



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

KAROTİS STENT İMPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA ANTİAGREGAN TEDAVİ SÜRESİNİN RESTENÖZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. İsmail KARLUKA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erol H. AKSUNGUR**

ADANA-2017



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

KAROTİS STENT İMPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA ANTİAGREGAN TEDAVİ SÜRESİNİN RESTENÖZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. İsmail KARLUKA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erol H. AKSUNGUR**

ADANA-2017

TEŐEKKÖR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Erol H. AKSUNGUR olmak üzere tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve tecrübelerinden faydalandığım değerli Doç. Dr. Kairgeldy AİKİMBAEV ve Uzm. Dr. H. Bilen ONAN'a ve asistanlık eğitime yaptıkları katkılarından dolayı Prof. Dr. Mahmut OĞUZ'a, Prof. Dr. Mehmet İNAL'e, Prof. Dr. Süreyya SOYUPAK'a, Prof. Dr. Y. Kenan BIÇAKÇI'ya, Prof. Dr. Figen BEZİRGEN BİNOKAY'a, Prof. Dr. Erol AKGÖL'e, Yard. Doç. Dr. H. Tuğsan BALLI'ya, Uzm. Dr. Sevgöl KÖSE'ye, her zaman birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. İsmail KARLUKA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Karotid Arter Stenozu ve Etiyolojisi.....	3
2.2. Ekstrakranial İKA'nın Aterosklerotik Hastalığı.....	3
2.2.1. Ateroskleroz	3
2.2.2. İKA Aterosklerozuna Bağlı Serebral Enfarkt Mekanizmaları	6
2.3. Serebrovasküler Hastalıklar	7
2.4. Karotid Arter Aterosklerotik Hastalığında Tedavi Yöntemleri.....	7
2.4.1. Medikal Tedavi	7
2.4.2. Karotid Arter Aterosklerotik Hastalığında Cerrahi Tedavi (Karotid Endarterektomi-KEA).....	8
2.4.3. Karotid Arter Stentleme (KAS).....	9
2.4.3.1. KAS Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	9
2.4.3.1.1. Endikasyonlar	10
2.4.3.1.2. Kontrendikasyonlar	10
2.4.3.2. Karotid Arter Stentlemede Kullanılan Malzemeler	13
2.4.3.3. Hasta Hazırlığı	19
2.4.3.4. Karotid Arter Stentleme Prosedürü	19
2.4.3.5. Karotid Arter Stentleme Sonrası Hasta Takibi	20
2.4.3.6. Karotid Arter Stentlemenin Komplikasyonları	21
2.4.3.6.1. Karotid Stentleme Prosedürü Esnasında Gelişebilen Komplikasyonlara Genel Bakış	21
2.4.4. Stent İçi Restenoz (SİR)	25
2.4.4.1. Stent İçi Restenoz Patofizyolojisi.....	25

2.4.4.2. Stent İçi Restenozu Predikte Eden Faktörler.....	27
2.4.4.3. Stent İçi Restenoz Tanısında Kullanılan Yöntemler	28
2.4.4.3.1. Renkli Doppler Usg (RDUS)	28
2.4.4.3.2. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA)	30
2.4.4.3.3. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA)	31
2.4.4.4. Restenozun Önlenmesi	33
2.5. Antitrombotik İlaçlar.....	35
2.5.1. Tromboz (Trombüs Oluşması)	35
2.5.2.1. Aspirin.....	38
2.5.2.2. Tiklopidin ve Klopidoğrel	42
2.5.2.3. Trombosit Glikoprotein IIB/IIIA Reseptör Antagonistleri	45
2.5.2.4. Dipiridamol.....	46
2.6. Antitrombotik İlaç Direnci.....	47
2.6.1. Aspirin Direnci	48
2.6.2. Antiplatelet Direncini Saptamada Kullanılan Laboratuvar Testleri.....	49
2.6.2.1. Işık Transmisyon Optik Agregometri (Light Transmission Optic Aggregometry LTA)	50
2.6.2.2. Platelet function analyzer- 100 (PFA-100).....	50
2.6.2.1.3. Verify Now [Ultegra-Rapid Platelet Function Assay (RPFA)].	51
2.6.2.1.4. Kanama Zamanı	51
2.6.2.1.5. Akım Sitometri	51
2.6.2.1.6. Platelet Aggregate Radio (PAR)	52
2.6.2.1.7. Tromboelastografi	52
2.6.2.1.8. Aggreguide A-100	52
2.6.3. Aspirin direnç mekanizmaları:.....	53
2.6.4. Aspirin Direnci Olan Hastaya Yaklaşım	55
2.7. Klopidoğrel direnci:.....	56
2.7.1. Klopidoğrel Direnç Mekanizmaları	56
2.7.2. Klopidoğrel Direnci Gelişen Hastalarda Yaklaşım	60
3. GEREÇ ve YÖNTEM	65
3.1. Hasta Bilgileri.....	65
3.2. Hasta Hazırlık	67
3.3. KAS İşlemi.....	68

3.4. İşlem Sonrası Takip	69
3.5. İstatistiksel Analiz.....	69
4. BULGULAR.....	70
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇ	84
7. KAYNAKLAR	85
8. ÖZGEÇMİŞ	97



TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. KAS’da kullanılan piyasadaki başlıca stentlerin/üretici firma/hücre tipleri.....	16
Tablo 2. Doza göre damarsal olaylarda aspirinin etkinliği	40
Tablo 3. Antiplatelet direncinin labratuvar tespitinde kullanılan yöntemler.....	49
Tablo 4. Hasta popülasyonunun demografik özellikleri.....	66
Tablo 5. Komorbidite ve risk faktörleri.....	67
Tablo 6. RDUS incelemeye göre belirlenen plak morfolojileri ve restenoz oranları.....	71
Tablo 7. Antiagregan direnç durumu	72
Tablo 8. Komplikasyonlar (Periprosedüral ve postprosedüral ilk 24 saat)	74
Tablo 9. İkili antiagregan kullanım sürelerine göre kontrol incelemelerdeki restenoz dağılımı	74
Tablo 10. Antiagregan tedavi süresine göre stent içi restenoz değerlendirmesi	76

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Ateroskleroz patogenezi.....	5
Şekil 2. Karotid endarterektomi.....	8
Şekil 3. Açık hücreli ve kapalı hücreli stent tasarımı.....	15
Şekil 4. Cristallo ideale hibrid stent	15
Şekil 5. PK Papyrus kaplı stent	16
Şekil 6. Serebral emboli koruma yöntemleri	18
Şekil 7. Stent içi restenoz mekanizmaları	27
Şekil 8. ECST ve NASCET yüzde darlık hesaplaması.....	30
Şekil 9. Vasküler hasara yanıt	37
Şekil 10. Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu	40
Şekil 11. Trombosit reseptörleri ve antagonistleri	45
Şekil 12. Aspirinin tek başına ve ibuprofen ile birlikte trombosit COX -1 üzerine etkisi	54
Şekil 13. Demografik dağılım, toplam hasta sayısına karşı, cinsiyetin dağılımı	66
Şekil 14. Komorbidite ve eşlik eden hastalıklar, hasta sayısı ve kayıp veri	67
Şekil 15. Genel bulgular	70
Şekil 16. KAS prosedürü uygulanan lezyon tarafı.....	71
Şekil 17. Plak morfolojilerine göre stent içi restenozların dağılımı.....	72
Şekil 18. Çalışmaya alınan hasta popülasyonunda antiagregan direnç oranları	72
Şekil 19. Periprosedüral ve postprosedüral ilk 24 saatte gelişen komplikasyonlar.....	74
Şekil 20. Tedavi gruplarına göre restenozların dağılımı	77
Şekil 21. Risk faktörlerine göre stent içi restenoz dağılımı	78

KISALTMALAR LİSTESİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACT	: Activated Clotting Time
AKA	: Ana Karotid Arter
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
CT	: Closure Time
DM	: Diyabetes Mellitus
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
DSH	: Diyastol Sonu Hız
EKA	: Eksternal Karotid Arter
F	: French
G	: Gauch
GİA	: Geçici İskemik Atak
GW	: Guide Wire
HL	: Hiperlidemi
HT	: Hipertansiyon
IU	: International Unit
IV	: İntravenöz
İKA	: İnternal Karotid Arter
KAS	: Karotid Arter Stentleme
KEA	: Karotid Endarterektomi
KM	: Kontrast Madde
LDL	: Low Density Lipoprotein
MI	: Miyokard Enfarktüsü
MR	: Manyetik Rezonans
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NO	: Nitrik Oksid
OxLDL	: Okside Low Density Lipoprotein

PSH : Pik Sistolik Hız
RDUS : Renkli Doppler Ultrasonografi
SİR : Stent İçi Restenoz
US : Ultrasonografi



ÖZET

Karotis Stent İmplantasyonu Yapılan Hastalarda Antiagregan Tedavi Süresinin Restenoz İle İlişkisi

Amaç: Bu çalışmada, karotis stent implantasyonu yapılan hastalarda ikili antiagregan tedavi süresinin prosedür sonrası dönemde 3 ay kullanımıyla, 6 ay kullanımının restenoz (stent içi trombozlar dahil) üzerine erken dönem sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışma, 2010 ve 2016 yılları arasında karotis stent implantasyonu yapılan, yaşları 51 ile 88 (ortalama 67) arasında değişen 77 (%32,5)'si kadın, 160 (%67,5)'i erkek olan toplam 237 hastanın retrospektif analiziyle yapıldı. Çalışmadaki hastalar, ikili antiagregan tedaviyi prosedür sonrası 3 ay veya 6 ay kullananlar ile verilen antiagregan tedavinin yetersiz olduğu kabul edilen (antiagregan direnci, uygun olmayan medikasyon, önerilen ilacı kullanmama) hastalar olmak üzere 3 ayrı gruba ayrıldı. Antiagregan medikasyon yetersizliği olanlar ayrıca değerlendirildikten sonra, ikili antiagregan tedaviyi 3 ay kullanan hastalarla, 6 ay kullanan hastaların takiplerinde restenoz (>%50 stenozlar anlamlı darlık kabul edildi) düzeylerinin istatistiksel analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların 5 (%2,1)'inde antiagregan medikasyonu yetersiz olarak tespit değerlendirildi. İkili antiagregan tedavi 3 aya uzatılan 166 (%70), 6 aya uzatılan 66 (%27,8) hasta mevcuttu. Antiagregan tedavi medikasyonu yetersiz olarak değerlendirilen hastaların tamamında restenoz gözlemlendi (%100). İkili antiagregan tedavi 3 aya uzatılan hastaların 12 (%7,2) sinde, 6 aya uzatılanlarda 5 (%7,5) inde, medikasyon yetersizliği olanlarda 5 (%100) olmak üzere toplam 22 (%9,2) hastada restenoz saptandı. İstatistiksel analiz yapılırken antiagregan medikasyon yetersizliği olan 5 (%2,1) hasta dışlanarak yapıldı. İkili antiagregan tedaviyi 3 ay veya 6 ay alan iki hasta grubu ile restenoz arasında anlamlı farklılık olmadığı istatistiksel olarak gösterildi ($p>0,999$). Ayrıca her iki grup arasında yeni gelişen nörolojik bulgular açısından ve kanama insidansı açısından farklılık olmadığı gözlemlendi.

