlar aterogenez sürecindeki inflamasyonun önemli rol taşıdığını gösterir (15,16). Köpük hücreleri bir yandan kemotaksis ile diğer hücreleri çağırırken bir yandan da fagosite edilen lipid nedeniyle ortama süperoksit anyon gibi oksidanlar çıkarır. Bu inflamatuvar araçlar grubu plak içinde inflamasyon teşvik eder. Böylece lezyonun ilerlemesine katkıda bulunur. Mononükleer fagositlere ilaveten lezyon alanına T hücreleri gelmeye başlar. Lezyon alanındaki okside yapılar (makrofaj ve endotel sayesinde) T hücrelerine antijen olarak tanıtılır. Bu sayede aktive olan T hücreleri bol miktarda sitokin salgılar. Bunlardan en önemlileri: gama interferon, lenfotoksin, CD40 ligandı ve TNF $\alpha$ 'dır. Bu sitokinler lezyon alanına düz kas, endotel hücreleri ve makrofajlar gibi hedef hücreleri çağırır (17,18). Hücrel immünite çerçevesinde kısır döngü tamamen başlar. Köpük hücresi daha fazla monosit ve T hücresi bölgeye çağırır. Bölgeye çağırılan aktive T lenfosit ise daha fazla monosit gelmesini sağlar. Sonuç olarak, lezyon alanında inflamasyon yavaş yavaş artar. Bu aşamaların hiçbirinde B lenfosit ve antikorların rolü ile ilgili veri bulunmaz. Lezyonların oluşumunda humoral immunitenin konumu henüz belirlenememiştir (17,18).

**2.1.6. Düz kas göçü ve proliferasyonu:** Normal bir arterin tunika mediasında bulunan düz kas hücreleri inflamasyon ve kemotaksi etkisiyle intimaya göç etmeye başlar (19,20). Düz kas göçünden sorumlu temel medyatör ise trombositlerden türeyen büyüme faktörü (PDGF)'dür. Aterosklerotik intima içindeki düz kas hücreleri, hücre bölünmesiyle çoğalabilme yeteneğine de sahiptir. Bu hücreler normal arter media katmanı içindeki durgun düz kas hücrelerine göre daha az olgunlaşmış bir fenotip gösterirler. Daha fazla endoplazmik retikulum ve daha az kontraktıl eleman içerirler. Düz kas hücrelerinin intimaya göçü, lezyon alanını hacmen artırır ve plak çatlaması durumunda yüzeyinde bulunan trombin aktive edici proteinler nedeniyle miyokard infarktüsünde kritik rol oynar (8).

**2.1.7. Plaklardaki anjiogenez ve mineralizasyon:** Burada da en önemli medyatör VCAM-1'dir. Plaklarda sıklıkla kalsifikasyon alanları görülür. TGF $\beta$ 'nın sorumlu olduğu bir kaskad ile lezyon bölgesi mineralize olur (21-23). Ateromatöz plakların aynı zamanda kalsiyumu tutarak mineralizasyonu teşvik etmede özelleşen gama karboksil glutamik asit rezidülerine sahip proteinleri de bulunur (8). Bu uzun süreç sonrasında kompleks aterosklerotik lezyonlar oluşur.

**2.1.8. Lezyon lokalizasyonu ve yeniden şekillenme:** Bu süreç tüm vücut damarlarında benzer şekilde gelişse de lezyonlar bazı bölgelerde daha sık görülür. Özellikle bifürkasyon alanları ve yan dal ağzları en sık lezyon izlenen lokalizasyonlardır. Ayrıca çok dallı olmayan arterler (internal mammarian arter, radial arter) ateroskleroz geliştirme eğilimi göstermez. Bu veriler, lezyon oluşumunda sadece şekilli elemanların, medyatörlerin ve inflamasyonun rol oynamadığını, aynı zamanda lezyon oluşumunun hidrodinamik bir tabanı olduğunu da düşündürmektedir. Lokal olarak akım düzensizlikleri erken aterogenezin aşamalarını teşvik eden değişiklikleri tetikleyebilir. Normal bir damarda eritrositler damar duvarına yakın, trombositler ve inflamatuvar hücreler ise merkeze yakın seyredir. Laminer akımı bozacak çatallanma bölgelerinde inflamatuvar hücrelerin endotel ile teması artar (24). Ayrıca farklı bölgelerdeki düz kas hücrelerinin embriyolojik kökenleri de farklılık gösterir (25,26). Örneğin; üst beden arterleri nöroektodermden köken alan düz kas hücrelerinden oluşurken, alt beden arterleri ise mezoderm kökenli düz kas hücrelerinden oluşur. Koroner arter düz kas hücreleri ise pro-epikarddan çıkar. Yaralanma veya transplantasyon sonrası arter düz kasları, kemik iliğinden türeyen düz kas hücreleriyle dolabilir (24-26). Düz kas hücreleri aterosklerozda önemli bir yer tuttuğundan kökenleri ve yüzey reseptör farklılıkları bu duruma sebep olabilir. Laminer akım korunduğunda damar cidarına, kan akımı ve kan viskozitesi ile doğru orantılı, damar yarıçapı ile ters orantılı bir baskı (shear stress) uygulanmaktadır. Normal değeri  $5-20 \text{ dynes/cm}^2$  arasında olan bu baskı gücü; endotelin geçirgenliğini, Nitrik oksit (NO) sentezini ve vasküler ikinci habercilerin regülasyonunu sağlar. Özellikle bifürkasyon bölgelerinde (ana damar yan duvarları ve yan dal ağzlarında), açısı 60 derece ve üzeri olan damarlarda (eğimi iç bükey tarafında) shear stress azalır. Bu stres  $5 \text{ dynes/cm}^2$  altına düştüğünde vasküler geçirgenlik artar ve NO sentezi azalır. Vasküler geçirgenliğin artması ise, aterosklerozun tüm basamaklarında hızlanmaya yol açabilir. Dolayısıyla, bazı bölgelerde aterosklerozun fazla olması azalmış shear stresle de açıklanabilir. Ancak, burada önemli bir konu da shear stres paradoksudur. Ateroskleroz ve plak rüptür sürecinde shear stres paradoksunda, plak rüptürü daha çok shear stresin düşük olduğu bölgelerde gelişen plağın shear stresinin yüksek olduğu (proksimal bölge) kısmından olur.

Diğer önemli durum yeniden biçimlenmedir. Ateromatöz lezyon, başlangıçta plak lümeninin daralmasına yol açacak şekilde içe doğru değil, aksine dışarıya, lümeden uzağa doğru gelişir. İntimanın bu dışa doğru büyümesi damar kalibresinin tümüyle artmasına rol açar. Bu pozitif yeniden biçimlenme veya kompensatuvar genişleme, hücre dışı matriks moleküllerinin arterin çepersel büyümesine uyum sağlamak için metabolize olması ile ilişkilidir. Plak yükü arterin enine kesidinin ancak % 40'ını aştığında lümeninde daralma oluşabilmektedir. Ayrıca,

miyokard infarktüsünün büyük çoğunluğu non-kritik plaklardan meydana gelir. Bu durum bazı plakların ‘hassas’ olması ile açıklanabilir. Eğer; bir plak ince fibröz kılıf, zengin lipid çekirdek, yoğun inflamatuvar hücre, yaygın neovaskülarizasyon, daha fazla plak içi kanama odakları ve daha az fibröz doku içeriyorsa ‘hassas plak’ olarak isimlendirilir. Hassas plakların erozyon ve rüptür riski daha fazladır.

**2.1.9. Neo-ateroskleroz:** Kritik koroner lezyonlarda perkütan koroner girişimler balon anjioplasti ile başlamıştır. Ancak intimada düz kas hücre yoğunlaşması ve kollojen birikmesiyle oluşan re-stenoz bu yöntemin kısıtlayıcısı olmuştur. BMS’lerin bulunması ile daha iyi lümen açıklığı ve direnci sağlanmıştır. Ancak; geç dönem lümen kayıp oranları yüksek bulunmuş ve DES’ler kullanılmaya başlanmıştır. DES ve BMS teknolojisinde ilerlemeyle birlikte günümüzde geç lümen kaybı belirgin derecede azalmıştır. Ancak antiagregan ve antikoagülan tedavi desteklerine rağmen halen stent trombozu önemli bir sorundur. Özellikle bir yıldan sonra izlenen geç stent trombozlarını önlemek adına, hem antiagregan tedavi sürelerini belirlemek hem de bu durumun patofizyolojisini açıklamak için tartışmalar sürmektedir. Neo-ateroskleroz, stent sonrası hedef lezyon bölgesinde yeniden aterosklerotik sürecin başlaması olarak tanımlanmıştır. Yokohama ve arkadaşları (27) anjiyoskopi ile yaptıkları stent takip çalışmasında hastaları erken (6-12 ay) ve geç dönem (4 yıl ve sonrası) olarak ikiye ayırmışlar ve stent içi lipidden zengin korun erken dönemde % 12 oranında; geç dönemde % 58 oranında olduğunu görmüşlerdir. Optik kohorens tomografi (OCT) ile yapılan çalışmalarda da neo-aterosklerotik doku ince fibröz kılıfa sahip, özellikle destek yapı etrafında toplanmış inflamatuvar hücrelerin olduğu, neo-vaskülarizasyon saptanmıştır (28-30).

Neo-aterosklerozun stent sonrası geçen süre ile doğru orantılı arttığı, DES’lerde daha fazla ve daha erken dönemde geliştiği saptanmıştır. Neo-aterosklerozun tetikleyicisinin ne olduğu halen tam olarak anlaşılamamış olsa da, özellikle DES’lerde daha fazla görülmesi ve inflamatuvar hücrelerin destek yapıların daha yakın izlenmesi bu durumun inflamasyonun tetiklenmesi ile olabileceğini düşündürür (31-32). DES ile stent örtülmesinin gecikmesi lümendeki inflamatuvar hücreler ile intimanın maruziyetini artırır. Aterosklerozun zemininde inflamasyonun önemli bir yer tuttuğu bilindiğinden bu düşünce şu an için kabul görür. Yapılan çalışmalarda neo-ateroskleroz için bağımsız prediktörler; genç yaş, stent implantasyonu sonrası geçen sürenin uzun olması, DES kullanılması ve unstabil lezyona stent uygulaması olarak saptanmıştır (33).

Sonuç olarak, stent trombozu olarak değerlendirilen (özellikle geç stent trombozu) yapıların bir kısmının aslında bu bölgede yeniden oluşan aterosklerotik doku olduğu artık bilinmektedir. Neo-aterosklerozun tetikleyici mekanizmaları tam olarak anlaşılabilirse, bunlara karşı alınacak önlemler (anti-inflamatuvar emdirilmiş veya daha az anti-inflamatuvar stent yapıları) stent trombozundaki başarıyı arttırabilir.

## 2.2. KORONER AKIM FİZYOLOJİSİ

Miyokardın kan akımı miyokardiyal oksijen gereksinimi ile orantılı olarak düzenlenir. Sabit miyokardiyal oksijen tüketimi durumunda koroner kan akımı perfüzyon basıncına bağlıdır. Bu fenomen koroner otoregülasyon olarak adlandırılır (34). Hayvan deneylerinde otoregülasyon alt limitinin 40 mmHg ortalama koroner basıncı olduğu gösterilmiştir. Ortalama koroner basıncının 40 ile 130 mmHg olduğu aralıklarda, koroner rezistans, damarların vazodilatasyonu ve vazokonstriksiyonu ile distal mikrovasküler kan akımı sabit bir seviyede tutulur. Koroner kan akımı rezistansını üç major komponent belirler (35). Normal epikardiyal koroner arterlerde, maksimum kan akımında bile basınçta düşüşe yol açacak şekilde bir rezistans saptanmaz. Bu nedenle, aterosklerotik bir daralma gerçekleşene kadar epikardiyal arter rezistansı ihmal edilebilir. Prekapiller arterioller, koroner rezistansa en önemli katkıyı sağlayan ve koroner kan akımını asıl kontrol eden ince damar yapılarıdır. Koroner rezistansın diğer komponenti ise intramiyokardiyal kapiller sistemdir.

Egzersiz gibi miyokard oksijen talebinin arttığı durumlarda, koroner rezistans arterlerde gelişen vazodilatasyon, koroner akımın artmasına ve distal perfüzyon basıncının korunmasına izin verir. Bu durum, metabolik adaptasyon olarak adlandırılır. Bunların yanında koroner kan akımını etkileyen endotelial, miyojenik, nörohümorale, endokrin, parakrin ve fiziksel kontrol mekanizmaları da mevcuttur. Örneğin; diabetes mellitus, sol ventrikül hipertrofisi, miyokardiyal iskemi gibi durumlarda koroner mikrodolaşım bozulabilir ve koroner akımda beklenen maksimum artışlar gerçekleşmeyebilir (36).

Koroner akımı kısıtlayan bir darlık varlığında, koroner akım basınç ilişkisi değişir. Stenoz düzeyinde perfüzyon basınç kaybı etkisi ile rezistans damarlarda vazodilatasyon meydana gelir ve miyokardiyal kan akımının korunması sağlanır. Epikardiyal hastalığın progresyonu ile vazodilatatör rezerv progresif olarak düşer. Bu durum azalmış oksijen arzı ve

anjinal yakınmalarla sonuçlanır. Epikardiyal arterlerdeki stenoz oranı % 45-60'a gelince mekanik ve farmakolojik stimülasyonla yaratılan maksimal hiperemi yeteneği giderek azalır. Stenoz oranı % 90'a çıktığında ise; hiperemi karşısında koroner kan akımını arttırma kapasitesi kaybolur. Bu mekanizmalar ışığında, koroner lezyonun fonksiyonel önemi, koronerlerde hipereminin maksimum olduğu andaki vasküler rezervin değerlendirilmesi ya da ulaşılabilen maksimal kan akımının lezyon yokluğundaki maksimal kan akımına oranlanması ile belirlenebilir.

Dinlenme sırasında koroner kan akımı hemodinamik şartlar normal olduğunda 0,7-1ml/dk/g olup, bu miktar farmakolojik ajanlar (adenozin, papaverin) ile 3-5 kat arttırılabilir. Bunun nedeni, koroner rezistans damarların vazodilatasyon yeteneğidir. Yani, kan akımının vasodilatatör ajanlar ile istirahat değerinin üzerine çıkarılması koroner rezerv kavramının temelidir ve koroner arterler maksimum dilate olduğunda, akım koroner perfüzyon basıncına bağlıdır

### **2.3. STENTLER**

Stentler örgü şeklinde yapılandırılmış minyatür tüpçükler olarak tanımlanabilirler. Biyouyumlu metal, biyolojik ortamda parçalanabilen, metal ve polimerlerden üretilen stentler, daralmış bir kan damarı lümenine (nörovasküler, kardiyovasküler, periferik arter) veya daralmış bir biyolojik kanal (gastrointestinal, idrar, safra yolu) içerisine, tedavi amacıyla yerleştirilmek suretiyle, ilgili bölgede normal akımın tekrar kazanılmasını mümkün kılarlar. Günümüzde nörovasküler, karotis-periferik arter, bilier ve üriner stentler sık kullanılmakla birlikte, en yaygın kullanım alanı bulanlar ise koroner stentler olmuştur.

Koroner arter hastalığı tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir (1). Koroner arter hastalığında koroner arterler içinde aterosklerotik lezyonların oluşması söz konusudur. Bu lezyonlar kararsız veya klinik olarak önemli iseler sıklıkla balon anjioplasti veya stent yerleştirilmesinden oluşan perkütan koroner girişim (PKG) ile tedavi edilirler. Perkütan koroner girişim Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 1400 işlem/milyon sayısı ile en sık yapılan girişimsel işlemlerden biri olarak yerini korur (2). Koroner stentler ilk kullanılmaya başladıkları 1980'lerden itibaren ciddi oranda geliştirilmişlerdir. Günümüzde stentlerin yapımına, tasarımına ve alışımındaki değişikliklere yönelik çalışmalar artarak devam etmektedir.



Şekil 1A: Cordis Cyper stent

Şekil 1B: Taxus stent Boston Scientific's

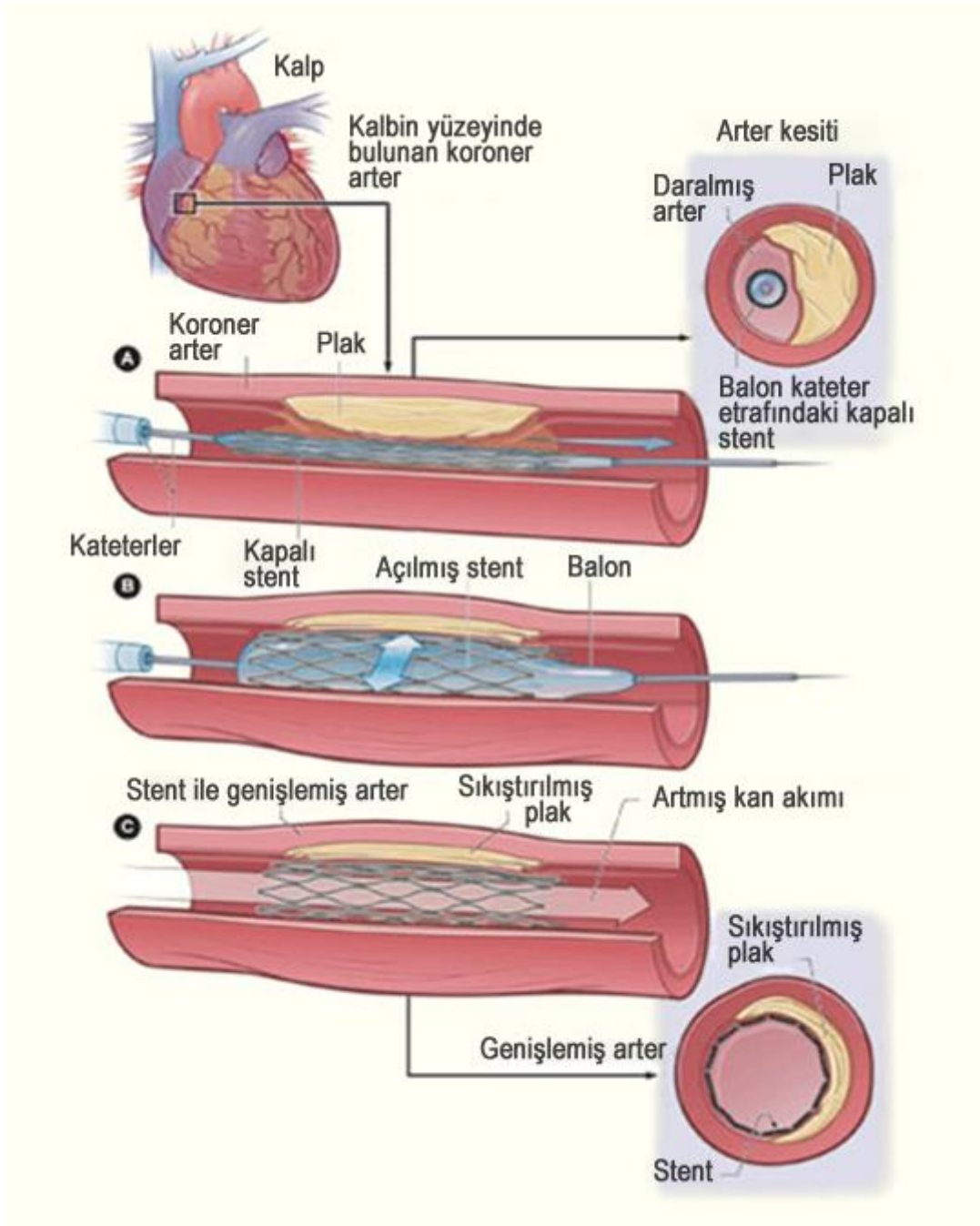
Koroner anjiyoplasti ilk olarak 1964 yılında Dotter ve Judkins tarafından tanımlanmış ve ilk kez 1977'de Andreas Gruntzig tarafından gerçekleştirilmiştir (37). Bu girişimsel kardiyolojideki birinci devrim olarak kabul edilir. 1979'da akut miyokard infarktüsü tedavisinde balon anjiyoplastinin ilk olarak kullanılmasının üzerinden yaklaşık 7 yıl geçtikten sonra, 1986'da girişimsel kardiyolojide ikinci devrim olarak kabul edilen insan koroner arterlerine stent yerleştirilmesi gerçekleştirilmiştir (38-40). 1999'da ilk ilaç salımlı stent (DES: drug eluting stent) insan koroner arterlerine yerleştirilmiştir. Bu işlem girişimsel kardiyoloji için üçüncü devrim niteliğinde olay olarak kabul edilir. 2011'de eriyebilir vasküler stentlerin Avrupa'da onay alması ise bu alandaki dördüncü devrimdir (40).