Sonuç: İkili antiagregan tedavi süresinin 3 ay kullanılmasıyla, 6 ay kullanılması arasında restenoz üzerine fark saptanmamıştır. İkili antiagregan süresini uzatmanın yeni gelişen iskemik komplikasyonlar veya kanama komplikasyonları üzerine farkı izlenmemiştir. Antiagregan medikasyonda asıl önemli olan, hasta uyumu ve antiagregan direnci gibi gözükmemektedir. Bu verilerin daha geniş ve kapsamlı veri analizleriyle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Karotis stent implantasyonu, İkili antiagregan tedavi, Karotis stent restenozu, Antiagregan direnci.

ABSTRACT

Correlation Between Development Of Restenosis And Duration Of Antiaggregant Treatment In Patients Undergoing Carotid Stent Implantation

Purpose: In this study, we aimed to evaluate that is there any correlation between the early results of restenosis (including in stent thrombosis) and post-procedural usage of dual antiaggregant therapy for 3 or 6 months in patients undergoing carotid stent implantation.

Materials and methods: The study was carried out retrospective analysis of patients between the years of 2010 and 2016, in which 77 (32.5%) female and 160 (67.5%) male, aged between 51 and 88 with carotid stent implantation. Patients in this study were divided into three groups: those who were treated dual antiaggregant therapy for 3 months, 6 months and considered to be inadequate. Statistical analysis of restenosis ($> 50\%$ stenosis, accepted as significant stenosis) was performed using dual antiaggregant medication for 3 months or 6 months after the antiaggregant medication failure was evaluated separately.

Results: In five (2.1%) of the patients had inadequate antiagregan medication. There were 166 patients (70%) who were used for 3 months and 66 patients (27.8%) were used for 6 months. Restenosis was detected in 22 (%9,2) patients in totally, 12 (%7,2) patients of which were treated for 3 months, 5 (%7,5) patients were treated for 6 months, and 5 (%100) patients in the cases with antiagregan medication failure. Patients was out of statistical analysis who had story of inadequate antiaggregant treatment. There was no statistically significant difference between two groups of patients with different antiaggregant treatment times ($p > 0,999$). There was also no difference between the two groups in terms of new developed neurological findings and the incidence of bleeding.

Conclusion: There was no difference in restenosis between 3 months of dual antiaggregant therapy and 6 months of using. There is no difference in development of new neurological findings or bleeding complications of using the duration of the dual antiaggregant therapy. The important thing in antiagregant medication, looks like patient adaptation and antiagregan resistance. These data need to be evaluated with more extensive and comprehensive data analysis.

Key words: Carotid stent implantation, Dual antiaggregant, Stent restenosis, Antiaggregant resistance.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Serebral inmelerin en sık sebeplerinden biri karotid arter stenozudur ve serebral inmelerin % 20-25'inden sorumludur. Karotis stent implantasyonu 1990'lı yılların başından itibaren karotis stenozlarının cerrahi tedavisine önemli bir alternatif olmuştur.

Karotis endarterektomi (KEA) ile karotis arter stentleme (KAS)'yi karşılaştıran şimdiye kadarki en geniş klinik çalışma CREST (The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) olup, bu çalışmada KEA ve KAS'nin kısa ve uzun vadeli sonuçları birbirlerine benzer bulunmuştur. Karotis stent implantasyonu, bu ve buna benzer çalışmaların sonuçlarıyla birlikte giderek artan oranda endikasyon olan hastalarda pek çok merkez tarafından yaygın bir şekilde yapılmaktadır.

Stent içi restenoz veya erken dönem stent trombozu karotid stent implantasyonunun önemli komplikasyonlarıdır. Stent içi restenozu predikte eden faktörlerin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır. İleri yaş, kadın cinsiyet, daha önce yapılan revaskülerizasyon tedavisi ve radyasyon tedavisine bağlı gelişen stenoz gibi stent restenozunun gelişimine katkısı olan prosedür dışı faktörler ile stent boyutları, birden fazla stent implantasyonu ve/veya karotid arter stentinde yetersiz dilatasyonun etkisi gibi prosedür ile ilişkili çeşitli faktörler de stent restenozu için prediktif faktör olarak tanımlanmıştır. Bunların dışında sigara içimi, bazı kardiovasküler risk faktörleri, örneğin; düşük HDL kolesterol düzeyleri, diyabetes mellitus veya yüksek hemoglobin A1C düzeyleri de stent restenozu için prediktif faktör olarak tanımlanmaktadır. Kabul edilmiş kardiovasküler risk faktörlerine ek olarak intraprosedüral yüksek inflamatuvar belirteçlerinde stent restenozu gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Antiagregan ilaçlar gerek mikroemboli insidansını azaltmak gerekse akut stent trombozunu engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak kullanılan antiagregan ajanlar ve önerilen kullanım süreleri merkezler arasında farklılık göstermektedir. Benzer durum antiagregan direnç testleri kullanımında da mevcuttur.

Karotis stent implantasyonu uygulanan hastalarda, ikili antiagregan tedavinin postprosedüral dönemde ne kadar süre kullanılacağına dair spesifik ve kanıta dayalı bir kılavuz bulunmamaktadır.^{1,2}

Karotid arter stent implantasyonu, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji nitesi'nin günlük pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır. Pek çok merkezde olduğu gibi bizim merkezimizde de prosedür öncesinde ikili antiagregan tedavi başlanmaktadır. Ancak bazı hastalara prosedür sonrası ikili antiagregan tedavi 3 ay, bazı hastalara ise ikili antiagregan tedavi 6 aya kadar önerilmektedir. Çalışmamızın amacı bu iki farklı tedavi süresinin erken dönem stent içi restenoz (stent içi trombozlar dahil) ile ilişkisini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karotid Arter Stenozu ve Etyolojisi

Karotid arter stenozu serebral iskemik enfakt oluşmasına ve inme gelişimine neden olabilen, önemli bir tıkaçıcı arter hastalığıdır. Tüm ekstrakraniyal karotid arter hastalıklarının etyolojisinin % 90'ından ateroskleroz sorumludur. Etyolojide rol oynayan diğer faktörler fibromusküler displazi, elongasyon sonucu king oluşumu, dışardan kompresyon, travmatik oklüzyon, intimal diseksiyon, inflamatuvar anjiopatidir. Daha nadiren görülen durumlar ise intrakranial damarlar ile ilgili olduğu düşünülen fibrinoid nekroz, amiloidosis, poliarteritis, alerjik anjiitis, Wegener's granülomatosis, granülomatoz anjiitis, dev hücreli arteritis, amfetamin ilişkili arteritis, enfeksiyöz arteritis ve moya moya hastalığı olarak sıralanabilir.³

2.2. Ekstrakranial İKA'nın Aterosklerotik Hastalığı

2.2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz iskemik inmenin en sık nedenidir. Ateroskleroz arterlerin sistemik bir hastalığı olup çeşitli organlarda iskemi ve enfarkta neden olabilmektedir. Damar duvarında oluşan plaklar emboli kaynağı olarak veya distal kan akımında kritik düzeyde azalmaya neden olarak organlarda iskemi veya enfarkta neden olurlar.

Hasara yanıt teorisi bugün için ateroskleroza açıklamada ki en temel teoridir. Buna göre endotel hasarı inflamatuvar olayları başlatır ve buda aterosklerotik lezyonun gelişmesine yol açar.⁴

Gelişmekte olan ateromlar, lipoprotein tutulumu, yağ çizgisi oluşumu ve daha ileri lezyonların oluşumu esnasında sağlam bir endotel tabakası tarafından örtülmektedir. Sadece en komplike olan ülsere lezyonlar endotel takasını kaybeder.⁴

Hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hiperhomosistinemi, hipertansiyon, sigara ve enfeksiyon gibi faktörler endotel hasarının başlatıcısı olabilir.⁵

Damar endoteli, damar lümenindeki hemostatik süreçleri ve damar duvarının antienflamatuvar, mitojenik ve kontraktıl aktivitelerini dinamik olarak düzenleyebilen

otokrin ve parakrin fonksiyonları olan bir organdır. Ve bunu nitrik oksit (NO) adı verilen bir molekül öncülüğünde gerçekleştirir.⁵

Reaktif oksijen türleri, NO ile reaksiyona girerek, NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltabilir ve hücre hasarını teşvik eder. Bu nedenle artmış oksidatif stres, endotel disfonksiyonunun patogeneğinde rol oynayan önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir.⁵

Aterom plağı oluşumunun başlangıç aşaması endotel disfonksiyonu olarak kabul edilmektedir. Damar lümeni içerisindeki laminer akımın bozulduğu bifurkasyon düzeylerinde oluşan girdap akımlar, glikolize proteinler, sigara, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hiperhomosistinemi, hipertansiyon endotel hücreleri üzerinde biyomekanik strese neden olur.^{6,7}

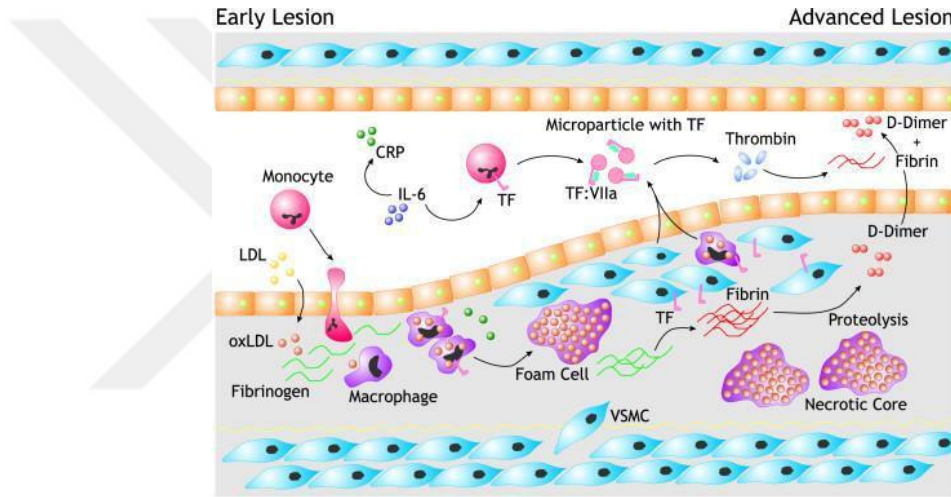
Nitrik oksit (NO) sentezi endotel fonksiyon kaybıyla birlikte azalmaya başlar ve lipoproteinlerin damar duvarına girerek oksidasyonu, düz kas hücre proliferasyonu monosit migrasyonu ve ekstraselüler matrikste çeşitli maddelerin depolanması, vazokonstriksiyon ve damar lümeninde protrombotik bir mikroçevrenin oluşmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte azalan NO biyoyararlanımı, nontrombojenik intimal yüzeyi bozar, trombosit yapışmasına ve agregasyonuna sebep olur.⁸

Endotel disfonksiyonuyla sonuçlanan kronik endotelyal zedelenme sonrası LDL'nin damar duvarına sızması lezyondaki lipoproteinlerin oksidasyonu ile sonuçlanır. Kan monositlerinin endotele adezyonunu takiben intimaya migrate olur, makrofajlara ve köpüksü hücrelere dönüşür. Trombositler adezyona uğrar. Düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya migrate olmasına neden olan faktörler aktive trombositlerden makrofajlardan ve damar hücrelerinden salınır. İntimada düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve kollajen ile proteoglikanların birikimine yol açan ekstraselüler matriks salgılanır. Hem hücrelerin içinde hemde ekstraselüler alanda lipid birikimi giderek artar.⁹

Köpük hücreleri pek çok sitokin ve enflamatuar medyatörün salgılanmasına sebep olurlar. Bu medyatörler düz kas hücre proliferasyonunu sağlar. Düz kas hücre aktivasyonunun artması ve ortama daha fazla lokal aktif sitokin salınması daha fazla

LDL'nin oksitlenmesine neden olur. Sonuçta aterom plağına giden kısır döngüye girilmiş olur.¹⁰

İntimal yağ çizgileri aterosklerozda makroskobik olarak görülen ilk lezyonlardır. Bu intimal yağ çizgilerinin mikroskopisinde lipit yüklü makrofajlar, T lenfositler ve düz kas hücreleri değişik oranlarda yer alır. Aterosklerotik sürecin devamıyla birlikte fibröz plaklara dönüşürler. Nonkomplike fibröz plaklar sağlam endotel ile çevrili düzgün, egzantrik lezyonlardır. Bu nonkomplike plakların kalın fibröz başlıkları vardır ve ekstraselüler matriks yönünden zengin, lipit yönünden ise fakirdirler.¹¹ Plak çevresinde sekonder enflamatuar değişiklikler, granülasyon dokusu ve yeniden damarlanma olur.



Şekil 1. Ateroskleroz patogenezi¹²

Aterom oluşumunun ilk adımı, endotel hasarı sonrası LDL'nin damar intima matriksinde oksitlenmesidir (oxLDL). Endotel hücrelerinin oxLDL tarafından uyarılması sonucu kanda bulunan monositlerin damar duvarına girmesine neden olur. Monositlerin makrofajlara dönüşümü ve kümelenmiş oxLDL'nin Avcı Reseptör (Scavenger Receptor) tarafından bu hücrelerin içine alınması sonucu köpüksü hücreler meydana gelir. Damar düz kas hücrelerinin uyarılması bunların harekete geçmelerine ve çoğalması ile sonuçlanır ve aterom plağının boyutlarında artış meydana gelir.¹²

İnstabil plaklar lipit içeriği yönünden zengindir ve daha ince fibröz başlıkları mevcuttur. İnstabil plaklar stabil plaklara göre daha hızlı büyüme eğilimindedir. Bunun

nedeni ise plak içerisindeki fragil olan vazo vazorumların yırtılarak mikrohemorajilerin oluşmasıdır.¹³

Karotis aterosklerozunda ana karotid arter bifurkasyon düzeyi, İKA bulbusu, karotid sifon, ön ve orta serebral arterlerin başlangıç kesimleri aterosklerotik tutulumun sıklıkla görüldüğü bölgelerdir. Lezyonlar en sık olarak karotid bifurkasyonunda yerleşim göstermektedir.¹⁴

2.2.2. İKA Aterosklerozuna Bağlı Serebral Enfarkt Mekanizmaları

Birden fazla akut lezyonu olan hastalarda inme mekanizması aşağıdaki şekilde açıklanabilir:

- 1) Büyük arter ateroskleroza (büyük arterlerin trombozu ve arter-arter embolisi dahil olmak üzere)
- 2) Kardiyojenik emboli,
- 3) Küçük arter oklüzyonu (laküner hastalık),
- 4) Hiperkoagulabilite durumu veya diğer belirlenmiş mekanizmalar
- 5) Belirlenemeyen mekanizmalar.¹⁵

İleri darlıklarda willis poligonu ve İKA ile EKA'den gelişen kollateraller sayesinde iskemi bulguları olmayabilir. Ancak yeterli kollateral akım olmayan akut oklüzyonlar geniş enfarktlara sebep olabilir fakat tam oklüzyon genellikle kronik bir süreç olduğundan kollateral dolaşım oluşmaktadır.

Birden fazla akut enfarkt varlığı, büyük sirkülasyondaki (hem serebral hemisferler, hem de anterior ve posterior dolaşımlardaki) proksimal emboli kaynağını veya sistemik nedeni kuvvetle desteklemektedir. Bir dolaşımdaki birden fazla lezyonun varlığı, aynı tarafta büyük damardan kaynaklandığını veya kalp embolisi zemininde geliştiğini düşündürür.¹⁶

Aterosklerotik ekstrakranial İKA hastalığına bağlı enfarktların çoğu embolik teritoryal enfarktlardır. Teritoryal embolik enfarktlarda emboli büyük damarların pial dallarında ise kortikal-yüzeyel yerleşimli, ventriküle doğru uzanan yüzeyel perforatörlerde ise subkortikal yerleşimli olabilir. İKA kökenli emboliler büyüklüklerine göre daha proksimalde de embolik oklüzyon nedeni olabilirler.¹⁵

2.3. Serebrovasküler Hastalıklar

Beyni besleyen damarların tıkanması (% 85) veya Serebral kanama (% 15) ile ortaya çıkan, hasar gören beyin bölgesi ile ilgili belirtiler veren bir hastalık kompleksidir. Serebrovasküler hastalıklar geniş bir skalada ve şu alt gruplar altında incelenir:

Geçici iskemik atak (GİA): Kan akımı yetersizliğine bağlı gelişen, akut başlangıçlı, fokal serebral veya monooküler disfonksiyona ait kısa süreli semptomlarla karakterize olan klinik bir tablodur. 24 saatten kısa süren ataklar GİA olarak kabul edilir. Ancak genellikle ataklar 2-15 dakika içinde sonlanır. GİA'lar genelde tekrar ederler. Tanım olarak kalıcı defisit olmaması gerekir.

RIND (reversible ischemic neurologic deficit): 24 saatten uzun süren nörolojik semptomlar vardır. Bunlar günler içerisinde (genellikle 3 haftadan daha kısa) sekel olmadan ya da tama yakın iyileşme gösterdiği klinik tablodur.

İlerleyen inme: İlk bir hafta içerisinde nörolojik bulguların progresyonu ya da yeni nörolojik bulguların eklenmesi.

Yavaş inme: İKA'sı oklüde olan hastalarda, nadir görülen bir klinik hastalık tablosu olup egzersiz sonrası proksimal üst ekstremitede ve alt ekstremitede ortaya çıkan güçsüzlük ile karakterizedir.¹⁷

Yerleşmiş inme: Bulgular hastalığın gözlemlendiği 1-3 günde stabil kalır veya biraz iyileşir. Genellikle üç haftadan uzun süren nörolojik bulgular olur, sekel kalabilir. Uzamış iske mi sonucu olarak doku kaybı yani serebral enfarkt eşlik eder.¹⁷

İnme, sakatlığa yol açan hastalıklar arasında birinci sırada, ölüme yol açan hastalıklarda ise üçüncü sıradadır. Karotid arter aterosklerozu iskemik inmelerin % 20'sini oluşturması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.

2.4. Karotid Arter Aterosklerotik Hastalığında Tedavi Yöntemleri

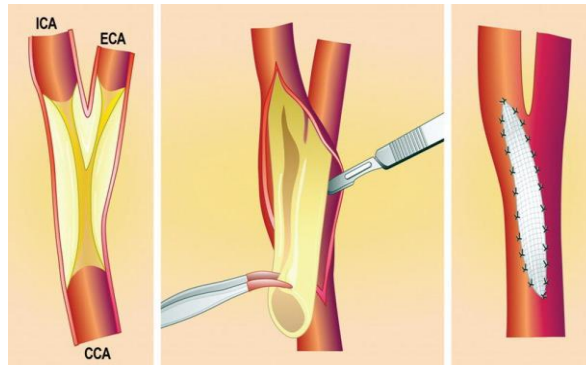
2.4.1. Medikal Tedavi

İnmeyi engellemek birincil hedeftir. Değiştirilebilen ve değiştirilemeyen faktörler olmak üzere risk faktörleri iki farklı gruba ayrılır. Yaş, cinsiyet, ırk ve kalıtsal

özellikler değiştirilemeyen risk faktörleri olarak sıralanabilir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve sigara ise değiştirilebilir risk faktörü sayılabilir. İnmeden korunma amacıyla asemptomatik insanlarda değiştirilebilir risk faktörlerinin elimine edilmesine primer korunma denir. Sekonder korunma ise; iskemik inme geçiren bir kişiyi tekrar inme geçirmekten korumak amaçlı yapılan medikal veya cerrahi tedavi olarak bilinir. Antiagregan ilaçlar, inmenin tedavisi ve sekonder korunmada temel yaklaşımdır.

2.4.2. Karotid Arter Aterosklerotik Hastalığında Cerrahi Tedavi (Karotid Endarterektomi-KEA)

Karotid endarterektomi ilk kez 1953 yılında DeBakey tarafından Teksas'ta uygulanmıştır. Günümüzde de halen yaygın olarak uygulanmaktadır.¹⁸ KEA tekniğinde yıllar içerisinde bir çok değişiklik olmasına rağmen temel prensip aterosklerotik plağın rezeke edilmesidir. İşlem lokal veya genel anestezi altında uygulanabilir. Lokal anestezi ile yapılan cerrahi müdahalelerin avantajı işlem esnasında gelişebilecek nörolojik defisitlerin saptanabilmesidir. Aterom plağının rezeke edildikten sonra damar primer sütür, yama veya ven grefti ile kapatılabilir. Yama ile damar onarımının geç restenoz oranlarını azalttığına dair bilgiler mevcuttur.¹⁹



* Karotid arterin diseksiyonu sonrası aterom plağının rezeksiyonu ve kesinin yama ile kapatılması.²⁰

Şekil 2. Karotid endarterektomi

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) çalışmasında hastalar internal karotid arter stenozunun derecesine göre düşük (<% 50),

orta (% 50-69) ve şiddetli (% 70-99) olmak üzere gruplara ayrıldı. Şiddetli stenozu olan hastalarda ilk iki yıldaki sonuçlarda majör stroke veya ölüm oranının % 32,3'den % 15,8'e düşmesiyle cerrahinin tedavinin medikal tedaviye göre istatistiksel olarak da anlamlı üstünlüğünü gösterildi. % 50-69 stenozu olanlarda % 70'in üzerindeki darlıklara oranla daha küçük boyutta ancak klinik açıdan anlamlı risk azaltımı saptandı. % 50'den daha az stenozu olan hastalarda ise cerrahi uygulamanın ipsilateral inme riskini azaltmada faydasının olmadığı gözlemlendi.¹⁹

European Carotid Surgery Trial (ECST) grubunun çalışmasında stenoz ölçüm metodu farklıydı fakat daha sonra sonuçlar NASCET metodu ile tekrar analiz edildiğinde KEA'nın benzer faydaları bu çalışmada da gösterilmiştir. Medikal tedavi ile KEA kıyaslanmış ve hastalardaki majör inme veya ölüm oranlarında % 70-99 stenozu olanlarda % 21,2 düzeyinde, % 50-69 darlığı olanlarda % 5,7 düzeyinde risk azaltımı saptanmıştır. Bu çalışmada % 50'den az darlık olan hastalarda cerrahi uygulamanın bir faydasının veya zararının olmadığını gösterilmiştir.²¹

NASCET ve ECST çalışmaları semptomatik hastaları değerlendiren çalışmalardır. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) ve Asypmtomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) çalışmaları ise asemptomatik hasta grubunda yapılan iki önemli çalışmadır.