Başlangıçta balon anjiyoplasti işlemi stent yerleştirilmeksizin gerçekleştirilmekteydi. Bu işlem şimdi eski düz balon anjioplasti (POBA: Plain Old Balloon Angioplasty) olarak isimlendirilir. Balon anjiyoplasti şüphesiz koroner arter hastalığı tedavisinde devrim niteliğinde bir olaydır. Bununla birlikte, diseksiyon ve elastik geri çekilme (re-coil) nedeni akut damar daralması veya tıkanıklığı, damarda oluşan geç yeniden şekillenme (re-modeling) ve neo-intimal proliferasyona bağlı koroner arterlerdeki daralmalar sonuçlara gölge düşürmektedir (41). Balon anjiyoplastinin bu kısıtlamalarından kurtulmak için koroner stentler geliştirilmiştir.

WALLSTENT (Schneider AG) paslanmaz çelikten oluşan tel örgü yapısında kendi kendine genişleyen ve 1986'da Sigwart ve arkadaşları tarafından insan koroner arterlerine yerleştirilen ilk stenttir (38). Taşıyıcı sistemdeki teknik sorunlar bu stentin klinik kullanımını sınırlanmış ve 1991'de stentin kullanımı sonlandırılmıştır. Schatz ve arkadaşları (39)

1987'de Food and Drug Administration'nın (FDA) Amerika Birleşik Devletleri'nde onayladığı ilk stent olan PALMAZ-SCHATZ (Johnson & Johnson) stentini geliştirmişlerdir. Bu, balon ile genişleyen, paslanmaz çelikten oluşan, delikli tüp şeklindeki ilk stenttir. 1990'larda en sık çalışma yapılan ve kullanılan stentlerden biri olmuştur. 1990'ların başlarında pek çok yeni stent kullanıma girmiştir. FLEXSTENT (Cook), WICTOR (Medtronic), MICRO (Applied Vascular Engineering), CORDIS (Cordis) (Şekil 1) ve MULTILINK (Advanced Cardiovascular System) bu stentler arasında sayılabilir. Bu stentlerin kullanımı balon anjioplastide görülen erken elastik geri tepmeyi ve re-stenozu azaltmış, ancak kendine özgü yeni sorunları da beraberinde getirmiştir. Yüksek metal yoğunluk sebebiyle subakut stent trombozu sık görülmüştür. Ayrıca, stentlerin kaba yapılarından dolayı hem kullanımları teknik olarak zor olmuş hem de yerleştirilme sırasında başarısızlık ve embolizasyon ile sık karşılaşmıştır (42). İlk stentler balon anjioplasti ile karşılaştırıldığında re-stenoz oranını önemli ölçüde düşürmüştür. Ancak, stent içi re-stenoz (ISR: instent re-stenosis) oranları oldukça yüksektir. Bu teknik sorunlar ve potansiyel komplikasyonlardan dolayı koroner stentlerin kullanımı ilk zamanlarda sadece balon anjioplasti sonrası akut tıkanıklık ve re-stenoz vakaları ile sınırlandırılmıştır.

1993'de BENESTENT (Belgium & Nederland Stent) (43) ve STRESS (Stent Re-stenosis Study) (44) çalışmaları çıplak metal stentlerin (BMS: Bare Metal Stent) balon anjioplastiye üstünlüğünü göstererek stent kullanımında dönüm noktası olmuşlardır. Böylece 1999'a gelindiğinde stentler perkütan koroner girişimlerin % 85'inde kullanılır olmuştur. Fakat orta ve uzun dönem sonuçlar stent içine damar düz kas hücrelerindeki göç ve proliferasyona bağlı olarak %20-30 oranında ISR gelişimini göstermiştir (45). BMS'lerde görülen ISR sorununu çözmek için DES'ler geliştirilmiştir.



Şekil 2: Stentin plaklı koroner damara yerleştirilmesi

**2.3.1. İlaç salınlı stentlerin gelişimi:** İlaç salınlı stentlerin gelişmesi girişimsel kardiyolojide başka bir önemli gelişmedir. Bu aşamada inflamasyon, trombosit aktivasyonu, tromboz ve damar düz kas hücre proliferasyonunu önlemeye yönelik pek çok bileşik denenmiştir. BMS'leri altınla, karbonla, fosforilkolinle (hücre membranını taklit eder), heparinle (trombozu önlemek için) ve daha pek çok bileşikle kaplamanın herhangi bir yararı olmadığı görülmüştür (40). Bununla birlikte, BMS'leri antiproliferatif ajanlar olan sirolimus veya paksitaksel ile kaplamanın ISR oranlarını BMS'lere göre önemli oranda azalttığı ortaya

çıkıştır (46,47). Bu ilaçlar bir polimer içine yerleştirildikten sonra BMS'nin yüzeyini kaplar ve stent yerleştirilmesinden sonra birkaç hafta boyunca yavaşça salınırlar. Sirolimus salınlı stent (SES: sirolimus eluting stent) ilk olarak 1999'da kullanımından sonra CYPHER (Cordis) stent olarak kullanıma girmiş ve yapılan pek çok çalışma ile BMS'ye üstünlüğü gösterilmiştir. Paklitaksel salınlı stent (PES: paclitaxel eluting stent) olan TAXUS, CYPHER'dan hemen sonra çıkmış ve güvenilirliği pekçok çalışmayla ispatlanmıştır (Şekil 1) (40). 2006'da DES'lere bağlanan stent trombozu ile ilgili yayınların ortaya çıkması yeni bir sorunu gündeme getirmiştir (48). Proliferasyonu önleyen ilaçlara bağlı gecikmiş endotelizasyon veya ISR'lerdeki polimere karşı gelişen gecikmiş hipersensitivitenin bu trombozlardan sorumlu olabileceği düşünülmüş ve yeni antiplatelet ajanlar, yeni polimerler ve yeni nesil DES'lerin araştırılmasına başlanmıştır.

**2.3.2. Yeni jenerasyon çıplak metal stentler:** Son yıllarda BMS'lerin tasarımında ve içeriğinde önemli değişiklikler yapılmıştır. İlk stentler genellikle paslanmaz çelikten üretilirken son yıllarda kobalt-krom alaşımları stent üretiminde çeliğin yerini almıştır. Böylece radial güç ve korozyon direncinden ödün vermeksizin daha ince stratlı stentlerin üretimi mümkün olmuştur. COROFLEX (B-Braun), DRIVER (Medtronic) VISION (Abbott Vascular) gibi şu anda kullanılan BMS'lerin büyük çoğunluğu kobalt-krom içeriklidir. Stent platformundaki en son gelişme OMEGA stentte (Boston Scientific) olduğu gibi platin krom alaşımından oluşan element platformunun kullanılmasıdır.

**2.3.2. Yeni jenerasyon ilaç kaplı stentler:** Bu zamana kadar test edilmiş pek çok immünesupressif ve antiproliferatif ajanlar içinde klinik pratikte 'limus' tipi ilaçların etkin olduğu gösterilmiştir. Zotarilimus, sirolimusun yarı sentetik bir türevidir, stentler için üretilmiştir. Everolimus, sirolimusun hidroksi etil türevidir ve hem etkinlik hem de güvenlik bakımından ilk jenerasyon DES'lere üstünlüğü gösterilmiştir (14). Biolimus A9 sirolimusun yarı sentetik bir analogudur ve sirolimustan 10 kat daha lipofiliktir (49). İlk jenerasyon DES'lerde ilaç sentetik kalıcı polimerler içine yerleştirilmekteydi. Günümüzde fosforil-kolin, poli-vinilidene floridin ko-polimeri ve hekzafloropropilen gibi biyolojik uyumlu polimerler sentetik polimerlerin yerini almıştır. Bu sayede yara iyileşmesi üzerine olumsuz etki ve trombüs riski azaltılmıştır. Son zamanlarda parçalanabilir polimerli DES'ler, ilacın polimer olmaksızın metalik stentin mikropor veya nanoporlarına yerleştirildiği polimersiz DES'ler ve eriyebilir stentler üretilmiştir.

### 2.3.3. Koroner stentin yapısal özellikleri

**A) Metalik stentler:** İdeal stentten beklenen özellikler; bir kateter veya kılavuz tel aracılığıyla hedef bölgeye kolayca taşınabilmesi stent hedef bölgeye götürülüp balon şişirildiği zaman yeterli oranda genişeyebilmesi, damar duvarına iyi uyum sağlayabilmesi, yeterli radial gücü ve ihmal edilebilir düzeyde re-coil özelliği olmalıdır. Yani stent yerleştirildiğinde aterosklerotik duvar tarafından kendisine uygulanan kuvvetlere direnç gösterebilmeli ve kollabe olmamalı, yeterince esnek olmalı, küçük çaptaki aterosklerotik arterlerde dahi kolayca ilerletilebilmeli, yeterince radyoopak olmalı, manyetik rezonans uyumlu olmalı, trombosit adezyonuna ve kümelenmesine olanak vermemeli ve ilaç salınım özelliğine sahip olmalıdır (50). Genel olarak ticari amaçlı kullanılan stentlerdeki metaller 316L paslanmaz çelik, platin iridium alaşımı, tantalum, nitinol, kobalt-krom alaşımı, titanyum, saf demir ve magnezyum alaşımlarından oluşur.

**B) Biyolojik olarak parçalanabilen metal stentler:** Saf demir ve magnezyum alaşımları biyolojik olarak parçalanabilen, stent yapımında kullanılan metallerdir. Biyolojik olarak parçalanabilen stent kullanıldığında, stent yerleştirilmesinden belli bir süre geçtikten sonra rezidü bir maddenin kalmayacağı ve stent trombozu riskinin azalacağı düşünülmektedir. Aynı zamanda ikili antitrombositler tedavi süresi de daha kısa olacaktır. Ayrıca stente bağlı yan dal tehdidi de daha az olacaktır. Stentli segmente by-pass grefti konulması da böylece mümkün olacaktır.

**C) Kaplamalar:** Metalik yüzeyin başka maddelerle kaplanması stentin temel özelliğini bozmadan yüzey özelliklerini değiştirebilir. Böylece BMS'lerde sık olarak bildirilen tromboz ve neo-intimal hiperplazi sorunu bir dereceye kadar aşılmış olur. Stentin kaplanmasıyla yüzey enerjisi azaltılabilir, yüzey dokusu düzleştirilebilir, yüzey potansiyeli nötralize edilebilir ve yüzey oksit tabakasının stabilizasyonu artırılabilir. Bu değişiklikler tromboz ve neo-intimal proliferasyonu etkileyerek re-stenoz oranını azaltabilir. Başlangıçta kaplamalar stentin biyouyumluluğunu arttırmak için yapılırken daha sonra intimal hiperplaziyi engellemek ve kontrollü ilaç salınımı için de kullanılmaya başlanmıştır. Kaplama maddeleri dört grupta incelenebilir: inorganik maddeler, polimerler, poröz (gözenekli) metaller ve endotelial hücreler. İnorganik maddeler (altın, iridium oksit, silikon karbür, karbon) ve endotelial hücreler sadece kaplama maddesi olarak kullanılırlar. Eğer endotelial hücreler stent

yerleştirilmeden önce stent üzerine yüklenirse bu hücreler çoğalıp, farklılaşarak ve büyüme faktörleri salarak tromboz ve neo-intimal proliferasyonu önleyebilirler. Ancak, yapılan çalışmalar stent üzerine ekilen bu endotelial hücrelerin stent genişletilmesi sırasında hasara uğradığını ve kan akımından dolayı hücreye yapışmadığını göstermiştir (51,52).

Polimerler kaplama maddesi olarak kullanılabilirdiği gibi tek stent maddesi olarak da kullanılabilirler. Poröz metal kaplamalar stentin kendi metali olabileceği gibi başka bir metal de olabilir.

Vasküler greftler üzerinde mikroporlar oluşturmanın endotelizasyonu hızlandırabileceği düşünülmüştür. Ancak, yapılan çalışmalarda bu porların yüzey düzlüğünü bozarak neo-intimal proliferasyonu arttırabileceği sonucuna varılmıştır. Bunun üzerine, stentin luminal yüzeyinin düz kalması sağlanarak damara bakan derin kısımlarının gözenekli maddelerle kaplanması denenmiştir. Bunu da poröz maddelerin lüminal ve dış yüzeylerinin heparin takrolimus ile kaplanması izlemiştir.

#### **D) Polimerler:**

**I. Biyostabil (parçalanamayan) polimerler:** Biyostabil polimerik stentlerden beklenen de metalik stentlerden beklenene benzerdir. Yeterli bir lümen alanı sağlamalı, biyouyumlu olmalı trombüs oluşumunu ve inflamatuvar olayları başlatmamalıdır. Bu stentlerin kronik yabancı cisim inflamatuvar reaksiyonu ile ilişkili olduğu ve ciddi proliferatif neo-intimal cevaba neden olduğu gösterilmiştir. Radyoopasitenin olmaması Polietilen tereftalat (PET) stentlerin bir başka dezavantajıdır.

**II. Parçalanabilen polimerler:** Çıplak metal stentlerin ve biyostabil polimerik stentlerin bahsedilen kısıtlılıklarından kaçınmak için parçalanabilen stentler bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır. Bu stentler teorik olarak avantajlı gibi görülmektedir. Çünkü bunlar lüminal açıklığı sağladıktan belli bir süre sonra yok olmakta ve bu yabancı madde daha fazla damar duvarında kalmamaktadır.

**III. Ko-polimerler:** Bunlar içinde en fazla çalışılanları Poli-laktik-ko-glikolik asit (PLGA) ve poliüretanlardır. Poliüretan polimerler tantalumun antitrombojenik özelliğini nikel-titanyumun korozyon direncini ve paslanmaz çeliğin biyouyumluluğunu iyileştirmek için kullanılırlar. Ayrıca, poliüretanın endotelizasyonu iyileştirdiği de gösterilmiştir. Fakat bu çalışmalar poliüretanın artmış inflamatuvar reaksiyonlarla ilişkisini bildirmiştir (53-55). PLGA

ve poliüretanı iyi veya kötü stent maddesi olarak kategorize etmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **IV. Biyolojik polimerler:**

**a) Fosforil-kolin (PC):** Fosforil-kolin eritrosit membranının bir parçasıdır ve hidrofilik ve hidrofobik kısımları vardır. Biyoyumluluğu çok yüksektir, PC kaplı stentlerde düşük restenoz oranları yüksek antitrombojenik özellikler mevcuttur (56,57). Ayrıca, PC kaplama, stent implantasyonundan sonra 6 aya kadar stabil kalmaktadır ve bu özellik ilaç salınımında da bu maddenin kullanılabilmesini düşündürmüştür. PC kaplı ilaç salımlı stentlerde başarılı sonuçlar alınmıştır.

**b) Hyaluronik asid (HA):** HA vücutta pek çok dokuda bulunmaktadır. Stentlerde tromboz direncini arttırabileceği gösterilmiştir. HA kaplı paslanmaz çelik stentlerde trombosit agregasyonunun belirgin olarak daha az olduğu gösterilmiştir. Literatürde HA kaplama ile ilgili veri az olmakla birlikte bu biyolojik polimerle gelecekte iyi sonuçlar alınacağına dair olumlu bildirimler vardır (58).

**c) Fibrin:** Fibrin pıhtılaşma sırasında ortaya çıkan çözünmeyen bir proteindir. Biyoyumlu, parçalanabilen, ve yüksek viskoelastik özelliklere sahiptir. Poliüretan stentlere göre, yabancı cisim reaksiyonuna ve damar tıkanıklığına daha az yol açtığı gösterilmiştir (59,60). En önemli avantajlarından biri de arteriyel yüzeyi % 100 örtmesi ve tam bir lümen içi döşemeye olanak sağlamasıdır. Bu da hızlı endotelizasyonu mümkün kılabilir.

**E) İlaç salımlı stentler:** Stent restenozu BMS'lerde karşılaşılan en önemli sorundur. Restenoz temelde üç mekanizma ile açıklanabilir. Erken elastik geri çekilme, vasküler yapıda geç yeniden şekillenme ve neo-intima oluşumu. Neo-intima oluşumu trombosit aktivasyonu, lökosit infiltrasyonu düz kas hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks üretimi ile başlatılan moleküler ve hücresele olaylar zincirinin bir sonucudur. DES'ler bu zincirde düz kas hücre proliferasyonunu engelleyerek stent restenozunu önlemektedirler.

İlaç salımlı stentler üç kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısım stent platformudur (çatı). Stent çatısını, birinci jenerasyon ilaç kaplı stentlerde paslanmaz çelik oluştururken, günümüzdeki ikinci jenerasyon stentlerde daha ince destek kompozisyonuna sahip kobalt-krom veya platin-

krom alaşımları oluşturur. DES'lerin ikinci parçası ilaç salınımını ve zamanlamasını ayarlayan polimerlerdir. Stent üzerinde kalıcı olan veya parçalanabilen polimerler bu amaçla kullanılır. Üçüncü parça ise ilacın kendisidir.

### I. Birinci jenerasyon ilaç salımlı stentler

**a) Sirolimus:** Rapamisin (sirolimus) ilk olarak antifungal bir ajan olarak keşfedilmiştir. Daha sonra anti-inflamatuar ve anti-proliferatif özellikleri keşfedildikten sonra kanser tedavisinde ve transplant rejeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. ABD'de kullanılan ilk DES CYPHER (Cordis) stenttir. Cypher stentin platformunu 316L paslanmaz çelik oluşturur. Bu platform poli n-butil metakrilat polimeri ve sirolimus ile kaplanmıştır. İlaç yaklaşık 30 gün boyunca salınır.

**b) Paklitaksel:** Sirolimus gibi düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ederek stent içi restenoz görülme oranını düşürür. TAXUS stent (Boston Scientific) ticari olarak kullanılan PES'tir. Bu stentinde platformunu 316L paslanmaz çelik oluşturur. Özel bir polimer aracılığıyla paslanmaz çeliğe yerleştirilen paklitaksel 90 gün boyunca stentin implante edildiği bölgede salınır.

### II. İkinci jenerasyon stentler

Birinci jenerasyon stentler paslanmaz çelik, polimer ve ilaçtan oluşan benzer stent yapılarına sahipti. İkinci jenerasyon stentlerde yeni ilaçların kullanılmasına ek olarak daha biyouyumlu polimerler ve kobalt-krom, platin-krom gibi daha ince strutlı ve daha esnek stentlere olanak tanıyan platformlar kullanılmıştır.

**a) Zotarolimus:** Zotarolimus sirolimusun lipofilik bir türevidir. ENDEAVOR stent (Medtronic) kobalt-krom alaşımından oluşan ince strutlı bir platform, ilacın iki hafta boyunca salınımını sağlayan biyouyumlu fosforil-kolin polimeri ve zotarolimusdan oluşur. Daha sonra aynı platform başka bir polimerle kaplanarak daha uzun sürede ilaç salınımına olanak tanıyan ENDEAVOR (Medtronic) stent üretilmiştir. 3 yıllık takipte revaskülerizasyon ihtiyacı halen benzer olsa da birinci jenerasyon DES'lerin en önemli sorunlarından biri olarak kabul edilen geç stent trombozunun zotarolimus salımlı stentlerde belirgin olarak daha az olduğu görülmüştür (% 0.1'e karşı % 1.6) (61).