ACST çalışmasında % 60-99 stenozu olan hastalarda sadece medikal tedavi ile izlenen hastalarda 5 yıl içerisinde ipsilateral inme oranı % 11,8 iken KEA yapılan hastalarda oran % 6,4'e düşmektedir. ACAS çalışmasında NASCET kriterlerine göre % 60 ve üzeri stenozu olan hastalarda KEA yapılmasının sadece medikal tedavi yapılan hastalara göre ipsilateral inme riskini % 11'den % 5,1'e düşürdüğü gösterildi ki bu sonuç % 53'lük rölatif risk azaltımı anlamına gelmekteydi.

2.4.3. Karotid Arter Stentleme (KAS)

2.4.3.1. KAS Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

KAS endikasyonları, yapılan ve yapılmakta olan çalışmalar neticesinde sürekli değişiklik göstermektedir.

2.4.3.1.1. Endikasyonlar

1. Semptomatik ciddi stenoza (>% 70) olan cerrahi olarak ulaşılması zor lezyon (Örneğin; mandibuler dislokasyon gerektiren yüksek bifurkasyon)

2. Semptomatik % 50'nin ve asemptomatik % 70'in üzerinde stenoz ve aşağıdaki durumlardan birinin olması:

- a. Hastanın KEA'yı kabul etmemesi
- b. Endovasküler tedaviyi gerektiren aynı tarafta % 50'nin üzerinde tandem stenoz
- c. Radyasyona bağlı stenoz
- d. KEA sonrası stenoz
- e. Arteriyel diseksiyona sekonder stenoz
- f. Fibromusküler stenoza sekonder stenoz
- g. Takayasu vaskülitine bağlı stenoz

3. Cerrahi riski yüksek hastalar:

- a. Konjestif kalp yetmezliği
- b. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun % 30'un altında olması
- c. Anstabil anjina
- d. Kontralateral karotid arter oklüzyonu
- e. Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü
- f. Kontrol edilemeyen veya zor kontrol edilen aritmik hastalar
- g. Ciddi kanama bozukluğu
- h. Belirgin düzensiz ve ülser plak

4. Psödoanevrizma

2.4.3.1.2. Kontrendikasyonlar

1. Kesin

- a. Tam karotid arter oklüzyonu
- b. Stenoz ve anjiyografik olarak görülebilen trombüs
- c. Güvenli bir şekilde ulaşılmayacak ve geçilemeyecek stenoz

2. Rölatif

- a. Bazı durumlar hariç, asemptomatik stenozlar

- b. İntrakranyal malformasyonu olan semptomatik stenozlu hastalar
- c. Semptomatik stenozu ve subakut serebral enfaktı olan hastalar ve semptomatik fakat anjiyografi yapılması kontrendike hastalar²²

Bazı anatomik özellikler, hasta ve lezyon özellikleri KAS'da yüksek risk oluşturabilir. Arkus aorta tipi (Tip 2, 3 ve bovin tip arkus), 80 yaş üzerinde olmak, yakın zamanda semptomatik hasta, klopidoğrel allerjisi, aspirin veya klopidoğrel rezistansı, ileri derecede tortuyöz karotid arter, ana karotid arter proksimal lezyonları, konsantrik kalsifikasyon, hemorajik plak, intraluminal trombus, preoklüziv stenoz ve karotid arterlere ulaşımı engelleyen ciddi periferik arteriyel hastalık yüksek riskli grubu oluşturur. Bunlardan bir veya daha fazlası bulunan hastalarda KEA düşünülebilir.

İnternational carotis stent study (ICSS) grubu tarafından yapılan çok merkezli randomize klinik çalışmada septomatik karotis stenozu olan hastalara uygulanan endarterektomi ile karotis stent prosedürü uygulanan hastalar arasında ICSS'in 1. yıl analizinde stentlemenin tedavi sonrası 10 yıla kadar septomatik karotis stenozu olan hastalarda ölümcül veya geçici inmeyi önlemede endarterektomi kadar etkili olduğunu göstermiştir. Her iki tedavi yönteminde de aynı taraftaki inme ve tedavi edilen karotid arterin ciddi restenozuna eşit derecede koruyucu öneme sahip olduğu izlenmiştir.^{23,24}

Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) grubunun yaptığı çalışma, asemptomatik karotid arter stenozu olan hastalarda endovasküler tedaviye karşı cerrahi tedaviyi karşılaştırılan ilk tanımlanmış prospektif çok merkezli çalışmadır (Avrupa, Avusturalya ve Kanada da toplam 24 merkez). 253 Hastada KEA, 251 hastada endovasküler tedavi yapıldı. Bu çalışma yüksek riskli hastaları dışladı ve stentler uygun olan sadece 26 hastada seçilerek kullanıldı. Endovasküler tedavi uygulanan hastaların 4 yıllık izlemde, karotid RDUS ile elde edilen ciddi restenoz ($\geq$ % 70) veya oklüzyon oranı, KEA yapılan hasta grubuna göre daha sık görüldü. Yalnızca balon anjioplastiyi, stent ve anjioplasti yapılan hastalarla karşılaştırılmasında, stent ile tedavi edilen hastaların $\geq$ % 70 restenoz riski daha düşük bulunmuştur (Düzeltilmiş risk oranı 0.43, 0.19-0.97; p=0.04). Restenoz gözlenen hastalarda görülen klinik komplikasyonlar ile ilgili olarak restenoz olmayanlara kıyasla, restenoz oranı $\geq$ % 70 olan hastalarda, ipsilateral inme veya gecici iskemik atak insidansı

anlamlı şekilde daha yüksekti. Mevcut veya geçmişte sigara kullanım öyküsü olan hastalarda daha yüksek restenoz insidansı ile bağımsız olarak ilişkili bulundu.^{25,26}

Endarterectomy Versus Angioplasty In patients With Severe Symptomatic Carotid Stenosis (EVA3S) çalışmasında Fransa’da 30 merkezde 527 hasta çalışmaya alındı. Karotid darlığı $\geq$ % 60 olan hastalarda KEA ile KAS’nin eş değerini göstermek amacıyla yapılan çalışmada, 507 hasta (KAS, n=242/ KEA, n=265) ortalama 2,1 yıllık izlem süresi boyunca, uzun vadeli seri karotis ultrasonografileri ile izlem yapıldı. 3 yıl içerisinde orta şiddetli stenozu olan (% 50-69) olan hastalarda KAS’dan sonra gelişen restenoz oranı, KEA’dan daha yüksek oranda bulunmasına rağmen (% 12,5 vs. % 5,0, P=0.02), $\geq$ % 70 olan yüksek dereceli stenozu olan hastalarda restenoz insidansı 2 grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (% 3,3 / % 2,8). İleri yaş karotis restenozu için prediktif olarak tanımlanan klinik bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada stent restenozunun takip esnasındaki ipsilateral inme veya ölüm üzerine klinik etkisi gözlenmemiştir.²⁷

Carotid Revaskularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST), çalışmasıyla KEA ve KAS’ın hem semptomatik hemde asemptomatik hastalarda etkin ve güvenilir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.²²

KEA ile KAS’nin etkinliğini ve birbirlerine olan üstünlüğünü araştırmak amaçlı yukarıda bir kısmı ayrıntılandırılan pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar LEICESTER, CAVATAS, THE WALL STENT STUDY, EVA3S, LEXINGTON 1, LEXINGTON 2, SPACE, ICSS, CREST, SAPPHIRE ‘dir. Bu çalışmaların kesin, olası, ispatlanmamış sonuçları vardır.²²

Kesin sonuçlar:

- 1) İkili antiagregan tedavi (aspirin ve klopidoğrel) KAS sonrası sonucu olumlu etkilemektedir.
- 2) Karotis sistemine özel teknolojiler KAS ‘de sonucu olumlu etkilemektedir.
- 3) KAS hastalarında nonrandomize, diyagnostik anjiyografiye bağlı inmeyi gösteren herhangi bir çalışma yoktur.
- 4) KAS’ın aksine, KEA noninvaziv görüntüleme sonuçları ile yapılır.

5) KAS’da kranial sinir felci görülmezken, cerrahiye bağlı kranial sinir felci inme kadar ciddi olabilir.

6) KAS ve KEA arasında işlem sırasında hafif veya ciddi komplikasyonlar açısından anlamlı fark yoktur.

7) KAS’de KEA’ye göre erken dönem inme veya ölüm riski biraz daha fazladır.

8) Başarılı bir KAS sonrası inmenin uzun süreli önlenmesi KEA ile eşittir.

9) KAS’da restenoz oranı daha fazla olmakla birlikte bunun probleme yol açması beklenmemektedir.

10) KAS çalışmalarının hepsinde yüksek riskli hasta tanımı uygun değildir.

11) Cinsiyete bakıldığında KEA’nın faydaları eşit değildir.

12) Çalışmaları yürüten KEA ve KAS uygulayıcıları pozitif sonuçları ön plana çıkarma eğilimindedir.²²

Olası sonuçlar:

1) KEA yarısı ile KAS akses komplikasyonları karşılaştırılabilir olmakla birlikte uzun dönem sonuçları değerlendirilmemiştir.

2) Seksen yaş üstünde, KAS’ı takiben 30 günlük risk yüksektir ve dikkatli olunmalıdır.

3) KAS sonrası renkküren restenoz ve ipsilateral inme arasında herhangi bir ilişki mevcut değildir.

4) KEA sonrası restenozun KAS ile tedavisi, KEA ile tedavisinden daha güvenlidir.²²

İspatlanmamış sonuçlar:

1) Uzun dönemde, koruma cihazları, KAS’ı daha güvenli yapabilir.

2) Yüksek riskli hastalarda KAS daha güvenlidir.

3) KAS’dan sonra görülen restenozlar, ilaç salımlı stentlerle azaltılabilir.²²

2.4.3.2. Karotid Arter Stentlemede Kullanılan Malzemeler

Daha önce bahsedilen tanısal anjiyografide kullanılan malzemelere ek olarak stent implantasyon işlemi esnasında kullanılan başlıca malzemeler şunlardır:

Stentler: KAS'da kullanılan stentler genellikle kendiliğinden açılabilir (self expandable) olup düz (straight) veya incelen (tempered) tiptedir. Bunun dışında balon ile genişleyen (balloon expandable) olmak üzere iki temel stent çeşidi mevcuttur.

Balon ile genişleyen stentler anjioplasti balonu üzerine yerleştirilmiş, balonun şişirilmesiyle serbest kalan stentlerdir. Balon ile genişleyen karotis stentleri proksimal karotid arter ve innominate arter lezyonları için daha uygun olup kateter üzerindeki kapalı hallerinde bile kendi kendine genişleyebilen stentlere göre geniş olduklarından sıklıkla predilatasyon yapılmadan implante edilemezler. Express® stent (BostonScientific, Inc. Natick, USA) karotis stenozları için kullanılabilen balon ile genişleyen stenttir.

Kendi kendine genişleyebilen stentler kateter içerisinde sıkıştırılmıştır ve kılıf veya membranın çıkarılmasıyla stent serbest kalırlar. İKA stenozu tedavisinde kullanılan kendi kendine genişleyebilen stentler Wallstent (Boston Scientific, Inc. Natick, USA) hariç nikel ile titanyum alaşımı olan nitinolden yapılmıştır. Wallstent ise paslanmaz çelikten üretilir. Nitinol stentler vücut sıcaklığında genişleyerek önceden belirlenmiş bir şekli alırlar ve paslanmaz çelikten yapılan stentlere göre daha fazla radial güce sahiptirler. Karotid bifurkasyonunda İKA ve İKA arasındaki çap uyumsuzluğunu dikkate alan ve bununla uyumlu proksimal ve distali arasında çap farkı olacak şekilde dizayn edilmiş konik (tapered) stentler mevcuttur.

Stentler örgü dizaynlarına göre de farklılık göstermektedirler ve açık hücreli (open cell), kapalı hücreli (close cell) ve hibrid olarak sınıflandırılabilirler. Açık hücreli (open cell) olanların kullanımında filtre çekilirken veya balon kullanılırken stent stratları (struts) probleme yol açarken, kapalı hücreli olanlarda (closed cell) stratları devamlı olduğundan problem oluşturmazlar. Ayrıca hibrid özellikte stentlerde mevcuttur. Stent seçilirken, damar çapından 1-2 mm daha geniş stent seçilmeli ve stent tüm lezyonu örtmelidir. Stent ana karotid artere uzatılacaksa stent çapı ana karotis artere göre seçilmelidir.

Açık hücreli tasarımlarda serbest hücre alanı (free cell area) 5 mm²'den büyüktür ve stentteki bazı segmentler komşu stent segmentlerine bağlı olmadığından bağımsız

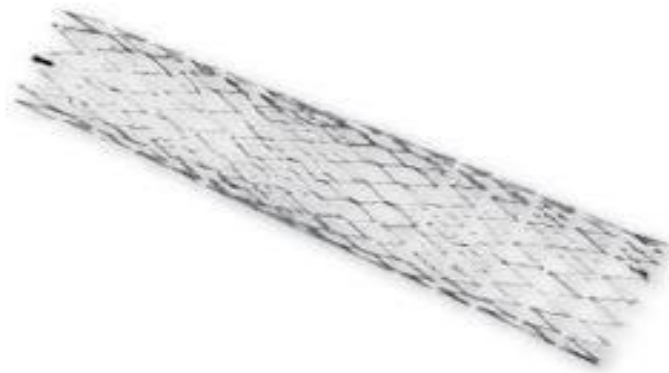
olarak hareket ederler ve bu sayede stent kink oluşturmada damar tortiyözitesine uyum sağlayabilir fakat bu stentlerin plağı veya trombüsü örtme yetenekleri daha azdır.

Kapalı hücreli stentlerde serbest hücre alanı 5 mm²'den küçük olup tasarımlarından dolayı daha rijit bir yapıya ve daha yüksek bir radyal güce sahiptirler ve muhtemelen aterosklerotik plağı veya trombüsü stent ile damar duvarı arasına hapsetmekte daha başarılıdır. Kapalı hücreli stentlerin artmış rijiditesi damarı deforme ederek damarda veya stentin kendisinde kink oluşumu, zayıf duvar apozisyonu ve stent fraktürü gibi komplikasyonlara yol açabilir.



Şekil 3. Açık hücreli ve kapalı hücreli stent tasarımı²⁸

Hibrid tasarımlar da ise proksimal ve distal kesimlerin açık hücreli olması sayesinde damara optimal uyum sağlarken, kapalı hücreli olarak dizayn edilen orta kesimi sayesinde plak veya trombüsü daha optimal bir şekilde örter.



Şekil 4. Cristallo ideale hibrid stent

Tablo 1. KAS’da kullanılan piyasadaki başlıca stentlerin/üretici firma/hücre tipleri

STENT	ÜRETİCİ FİRMA	HÜCRE TİPİ
Wallstent**	Boston Scientific (Natick, MA, USA)	Kapalı
Xact**	Abbott Vascular (Abbott Park, IL, USA)	Kapalı
Precise**	Cordis (Bridgewater NJ, USA)	Açık
Zilver 518 RX	Cook (Bloomington, IN)	Açık
RX Acculink	Abbott Laboratories, (Illinois, USA)	Açık
Protégé**	Covidien (Irvine, CA, USA)	Açık
Cristallo Ideale**	Medtronic, Inc. Minneapolis, Minnesota, USA	Hybrid: Santrali kapalı uçları açık
Sinus-Carotid-Rx**	Optimed, Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, Germany	Hybrid: Santrali kapalı uçları açık
Sinüs-Carotid-Conical-RX	Optimed, Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, Germany	Hybrid: Santrali kapalı uçları açık
Symbiot, RADIUS	Boston Scientific, Inc. Natick, USA	Kapalı
Jostent	Abbott Laboratories, Illinois, USA	Kapalı
NuVasc	Nfocus Neuromedical, Inc. Palo Alto, CA USA	Kapalı
PK Papyrus**	Biotronic, Germany	Kapalı
Direct-Stent**	InSitu Technologies Inc. St Paul, MN, USA	Kapalı

(**) Çalışmamızda kullanılan stentler



Şekil 5. PK Papyrus kaplı stent

Stent implantasyonu sonrası damar duvarında gelişen inflamatuvar yanıtın çıplak stentlerin örgüleri arasından lümenine geçerek neointimal hiperplaziye ve restenoza neden olması stentin bir membran ile kaplanarak restenoz oluşumunun önlenmesi fikrini doğurmuştur. Bu amaçla dokularda şiddetli yabancı cisim reaksiyonuna yol açmamasından ve tromboerezistan özelliklerinden dolayı uzun süredir cerrahide damar protezlerinde kullanılan polimer maddeler olan expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) ve polyethyleneterephthalate (PET) ile stentler kaplanmıştır. Bu maddeler ile

kaplanmış kaplı koroner stentler 1997 yılından itibaren piyasada yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁹

Bu stentler günümüzde sadece koroner aterosklerotik lezyonlarda değil, koroner arter rüptürlerinde, koroner fistüllerde, koroner anevrizma ve psödoanevrizmalarda da kullanılmaktadır. Kaplı stentler koroner damar hastalıkları dışında ekstrakraniyal karotid arter ve intrakraniyal internal karotid arter anevrizma ve psödoanevrizmalarında da kullanılmaktadır.

Emboli Koruma Cihazları: KAS sırasında debrise ve trombüse bağlı serabral emboliler morbiditenin en büyük nedenidir. Emboli koruma cihazları, KAS sırasında olabilecek embolizasyonu engellemek amacıyla geliştirilmiştir. 2000 yılından bu yana yaygın olarak kullanılmaktadır.

Emboli koruma cihazları filtreler, balon okluzyon cihazları, akım çevirme cihazlarıdır. En çok kullanılan emboli önleme cihazları filtrelerdir. Bu yöntemlerden biri plak morfolojisine ve hastanın anatomik özelliklerine göre seçilir.

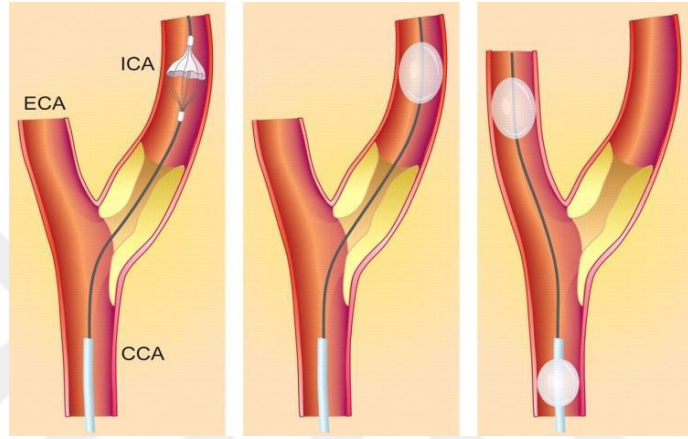
1. Filtreler: RX Accunet™ (Abbott), EPI FilterWire EZ (Boston Scientific, Natick, MA), Angioguard RX (Cordis Corporation, Bridgewater Township, New Jersey, USA), Spider (ev3, Plymouth, MN), Emboshield (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA), Interceptor ® Plus (Medtronic), Rubicon (Rubicon) olup filtre genişliği 3-7,5 mm arasında değişir. Filtre tipi emboli önleme cihazlarında kan akımı tüm işlem boyunca devam eder ve embolik partiküller bir filtrede toplanır. Filtreler metalik bir iskeletin üzerini örten polietilen bir membrandan oluşur. Membran değişik şekillerde olabilir ve 50-220 µm arasında değişen por çaplarından oluşur.

2. Balon okluzyon cihazları: PercuSurge GuideWire™ (Medtronic), Mo-Ma® Sistem (Intaveco Corporation, Brescia, Italy), Medicorp okluzyon balonu (Medicorp)

3. Akım çevirme cihazı: Parodi antiembolizan sistem™ (Gore)

Proksimal oklüzyon prensip İKA'ya doğru olan kan akımının EKA ve AKA'da balon ile oklüzyon oluşturulup engellenmesidir. Stentleme işlemi sonrası İKA içerisindeki durağan olarak bekleyen kan içerisindeki olası gelişmiş embolik materyal aspire veya filtre edilir.

Kıvrıntılı seyir nedeniyle koruma filtresi konulamayan hastalarda işlem filtresiz olarak yapılabileceği gibi, stent greflerde tercih edilebilir. Son zamanlardaki yayınlanmış olan klavuzlarda emboli koruma filtreleri önerilmektedir. KAS sonrası görülen ve difüzyon ağırlıklı MRG’de saptanan sessiz veya asemptomatik olan embolik lezyon görülme sıklığı filtre kullanılan hastalarda daha az görülmektedir. Bazı çalışmalarda ise proksimal balon oklüzyon eşliğinde (MO.MA) yapılan KAS prosedüründe distal emboli sıklığının daha az görüldüğü ortaya çıkmıştır.²²



Sırasıyla filtre, distal balon oklüzyon ve proksimal balon oklüzyon yöntemleri şematize edilmiştir.²⁰

Şekil 6. Serebral emboli koruma yöntemleri

Balonlar: Balon kateter stent implantasyonundan önce predilatasyon amacıyla veya stent yerleştirildikten sonra postdilatasyon amacıyla kullanılabilir. İki tip balon mevcuttur;

Over the wire: Balon şaftının tamamı kılavuz tel üzerinden ilerletilir. Periferik balonlar 5 F şaftında, 120-150 cm uzunluğundadır. Bu balonlar 2-4 cm uzunlukta, en az 5 mm çapındadırlar. 0,035 inch kılavuz tel ile kullanılabilir. Koroner balonlar 2,5-3 F şaft ve 120-135 cm uzunluğa sahiptir. Bu balonlar 1-4 cm uzunlukta ve 2-4 mm çaptadır. 0,014 veya 0,018 inch kılavuz tel ile kullanılabilir.