**b) Everolimus:** Everolimus, sirolimusun hidroksietil türevidir ve sirolimusa göre çok daha lipofiliktir. Bu sayede damar hasarının olduğu bölgede çok daha hızlı emilebilir.

### **III. Polimersiz stentler**

Bu stentlerin amacı endoteli polimerin yan etkilerinden korumak, endotel iyileşmesini hızlandırmak ve ikili antitrombositler tedavinin daha kısa süre kullanılmasının yeterli olmasını sağlamaktır. YUKON stent platform polimersiz paslanmaz çelikten oluşan bir stenttir. Yüzeyinde sirolimus için rezervuar görevi yapan mikroporlar vardır. VESTA stentte polimersiz bir stenttir. Yüzeyindeki çok ince mikroporlar sayesinde daha az miktarda ilacın salınımını mümkün kılar ve böylece sirolimus 3 ay boyunca salınır.

### **IV. Emilebilen stentler**

Girişimsel kardiyolojide son yenilik emilebilen stentlerdir. Bu tip stentler arter duvarına yalnız geçici olarak destek sağlarlar. Zamanla tam eridikleri için stente bağlı geç komplikasyonlar görülmez ve arterin normal fizyolojik fonksiyonunu tekrar kazanması için olanak sağlar. Emilebilen stentlerin polimeri polilaktik asit, polikarbonat gibi polilaktitlerden oluşur. Bunlar yaklaşık 18 ay içinde tamamen metabolize olurlar. IGAKI TAMAI stent (Kyoto Medical Planning) bu grup stenttir. Tamamiyle çözülebilir poli-L-laktik asit (PLLA) polimerinden oluşur. İlaç salınımsız olan bu stent insanlarda çalışılan bu grup stentlerin ilkidir. 6 aylık takipte bu stentte stent trombozu ve kardiyak olay görülmemiş % 10,5 restenoz oranı saptanmıştır (62). Absorb BVS (bioresorbable vascular scaffold) ilk ilaç salınımlı tam olarak emilebilen yapıdır. PLLA ve PDLLA'dan (poli-DL-laktik asit) oluşur. 12-18 ayda tamamen erir. REVA stent emilebilir polikarbonat polimerinden oluşan ve 36 ay içinde aminoasitlere, etanole ve karbondioksite metabolize olan bir stenttir.

### **V. M-Guard stentler**

Akut koroner sendromlarda temel amaç epikardiyal arterlerdeki akımı yeniden sağlayarak distal doku perfüzyonunu sağlamaktır. Balonlama veya stentleme sırasında ve sonrasında distal damar yatağına aterotrombotik materyal embolize olabilmekte ve bu durum doku düzeyinde perfüzyonunu bozabilmektedir. M-Guard stentler stent strutlarının etraflarında ikinci bir ultra ince polimer örgülü ağ ile sarılmış stent sistemleridir. Bu tasarımın amacı, akut koroner sendromda sorumlu lezyondaki aterotrombotik materyalin stent strutları ve damar duvarı arasında sıkıştırılıp distal damar yatağına embolize olmasının önüne geçmektir.

## VI. Greft stentler

Greft stentler stent strutlarının etrafının PET ve politetra-floro-etilen (PTFE) gibi sentetik materyal ile sarılması ile elde edilir (63,64). Bu stent tasarımında kan akımı ile damar duvarının teması engellenmiş olur. Kullanım alanları koroner rüptür ve perforasyonlar, koroner anevrizmalar ve koroner fistüller gibi koroner anormalliklerdir. Yüksek profilli stentler oldukları için, greft stentler, küçük, distal ve tortiyöz damarlarda ilerletilmesi zordur. Ayrıca metal yükün fazla olması nedeniyle stent trombozu ve restenoz oranları daha yüksektir (65).

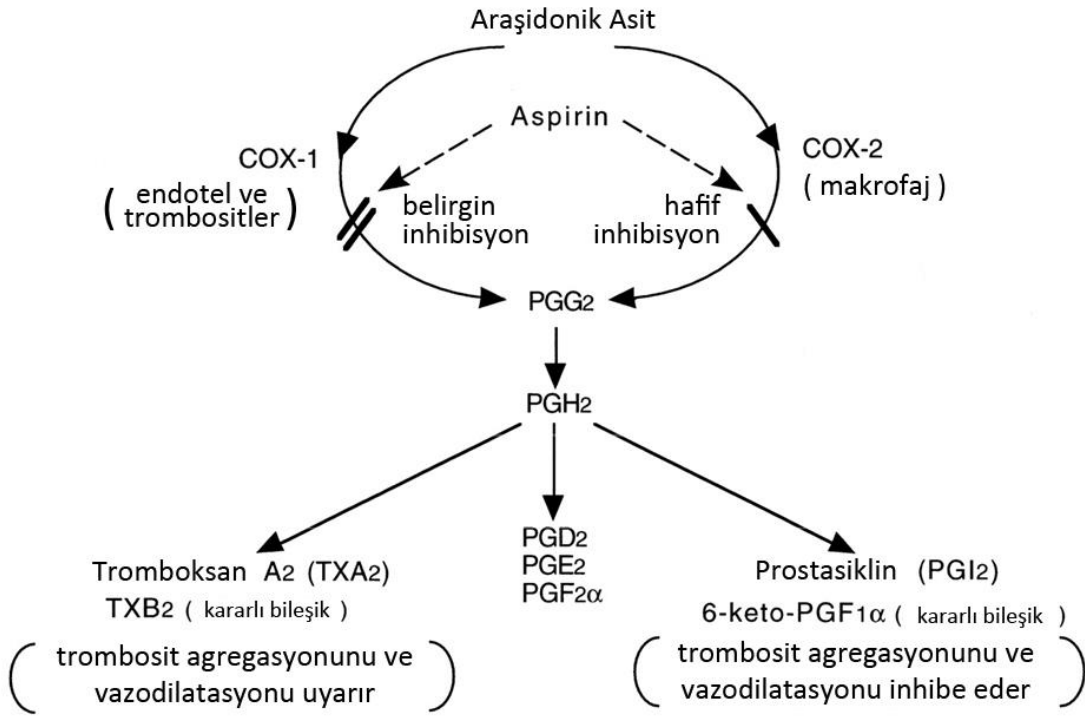
## 2.4. ANTIAGREGAN TEDAVİ

### 2.4.1. Siklooksijenaz inhibitörleri

**Aspirin ve diğer NSAİD'ler:** Aspirin nasıl antitrombotik etki meydana getirir? Aspirinin temel etki mekanizması, siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olarak adlandırılan prostaglandin H sentaz-1 ve 2 enzimlerini geri dönüşsüz olarak inhibisyonudur. Bu inhibisyon COX-1 enziminin 529. noktasındaki serinin (ser 529), COX-2'de ise 516 noktasındaki serinin (ser 516) asetillenmesi ile olmaktadır. Asetillenen enzimin aktivitesi geri dönüşsüz olarak baskılanmaktadır. Trombosit membranındaki fosfolipaz-A<sub>2</sub> enziminin aktivasyonu sonrası, araşidonik asit (AA) salınımı artar. COX-1 ve COX-2 izoenzimleri AA'ı PGH<sub>2</sub>'ye dönüştürürler. PGH<sub>2</sub> bir ara ürün olup, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> ve TxA<sub>2</sub>'nin öncüsüdür. Sonuçta PG'lerin oluşumu ve bilinen en güçlü agregan ve vazokonstriktör ajan olan TxA<sub>2</sub> oluşumu azalmaktadır (şekil 3).

Aspirin COX-1'i COX-2 göre daha fazla inhibe eder. COX-1 trombositlerde, COX-2 ise inflamatuvar yanıt gösterebilen hücrelerde daha fazla oranda bulunmaktadır. COX izoenzimlerinin inhibisyonu aspirin dozu ile ilişkilidir. Düşük doz aspirin COX-1'i inhibe edebilirken, COX-2'nin inhibisyonu için ise, yüksek dozlar gerekmektedir. Aspirinin antiagregan ve antiinflamatuvar dozunun farklı olması bundan kaynaklanmaktadır (66). Sağlıklı bireylerde 100 mg tek doz aspirin, TxA<sub>2</sub> oluşumunu % 80 oranında azaltır. Tek doz aspirinden 5-6 gün sonra trombositlerin % 50'sinden fazlasında inhibisyon ortadan kalkmaktadır. Çünkü trombositlerin her gün % 10'u yenilenmektedir. Aspirin, mide ve ince bağırsağın üst kısmından hızlı bir şekilde emilir. Alınımından 30-40 dakika sonra plazmada

en üst düzeye ulaşır ve ortalama bir saat sonra trombosit inhibisyonu görülmektedir. Enterik kaplı aspirinlerde plazmada üst düzey konsantrasyona ulaşmak için 3-4 saat gerekmektedir. Acil etkinlik istenilen durumlarda (kararsız anjina veya akut miyokard infarktüsü gibi) enterik kaplı aspirinlerin çiğnenmesi önerilmektedir. Oral biyoyararlanımı ortalama % 40-50 arasındadır ve enterik kaplı, uzun salınımlı ve mikrokapsüllü formülasyonların biyoyararlanımı daha düşüktür. Aspirinin yarılanma ömrü 15-20 dakika olup, dolaşımdan hızla temizlenir. Trombositlerin asetilasyonu daha portal dolaşımda başladığından ve düşük dozda bile COX-1'in inhibisyona çok duyarlı olmasından, yarılanma ömrünün kısa olması fazla önemli değildir.



Şekil 3: Araşidonik asit metabolizması

#### 2.4.2. ADP reseptör antagonistleri (P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörleri)

**A) Tienopiridinler: Prasugrel (Effient) ve Klopidoğrel (Plaviks):** Her iki ilaç da, trombositlerin ADP aracılığı ile uyarılmasını inhibe eder. Trombosit yüzeyinde üç adet purinerjik reseptör vardır: P<sub>2</sub>X<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub> ve P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> tienopiridinler için hedef moleküldür (Şekil 4 ve 5). Tiklopidin, klopidoğrel ve prasugrel bu reseptörü geri dönüşümsüz olarak

inhibe eder. Araşidonik asit metabolizması ile ilişkisi olmayıp, aspirinin etki mekanizmasından bağımsızdır. Farklı yolları etkilediklerinden birlikte kullanımlarının etki mekanizması açısından bir sakıncası yoktur.

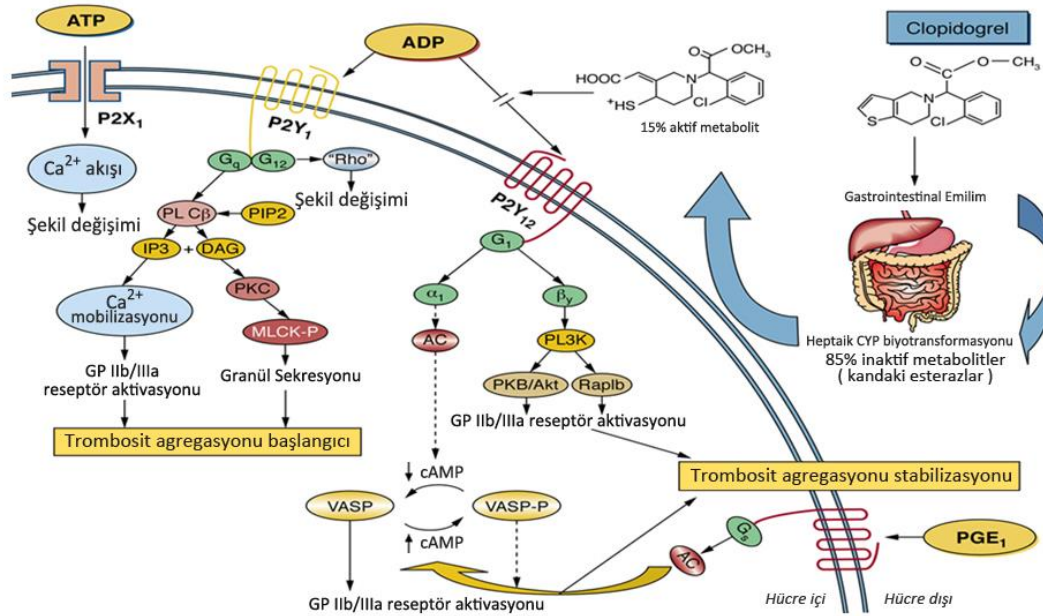
Klopidogrel oral alındığında hızla absorbe ve metabolize olur. Bir prodrug olup, aktive olabilmesi için karaciğerde metabolize olması gerekir. Yarılanma ömrü ortalama 8 saattir. Doza bağımlı olarak ADP aracılıklı trombosit inhibisyonu yapar (şekil 4 ve 5). 400 mg oral yükleme dozu ile 2 saat içinde trombositlerin yaklaşık % 40'ı inhibe olur. Geri dönüşümsüz inhibisyon yaptığı için düşük ve tekrarlayan dozlarda alındığında ortalama 4-6 gün sonra ancak yeterli trombosit inhibisyonu saptanabilmektedir. Günde 50, 75 veya 100 mg kullanıldığında, eşit oranda trombosit inhibisyonu görüldüğünden, günlük doz için bir kez 75 mg önerilmektedir (Tablo 1). Tiklopidine benzer yan etkileri yoktur. Özellikle yükleme dozlarında oldukça nadiren trombotik trombositopenik purpura görüldüğü bildirilmiştir (67). Kısa süreli tek başına veya aspirin ile birlikte kullanımının etkinliği bilinmektedir (68). Ancak uzun süreli kullanımda aspirine üstünlüğü bildirilmemiştir. Koroner stent uygulaması gibi durumlarda, bir yıl süre ile aspirin ile birlikte kullanımı standart tedavi olarak kabul edilmektedir (69). Aspirin direncine benzer olarak klopidogrel kullanımında da direnç tanımlanmıştır. Yeterli ve uygun dozda klopidogrel kullanımında, ADP aracılıklı trombosit inhibisyonunun görülmemesi olarak bilinir.

Klopidogrel gibi prasugrel de oral kullanılan geri dönüşümsüz ADP reseptör inhibisyonu yapar. Prodrug olup aktif metaboliti plazmada 30 dakikada pik yapar. Yarı ömrü 7 saattir. Önerilen dozu 60 mg yükleme dozundan sonra günde 10 mg idame dozu şeklindedir. Yükleme dozundan 2-4 saat sonra % 75-85 oranında platelet agregasyonunu inhibe eder (Tablo 1).

**B) Tikagrelor (Brilinta):** Tienopiridin olmayan geri dönüşümlü yarışmasız P2Y<sub>12</sub> inhibitörüdür. Klopidogrel ve prasugrel ile karşılaştırıldığında çok daha hızlı bir şekilde etki gösterir. Oral alımından yaklaşık 2 saat sonra % 80 oranında platelet agregasyonunu inhibe eder. Klopidogrel ve prasugrel'in aksine karaciğer yetmezliklerinde doz ayarlaması yapılması gerekir. Yükleme dozu 180 mg idame dozu ise günde iki kez 90 mg şeklindedir (Tablo 1).

**C) Kangrelor (Kengreal):** Metabolik dönüşümü olmayan direct P2Y<sub>12</sub> inhibitörüdür. Geri dönüşümlüdür ve yarılanma ömrü 3 dakika olduğu için perkütan koroner girişimlerde kısa etkili ajan olarak kullanılır (Tablo 1). Cerrahi hastalarında kanama riskinde artışa neden

olmadan platelet inhibisyonuna olanak sağlar (70). Kangrelor henüz Avrupa ve Amerika ilaç ve gıda değerlendirme kurumlarından onay almamıştır.



Şekil 4: P2 reseptörleri ve Klopidoğrel etki mekanizması

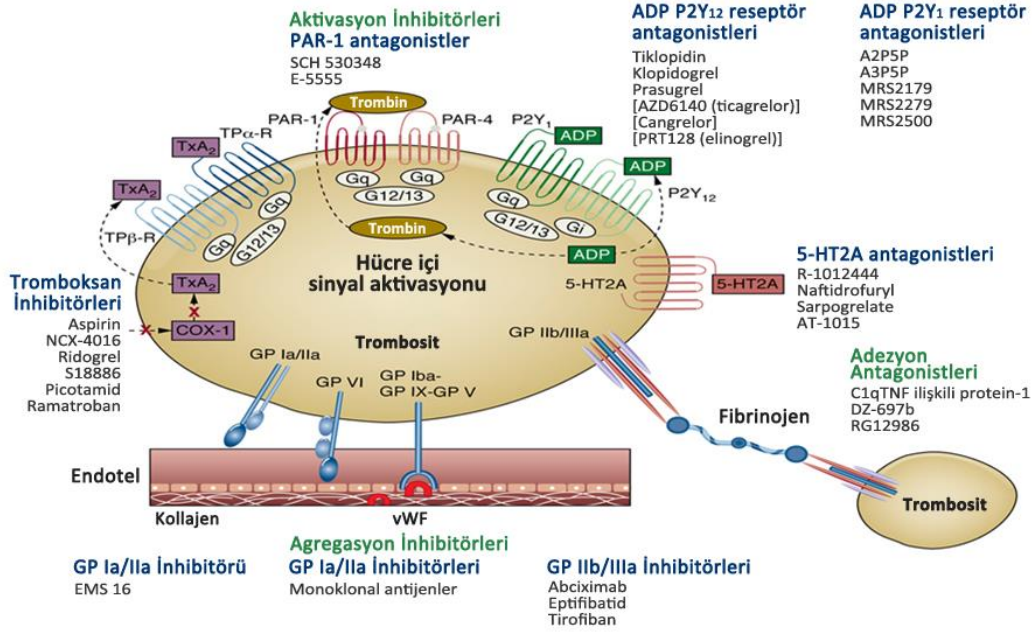
### 2.4.3. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri

**Tirofiban (Aggrastat), Absiksimab (Reopro), Eptifibatide (Integrilin):** Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleridir. Trombosit agregasyonunu ve trombüs formasyonunun oluşmasını engellerler. Trombositler aktive olduğunda yüzeyinde bulunan GP IIb/IIIa reseptörlerinin hem sayısı artar ve hem de reseptörde yapısal değişimler meydana gelir (Şekil 5). Fibrinojen bu reseptörler arasında köprü görevi görerek trombositlerin agregasyonuna neden olur. GP IIb/IIIa reseptörü, yeni antiagregan ajanlar için iyi bir hedef moleküldür. Bu reseptörün yaklaşık % 80'inin inhibe olması, yeterli antiagregan etki meydana getirir. Parenteral kullanımda olan 3 grup GP IIb/IIIa inhibitörü vardır. Kimerik bir antikor olan (murine ve insan kökenli) absiksimab, peptid yapısında olan eptifibatide, non-peptid sentetik yapıda olan tirofiban ve lamifiban. Bu ilaçlar fibrinojenin bu reseptöre bağlanmasını inhibe eder. Özellikle akut koroner sendromda ve girişimsel kardiyojide ortaya çıkacak tromboembolik olayların engellenmesinde kullanılır (71).