Monorail balonlar: Bu balonların uçtaki kısa bir segmenti (15-20 cm) hariç kılavuz telin yanından tel sabit tutularak ilerletilir. Koroner tip balonlardır. 2,3-3,7 F şaft ve 135 cm uzunluğundadır. Monorail balonlar guiding kateteri tıkamaz ve tek kullanıcı tarafından hızla değiştirilmeye olanak verir, 180 cm’lik kılavuz tel ile kullanılır.

Koaksiyel balonlar ise kateteri tıkar, hızla değiştirilmeye olanak vermez ve 300 cm'lik kılavuz tel ile kullanılır.

2.4.3.3. Hasta Hazırlığı

İşlem öncesi hastanın ayrıntılı hikayesi alınıp ayrıntılı nörolojik ve diğer sistem muayeneleri yapılmalıdır. Tam kan sayımı, renal fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), PT/aPTT gibi koagülasyon tetkikleri, KC fonksiyon testleri, EKG ve işlem öncesi serebral enfarkt ve diğer patolojileri göstermek amacıyla MR ve/veya BT tetkikleri yapılır.

Antiagregan ve antikoagülan tedavi stent açık kalımı için çok önemlidir. Klopidoğrel 75 mg işlemden 1 hafta önce günde 1 kez veya işlemden 1 gün önce 6 adet verilir böylece yükleme dozu yapılarak kullanılır. Aspirin 100-300 mg oral 1x1 tb/gün şeklinde işlemden en az 1 hafta önce başlanır. Hasta ikili antiagregan tedavi altındayken işlemden 1 gün önce Aspirin ve klopidoğrel duyarlılık testi yapılır. İlaçlardan herhangi birine direnç saptanırsa doz arttırılarak veya farklı bir antiagregan ajanla devam edilir. İşlem başlangıcında heparin 5000 IU bolus verilir ve ACT (activated clotting time) başlangıç değerinin 2-2,5 katına çıkarılır. İşlem sonrası 24 saat boyunca IV heparin infüzyonu ve en az 1 ay aspirin ve klopidoğrel ikili antiagregan tedavi verilir. Daha sonra sürekli olarak aspirin kullanımına devam edilir.

2.4.3.4. Karotid Arter Stentleme Prosedürü

İşleme başlanmadan önce hastanın vital fonksiyonları (EKG, kan basıncı, pulse oksimetri, solunum) monitörize edilir. ACT bakılmalı ve işlem süresince takip edilmelidir. Başlangıçta IV sedasyon yapılabilir ancak işlem sırasında gelişebilecek komplikasyonların takibi açısından hasta sözlü uyarılara yanıt verebilecek düzeyde olmalıdır.

Giriş yeri olarak en sık kullanılan damar femoral arterdir ancak ciddi aorto-iliak stenoz ve oklüzyonlarda emboli riski ve kateter manüplasyonunun zor olması nedeniyle kontraendikedir. Böyle durumlarda brakial veya aksiller yaklaşım veya direkt karotid arter yaklaşımı kullanılabilir.

Lokal anestezi sonrası femoral artere seldinger iğnesi ile ponksiyon yapılır ve daha sonra 5 veya 6 F introducer yerleştirilir. 5000 IÜ IV heparin bolus tarzda verilir. Amaç ACT'nin 2-3 katı yükseltilmesidir. Stenozun olduğu taraftaki AKA selektif olarak kateterize edildikten sonra karotid anjiyografi görüntüleri alınarak stenozun uzunluğu ve oranı saptanır. Daha sonra yol haritası (road-map) görüntüleri alınır. Tork kullanılarak kılavuz tel EKA'ya ilerletilir ve selektif kateter EKA proksimaline yerleştirilir. Selektif kateter ve 6 F sheath guide wire üzerinden geri çekilir. 6-7 F uzun sheath veya 8 F guiding kateter yerleştirilir. Kateterin ucu karotid bifurkasyonunun 3 cm aşağısında olmalıdır. Koruma filtresi doğrudan kendi mikroteli ile yerleştirildikten sonra sheath veya guiding kateter içinden stent stenoz alanına çıkarılır. Stenoz stentin geçemeyeceği kadar dar ise 2 veya 3 mm çaplı balon ile predilatasyon yapılır. Kontrol anjiyografi alınıp stent lokalizasyonunun doğruluğu kontrol edilir ve stent açılır. Daha sonra tekrar kontrol anjiyografi alınır. Rezidiv stenoz mevcut ise stent içine 4-6 mm genişlikte balonlar ile postdilatasyon yapılır. Emboli koruma cihazı çıkarılır ve karotid arter ve intrakraniyal dolaşımı değerlendirmek için AP ve lateral projeksiyonda anjiyografi görüntüleri alınır. Bu sırada diseksiyon, vazospazm, emboli gibi komplikasyonlar değerlendirilir. Balon kateter ve guiding kateter veya sheath çıkarılır. Genellikle damar kapama cihazı ile kapatılır.

2.4.3.5. Karotid Arter Stentleme Sonrası Hasta Takibi

Stent işlemi sonrasında takip amaçlı bazı prosedürler vardır. İşlemden hemen sonra;

- Nörolojik açıdan değerlendirme yapılır.
 - Heparin ile antikoagülan tedavi yapılır; 5000 IÜ IV heparin 24 saatte gidecek şekilde ayarlanır.
 - İkili antiplatelet tedavi devam ettirilir.
- İşlem sonrası birinci günde;
- Nörolojik muayene yapılır.
 - Diffüzyon MR yapılır.
 - İşlemden 30 gün ve 3 ay sonra; Karotid arter RDUS inceleme yapılır.

- Nörolojik muayene yapılır.
- Karotid arter RDUS kontrolü yapılır. İşlemden altı ay sonra;
- Nörolojik muayene yapılır.
- Karotid arter RDUS inceleme yapılır.
- Eğer gerek görülürse karotid arter anjiyografi kontrolü veya BT anjiyografi yapılır.

2.4.3.6. Karotid Arter Stentlemenin Komplikasyonları

1. Geçici iskemik atağa veya serebrovasküler olaya neden olan plak, trombus veya hava embolisi: Ülsere plağı olan hastalarda plak emboli riski daha yüksektir.

2. Hiperperfüzyon sendromu: İntrakranial kanama,
3. Semptomatik bradikardi, geçici asistol,
4. Kan basıncında geçici düşme,
5. Arter rüptürü,
6. Ekstra veya intrakranial vazospazm,
7. Amorozis fugaks,
8. Stent restenozu ve oklüzyonu (geç dönemde),

9. Diğer: kontrast madde reaksiyonu, femoral arter hematomu veya psödoanevrizma gelişimi, alt ekstremitte trombozu veya iskemi , akut tübüler nekroz, miyokard enfarktüsü, ölüm.²²

2.4.3.6.1. Karotid Stentleme Prosedürü Esnasında Gelişebilen Komplikasyonlara Genel Bakış

a) Stent ile ilişkili komplikasyonlar: Plak prolapsusu, akut stent trombozu, rezidü stenoz varlığı.

Hem plak prolapsusunun hem de stent trombozunun saptanması için dikkatli olunmalıdır, çünkü her ikisi de stent içerisinde dolum defekti şeklinde izlenir ve oldukça benzer anjiyografik görüntüler sunar. KAS sırasında iyi bilinen bir komplikasyon olan plak prolapsusu, büyük KAS çalışmalarında uygun bir şekilde tanımlanmamış ve hastalığın insidansı hiç kaydedilmemiştir, ancak yayınlanmamış verilere dayanılarak

düşük olduğu tahmin edilmektedir (% 0,2 ila % 4). İntravasküler ultrasound incelemelerinde, plak prolapsusu, stent strutlarına göre 0,5 mm'den daha fazla protrude olan plak materyali olarak tanımlanır. Anjiyografik olarak tanımı yoktur. Ancak bunu stent hücrelerinin dışına taşan ve lümen içerisinde intraarteriel dolum defekti şeklinde anjiyografi görüntülerine bağlı olarak söyleyebiliriz.³⁰

Akut stent trombozu ise; Plak prolapsusuna benzer şekilde, genellikle stentin içinde ya da nadiren stent kenarında bulunan yoğun bir dolum defekti ya da diffüz bulanıklık olarak görülür. Görece nadir, % 0,04 ila % 2,0 arasında değişen insidansı olan, ancak ölümcül olabilen bir komplikasyondur. Akut stent trombozu, tekrarlayan geçici iskemik atak (TIA) veya inme gibi ciddi nörolojik defisitlere neden olabilir. Tedavi edilen karotid arterin akut total tromboza bağlı tıkanıklığı da bildirilmiştir. Bildirilen vakalara göre, akut stent trombozunun ortaya çıkması, pre-periprosedural dönemde yeterli anti-platelet tedavisinin olmaması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, agresif çift antiplatelet terapi [örn, Aspirin (80-125 mg / gün) ve klopidoğrel (75 mg / gün)], işlem sırasında ve sonrasında da akut stent trombozunu önlenmek için önerilmektedir. Aspirin veya klopidoğrel gibi antiplatelet ajanlara karşı direnç, koroner dolaşımdaki akut stent trombozu için iyi bilinen bir faktörlerdir. Bu nedenle, karotis stentlemeden sonra akut stent trombozu gelişen hastalarda direnç de düşünülmelidir. Akut stent trombozu için standart tedavi henüz oluşturulmamıştır ve karotid arterde normal akımın başarıyla restore edilmesinden sonra ortaya çıkan sonuç henüz tam olarak bilinmemektedir. Birkaç olgu sunumunda şu terapötik seçenekler savunulmuştur: intraarteriyel tromboliz, kolay tromboliz (yarı dozda rtPA, abciximab ile kombinasyon halinde) ve intra-arteryal veya intravenöz abciximab uygulaması şeklindedir. Bunun dışında ise ideal olanı, abciximab ile birlikte uygulanan mekanik tromboliz veya trombektomi işlemidir. Abciximab kullanımı ile intrakranial kanama riski her zaman dikkate alınmalıdır.³⁰

Rezidü stenoz, Stent serbest bırakıldıktan ve dilate edildikten sonra devam eden ısrarcı lokalize dolum defektidir ve karotid stenoz tedavisinde KAS başarısızlığını temsil edebilir. Rezidü stenoz varlığı, plağın stent tarafından eksik kaplanması, yanlış stent yerleşimi veya stent migrasyonunun bir sonucu olabilir. Bu vakalarda, tüm plağın

başarıyla tamamlanması için yardımcı stent yerleştirilmesi zorunludur. Prosedürün sonunda % 30 oranında rezidüel stenoz varlığı KAS prosedüründe teknik bir başarısızlık olduğunu gösterir. En sık görülen neden, yüksek basınçlı dilatasyonlara bile dirençli, aşırı kalsifiye ve hacimli plakların, stentin eksik bir şekilde genişlemesine yol açmasıdır.³⁰

b) Stentin proksimalinde gelişen komplikasyonlar: en sık görülen komplikasyon ana karotid arter (AKA) diseksiyonudur. Bu AKA ya yerleştirilen klavuz kateterlerinin veya giriş kılıflarının manipülasyonları sonucudur.