Bu grup ilaçların tedavi aralıkları dar olup, yan etki açısından dikkatli olmak gerekir. En sık olarak kanama ve trombositopeni riski vardır (özellikle absiksimab). Oral olarak da kullanılabilir GP IIb/IIIa inhibitörleri vardır (Orofiban, Sibrafiban, Xemilofiban, Lotrafiban, Roxafiban). Oral yol, uzun süreli koruma amaçlı kullanım için en uygun kullanım şeklidir. Çok yararlı olabilecek bir grup olarak düşünülmesine rağmen, yapılan faz III çalışmalarda elde edilen sonuçlar pek ümit verici görülmemiştir. Büyük damarsal olayları azaltmak açısından bir yarar göstermemesinin yanısıra, aksine ölüm olaylarında arttığı görülmüştür (72). Yeni oral ajanların etkinliğinin ve güvenliğinin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

*Tablo 1: Antiagregan ilaçlar*

İLAÇ	ETKİ MEKANİZMASI	VERİLİŞ YOLU	PLATELET İNHİBİSYON	YÜKLEME DOZU	İDAME DOZU	YARI ÖMRÜ	KESİLDİĞİNDE PLATELET FONKSİYONLARI GERİ GELME ZAMANI
Aspirin	COX inh.	Po	irreversible	325 mg	75-325 mg/gün	15-20 dk.	2 gün (% 30)
Klopidogrel	P2Y <sub>12</sub> inh.	Po	irreversible	300-600 mg	75 mg/gün	7-9 sa.	3 gün (% 40)
Prasugrel	P2Y <sub>12</sub> inh.	Po	irreversible	60 mg	10 mg/gün	7 sa.	2-3 gün
Ticagrelor	P2Y <sub>12</sub> inh.	Po	reversible	180 mg	2x90 mg/gün	7-9 sa.	1 gün (% 54)
Cangrelor	P2Y <sub>12</sub> inh.	İv	reversible	30 µg/kg	2-4 µg/kg/dk.	3-6 dk.	Hızlı (dakikalar içinde)
Absiksimab	Gp2b/3a inh.	İv	reversible	0,25 µg/kg	0,125 µg/kg/dk	10-15 dk.	12 sa.
Eptifibatide	Gp2b/3a inh.	İv	reversible	180 µg/kg	2 µg/kg/dk	2,5 sa.	2-4 sa.
Tirofiban	Gp2b/3a inh.	İv	reversible	0,4 µg/kg	0,1µg/kg/dk	2 sa.	2-4 sa.

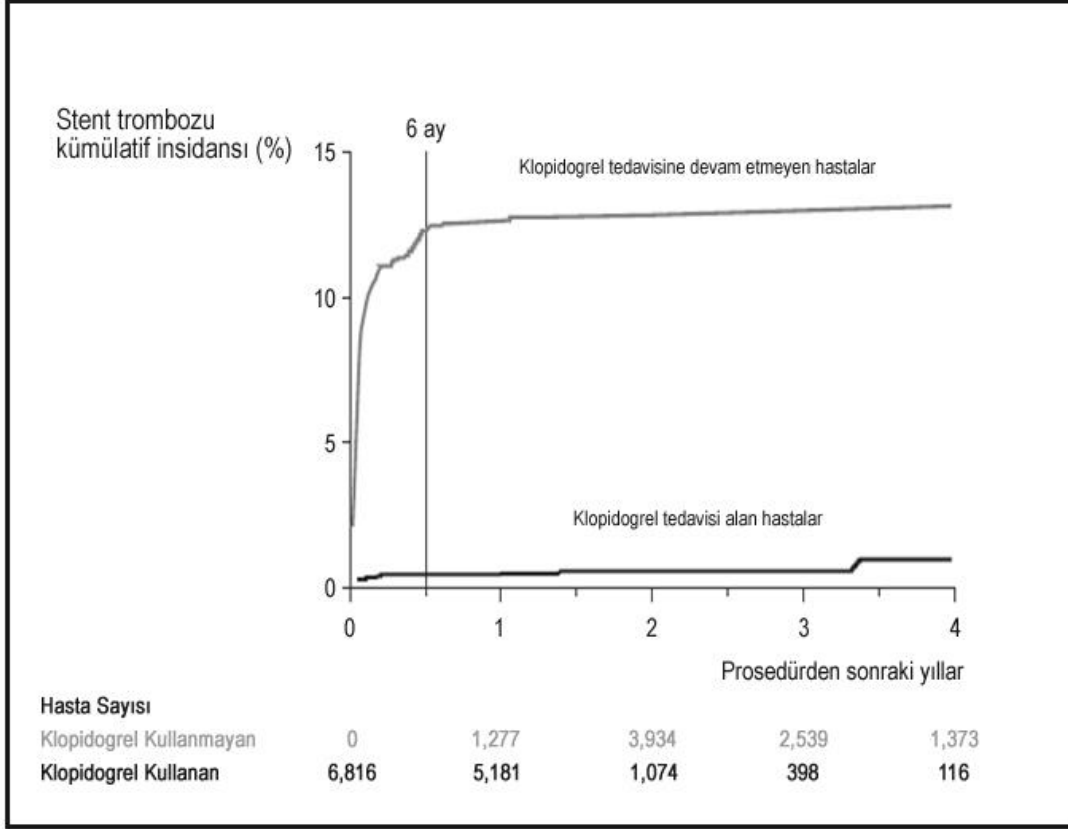


Şekil 5: Mevcut ve geliştirilen antitrombotik ilaç ve ajanların etki bölgeleri

**2.4.4. Köprüleme Tedavisi:** Cerrahi işlem gereken hastalarda, antikoagülan ve antiagregan ilaç kullanımı, perioperatif kanama ve buna bağlı komplikasyonların görülme riskini beraberinde getirir. Bu ilaçların kullanımına ara verilmesi; özellikle riskli hastalarda arteriyel ve venöz tromboembolizm ve buna bağlı görülen inme, miyokard infarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi komplikasyonların görülme ihtimalini artırır. Koroner stentli hastalarda stent takılmasından sonra erken dönemde uygulanan cerrahi prosedürler yüksek risk oluşturur. Organ fonksiyon kaybı ve hayati tehlike arzermeyen kanama riskinin minimal olduğu cerrahilerde, cerrahinin antiagregan tedavi altında yapılması postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltan güncel yaklaşım modelidir (Şekil 6) (3-6).

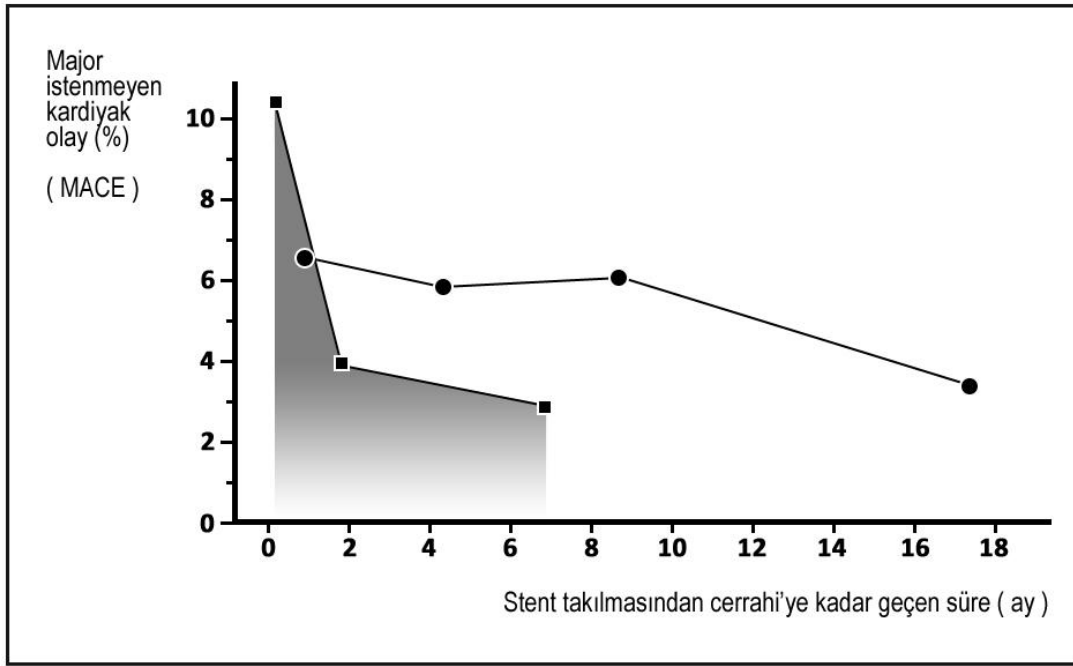
Yapılan bir çalışmada stent takılmasından sonra ilk 1 ayda gerçekleştirilen cerrahide major istenmeyen kardiyak olay (Major adverse cardiac events: MACE) görülme oranı % 30 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada stent takılmasından sonraki 1 -6 ay arasında MACE

görülme oranı %10-15, 6-12 aya arasında ise %7-10 olarak gösterilmiştir (73-76). Bu olumsuz olayların ana nedenlerinden biri stent trombozudur. Bu hastalarda antiplatelet tedavinin erken kesilmesi bu riski daha da artırır (Şekil 6) (77).



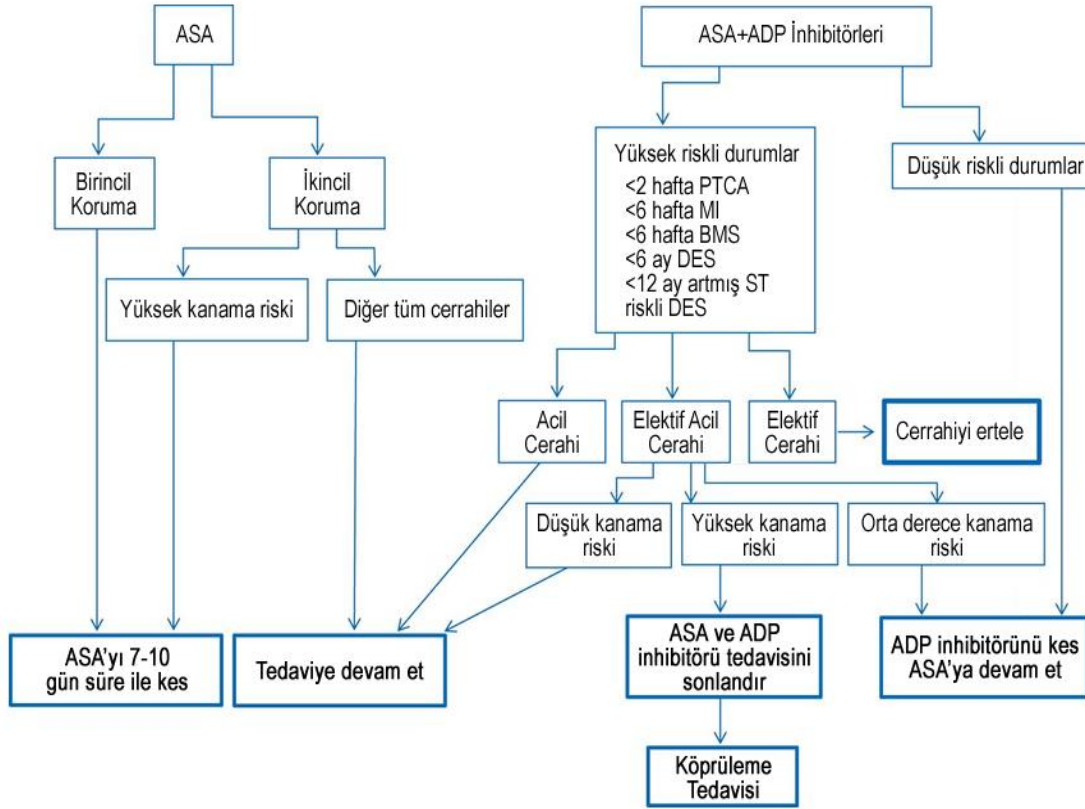
Şekil 6: Klopidoğrel tedavisine devam eden ve etmeyen hastalardaki stent trombozu insidansı (77)

Başka bir çalışmada, ikili antiplatelet tedavi (Dual antiplatelet therapy: DAPT) alan hastalarda, klopidoğrel'in 6 ay ile 1 yıl arasında kesilmesinin stent trombozu riskini 6 kat arttırdığı gösterilmiştir (78). Aslında MACE gelişme riski yerleştirilen stent tiplerine göre değişebilir. Bu risk BMS'lerde 90 günden sonra azalmaya başlarken, DES'lerde yaklaşık 1 yıldan sonra azalmaya başlar (Şekil 7) (75,79).



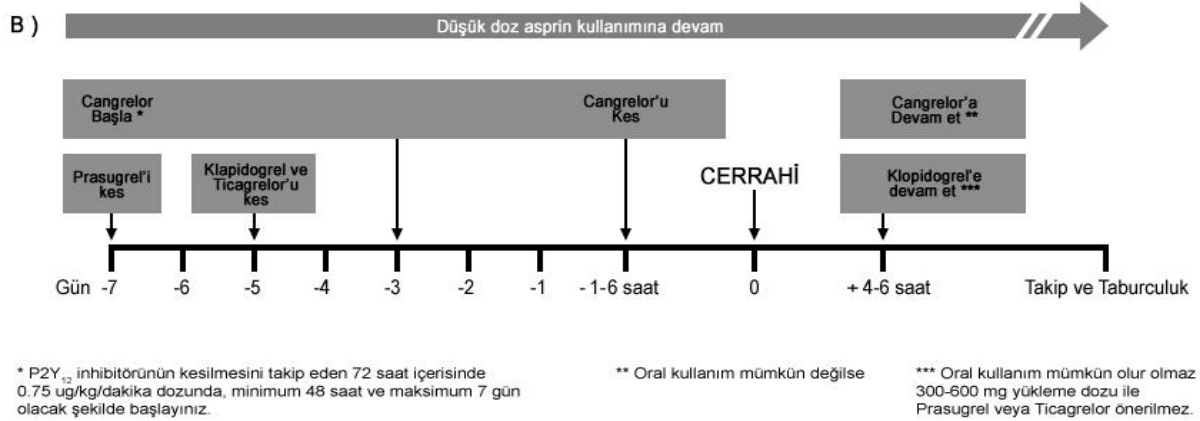
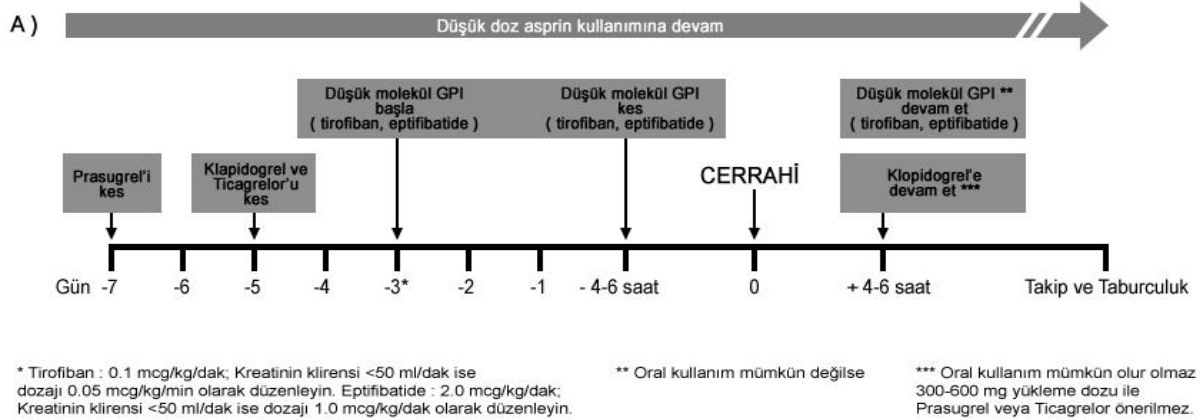
Şekil 7: BMS'lerde ilk 2 ay yüksek MACE riski. DES'lerde ise ilk 12 ay MACE riski neredeyse aynı kalır (75,79). ■ Bare metal stent, • Drug-eluting stent

Bu ilaçların kesilip kesilmemesi konusunda verilecek karar, birbirine koşut bu iki durum gözönünde bulundurularak uygulanmalıdır. Varfarin kullanan hastalarda majör cerrahi girişim uygulanacak ise, varfarin yerine anfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) antikoagülasyon köprüleme tedavisi uygulanır. Benzer şekilde, günümüzde halen, koroner stenti bulunan hastalarda cerrahi işlem öncesi mevcut tedavilerin düzenlenmesinde platelet fonksiyonları üzerine etkisiz olduğu bilinen ve antiagregan köprüleme için uygun bir seçenek olmayan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. Özellikle anfraksiyone heparinin protrombik özelliği amacının tersi etki yapabilir. DMAH plateletleri uyarmaz ve platelet inhibitör etkileri yoktur. Koroner stentli hastalarda ideal köprüleme ajanlarının oral P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörlerinin platelet inhibisyon etkilerine ulaşması gerekmektedir. Günümüzde köprüleme tedavisi stratejisi olarak güçlü platelet inhibisyonu yapan ve aynı zamanda etkisinin hızlı başlayıp hızlı sonlandığı tirofiban, eptifibatide infüzyonları gibi GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanılır. Yine etkisinin hızlı başlayıp hızlı sonlandığı bilinen güçlü P2Y<sub>12</sub> reseptör geri dönüşümlü inhibitörü ve ATP analogu Kangrelor infüzyonu perioperatif süreçte ideal bir köprüleme ajanı olarak kullanılabilir.



Şekil 8: Perioperatif antiplatelet tedavi yönetim algoritması (6)

Aspirin ve P2Y<sub>12</sub> inhibitörü antiagregan tedavisi alan yüksek risk hastalarda GP IIb/IIIa inhibitörleriyle köprüleme tedavisi şu şekilde uygulanır: Perioperatif süreç boyunca ASA devam ederken prasugrel cerrahiden 7 gün önce klopidogrel ve tikagrelor cerrahiden 5 gün önce kesilir. Tirofiban veya eptifibatide infüzyonu cerrahiden 72 saat önce başlanır ve 4-6 saat öncesine kadar devam eder. Şayet oral alım mümkünse ve başka kontrendikasyon düşünülmüyor ise cerrahiden sonra 4-6 saat sonra yükleme dozu ile birlikte klopidogrel tedavisine başlanabilir. Prasugrel ve tikagrelor kanama riskini çok daha fazla arttırdıkları için postoperatif erken dönemde tercih edilmezler. Cerrahi işlem sonrası oral alım mümkün değil ise 4-6 saat sonra GP IIb/IIIa inhibitörlerinin infüzyonuna devam edilir (80-83) (Şekil 9A).



Şekil 9A: DAPT alan hastalarda GP IIB/IIIa inhibitörleriyle köprüleme stratejisi (80-83)

Şekil 9B: DAPT alan hastalarda kangrelor ile köprüleme stratejisi (84)

Kısa etkili ve intravenöz infüzyon şeklinde kullanılabilen yeni bir P2Y<sub>12</sub> inhibitörü ajan olan Kangrelor da uzun etkili oral P2Y<sub>12</sub> inhibitörü ajanların köprülemesinde kullanılabilir. Perioperatif süreç boyunca ASA devam ederken prasugrel cerrahiden 7 gün önce klapidogrel ve ticagrelor cerrahiden 5 gün önce kesilir. GP IIB/IIIa inhibitörlerinden farklı olarak Kangrelor infüzyonuna bu ajanların kesildiği gün başlanır ve cerrahi öncesi 1-4 saate kadar intravenöz infüzyon şeklinde devam edilir. Cerrahi işlem sonrası klapidogrel başlanamayacaksa postoperatif 4-6 saat sonra tekrar infüzyona başlanır (Şekil 9B) (84).

## 2.5. KORONER LEZYONLARIN ANATOMİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

### 2.5.1. İNTRAVASKÜLER ULTRASONOGRAFİ

Koronar anjiyografi 1960'lardan beri koroner arter hastalığı tanısında altın standart olarak kabul edilen bir metod olmasına rağmen, lezyonların anatomik ciddiyetinin belirlenmesinde doğruluğu birçok çalışmada sorgulanmaya başlamıştır (85). Koroner anjiyografi, damar lümeni içindeki kontrast maddenin oluşturduğu lümen görüntülerinin sağlanması esasına dayanmaktadır. Oysa ateroskleroz damar duvarı boyunca yaygın olan bir patolojidir. Bu nedenle koroner anjiyografinin yetersiz kaldığı ve eksik bilgi verdiği durumlar damar içi görüntüleme yapmayı zorunlu kılmıştır. İnvasküler ultrasonografi (IVUS), koroner arter hastalığı tanı ve tedavisinde dramatik ilerlemeler sağlayan kateter bazlı sistemdir. IVUS yüksek hızlı ses dalgalarını kullanarak koroner damarların kesitsel görüntüsünü almamıza olanak sağlar. IVUS yöntemiyle ateroskleroz plağının volüm, koroner damarlardaki lokalizasyonu, dağılımı ve plak içeriği hakkında bilgi edinmek olanaklıdır (86). İnvasküler ultrasonografi ile koroner arter görüntülemesinde kılavuz tel üzerinden ilerletilen ve ucuna küçük bir piazoelektrik ultrason kristali monte edilmiş kateterler kullanılır. IVUS kateteri incelenecek koroner segmentin distaline ilerletilip proksimale doğru çekilir. Bu geri çekme işlemi genellikle otomatiktir ve 0.25-1 mm/sn sabit hızla olur. Bu sırada IVUS kateteri koroner arterin seri halde düzlemsel kesitlerini alır.

Yaygın kullanılmasına rağmen koroner anjiyografinin bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunların başında darlık şiddetinin görsel tahmininin kişiden kişiye büyük farklılıklar göstermesidir. Koroner anjiyografi 'ara lezyon' olarak kabul edilen ve darlık yüzdesi % 30-70 arasında olan lezyonlara müdahale kararında yol gösterici olamayabilir. Anjiyografik silüette görüntü, alındığı açıya bağımlı olarak değişir. Bir görüntüde lümen yeterli gibi görünürken aynı görüntüye dik olarak alınan başka bir açıdan alınan görüntüde lezyon ciddi olarak değerlendirilebilir. Koroner arter hastalığının ciddiyetinin anjiyografi ile belirlenmesini zorlaştıran bir başka durum ise koroner yeniden biçimlenmedir. Ateroskleroz içeren segmentlerde damar dış duvarının dışa doğru yer değiştirmesi görülür. Böylelikle koroner arter plağı, damar duvarı kesit alanının % 40'ı büyüklüğüne ulaşınca kadar lümen azalmasına yol açmayabilir. Hatta plak alanının, damar kesit alanının %40'ından az olması durumunda damar lümeninde genişleme görülebilir. Bunun yanında, bulanık görüntü (hazy) veren ancak belirgin bir darlığın tespit edilemediği lezyonlar, giderek incelen damarlardaki

lezyonlar, ostial lezyonlar ile yan dalların veya diğer damarların süperpoze olması ile ana damardaki lezyonların tam olarak değerlendirilemediği lezyonlar koroner anjiografinin yetersiz kaldığı durumlardır. Disseksiyon ve trombüs gibi damar duvarına ve lümenine ait lezyonları tanımlamadaki belirsizliği ve ateromatöz plağın büyüklüğü ile kompozisyonu hakkında yeterli bilgi verememesi de koroner anjiografinin dezavantajları arasındadır.

İntravasküler ultrasonografi öncelikle damar duvarındaki aterosklerozun kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. IVUS arter içindeki yapıların (lümen çapı-volumü, plak kalınlığı-volumü) işlem sırasında direkt ölçümüne izin vererek lezyonun gerçek şiddetini gösterir. IVUS'un tomografik görüşü, lümenin 360 derece görüntülenmesine olanak vererek görüş açısı bağımlılığı olmadan lezyonun değerlendirilmesine olanak sağlar. Son olarak IVUS ile plak içeriği (fibröz, fibröz-yağlı, kalsifiye plak) incelenerek plağın stabilitesi değerlendirilebilir. Bununla birlikte kalsifikasyonun lokalizasyonu ve miktarı belirlenerek tedavide kullanılacak olan en uygun yöntem ve cihaz seçilebilir, ciddi disseksiyonlar önlenir.

IVUS girişimsel bir teknik olmasına rağmen klinik açıdan önemli komplikasyonlar nadir olarak görülür.

### **2.5.2. OPTİK KOHORENS TOMOGRAFİ**

İnvaziv kardiyolojide intravasküler ultrasonografiden yaklaşık 10 kat daha iyi bir çözünürlüğe sahip olan optik kohorens tomografi (Optical Coherence Tomography: OCT) kullanımı son yıllarda giderek artmıştır. Konvansiyonel yöntemlerle anlaşılamayan intrakoroner patolojilere ışık tutmaktadır. Temel çalışma prensibi IVUS'a benzer. Ancak, IVUS'ta ultrason dalgaları, OCT'de kızılötesi ışık kullanılmaktadır. OCT'nin rezolüsyonu non-invaziv koroner görüntüleme yöntemlerinden de yüksektir. Bununla beraber OCT'de doku penetrasyonu 1-2,5 mm iken, IVUS'un doku penetrasyonu plak hacmini ölçmeye imkan sağlayacak (10 mm) derecededir.

Optik kohorens tomografi teknolojisi zaman içinde gelişerek zaman alanlı (TD-OCT: time domain OCT) sistemden frekans alanlı (FD-OCT: frequency domain-swept source OCT) sisteme ilerlemiştir. Şu anda kullanılan FD-OCT sisteminde daha fazla görüntü kare hızları (frame rate) ve tarama hızları mevcuttur.

Optik kohorens tomografi uygulamasında ışık kırmızı kan hücrelerine penetre olmadığından görüntüleme sırasında kanın uzaklaştırılması gerekmektedir (87). Kanın yetersiz uzaklaştırılması görüntü kalitesini oldukça etkilemekte ve artefaktlara yol

açmaktadır. İki yöntemle kan damardan uzaklaştırılabilir. Bunlar okluzyona neden olan teknik ve non-okluziv tekniktir (88,89). Ancak son yıllarda daha çok non-okluziv teknikle çalışan frekans alanlı OCT cihazları kullanılmaktadır. Bu metotta guiding katater içerisinde devamlı olarak izosmolar kontrast madde, salin veya dekstrozu infüzyonu yapılarak kan uzaklaştırılabilir.

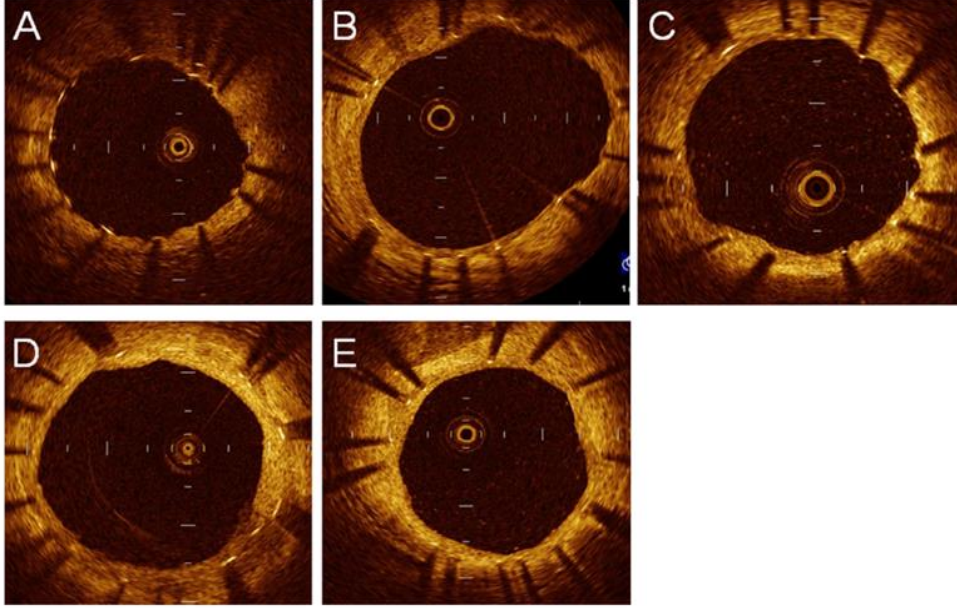
Optik kohorens tomografinin temel kullanım alanları; aterosklerotik plak komponentlerinin değerlendirilmesi, perkütan koroner girişime kılavuzluk etmesi ve stent implantasyonu sonrası gelişen diseksiyon, malpozisyon, doku prolapsusu, stent trombozu ve restenozunun değerlendirilmesidir.

Optik kohorens tomografi ile fibröz plak, nekrotik çekirdek, fibröz kapsül, makrofaj birikimi, trombüs, kalsifikasyon, lipid içeriği, plak vaskülarizasyonu gibi aterosklerotik komponentler hakkında bilgi edinilebilir (Şekil 10) (90). Yüksek rezolüsyonlu aterosklerotik plak görüntüleme sayesinde ani ölüm ve akut koroner sendromların en önemli nedeni olan hassas plakların tanınması ve tedavisi kolaylaşır.

Akut koroner sendromlarda karşımıza çıkan lezyonun tabiatı ve çevresinde oluşan trombüs için OCT bize oldukça aydınlatıcı bilgiler vermektedir. OCT ile, plak rüptürünün ve erozyonunun morfolojisinin ve trombüs yükünün kantitatif ve kalitatif analizi yapılabilir. Bu sayede koroner girişim zamanlaması ve yönetimi değişebilir. Nitekim lezyon sahasına girişimle birlikte meydana gelebilecek distal embolizasyonun öngörülerek yoğun antitrombotik tedavi ve gerekirse opsiyonel intrakoroner trombolitik tedavi kararında yol gösterici olabilir. Ayrıca genç yaş miyokard infarktüsü geçiren hastalarda plak rüptürü olmaksızın sadece plak erozyonu histopatolojik lezyonlara hiç de azımsanmayacak oranda rastlanmaktadır. Bu gibi durumlar OCT ile aydınlatıldığı takdirde, mekanik ve/veya medikal olarak trombüsün uzaklaştırılması kimi hastalar için yeterli olabilir ve gereksiz stent kullanımı da önlenir. Ayrıca görüntüleme, esnasında aterom plağının lümeninde oluşturduğu darlık yüzdesi, maksimal lümen alanı, minimal lümen alanı, referans damar çapı gibi ölçümler yapılabilmektedir. Bu sayede perkütan girişim yapılacak lezyona müdahale kararında yol gösterici olabilir.

Optik kohorens tomografinin bir diğer kullanım alanı da stent trombozlarında konvansiyonel metodlarla in vivo olarak tespit edilemeyen histopatolojik sürecin anlaşılmasıdır. Bu gibi durumlarda elde edilen net intravasküler görüntüler belki de tedavi yaklaşımlarını değiştirecektir. Bazı geç stent trombozlarının kaplanmamış veya malpoze stentlere bağlı olmadığı, tamamen re-stenotik dokuda oluşan neo-aterosklerotik plakların rüptür ve/veya erozyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (91). Bu gibi durumlarda antiagregan

tedavinin yoğunlaştırılmasından ziyade hiperlipidemi ve plak stabilizasyonu için birtakım medikal çözümlere yönelmek makul olacaktır.



Şekil 10: Zotaralimus kaplı stentin OCT görünümü. A: ZES yerleştirilmesinden 2 hafta sonra bazı stent strutları neo-intima ile kaplanmış. B:4 hafta sonra stent strutlarının yarısı çok ince bir neo intima tabakası ile kaplanmış. C: 6 hafta sonra. D:8 hafta sonra. E: 10 hafta sonra stent strutları tamamen neo-intima ile kaplanmış (92).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz etik kurulunun izni ve bilgilendirilmiş hasta oluru alındıktan sonra, elektif ve acil şartlarda operasyona alınan, koroner stentli hastalarda kalp dışı cerrahide perioperatif kanama ve stent trombozu riskinin değerlendirilmesi amacıyla 123 hasta çalışmaya dahil edildi.

Operasyon öncesinde, hastaların kimlik bilgileri, yaşları, kiloları ve ASA skorları kaydedildi. En son koroner girişim tarihi ve koroner girişim tarihi ile operasyon arasındaki süre 1 yıldan önce ve sonra olacak şekilde ayrı gruplar halinde kaydedildi. Ayrıca, hastaların var ise aciliyet durumu, yerleştirilen stent sayısı ve stentin niteliği (BMS/DES) belirtildi. Bunların yanında hastanın eşlik eden diabetes mellitus tanıları, serum kreatinin düzeyleri, sigara kullanma hikayeleri kaydedildi. Cerrahi branşlar kategorize edilerek uygulanan cerrahi işlemin türü belirtildi.

Hastaların operasyon öncesi kullandıkları antiagregan ilaç isimleri ve dozları, bu ilaçların operasyondan önce kesilip kesilmediği, şayet kesildi ise ne zaman kesildiği ve yerine başka bir antikoagülan ya da antiagregan ilaç ile köprüleme yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa dozlarıyla birlikte not edildi.

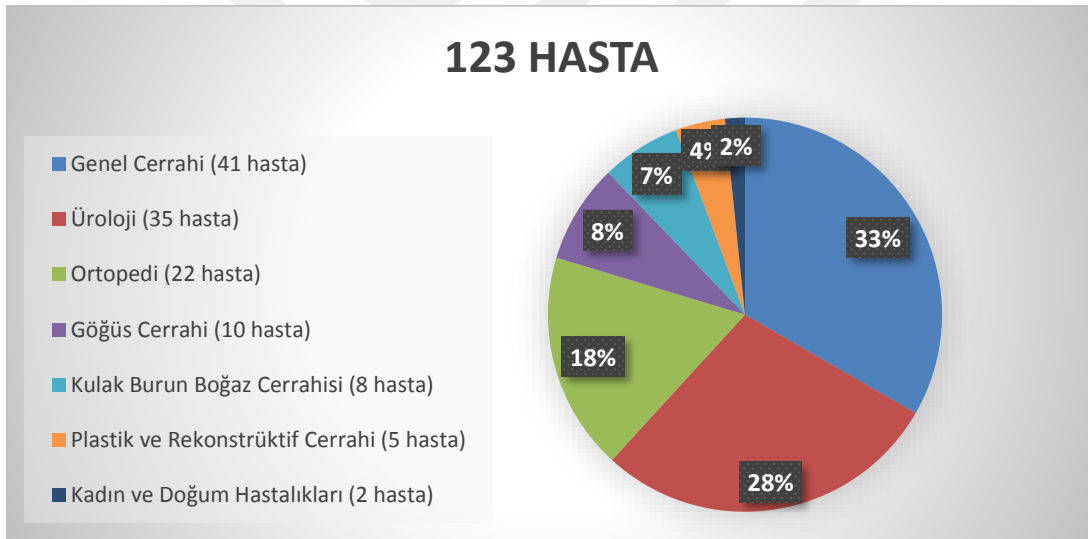
Operasyon sonrası daha önceden kullandıkları antiagregan ilaçları kesilen hastalarda, bu ilaçların operasyon sonrası dönemde tekrar başlama zamanı, başlangıç dozu ile birlikte kaydedildi. Postoperatif süreçte antiagregan tedavi tekrar başlayana dek, antikoagülan ajan ile köprüleme yapılıp yapılmadığı, şayet yapıldıysa bu ilacın dozu ve süresi kayıt altına alındı.

Operasyon süresince hastalarda gözlenen anormal kanama olup olmadığı takip edildi. Bu konuda cerrahın görüşü soruldu. Operasyon esnasında özellikle anormal kanama bulguları saptanan hastaların kan ürünü ihtiyaçları not edildi. Bu hastalarda perioperatif süreçte kanama kontrolü için uygulanan cerrahi plan ile birlikte postoperatif dönemde kanama nedenli re-operasyon durumları gözlemlendi.

Postoperatif süreçte hastalardaki göğüs ağrısı anamnezi sorgulandı. Pozitif anamnez veren hastalarda anormal elektrokardiyografi bulguları ve anormal serum Troponin düzeyleri takip edildi. Bu hastalarda majör istenmeyen kardiyak olay gelişme durumu ve kardiyolojik müdahale süreçleri takip edildi. Hastalar, hastanede kaldıkları süre zarfında gerek kanama verileri gerekse yeni gelişen majör istenmeyen kardiyak olayları açısından takip edildiler.

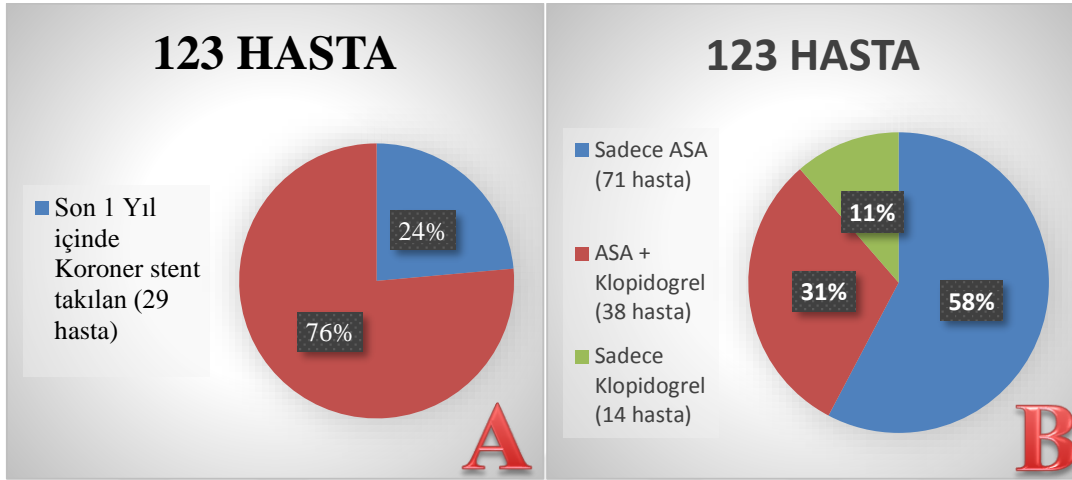
### 3. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kasım 2014 - Mayıs 2016 tarihleri arasında, koroner stentli hastalarda, cerrahi kliniklerin perioperatif süreçte antiagregan kullanımı davranış modelleri ve bunların sonuçları ile ilgili, hastanemiz ameliyathanelerinde, 41 ile 88 yaş arasında; üroloji, ortopedi, genel cerrahi, göğüs cerrahisi, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, kulak burun boğaz cerrahisi ve kadın hastalıkları ve doğum cerrahisi kliniklerinde, 25'i kadın 98'i erkek olmak üzere toplam 123 hasta, bu prospektif klinik çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 11). Kardiyak cerrahi hastaları ve perioperatif süreçte heparinize edilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.



Şekil 11: Hastaların kliniklere göre dağılımı

Toplam 123 hastanın; 14'ü sadece klopidogrel (% 11), 71'i sadece ASA (% 58), 38'i ise (% 31) ASA ve klopidogrel ikili antiagregan tedavisi almıştır (Şekil 12A). Bu 123 hastanın, 29'una son 1 yıl içinde elektif veya acil şartlarda koroner stentleme işlemi uygulanmış (% 24), 94'üne ise 1 yıldan daha uzun süre önce koroner stentleme işlemi uygulanmıştır (% 76) (Şekil 12B).



Şekil 12A: Cerrahi ile stent takılması arasında geçen süre.

Şekil 12B: Hastaların kullandıkları antiagregan ilaç oranları.

Sadece klopidoğrel kullanan 14 hastanın 3'üne son 1 yıl içinde koroner stentleme uygulanmışken 11'ine 1 yıldan daha önce koroner stentleme işlemi uygulanmıştır. 14 hastanın sadece 2'si perioperatif süreçte klopidoğrel tedavisine devam etmiştir. Geri kalan 12 hasta ise perioperatif süreçte antiagregan tedavisine ara vermişlerdir. Bu 12 hastanın 2'sine son 1 yıl içerisinde koroner stentleme uygulanmıştır (Tablo 2).

Sadece ASA kullanan 71 hastanın 10'una son 1 yıl içerisinde koroner stentleme uygulanmışken, 61'ine 1 yıldan daha önce koroner stentleme işlemi uygulanmıştır. 71 hastanın 28'i perioperatif süreçte ASA tedavisine devam etmiştir. 43 hasta ise, perioperatif süreçte ASA tedavisine ara vermişti. 43 hastadan 5'i son 1 yıl içinde koroner stentleme uygulanmış hastalardır (Tablo 2).