Prosedür sırasında ne kadar sıklıkta olduğu net olarak bilinmemektedir. Ancak, tortioz damarlarda ve AKA'daki manipülasyon sıklığı insidansı artırmaktadır. AKA diseksiyonu için bir diğer önemli risk faktörü aortik arkus anatomisidir; Genellikle bovine tip arkus ve tip II veya tip III aortik arkuslar AKA kanülasyonu sırasında diseksiyon için daha fazla risk oluşturmaktadır. Anjiyografi bulgularına göre akım kısıtlayıcı olan veya olmayan olarak iki şekilde klasifiye edilir. AKA diseksiyonları her zaman diseksiyon alanından kaynaklanan trombotik oklüzyon veya emboli riski meydana getirerek TIA'lara veya majör inmeye neden olur. Akım kısıtlayıcı olmayan diseksiyonlar genellikle konservatif olarak yönetilebilir. Agresif sistemik antikoagülasyon (warfarin veya heparin) ve anti-platelet tedavi, tromboemboliyi önlemek ve diseksiyonun olaysız iyileşmesine izin vermek için önerilmiştir. Akım sınırlayıcı diseksiyonlar, özellikle eğer yaygın ise, gelecekte tromboembolik olaylar için daha büyük bir risk oluşturmaktadır çünkü diseksiyon alanının iyileşmesi uzar ve muhtemel tromboz oluşumu için yüzey alanı daha fazladır. Bu nedenle, bu diseksiyonları bir stentle örtmek önerilir.³⁰

c) Stentin distalinde oluşan komplikasyonlar: Filtre tıkanıklığı, IKA diseksiyonu, emboli koruyucu filtrenin sıkışması veya geriye toplamada zorlanma, spazm ve angüstasyon (kvrılma) olarak sınıflandırılabilir. Distal komplikasyonların çoğu, genellikle, filtreler veya tıkaçıcı balonlar gibi distal tip serebral koruma cihazlarının kullanımıyla ve tellerin distal ICA'ya ilerlemesiyle ilgilidir. Distal emboli koruma cihazlarının kullanımı karotis stentleme prosedürünün her adımında çeşitli küçük ve büyük komplikasyonları indükleyebilir. Buna rağmen KAS sırasında koruma

cihazlarının, özellikle semptomatik hastalarda, nörolojik komplikasyonların görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir.³⁰

d) İntrakranial komplikasyonlar: Karotisin endovasküler revaskülarizasyonu sürecinde, klinikte karşı karşıya kaldığımız komplikasyonların büyük kısmı işlem sırasında ortaya çıkan plak materyaline bağlı embolizmin sonucudur.³¹

Semptomatik distal emboli, KAS'ın en sık ve en önemli komplikasyonudur.³² Yapılan bir çalışmada karotis balon anjiyoplasti ve stent implantasyonu esnasında transkranial doppler görüntüleme ile tespit edilen asemptomatik emboli oranı % 90'ı geçmektedir.³¹ Prosedürün her adımından sonra hastanın nörolojik durumunu izlemek önemlidir. Nörolojik durumda önemli bir değişiklik ortaya çıkarsa ve kısa sürede giderilmezse, normal kan basıncının korunması, damar hacminin genişletilmesi, hastanın kalp atış hızının sabitlenmesi, açık bir havayolu sağlanması ve oksijen verilmesi konularına genel bir değerlendirme getirilmelidir. Hasta işbirliği yapmazsa ve tedirginleşirse, özellikle de havayolu sıkıntıya girerse, bir anesteziistin yardımına başvurulmalıdır. İntrakranial anjiyografi anteroposterior ve lateral projeksiyonlarda uygulanır. Mümkünse, kontralateral karotid arter ve en az bir vertebral arter anjiyografisi yapılmalıdır. İntrakranial damar embolisinin yerini ve boyutunu belirlemek için anjiyogramlar dikkatle incelenmelidir. En olası intrakranial emboli alanları, distal IKA ve dalları olan orta serebral arterdir. Büyük damar tıkanıklığı genellikle algılanması kolaydır, ancak küçük dallardaki emboli dikkatle incelenmelidir. Küçük dalların akut oklüzyonu yalnızca post ve prosedürel anjiyogramları kıyaslayarak tespit edilebilir. Bu nedenle, karotid stent uygulanan tüm hastalarda prosedür öncesi iyi bir intrakranyal anjiyogramın bulunması şarttır. Büyük bir dalın distal bir embolizasyonu görüldüğünde, tıkanmış dalın mümkün olan en kısa sürede yeniden rekanalizasyonu için girişim yapılmalıdır (balon anjiyoplasti, trombüs giderici mekanik cihazlar, trombolitik ajanlar, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri). Bir nörolojik problem varsa ve küçük dal tıkanıklığı varsa, hasta heparinize edilir, kan basıncı yüksek tutulur ve hasta hidrate edilir.

Endovasküler tedavinin potansiyel komplikasyonlarından biride, serebral hiperperfüzyon sendromudur. Sundt'un ilk önce karotis endarterektomi ile bağlantılı

olarak tarif ettiği bu hemodinamik durum endovasküler tedavi sonucunda da ortaya çıkabilmektedir.³³ Sendrom, tipik olarak ağır karotis stenozu ve kötü kollateral dolaşımı olan hastalarda, özellikle de kontralateral IKA'nın tamamen tıkanması ya da az gelişmiş willis çemberi olan hastalarda görülür. Mekanizma, mikrosirkülasyonda bozulan otoregülasyona neden olan, uzun süredir devam eden hipoperfüzyon ile ilgilidir.³⁴ Yazarların deneyimlerinde, hiperperfüzyon sendromu olguların yaklaşık % 0,5'inde görülür. KAS sırasında gelişmesine katkıda bulunan birkaç faktör vardır: kontralateral IKA tıkanıklığı olan şiddetli karotis arter stenozu, tamamen kapalı bir karotid arterin rekanalizasyonu, aynı prosedür sırasında eşlik eden bilateral karotis stentlenmesi önemli prediktör faktörlerdir.

Serebral hemoraji, hayatı tehdit eden ve genellikle öldürücü bir komplikasyondur.³⁵ Yazarların deneyimlerinde, endovasküler karotid prosedürlerin yaklaşık % 0,3'ünde görülür. İntrakranyal damar oklüzyonunun yokluğunda şiddetli baş ağrılarından önce meydana gelen ani bilinç kaybı, operatöre hayatı tehdit eden bir olayı uyarmalıdır. Bir beyin kanaması şüphesi varsa, işlem sonlandırılmalıdır. Antikoagülasyon protamin ile tersine çevrilmeli ve acil bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır.

2.4.4. Stent İçi Restenoz (SİR)

2.4.4.1. Stent İçi Restenoz Patofizyolojisi

Restenozun patofizyolojisine dair bilgilerimizin çoğu koroner arter stentlemeden gelmektedir. Arteriyel damarın perkütan girişimleri sırasında intimada hasar oluşur, bu ise prokoagülan doku faktörünün serbest kalmasına sebep olmaktadır ve kollojen ile diğer platelet yapışkan proteinleri subendotelyumda ortaya çıkarır ve böylece yaralanma yerini tıkayan platelet açısından zengin bir trombus meydana getirir. Trombosit tutulumu ve tromboz oluşumu, damar duvarındaki hasar derecesine ve lokal genişleme kuvvetlerine bağlıdır; bazı durumlarda, tromboz damarı tıkamak için genişleyebilir. Buna ek olarak, karotid arter müdahalesinden sonra distal mikroemboli varlığı artmış ADP ve trombosit reaktivitesinin arttığına işaret eder ve artmış sistemik enflamasyona neden olur.³⁶⁻³⁸ Sonraki iyileşme süreçleri, trombozun yerini, monosit/makrofaj

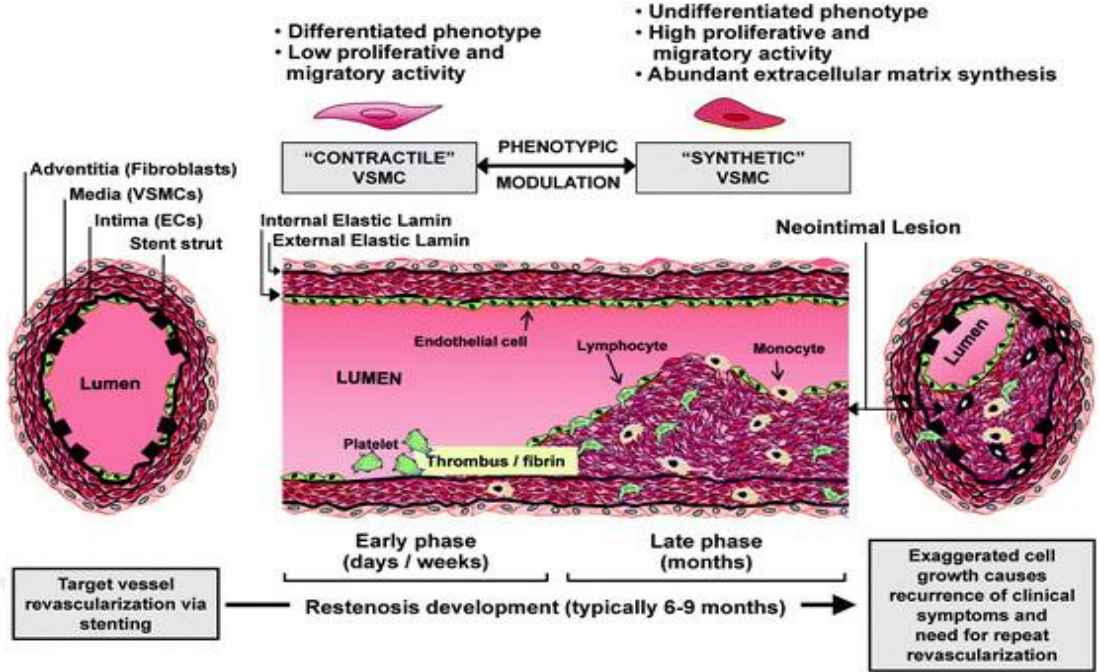
infiltrasyonu ve yaralanma yerinde düz kas hücre migrasyonu ve çoğalması ile birlikte trombüsün kademeli rezorpsiyonu ve neointimal doku ile değiştirilmesi ile ilgilidir. Stentleme sonrası restenoza yol açan aşırı derecede iyileşme süreci olan neointimal hiperplazi, stentlenmenin önemli bir geç (genellikle stent yerleştirildikten 30 gün sonra) dönem sekeleridir.³⁸

İşlemden saatler veya günler sonra perkütan müdahale alanındaki akut oklüzyonun temel sebebi genellikle intimal flep, tromboz oluşumu, medyaya uzanan subintimal kanama veya aşırı gerilen damar duvarının elastik geri tepmesi(recoil) sonucu oluşur. Perkütan girişim sonrası akut oklüzyon insidansı, agresif antikoagülasyon/antitrombosit tedavi ile minimize edilmiştir.³⁹

Hayvan modelleri ve insan postmortem çalışmaları intimal hiperplazinin mekanizmasının yara iyileşmesine benzer olduğunu göstermiştir.³⁹

SİR'in mekanizması kullanılan stent türüne bağlıdır. Agresif neointimal hiperplazi ve düz kas hipertrofisi çıplak metal stentlerdeki SIR sürecinde baskın mekanizmadır.