Çalışmamızda ASA ve klopidoğrel ikili antiagregan tedavisi alan 38 hasta mevcuttur. Bu hastaların 16'sına son 1 yıl içinde koroner stent takılmıştır. Koroner stentleme yapılan 38 hastanın 14'ü perioperatif süreçte ASA ve klopidoğrel tedavisine ara vermemiştir. 10 hasta ASA'ya devam ederken klopidoğrel tedavisine ara vermişler ya da sonlandırmışlardır. Bu 10 hastanın 4'ü 1 yıl içinde koroner stentleme uygulanmış hastalardır. Kalan 14 hasta ise perioperatif süreçte hem ASA hem klopidoğrel'i kesmişlerdir. Üstelik bu hastaların 5'i, son 1 yıl içerisinde koroner stent takılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Kliniklerinin perioperatif süreçte antiagregan tedavi yaklaşımları

<b>TOPLAM 123 HASTA</b>							
Cerrahi ile Koroner Stent takılması arasında geçen süre	Klopidogrel (14)		ASA (71)		Klopidogrel + ASA (38)		
	D	K	D	K	D/D	D/K	K/K
		2	12	28	43	14	10
< 1 YIL	1	2	5	5	7	4	5
> 1YIL	1	10	23	38	7	6	9

D: Devam edilen, K: Kesilen

123 hastadan 2'sinde antiagregan tedavisine ara verildiği esnada postoperatif süreçte akut koroner sendrom gelişmiştir.

1) 61 yaşında erkek hasta. 2 yıl önce MI sonrası acil şartlarda LAD'ye ilaç kaplı stent takılmış hastaya göğüs cerrahisinde üst lobektomi operasyonu uygulanmış, operasyondan 7 gün önce ASA tedavisine ara verilmiş ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi 2×0,6 şeklinde düzenlenmiştir. Operasyondan 1 gün sonra antiagregan tedavisinin kesilmesinin 8. gününde, genel yoğun bakım ünitesinde takibi esnasında, hastada göğüs ağrısı olmaksızın yüksek troponin değerleriyle birlikte EKG'de V1-5'te ST depresyonu görülmüştü. Beraberinde hemodinamisi de bozulan hastada kardiyojloji tarafından akut koroner sendrom düşünülerek acil şartlarda perkütan koroner girişim uygulanmıştır. Anjiyografi esnasında stent trombozu görülen hastaya tekrar koroner stentleme yapılmış ve YBÜ'ye alınmıştır. İşlem esnasında klopidogrel yükleme dozunda hastaya verilmiş cerrahi öncesi kesilen ASA tedavisi tekrar başlanmıştır. Hasta YBÜ yatışı sonrası servise alınmış, daha sonrasında taburcu edilmiştir.

2) 60 yaşında erkek hasta. 9 ve 10 yıl önce birer kez elektif şartlarda 2 ayrı koroner damara, ilaç kaplı ve metal stentler takılmış hasta, genel cerrahi tarafından acil şartlarda divertikülit perforasyonu için operasyona alınmış, Hartman kolostomi operasyonu sonrası travma acil YBÜ'ye transfer edilmiştir. Hastanın operasyon sonrası mevcut ASA tedavisine

ara verilmiştir. YBÜ takibi esnasında hastanın hemodinamisi bozulmuş, ekokardiyografisinde yeni gelişen kardiyak duvar hareket anormalliği ile birlikte troponin değerlerinde yükseklik saptanmıştır. Hastaya, kardiyoloji tarafından nonST-MI tanısı konmuş, medikal takip önerilmiş, ancak hasta YBÜ yatış süreci esnasında kaybedilmiştir.

Perioperatif süreçte antiagregan tedavisine devam edilmesi kararı alınan 123 hastadan sadece 1'inde kanama görülmüştür; 71 yaşında erkek hastaya, 5 yıl önce MI sonrası acil şartlarda LAD'ye stent yerleştirilmiştir. Hasta mesane tümörü nedeniyle trans-üretral tümör rezeksiyonu operasyonuna alınmıştır. Hastanın ASA tedavisi perioperatif süreçte devam etmiştir. YBÜ takibi esnasında, hastada mesane hematomu gelişmesi üzerine tekrar operasyona alınmıştır. Hematom boşaltılması ve kanama kontrolünün sağlanmasının ardından, hasta tekrar YBÜ'ye alınmış, ertesi gün servise çıkarılmış ve şifa ile taburcu edilmiştir.

Klinikler tek tek incelendiğinde üroloji kliniğinde opere olan 35 hastanın 10'una cerrahi öncesi 1 yıl içerisinde koroner stent takılmıştır. 25'i ise stent ile cerrahi arasında 1 yıldan daha uzun süre olan hastalardır. Bu hastaların 2'si sadece klopidogrel 22'si sadece ASA, 11'i ise ASA ve klopidogrel ikili antiagregan tedavisi almaktadır. Klopidogrel alan 2 hastanın 1'inde antiagregan tedavi kesilmiştir. ASA alan 22 hastanın 21'i ASA almaya perioperatif süreçte devam etmiş, sadece 1 hasta operasyondan 1 gün önce ASA'yı kesmiş ve 1 gün sonra da tekrar antiagregan tedavisine devam etmiştir (Tablo 3).

ASA ve klopidogrel ikili tedavisi alan 11 üroloji hastasının 7'si perioperatif süreçte ASA almaya devam etmiş, 4 hasta ASA almaya devam ederken klopidogrel'e ara vermiştir (Tablo 3). Üroloji kliniğinde sistektomi, nefrektomi gibi major cerrahi girişimler olmasına rağmen çoğunlukla antiagregan tedaviye devam etme yönünde karar alınmıştır.

Tablo 3: Ürolojide perioperatif süreçte antiagregan tedavi yaklaşımı

<b>ÜROLOJİ (35 HASTA)</b>							
Cerrahi ile Koroner Stent takılması arasında geçen süre	Klopidogrel (2)		ASA (22)		Klopidogrel + ASA (11)		
	D	K	D	K	D/D	D/K	K/K
	1	1	21	1	7	4	-
< 1 YIL	0	0	4	0	4	2	-
> 1YIL	1	1	17	1	3	2	-

D: Devam edilen, K: Kesilen

Ortopedi kliniğinde 22 hastanın 5'ine cerrahi öncesi son 1 yıl içinde koroner stent takılmıştır. Bu hastaların 4 tanesi sadece klopidogrel tedavisi almaktadır. 4 hastadan sadece 1'inde perioperatif süreçte antiagregan tedavisi sürdürülmüş, 3'ünde ise tedaviye ara verilmiştir. Sadece ASA alan 14 stentli hastanın tamamı perioperatif süreçte ASA'yı kesmiştir. Bu hastalardan 1'i cerrahiden önceki 1 yıl içinde koroner stent takılmış hasta grubundandır. Diğer 4 hasta ise hem ASA hem klopidogrel tedavisi alırken 2'si tedaviye perioperatif süreçte devam etmişler, 2'si ise cerrahiden önceki son 1 yıl içinde koroner stentleme uygulanmasına rağmen her iki antiagregan ilaca da ara vermişlerdir (Tablo 4).

Tablo 4: Ortopedi perioperatif süreçte antiagregan tedavi yaklaşımı

<b>ORTOPEDİ (22 HASTA)</b>							
Cerrahi ile Koroner Stent takılması arasında geçen süre	Klopidogrel (4)		ASA (14)		Klopidogrel + ASA (4)		
	D	K	D	K	D/D	D/K	K/K
< 1 YIL	1	0	0	1	1	0	2
> 1YIL	0	3	0	13	1	0	0

D: Devam edilen, K: Kesilen

Çalışmamızda genel cerrahi servislerinde opere olan 41 koroner stentli hasta bulunmaktadır. Bu hastaların 9'u cerrahi öncesi 1 yıl içerisinde koroner stent takılmış hastalardır. 5 hasta sadece klopidogrel almaktadır ve bu hastaların hepsinde tedaviye perioperatif süreçte ara verilmiştir. Sadece ASA kullanan 26 hastanın ise, 4'ü tedaviye devam etmiş, 22'si ise ara vermiştir. Ara veren 22 hastadan 4 tanesi son 1 yıl içerisinde koroner stent takılmış hastalardandır. ASA ve klopidogrel 2'li antiagregan tedavisi alan 10 hastadan hiçbiri ikili tedaviye devam etmemiştir. 4'ü ASA'ya devam ederken klopidogrel'i kesmiştir. Bu 4 hastanın 3'ü 1 yıl içinde koroner stent takılan hasta grubundandır. 6 hastada ise, 1'i 1 yıl içinde stent takılmış olmasına rağmen, hem ASA hem klopidogrel tedavisine ara verilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Genel cerrahide perioperatif süreçte antiagregan tedavi yaklaşımı

<b>GENEL CERRAHİ (41 HASTA)</b>							
Cerrahi ile Koroner Stent takılması arasında geçen süre	Klopidogrel (5)		ASA (26)		Klopidogrel + ASA (10)		
	D	K	D	K	D/D	D/K	K/K
< 1 YIL	0	0	1	4	0	3	1
> 1YIL	0	5	3	18	0	1	5

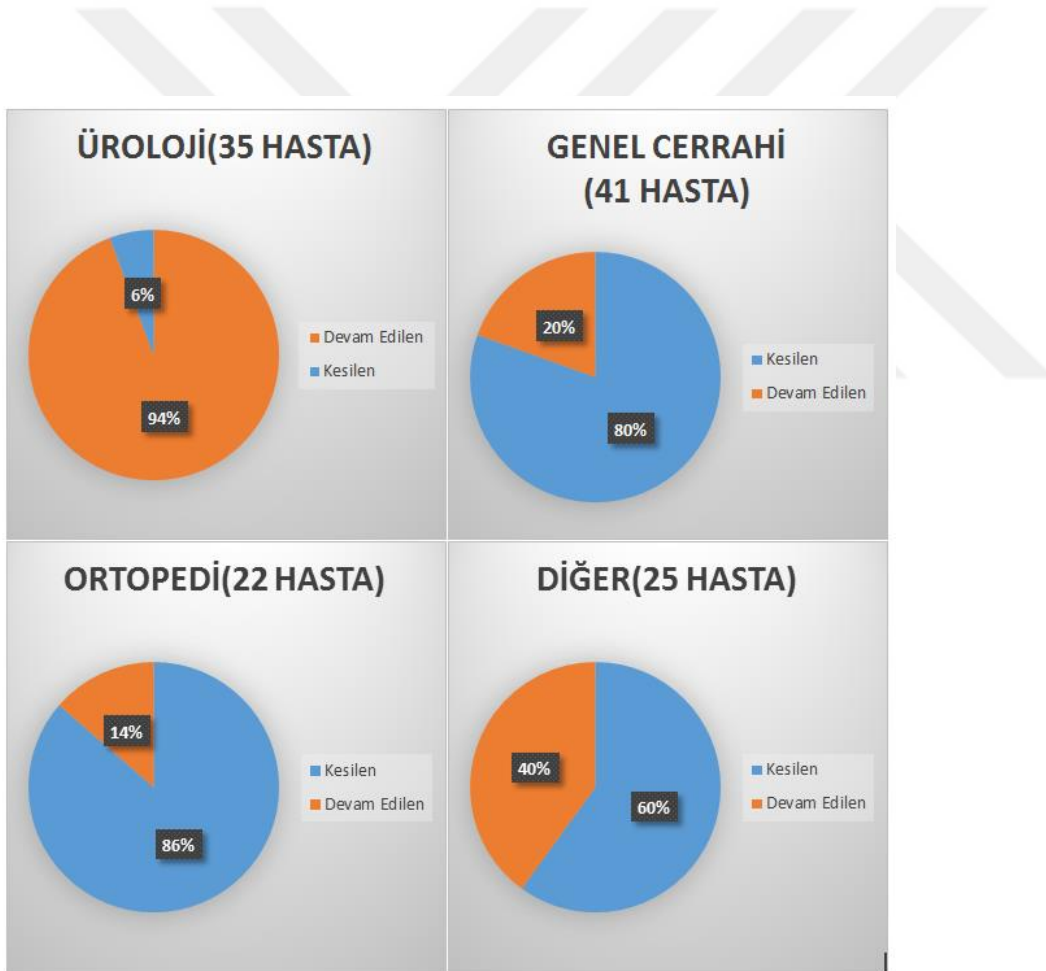
D: Devam edilen, K: Kesilen

Diğer branşlarda ise opere olan 25 hastanın 8'i cerrahiden önceki son 1 yıl içinde koroner stentleme uygulanmış hastalardır. Bunlardan 3'ü sadece klopidogrel kullanan hastalardan oluşmaktadır ve perioperatif süreçte klopidogrel'e ara vermişlerdir. 9 hasta sadece ASA tedavisi almaktadır ve bunların 3'ü tedaviye devam ederken 6'sı ara vermiştir. 13 hasta ASA ve klopidogrel ikili antiagregan tedavisi alan hastalardandır. 13 hastanın 3'ü her iki ilaca da perioperatif süreçte devam etmiş, 2'si ASA'ya devam ederken klopidogrel'e ara vermiş, 6'sı ise her iki ilacı da kesmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Diğer kliniklerde perioperatif süreçte antiagregan tedavi yaklaşımı

DİĞER (GÖĞÜS CERRAHİ, PRC, KBB, KHD) (25 hasta)							
Cerrahi ile Koroner Stent takılması arasında geçen süre	Klopidogrel (3)		ASA (9)		Klopidogrel + ASA (13)		
	D	K	D	K	D/D	D/K	K/K
< 1 YIL	0	2	0	0	2	1	9
> 1YIL	0	1	3	6	1	1	3

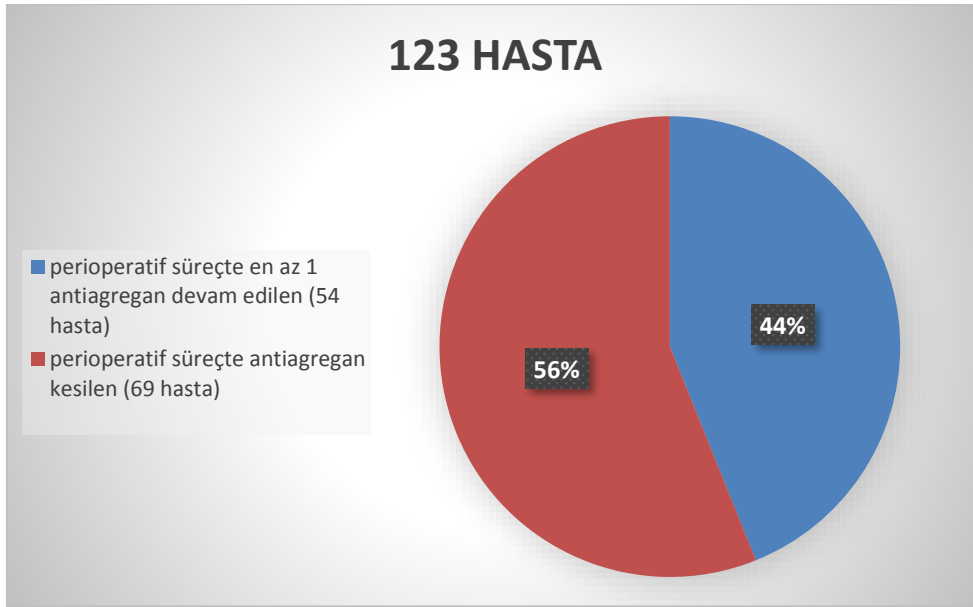
D: Devam edilen, K: Kesilen



Şekil 13: Perioperatif süreçte antiagregan tedavi yaklaşımları

**Perioperatif köprüleme:** Kliniklerimizde takip edilen 123 hastanın 69'unda (% 56) perioperatif süreçte antiagregan tedavisi kesilmişken, 54'ünde (% 44) en az 1 antiagregan ilaç

devam edilmiştir (şekil 14). Koroner stentli hastalarda, perioperatif dönemde, antiagregan tedaviye ara verilen süre zarfında, hiçbir hastada antiagregan ilaç ile köprüleme tedavisi kullanılmamış, yerine düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile antikoagülan köprüleme tedavisi tercih edilmiştir.



Şekil 14: Perioperatif süreçte antiagregan tedavi yaklaşımı

Üroloji kliniğinde antiagregan tedaviye ara verilen 2 hastadan 1.sinde operasyondan 1 gün önce antiagregan tedavi kesilmiş ve DMAH verilmiştir. Operasyon gününde hiçbir antiagregan ve antikoagülan tedavi almayan hasta, operasyondan 1 gün sonra antiagregan tedaviye devam etmiştir. 2. hastada ise operasyondan 2 gün önce antiagregan tedavi kesilmiş, yerine herhangi bir antikoagülan tedavi başlanmamış, operasyondan 1 gün sonra antiagregan tedaviye devam edilmiştir.

Ortopedi kliniğinde ameliyat olan ve antiagregan tedaviye perioperatif süreçte ara verilen koroner stentli 19 hastanın 18'ine operasyon öncesi antiagregan tedavinin kesilmesiyle birlikte antikoagülan ile köprüleme tedavisi başlanmıştır. Operasyondan 1 gün önce antiagregan tedavisi kesilen 1 hastaya ise preoperatif antikoagülan tedavi verilmemiştir.

Bu 19 hastanın 14'ünde operasyon günü antikoagülan tedavi verilmemiş, postoperatif 1. günde DMAH ile köprüleme tedavisine devam edilmiştir. 3 hastada operasyon günü antikoagülan tedaviye hemen başlanmış, 2 hastada ise postoperatif süreçte antikoagülan tedavi hiç başlanmamıştır.

Genel cerrahi kliniklerinde perioperatif süreçte, operasyon öncesi antiagregan tedavisine ara verilen 33 hastanın 26'sı antiagregan tedavisinin kesilmesinin ardından DMAH ile antikoagülasyon köprüleme tedavisine başlamıştır. 6 hastada ise operasyon öncesi antiagregan tedavisine ara verilmesine rağmen DMAH başlanmamıştır. 1 hasta operasyondan 1 gün önce kestiği antiagregan ilaçtan sonra operasyon günü antikoagülan ile köprülemeye başlamıştır.

Bu 33 hastadan 23'üne operasyon günü DMAH verilmemiş, postoperatif 1. günde başlamıştır. 6 hastada ise operasyon günü de DMAH'a devam edilmiştir. 1 hastada postoperative 2. günde antikoagülan tedaviye tekrar başlanmış, 3 hastada postoperatif süreçte hiçbir antikoagülan tedavi kullanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamıza alınan koroner stentli hastaların toplamda % 56'sının, kardiyoloji kliniğini ile konsulte edilmesine rağmen hiçbir antiagregan tedavi almadan ameliyata alınması, çalışmamızın en çarpıcı sonucu olarak öne çıkmaktadır. Dikkat çeken bir diğer önemli nokta da bu hastalardan 2'sinin Mİ geçirmesi ve birinin kaybedilmesi olmuştur.

Günümüzde koroner stentli hastalar giderek artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Koroner girişim yapılmış hastaların % 4-11'i ilk 1 yıl içerisinde, % 22'si ilk 3 yıl içerisinde minör veya majör girişimler için ameliyathaneye alınmaktadır (93-95). Bu hastalar tekli ve ikili antiplatelet tedavi almakta ve cerrahi ekipler tarafından sıklıkla bu ilaçların kullanımına ara verilmesi talep edilmektedir. Çalışmamızın amacı İstanbul Tıp Fakültesi'nde ameliyat edilen koroner stentli hastalarda perioperatif süreçte antiagregan tedaviye yaklaşımın değerlendirilmesidir.

Koroner lezyonların perkütan koroner girişim ve stentle tedavisi 80'li yıllardan itibaren yaygınlaşmaya başlamış ve popüler hale gelmiştir. Bu yolculuk, önceleri metal kaplı stentlerle (BMS) başlamış, daha sonra BMS'lerde restenozun sık görülmesi üzerine yeni arayışlara girilmiştir. Bu süreçte geliştirilen ilaç kaplı stentler (DES) ön plana çıkmaya başlamıştır. Giderek BMS'lerin yerini alan DES'ler ile antimitotik ve sitotoksik ajanların salgılanması, restenoza yol açan endotel proliferasyonun yavaşlatılması ve ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. Bu şekilde re-stenoz gelişmesi engellenirken (dikey endotelizasyon), doğal olarak stentin yüzeyinin yatay olarak endotelize olması da sekteye uğramakta ve bu borucukların yabancı cisim olarak algılanması uzun süre devam etmektedir. Böylece DES'lerin yüzeyi tromboza meyilli olarak kalmakta ve hastaların uzun yıllar antiagregan (tekli veya ikili) tedavisi alması gerekmektedir. Hastaların kazayla veya isteyerek tedaviye ara vermeleri veya perioperatif dönemlerde cerrahi nedenlerle ilaçların kesilmeleri stent trombozunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Günümüzde, BMS ile en büyük sorun olan re-stenozun yerini DES'lerdeki tromboz kaygısı almıştır. Dolayısıyla araştırmacılar ve üretici firmalar tarafından, emilebilen stentler, tromboza eğilimi daha düşük olan yeni materyallerden oluşan stentler, ince polimerli stentler ve daha kısa sürede salınıp biten daha az ilaç emdirilmiş stentler gündeme gelmiştir. Artık hedef, giderek daha fonksiyonel bir endotelial yüzey elde etmektir. Hatta bu amaçla son yıllarda endotel hücrelerini bölgeye çeken antikolarlar içeren stentler de geliştirilmiştir.

Yukarıdaki ifadelerden anlaşılacağı gibi DES'ler tromboza daha meyilli olduğu için antiagregan tedavinin idamesi bu hastalarda çok önem taşımaktadır. Perioperatif süreçte böyle hastalarla karşılaşıldığı zaman, antiagregan kesilmesi gündeme geldiğinde ortaya çıkan riske birden fazla faktör katkıda bulunmaktadır. Bunlardan ilki doğal olarak antiagregan ajanların kesilmesidir. Bu konuda kardiyologlar yıllardır çeşitli çalışmalar yapmaktadır. 2003 ve 2005 yılları arasında Iakovou ve ark.'nın (96) yaptığı DES yerleştirilmesi sonrası görülen erken stent trombozunun risk faktörleri ve sonuçları çalışması çok çarpıcıdır. Bu çalışmada antiagregan tedavinin erken kesilmesinin stent tromboz riskini 89 kat artırdığı görülmüştür. Diğer risk faktörleri olan böbrek yetmezliğinin 6,5 kat, bifurkasyon lezyonlarının 6,4 kat, diabetes mellitusun 3,7 kat artırdığı düşünüldüğünde, antiagregan tedavi kesilmesinin stent trombozu riskini arttırmada belirgin biçimde ön plana çıktığı gösterilmiştir. DES kullananlarda tionepridinlerin erken kesilmesini araştıran PREMIER çalışmasında, klopidogrel kullananlarda stent trombozu riski % 1'den düşük seyrederken, kesenlerde 6. ayda riskin % 7,5 civarında olduğu gözlenmiştir (97). Antiplatelet tedavi alanlarda ajan kesilmesi ile stent trombozu riskinin artması çok büyük bir sürpriz olmayacaktır. Pek çok ajanda olduğu gibi ASA ve klopidogrelin kesilmesi de rebound etki ile protrombotik bir süreç başlatacaktır (98). Örneğin ASA kesilmesi ile TxA<sub>2</sub> aktivitesinde artış, NO salınımda azalma, trombosit adezyon ve agregasyonun da artış gözlenmiştir (99). Aspirinle ilgili yapılan bir çalışmada, ajanın kesildikten sonra koroner olay gelişmesi için gerekli sürenin ortalama 8 buçuk gün olduğu, bu sürenin serebrovasküler olay için 14 gün, periferik vasküler olay için 26 gün olduğu gösterilmiştir (100). Klinikte ASA'nın operasyondan 7 gün önce rutin olarak kesildiği düşünülürse, bu en riskli dönemin postoperatif ilk günlere denk gelmesi çok çarpıcıdır. Bir diğer önemli risk faktörü ise perioperatif dönemin kendisidir. Cerrahinin oluşturduğu fizyolojik stres yanıt, hemostatik ve inflamatuvar mekanizmalarda değişikliğe yol açarak prokoagülan faktörlerin dolaşımdaki miktarını artırır ve hipofibrinolitik durum gelişir. Bu durum henüz endotelizasyonu tamamlanmamış koroner stentlerde tromboza eğilimi artırır (101,102). Bu iki durum, antiagreganın kesilmesinin büyük risk oluşturduğunu yeterince göstermektedir. Bir de buna yetersiz re-endotelizasyon süresi, yani stent takılması ile operasyon arasında geçen sürenin kısa olması eklenirse tablonun daha da olumsuz bir hal alması kaçınılmaz olur.

Bu konulardaki ilk çalışmalardan olan Kaluza ve ark.'nın (103) koroner stentleme sonrası erken dönemde yapılan non-kardiyak cerrahinin yıkıcı sonuçlarını gösteren çalışmasında, BMS yerleştirilen toplam 40 hastadan ilk 15 gün içinde opere olan 25'inin Mİ

insidansı % 32 iken, 15 günden sonra opere olan 15 hastada % 0 olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma hasta sayısı olarak tatmin edici değildir ve elde edilen sonuç abartılıdır; ancak stentleme sonrası erken dönem cerrahinin postoperatif mortaliteye etkisi konusunun ciddiyetini gözler önüne sermektedir. Başka bir çalışmada ise, DES yerleştirilmesi ile cerrahi arası sürenin, majör istenmeyen kardiyak olay (MACE) gelişimi ile ilişkisi incelenmiş; ilk 1 yıl içinde MACE riski ile süre arasında anlamlı fark olmamasına rağmen (0-90 gün % 6.4, 91-180 gün % 5.7, 181-365 gün % 5.9) bir yıldan sonra riskin yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir (>365 % 3.3) (75).

Klinikte riski belirleyen üç majör risk faktörü dışında tromboz riskini belirlerken, elbette göz önünde bulundurulması gereken başka faktörler de mevcuttur. Bunlar; ileri yaş, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kötü ventrikül fonksiyonu gibi hastaya ait faktörler ve LAD ve LMCA stentleme, çoklu stentleme; stent çapı, lezyonun uzunluğu, sayısı, bifurkasyon lezyonları gibi stent yerleşimine ait faktörler şeklinde sıralanabilir (104).

Bu üç önemli risk faktörü ile alakalı olarak perioperatif süreçte antiagregan tedavi ile operasyon zamanı arasında geçen süre ile ilgili yaklaşım şemaları bildirilmiştir. Bu konuda henüz kesin bir algoritma geliştirilmese de genel kanı, BMS'lerde tromboza meyilli en riskli dönemin ilk 1-3 ay, DES'lerde ise 6-12 ay olduğu şeklindedir. Bu dönemlerde elektif ameliyatların ertelenmesi veya mutlak yapılması gereken ameliyatların ise antiagregan tedavi altında planlanması önerilmektedir (6,105-107). Bu süreleri geçtikten sonra ise antiplatelet tedavinin devamı tromboz ve kanama riski karşılıklı değerlendirilerek ele alınmalıdır. Ancak; kanama riski çok subjektif bir parametre olup bazı kaynaklar sadece intrakranial, medulla spinalis ve göz arka kamara girişimleri gibi organ ve fonksiyon kaybına yol açacak kanama riski varlığında bu ajanların kesilmesini önermektedir (6,106-109). Yapılan bazı çalışmalarda antiagregan tedavi devam ederken operasyonun kanama miktarını arttırdığı (sadece ASA ile % 20, DAPT ile % 20-50); ancak bunun mortalite ve morbiditeyi etkilemediği gösterilmiştir (110,111). Dolayısıyla bu bilgiler ışığında yukarıda saydığımız vakalar dışında diğer tüm vakaların mevcut tedavi altında yapılması ile tromboz riski azalırken, deneyimli bir cerrahi ekip ve gelişen kanama kontrolü teknolojisi ile de kan kaybı en aza indirilebilir. Ayrıca, bazı özel çok riskli durumlarda ikili antiagregan tedavi alan hastalarda en riskli dönem geçilmişse ADP inhibitörü ajanın kesilip, ASA ile devam edilmesi yaklaşımı da uygulanabilir (4,106,109). Peki bu hastalarda antiagregan ilacın devamı konusundaki ısrarımızın sebebi nedir? Stentin endotelizasyonunun tamamlanıp tamamlanmadığı bilinemediğinden, tromboz gelişmesine uygun bir zemin varlığını günümüz rutin perioperatif yaklaşımıyla belirlememiz mümkün değildir. Bu yüzden antiagregan tedavinin kesintisiz devamı önemlidir. Bu problem

OCT gibi stent içi endotelizasyon durumunu objektif olarak değerlendiren teknolojilerin rutin kullanıma girmesiyle ileride çözülebilir (28-30).

Stent tipleri için değişen kritik dönemler geçtikten sonra da tromboz riski azalmakla beraber halen devam ettiği için antiagregan tedavinin devamı gerekmektedir. Bizim takip ettiğimiz, antiagregan tedavisi kesilen 2 hastada da, stent yerleştirilmesi ile cerrahi arasındaki geçen süre 1 yıldan fazla olmasına rağmen Mİ görülmüştür.

Çalışmamızın esas amacına dönersek yukarıdaki veriler ışığında kliniğimizin durumuna bakarak özeleştiriyi yapmamız gerekmektedir. İTF ameliyathanelerinde takip ettiğimiz koroner stentli 123 hastanın 69'u (% 56) hiç bir antiagregan tedavi almadan opere olmuştur. Bu ameliyatların arasında mikrolaringeal cerrahi, perianal abse drenajı, insizyonel ve inguinal herni operasyonları, laparoskopik kolesistektomi, mastektomi, ön kol, humerus ve omuz kırığı gibi ortopedik cerrahiler, sinir-tendon onarımı, plevral biopsi gibi küçük ve orta ölçekli cerrahilerin yanında kolektomi, gastrektomi gibi gastrointestinal malignite cerrahisi, diz ve kalça protezleri, akciğer malignite cerrahisi, jinekolojik malignite cerrahisi, baş-boyun cerrahi girişimleri gibi majör operasyonlar yer almaktadır. Takip edilen hastalar arasında yüksek riskli grup olarak tarif edilen intrakraniyal cerrahi, omurilik cerrahisi ve göz arka kamara cerrahisi gibi girişim geçirenler bulunmamaktadır. Bu operasyonlarda her türlü majör istenmeyen kardiyak olay riski düşünülmeden, antiagregan ilaç kesilerek yerine antikoagülan ilaç ile köprüleme tedavisi tercih edilmiş ve 2 hastada postoperatif süreçte Mİ gelişmiş ve hastalardan biri kaybedilmiştir. Buna karşın; üroloji kliniğinde antiagregan tedaviye ara vermeden yapılan total nefrektomi, radikal prostatektomi ve sistektomi gibi majör kanama beklenen cerrahi girişimlerde, morbidite ve mortaliteye etkisi olacak herhangi bir kanama komplikasyonuna rastlanmamıştır. Özellikle son 1 yıl içinde stent yerleştirilen 12 hastanın hepsinde (9'u DES) cerrahi girişimlerinde, çok dikkat çekici bir şekilde, antiagregan tedavi tamamen kesilmiş yerine DMAH ile köprüleme tedavisi uygulanmıştır. Takip edilen 123 hasta için operasyon öncesi mutlaka kardiyoloji görüşü alınmıştır. Bu hastaların tamamında "mümkünse antiagregan tedavinin devamı, değilse operasyon öncesi antiagreganın kesilerek yerine DMAH başlanması ve operasyon sonrası en kısa sürede tekrar antiagregana devam edilmesi" yönünde kardiyoloji görüşü mevcuttur. Anestezi ekibi olarak bizim bu konuya yaklaşımımız klinikler arasında değişkenlik göstermektedir. Bazı hastalarda kardiyoloji konsültasyonuna uygun yaklaşımlar sergilenmiş ve bazı vakalarda ise ilgili öğretim üyesinin görüşü ile antiagregan tedavisine ara verilmeden perioperatif yönetim stratejisi uygulanmıştır.

Bu olumsuz tabloya yol açan etken, hemen hemen bütün dünyada gerek kardiyologları gerek anesteziistleri olduğu gibi kliniğimizde de bizleri çaresiz bırakan antiplatelet ajanların

uzun etkili olmasıdır. Klinik kullanımda halen bu ajanların yerine başlanıp operasyon günü normal platelet fonksiyonlarını geri döndüren pratik bir yöntem mevcut değildir. Stentli hastada riskli pencere, yani tromboza meyilli süre en aza indirilmelidir. Bu konuda çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlardan biri, antiplatelet ajanların benzer ancak çok daha kısa etkili başka bir ajanla yer değiştirme işlemi olan köprüleme ‘bridging’ tedavisidir. Bu ajan gerek literatürde gerek kliniğimizde karşılaştığımız anfraksiyone heparin ya da DMAH’ mıdır? Varfarin kullanan hastalarda uygulanan perioperatif DMAH köprüleme tedavisi koroner stentli hastalarda da düşünülmüştür. Ancak bu ajanların plateletler üzerine etkisi çok azdır ve trombotik olayların gelişimini engellemede yetersizdirler. Hastanemizde olduğu gibi, çeşitli kliniklerde antiagregan tedavinin alternatifi gibi önerilse de uygun bir seçim olmadığı aşikardır (112). DAPT ve ASA’nın perioperatif süreçte ara verildiği koroner stentli hastalarda bu konuda hiçbir kanıt olmamasına rağmen DMAH ile köprüleme yapılmasının gerekli olduğu yönünde yersiz bir kanı vardır ve DMAH halen ampirik olarak önerilmektedir (113). Bunun yanında anfraksiyone heparinin trombositleri aktive ettiği, fayda sağlamaktan çok zarar verdiği ve bu etkinin ajanın antikoagülan etkisi ortadan kalktıktan sonra da sürdüğü gösterilmiştir (114). DMAH ise trombosit aktivasyonu yapmasa da faydası gösterilmiş bir ajan değildir ve bu faydasızlığı stentlerin kullanıma girdiği ilk günlerden beri bilinmektedir. Zaten koroner hastalıklarda stent tedavisinin gündeme gelmesiyle, ilk takılan stentlerde hastalara başlanan heparin ile erken stent trombozu görülmüş ve antiplatelet ajanlar antikoagülanların yerini almıştır. Literatüre baktığımızda heparinle yapılan köprülemenin MACE’den ölüme kadar değişen olumsuz sonuçları çok net görülebilir. Bu konudaki ilk verileri retrospektif bir çalışmadan elde etmekteyiz (115). Akciğer rezeksiyonu yapılan koroner stentli hastalarda, antiagregan tedavinin kesilmesi ve yerine verilen DMAH sonrası, hastaların % 9’unda stent trombozuyla karşılaşmıştır (115). Capodanno ve ark.’nın (116) 2003-2012 yılları arasında koroner stentli hastalarda, preoperatif dönemde DMAH ile köprüleme yapılan ve antiagregan tedaviye devam eden hasta gruplarını karşılaştırdığı çalışmasında; DMAH ile köprüleme yapan hastalarda 10-12 kat artmış stent trombozu riski ve ilginç bir şekilde 2 kat artmış kanama riski görülmüştür. Bu çalışma antiagregan tedavi yerine antikoagülan ile köprüleme yapmanın ne kadar büyük bir hata olacağını gösteren etkileyici veriler sunar. Peki o zaman DMAH’ın üzeri çizildikten sonra elimizde ne kalmaktadır? Stent trombozunun gelişiminde platelet aracılı sürecin ön planda olduğu düşünülürse bunların yine antiagregan ilaçlar olacağı aşikardır. Peroral olarak kullanılan uzun etkili ajanların yerine, kısa etkili intravenöz infüzyon olarak verilebilen antiagregan ajanlar, koroner stentli hastalarda perioperatif dönemde gerçek köprüleme ajanları olarak kullanılabilir. Bu konuda yapılan vaka

raporlarında ve serilerinde, kısa etkili GP IIb/IIIa inhibitörleri (tirofiban) ile yapılan köprüleme tedavileri ile hiçbir trombotik ve hemorajik olayın görülmediği gösterilmiştir (117-120). Bu tedavi seçeneklerinin özellikle kanama riski ve kardiyovasküler olay geçirme riski yüksek olan hastalarda kullanılabilmesi çeşitli kılavuzlarda önerilmiştir (3,105,121,122). Hastaların preoperatif dönemde hastanede yatırılmasının gerekliliği ve ajanların yüksek maliyeti, bu ilaçların rutin köprüleme ajanı olarak kullanımını kısıtlayan en büyük engeldir.

### **Sonuç:**

1) Eğitimin kalitesinde Avrupa standartlarını yakalamış ve 2016 yılında ESA akreditasyonu almış olan bir Anestezi Kliniği olmanın gerekleri yerine getirilmelidir. Anestezi ekibi olarak özelleştireceği yapmalı, uygulamalarımızda önce tıbbi sonra da hukuki sorunlar yaratabilecek eksiklikleri gözden geçirip azaltmaya çalışmalıyız.

2) Ameliyat öncesi dönemde, tüm hastalarda görüşünü aldığımız kardiyologlar tarafından doldurulan kardiyoloji konsültasyon formları, dünya standartları doğrultusunda içerik bakımından donanımlı ve bilgi verici nitelikte olmalıdır. Organ fonksiyon kaybı ve hayati tehlike arz etmeyen kanama riskinin minimal olduğu cerrahi prosedürlerde, kardiyologların görüş olarak stent trombozu için en riskli dönemde dahi ‘mümkünse antiagregan ajanın kesilmemesi’ ibaresini kullanması, problemin ciddiyetini yeterince vurgulamamaktadır. ‘Bu operasyon kesinlikle antiagregan tedavi altında yapılmalıdır’ ifadesi cerrahi ve anestezi ekiplerini durumun ciddiyeti konusunda uyaracak, antiagregan tedavinin idamesini sağlayarak morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

Stent trombozu riskini azattığı yönünde faydasızlığı kanıtlanmış, hatta kanamayı arttırdığı bildirilen DMAH ile köprüleme tedavi önerilerinin cerrahi ve anestezi ekiplerini yanlış yönlendirdiği bilinmelidir. Riskli hastalarda doğru antiagregan köprülemeyi önerecek olanlar da yine kardiyologlar olmalıdır.

3) Koroner stentli hastalara cerrahi işlem planlanıyorsa, bunun 24 saat boyunca perkütan koroner girişim yapılabilen merkezlerde gerçekleştirilmesi, perioperatif dönemde gelişebilecek stent trombozu riskine erken müdahale yapılabilmesi adına önemlidir. Çalışmamızda MI geçiren 2 hastada da gerek yoğun bakım gerekse kardiyoloji ekiplerinin hızlı ve çözüme yönelik yaklaşımları ile gerekli müdahalelerin yapılması sevindiricidir.

4) Koroner stentli hastalardaki iskemik hadise ve kanama miktarı arasındaki denge, sadece kanama kontrolü penceresinden bakılarak cerrahi ekipler tarafından ‘mesleki gurur’ açısından değerlendirilmemelidir. Hasta sağlığı çerçevesinde, meselenin bütünüyle ele alınması ve sürecin multidisipliner olarak yönetilmesi sağlanmalıdır.



## 6. ÖZET

**Giriş:** Günümüzde daha fazla koroner stentli hasta ameliyata maruz kalmaktadır ve bu hastalarda antiagregan tedaviye ara verilmesi, morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olmaktadır. Biz bu prospektif çalışma ile hastanemizdeki farklı cerrahi departmanların koroner stentli hastaların perioperatif süreçteki antiagregan kullanımı ile ilgili davranış modellerini ve bunların sonuçlarını inceledik.

**Yöntem:** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanelerinde operasyona alınan koroner stentli hastaların, kalp dışı cerrahilerde perioperatif kanama ve stent trombozu risklerinin değerlendirilmesi amacıyla 123 hasta çalışmaya dahil edildi

**Bulgular:** Yüz yirmi üç koroner stentli hastanın 69'u (% 56), kardiyoloji kliniği ile konsülte edilmesine rağmen hiçbir antiagregan tedavi almadan ameliyata alındı. Bu operasyonların önemli bir kısmı kanama, organ disfonksiyonu ve hayati tehlike riski az olan minör ve orta ölçekli cerrahilerdi. Bu hastalardan 2'sinde MI gelişti ve birisi kaybedildi. Elli dört hasta (% 44) ise perioperatif süreçte antiagregan tedaviye devam etti. Bu hastalardan birisi, postoperatif dönemde kanama nedeniyle tekrar operasyona alınmasının ardından şifa ile taburcu edildi.

**Sonuç:** Hastanemizde non-kardiyak cerrahi geçiren, 123 koroner stentli hastanın, % 10'u girişimden sonraki 1 yıl içinde olacak şekilde, toplam % 56'sında, antiagregan tedavisinin kesilmesi ve bu hastaların 2'sinin MI geçirip birinin kaybedilmesi ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamız bize Anestezi Kardiyoloji ve Cerrahi Kliniklerin olaya hasta sağlığı açısından daha global bakması ve yaklaşımlarında çağa uygun güncel düzenlemeleri yapması gerekliliğini ortaya koymuştur.

## SUMMARY

**Introduction:** Currently, more patients with coronary stents are subjected to surgeries, and interruption of antiplatelet therapy leads to an increase morbidity and mortality. In this prospective study, we investigated therapeutic approaches of various surgical departments regarding to antiplatelet use in the perioperative period of patients with coronary stents and their outcomes in our hospital.

**Method:** To evaluate the perioperative bleeding and stent thrombosis risks of patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgeries, 123 patients were included in the study in Istanbul Medical Faculty.

**Results:** Despite being consulted by the Cardiology Department, antiplatelet medications were stopped in 69 of 123 (% 56) patients with coronary stents. Majority of these operations were minor surgeries with low risk of bleeding, organ dysfunction and life-threatening situations. Two of these patients experienced myocardial infarction and one of them was lost. Fifty-four (% 44) patients continued antiplatelet therapy during the perioperative period. One of these patients was re-operated due to bleeding in the postoperative period and discharged from hospital after his recovery.

**Conclusion:** It is a serious issue that, antiplatelet therapy was stopped preoperatively in 69 of 123 patients (% 56) with coronary artery stents undergoing non-cardiac surgery in our hospital. In twelve (% 10) of these patients whose antiplatelet therapy was interrupted, surgical procedures occurred in the first year of stent implantation. Two of those patients experienced acute MI postoperatively and one of them was lost. In this present study, the importance of the general overview to the patient health by all Anesthesiology, Cardiology and Surgical Departments, and also the necessity of the up-to-date arrangements of the medical approaches were underlined.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization (internet) Geneva, Switzerland Available from 'http://www.who.int/en'.
2. Lloyd Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics. 2009 update – A report from American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. *Circulation* 2009; 119:e21-e181.
3. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (O'GARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost* 2011; 105:743–9.
4. Di Minno MN, Milone M, Mastronardi P, et al. Perioperative handling of antiplatelet drugs. A critical appraisal. *Curr Drug Targets* 2013; 14:880-8.
5. Oprea AD, Popescu WM. ADP receptor inhibitors in the perioperative period: the good, the bad and the ugly. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27:779-95.
6. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e326–50S.
7. Onat A, Murat SN, Çiçek G, Ayhan E, Ornek E, Kaya H, et al. (Regional distribution off all-cause mortality and coronary disease incidence in Turkey: findings of Turkish Adult Risk Factor survey 2010) *Türk Kardiyol. Dern. Ars* 2011 Jun; 39(4):263-8.
8. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, PA 19103-2899.
9. Hijazi Z, Homoud M, Aronovitz M, Smith J, Faller G. A new platinum balloon-expandable stent (Angiostent) mounted on a high pressure balloon. Acute and late results in an atherogenic swine model. *J Invas Cardiol* 1995; 7(5)127-34.

10. Isner JM, Pieczec A, Schainfeld R, Blair R, Haley L, Asahara T, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *Lancet*, 1996; 348,370-4.
11. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868.
12. Parmar KM, Larman HB, Dai G, Zhang Y, Wang ET, Moorthy SN et al: Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2 *J Clin. Invest* 2006; 116:49
13. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:437.
14. Van Berkel TJ, Hoekstra M, Kuiper J, Biessen E, Van Eck M. Scavenger receptors: Friend or foe atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2005; 16:525.
15. Hansonn GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91:281.
16. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:508.
17. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1370.
18. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:469.
19. Mulvihill ER, Jaeger J, Sengupta R, Ruzzo WL, Reimer C, Lukito S, et al. Atherosclerotic plaque smooth muscle cells have a distinct phenotype. *Arterioscler Thomb Vasc Biol* 2004; 24:1283.
20. Manabe I, Nagai R. Regulation of smooth muscle phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5:214.
21. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque Hemorrhage and progression of coronary atheroma *N Eng J Med* 2003; 349:2316.
22. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC et al. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:11201.
23. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111:3481.
24. Yoshida T, Owens GK: Molecular determinants of vascular smooth muscle cell diversity. *Circ Res* 2005; 96:280.
25. Majesky MW: Vascular smooth muscle diversity: Insights from developmental biology. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5:208.

26. Nurşen Keleş. Bir glikoprotein 2b/3a inhibitörü olan trofibanın primer perkütan koroner girişim uygulanan ST elevasyonlu miyokard infarktüsli hastalarda anjiyografik ölçümler, ST segment rezolüsyonu ve hastane içi klinik sonuçlar üzerine etkisi. Tez. 2009-istanbul.
27. Yokoyama S, Takano M, Yamamoto M. Extended follow-up by serial angioscopic observation for bare-metal stents in native coronary arteries: From healing response to atherosclerotic transformation of neointimal. *Circ Cardiovasc Intervent*, 2009; 3:205-212.
28. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: An optical coherence tomography-based natural history study. *Eur Heart J*, 2010; 12,1470-1476.
29. Takano M, Yamamoto M, Inami S. Long term follow up evaluation after sirolimus eluting stent implantation by optical coherence tomography: Do uncovered struts persist. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51:968-969.
30. Takano M, Yamamoto M, Inami S. (2010) Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, Vol. 2010; 55: 26-32.
31. Finn AV, Otsuka F. Neoatherosclerosis: A culprit in very late stent thrombosis. *Circ Cardiovasc. Interv.* 2012/Feb/1; 5(1):6-9.
32. Yonetsu T, Kim JS, Kato K, Xing L, Yeh RW, et al. Comparison of incidence and time course of neoatherosclerosis between bare metal stents and drug-eluting stents using optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2012; 110:933-9.
33. Otsuka F, Finn AV, Yazdani SK, Nakano M, Kolodgie FD, Virmani R. The importance of endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. *Nat Rev Cardiol* 2012 May 22; 9(8):439-53.
34. Canty JM Jr. Coronary pressure function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. *Circ Res*. 1988 Oct; 63(4):821-36.
35. Klocke FJ. Coronary blood flow in man. *Prog Cardiovasc Dis*. 1976 Sep-Oct; 19(2):117-66.
36. Hoffman JI, Spaan JA. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev*. 1990 Apr; 70(2):331-90.
37. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263.
38. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Engl J Med* 1987; 316:701-6.
39. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: Currents status *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:S1-42.

40. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br Med Bull*. 2013 Mar 26.
41. Bauters C, Meurice T, Hamon M, McFadden E, Lablanche JM, Bertrand ME. Mechanisms and prevention of restenosis: from experimental models to clinical practice. *Cardiovasc Res* 1996; 31:835-46.
42. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF et al. Angiographic follow-up after placement of a selfexpanding coronary artery stent. *N Eng J Med* 1991; 324:13-7.
43. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patient with coronary artery disease. BENESTENT study group. *N Eng J Med* 1994; 331:489-95.
44. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent restenosis study investigators. *N Eng J Med* 1994; 331:496-501.
45. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF et al. Patterns and mechanism of in stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:1247-54.
46. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standart stent for coronary revascularization. *N Eng J Med* 2002; 346:1773-80.
47. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-31.
48. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364:1519-21.
49. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, et al. Biolimus eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durablepolymer for coronary revascularization (LEADERS): A randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 372:1163-73.
50. Schatz RA. A view of vascular stents. *Circulation* 1989; 79(2)445-57.
51. Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, Moses J, Leon MB, Kutryk M, et al. Role of endothelium in modulating neointimal formation: Vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(4): 733-9.

- 52.** Consigny P. Endothelial cell seeding on prosthetic surfaces. *J Long Term Eff Med Implants* 2000; 10(1-2): 79-95.
- 53.** Talja M, Lumiaho J, Heino A, Alhava E, Tormala P. Drainage and antireflux characteristics of a partial self degradable self-expanding braided SR-PLGA ureteral stents. An experimental study. *Eur UrolSuppl* 2004; 3(2):190.
- 54.** Severini A, Mantero S, Tanzi M, Cigada A, Addis F, Cozzi G, et al. In vivo study of polyurethane-coated Gianturco-Rosch biliary Zstents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; 22(6):510-4.
- 55.** Muller-Hulsbeck S, Walluscheck K, Priebe M, Grimm J, Cremer J, Heller M. Experience on endothelial cell adhesion on vascular stents and stent-grafts: First in vitro results. *Invest Radiol* 2002; 37(6):314-20.
- 56.** Galli M, Bartorelli A, Bedogni F, De Cesare N, Klugmann S, Maiello L, et al. Italian BiodivYsio open registry (BiodivYsio PCcoated stent): Study of clinical outcomes of the implant of a PCcoated coronary stent. *J Invas Cardiol* 2000; 12(9):452-8.
- 57.** Buellesfeld L, Grube E. ABT-578-eluting stents. The promising successor of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents concepts? *Herz* 2005; 29(2):167-70.
- 58.** Verheye S, Markou C, Salame M, Wan B, King S, Robinson K, et al. Reduced thrombus formation by hyaluronic acid coating of endovascular devices. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(4):1168-72.
- 59.** McKenna CJ, Camrud AR, Sangiorgi G, Kwon HM, Edwards WD, Holmes DR Jr, et al. Fibrin-film stenting in a porcine coronary injury model: Efficacy and safety compared with uncoated stents. *JACC* 1998; 31(6):1434-1438.
- 60.** Byer A, Peters S, Settepani F, Pagliaro M, Galletti G. Fibrin sealant coated stents compared with non-coated stents in a porcine carotidartery model. Preliminary study report. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42(4):543-9.
- 61.** Leon MB, Mauri L, Popma JJ, Cutlip DE, Nikolsky E, O'Shaughnessy C et al. A randomized comparison of the endeavor zotarolimus-eluting stent versus the taxus paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:543-554.
- 62.** Capodanno D, Dipasqua F, Tamburino C. Novel drug-eluting stent in the treatment of de novo coronary lesions. *Vasc Health Risc Manag* 2011; 7:103-18.
- 63.** Campbell PG, Hall JA, Harcombe AA, de Belder MA. The Jomed Covered Stent Graft for coronary artery aneurysms and acute perforation: a successful device which needs careful deployment and may not reduce restenosis *J Invasive Cardiol.* 2000; 12(5):272-276.

- 64.** Ly H, Awaida JP, Lesperance J, Bilodeau L. Angiographic and clinical outcomes of polytetrafluoroethylene covered stent use in significant coronary perforations. *Am J Cardiol*. 2005; 95(2):244-246.
- 65.** Schachinger V, Hamm CW, Munzel T, Haude M, Baldus S, Grube E, et al. A randomized trial of polytetrafluoroethylene membrane covered stents compared with conventional stents in aortocoronary saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(8):1360-9.
- 66.** Clappers N, Brouwer MA, Verheugt FWA. Antiplatelet treatment for coronary heart disease. *Heart* 2007; 93:258-265.
- 67.** Bennett CL, Connors JM, Carwire JM et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Eng J Med* 2000; 342:1773-1777.
- 68.** Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. for CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-1717.
- 69.** Mayr FB, Jilma B. Current developments in anti-platelet therapy. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156(17-18):472-480.
- 70.** Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(3):265-274.
- 71.** Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004; 80:155-164.
- 72.** Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIa/IIIb antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001; 103:201-206.
- 73.** Anwaruddin S, Askari AT, Saudye H. Characterization of postoperative risk associated with prior drug-eluting stent use. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:542-549.
- 74.** Cruden NL, Harding SA, Flapan AD. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:236-242.
- 75.** Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents. *Anesthesiology* 2008; 109:596-604.
- 76.** van Kuijk JP, Flu WJ, Schouten O. Timing of noncardiac surgery after coronary stenting with bare metal or drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009; 104:1229-1234.

- 77.** Schulz S, Schuster T, Mehilli J. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: Incidence, timing and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over 4-year period. *Eur Heart J* 2009; 30:2714-2721.
- 78.** van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1399-1409.
- 79.** Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW et al. Time and cardiac risk of surgery after bare metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology* 2008; 109:588-595.
- 80.** Savanitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patient with a recently implanted coronary drug eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth.* 2010; 104:285-291.
- 81.** Savanitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, De Servi S Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:2133-2142.
- 82.** Aggrastat package insert. <http://medlibrary.org/lib/rx/meds/aggrastat/> Accessed November 13, 2013.
- 83.**Integrilin prescribing information.  
[http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/i/integrilin/integrilin\\_pi.pdf/](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/i/integrilin/integrilin_pi.pdf/) Accessed November 13, 2013.
- 84.** Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, et al. BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 307:265-274.
- 85.** Isner JM, Kishel J, Kent KM, Ronan JA Jr, Ross AM, Roberts WC. Accuracy of angiographic determinantson of left main coronary arterial narrowing. Angiographic histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation* 1981; 63:1056-64.
- 86.** Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 25; 55(21):2399-407.
- 87.** Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W et al. Optical Coherence Tomography. *Science* 1991; 254:1178-81.
- 88.** Regar E, Prati F, Serruys PW. Intracoronary OCT application: Methodological considerations: In: van Leeuwen TG, Serruys P, eds. *Handbook of Optical Coherence Tomography.* Abington, UK: Taylor & Francis; 2006. p53-64.

- 89.** Prati F, Cera M, Ramazotti V, Imola F, Guidice R, Guidice M, et al. From bench to bed side: A novel technique to acquire OCT images. *Circ J* 2008; 72:839-843.
- 90.** Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, ParkSW, Seung KB, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using Optical Coherence Tomography. Comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:604-609.
- 91.** Amabile N, Souteyrand G, Ghostine S, Combared N, Slama MS, Barber-Chamoux N, et al. Very late stent thrombosis related to incomplete neointimal coverage or neoatherosclerotic plaque rupture identified by optical coherence tomography imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan; 15(1):24-31.
- 92.** Nishinari M, Shimohama T, Tojo T, Shiono T, Shinagawa H, Kameda R, et al. Two week interval Optical Coherence Tomography. Imaging evidence on neointimal coverage completion after implantation of the endeavor zotarolimus eluting stents. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 82:E871-E878 (2013).
- 93.** Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, Hsieh WH, Steinhubl SR, Jeremias A, Sonel A, Browne K, Barsness G, Cohen DJ. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT(evaluation of drug-eluting stents and ischemic events) registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:920-927.
- 94.** Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and noncardiac surgery-A prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96:686-693.
- 95.** Gandhi NK, Abdel-Karim AR, Banerjee S, Brilakis ES. Frequency and risk of noncardiac surgery after drug eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:972-976
- 96.** Ioannis Iakovou, MD Thomas Schmidt, MD Erminio Bonizzoni, PhD et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stent. *JAMA*. 2005; 293:2126-2130.
- 97.** Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113:2803-9.
- 98.** Diehl P, Halscheid C, Olivier C, Helbing T, Bode C, Moser M. Discontinuation of long term clopidogrel therapy induces platelet rebound hyperaggregability between 2 and 6 weeks post cessation. *Clin Res Cardiol* 2011; 100:765-71.

- 99.** Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at the risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27:2667-74.
- 100.** Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its peroperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257:399-414.
- 101.** Bradbury A, Adam D, Garrioch M, Brittenden J, Gillies T, Ruckley CV. Changes in platelet count, coagulation and fibrinogen associated with elective repair of asymptomatic abdominal aortic aneurysm and aortic reconstruction for occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13:375-380.
- 102.** Diamantis T, Tsiminakis N, Skordylaki A, et al. Alteration of hemostasis after laparoscopic and open surgery. *Hematology*. 2007; 12:561-570.
- 103.** Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic Outcomes of Noncardiac Surgery Soon After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1288–94.
- 104.** Rabbat MG, Bavry AA, Bhatt DL, Ellis SG. Understanding and minimizing late thrombosis of drug-eluting stents. *Cleve Clin J Med*. 2007; 74:129-136.
- 105.** Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31:2501–55.
- 106.** Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124:e574–651.
- 107.** Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *Circulation* 2007; 116:e418-e500.
- 108.** Acute Coronary Syndrome Guidelines Working Group. Guidelines for the management of acute coronary syndromes 2006. *Med J Aust* 2006; 184(8 Suppl):S9-29.
- 109.** Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery. *Heart Lung Circ* 2010; 19:2–10.

- 110.** Van Kuijk JP, Flu WJ, Schouten O, et al. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug eluting stents. *Anesthesiology*. 2008; 109:596-604
- 111.** Eberli D, Chassot PG, Sulser T, et al. Urological surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. *J Urol*. 2010; 183:2128-2136.
- 112.** Darvish Kazem S, Gandhi M, Marcucci M, Douketis JD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with a coronary stent who need noncardiac surgery: A systematic review of clinical practice guidelines. *Chest* 2013 Advance Access published on 8 August 2013. doi: 10.1378/chest.13-0459.
- 113.** Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation and management for noncardiac surgery JCS 2008 digest version. *Circ J*. 2011; 75(4):989-1009.
- 114.** De Candia E, De Cristofaro R, Landolfi R. Thrombin induced platelet activation is inhibited by high and low molecular weight heparin. *Circulation*. 1999; 99:3308-3314.
- 115.** Brichon PY, Boitet P, Dujon A, Mouroux J, Peillon C, Riquet M, Velly JF, Ris HB. Perioperative in-stent thrombosis after lung resection performed within 3 months of coronary stenting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Nov; 30(5):793-6. Epub 2006 Sep 22.
- 116.** Capodanno D, Musumeci G, Lettieri C, Limbruno U, et al. Impact of bridging with perioperative low molecular weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing noncardiac surgery *Thromb Haemost*. 2015 Aug; 114(2):423-31.
- 117.** Chou S, Eshaghian S, Lamer A, Tran H, Dohad S, Kaul S. Bridging therapy in the perioperative management of patients with drug-eluting stents. *Rev Cardiovasc Med* 2009; 10: 209–18.
- 118.** Rassi AN, Blackstone E, Militello MA, et al. Safety of ‘bridging’ with eptifibatide for patients with coronary stents before cardiac and non-cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2012; 110: 485–90.
- 119.** Pickett AM, Taylor DA, Ackman ML. Prolonged infusion of eptifibatide as bridge therapy between bare-metal stent insertion and cardiovascular surgery: Case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2010; 30:127–33e.
- 120.** Lizza BD, Kauflin MJ. Extended-infusion eptifibatide to prevent stent thrombosis in a patient undergoing orthopedic surgery. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e28.
- 121.** Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery. *Heart Lung Circ* 2010; 19: 2–10 159.

**122.** Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1761–81.