Son yıllardaki veriler, birinci ve ikinci nesil ilaç salınlı stentlerde de neointimal hiperplazi yaygın olarak görülürken, neoaterosklerozun da mevcut olabileceği yönündedir. Otopsi serisinden elde edilen yeni veriler neoaterosklerozun ek farklı bir mekanizma ile, özellikle ilaç salınlı stentlerde yer aldığını ortaya koymaktadır. Otopsi sonrası 299 hastanın incelendiği çalışmada, çıplak metalik stente kıyasla ilaç salınlı stentlerde neredeyse iki kat daha fazla neoateroskleroz oranı gözlenmiştir. Burada erozyonun geç stent trombozu mekanizmalarından biri olduğu öne sürülmüştür.⁴⁰



Şekil 7. Stent içi restenoz mekanizmaları⁴¹

Öncelikle trombositler hasar gören damar duvarına dahil edilir ve trombüs oluşumunu provoke eder. Ardından kan yoluyla taşınan lökositler selektinler ve integrinler vasıtasıyla trombüslere yapışırlar ve lokal olarak üretilen kemokinler tarafından yönlendirilerek fibrin-trombosit tabakasından geçer ve intimal bölgeye doğru göç ederler. Zaman içerisinde, kontraktıl fenotip gösteren medial vasküler düz kas hücreleri, bol miktarda hücre dışı matris protein sentezleyen, mitojenik ve migrasyon uyaranlarına karşı yüksek yanıt verme ile karakterize olan sentetik, daha az diferansiye fenotipe dönüşmektedir. Aktive olmuş vasküler düz kas hücreleri artan neointimal lezyona doğru akar ve çoğalırlar, böylece neointimal kalınlaşmaya katkıda bulunurlar.⁴¹

Çok az çalışmada stent restenozu oluşumunun kesin zaman noktası hakkında ayrıntılı bilgiler bildirilmiştir. SİR karotis arter stentlemesinden sonra ilk yılda (median 2:8ay) gözlenmektedir.^{42,43}

2.4.4.2. Stent İçi Restenozu Predikte Eden Faktörler

Karotis stent restenozunda SİR'i predikte eden faktörlerin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır. Buna göre; ileri yaş, kadın cinsiyet, daha önce yapılan

revaskülerizasyon tedavisi ve radyasyon tedavisine bağılı gelişen stenoz veya daha önce boyun kanseri tedavisi gibi temel özellikler stent restenozunun gelişimi içine katkısı olan faktörlerdir. Stent boyutları, birden fazla stent implantasyonu ve/veya karotid arter stentinde yetersiz dilatasyonun etkisi gibi prosedür ile ilişkili çeşitli faktörlerde stent restenozu için prediktif faktör olarak tanımlanmıştır. Bunun dışında sigara içimi gibi bazı kardiovasküler risk faktörleri gibi düşük HDL kolesterol düzeyleri, diyabetes mellitus veya yüksek hemoglobin A1C düzeyleri de stent restenozu için prediktif faktör olarak tanımlanmıştır. Kabul edilmiş kardiovasküler risk faktörlerine ek olarak intraprocedüral yüksek inflamatuvar belirteçlerinde stent restenozu gelişiminde önemli bir rol oynadığı söylenebilir.⁴⁴

Örneğin yapılan bir çalışmada; KAS sonrası 179 hastaya takip anjiyografi ve/veya ultrasonografi çalışması yapılmıştır. Restenoz oranı % 6,7 idi. Çok değişkenli analizle, yaşlılık, kadın cinsiyet, birden fazla stent implantasyonu ve işlem sonrası stenoz yüzdesi, restenoz insidansında artış ile ilişkilendirildi.⁴⁵

Karotid arter stentlemeden sonra hipertansiyonun, hiperlipidemisinin ve sigara içiminin restenozun belirleyicileri olmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur. Ancak çoğu çalışma ileri yaştan ve kadın cinsiyetin KAS'da restenoz üzerine prediktif değeri olduğu belirtilmiştir.⁴⁵

2.4.4.3. Stent İçi Restenoz Tanısında Kullanılan Yöntemler

2.4.4.3.1. Renkli Doppler Usg (RDUS)

Renkli doppler usg, sadece karotis arter hastalığının tanısında değil ayrıca tedavi sonrası takipte de önemli rol alır. Hem cerrahi tedavi sonrası, hem de endovasküler tedavi sonrasında invaziv olmayan karakteri nedeniyle hastanın progresyonunu izlemede yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴⁶

Karotid arter stent implantasyonu, fizyolojik akım paterni üzerine kalıcı değişikliklere yol açmaktadır. Stentin genişlemesi ve stent arter duvar kompleksinin sertliği damar kompliansında ve karotis hemodinamiğiyle, Peterson'ın stentli damardaki elastik modülasyondaki değişimlere yol açmaktadır. Bu değişiklikler KAS uygulanan

hastalarda hız artışına yol açmakta ve bu da özelleşmiş hız kriterlerine duyulan ihtiyacı artırmaktadır.⁴⁷

Çoğu yazar stent olmayan damarlar için geliştirilmiş olan doppler ultrasonografi kriterlerinin stentli damarlar için kullanılamadığını, birçok çalışmada da KAS'tan sonra kan akış hızının değiştiğini bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar KAS'tan sonra doppler muayenesinin güvenilirliği konusunda fikir ayrılığı yaşamaktadır.⁴⁷

Stentli damarlara ait hız kriterleri henüz net değildir. Birkaç raporda stentli arterde RDUS ile hız ölçmenin güvenilir olmadığı ve doğal karotis arter stenozu için mevcut hız kriterlerinin SİR'i olduğundan daha fazla ölçmeye yol açacağı yönündedir.⁴⁸ Bu nedenle pek çok çalışmayla SİR'de hız kriterleri oluşturulmaya çalışılmıştır.

Yapılan bazı çalışmaların sonuçları şu şekildedir.

Stanziale ve ark.⁴⁹ RDUS ve anjiyografi (DSA) stenoz ölçümlerini analiz ettiler. Gözlemler, yüksek RDUS hızlarından izlem sırasında yüksek dereceli SİR şüphesi olan hastalarda uygulanan prosedürel DSA sonuçlarıyla elde edildi. $ISR \geq 70$ (PSV >350 ve İKA/AKA oranı $\geq 4,75$) ve $ISR \geq 50$ (PSV > 225 ve İKA/AKA oranı $\geq 2,5$) tanımlayan yeni ölçütleri önerdiler.⁴⁹

Peterson ve ark.⁵⁰ SİR'i $\geq \% 70$ PSV >170, EDV >120 ve hız artışı baz çizgisine göre > % 50 artırma tanımlayan yeni kriterler önermişti.⁵⁰

Chi ve ark.⁵¹ yüksek dereceli SİR'den şüphelenilen KAS hastalarında RDUS ve DSA gözlemini analiz ettiler. SİR % ≥ 70 (PSV > 450 veya İKA / AKA oranı > 4,3) ve $ISR \geq 50$ (PSV > 240 veya İKA/AKA oranı > 2,45) tanımlamak için alternatif kriterler sundular.⁵¹

Chahwan ve ark. izlemde yüksek dereceli SİR'de KAS sonrası normal bir DUS normal bir arterin tanımlanmasında güvenilir olduğunu, ancak uygun eşik kriterlerini belirlemek için daha büyük çalışmaların gerekli olacağını kabul ettiler.⁵²

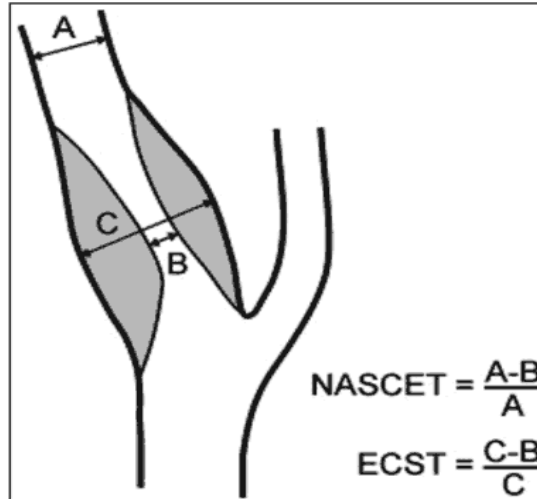
Stentli arterlerde restenoz için doppler kriterleri konusunda henüz kesin bir konsensus söz konusu değildir ancak bu konuda yapılan 605 hastanın incelendiği kapsamlı bir çalışmada elde edilen verilere göre; stentli arterde pik sistolik hız, diastol sonu hız ve İKA/AKA oranları artış göstermektedir. Stentli arterlerde % 50-69 oranındaki stenozda İKA/AKA oranı $4,74 \pm 0,61$ olarak bulunmuştur (nativ arterde bu

oran $3,68 \pm 0,24$), % 70'in üzerindeki stenozlarda pik sistolik hız 475 ± 22 cm/sn (nativ arterlerde 337 ± 26 cm/sn), diastol sonu hız 172 ± 23 cm/sn (nativ arterlerde 122 ± 8 cm/sn), İKA/AKA oranı ise $8,18 \pm 2,19$ (nativ arterlerde $5,11 \pm 0,66$) olarak bulunmuştur. % 70'in üzerinde anjiyografik darlığı olanlar için PSV' in 350 cm/sn'nin üzerinde olması ile duyarlılık % 100, özgüllük % 96, pozitif öngörü değeri % 55, negatif öngörü değeri % 100 olmakta; İKA/AKA oranı $\geq 4,75$ olursa duyarlılık % 100, özgüllük % 95, pozitif öngörü değeri % 50, negatif öngörü değeri ise % 100 olmaktadır. Yani $\geq$ % 70 stent restenozunda PSV'nin ≥ 350 cm/sn olması ve İKA/AKA oranının $\geq 4,75$ olması oldukça duyarlı şartlardır. Stent stenozunun $\geq$ % 50 olması için, PSV'nin 225 cm/sn ve İKA/AKA oranının ise $\geq 2,5$ olması gerekmektedir.²⁵

Bu ve benzeri çalışmalarda göstermektedir ki stentli damarlarda uygulanabilecek hız kriterleri net değildir. Çukurova Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalı Doppler Ultrasonografi Departmanında kriter olarak takiplerde 2 kat ve üzerinde hız artışları stent içi anlamlı restenoz olarak kabul edilip hastaya katater anjiyografi planlanmakta ve nihai karara katater anjiyografiyle NASCET ölçüm kriterlerine göre varılmaktadır.

2.4.4.3.2. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA)

Katater anjiyografi, invaziv olarak yapılan ve tüm serebrovasküler hastalıkların tanısında altın standart olan yöntemdir. NASCET tekniği kullanılarak stent içi restenoz oranı hesaplanmaktadır.



Şekil 8. ECST ve NASCET yüzde darlık hesaplaması

Özellikle görüntüleme arkus tipleri, karotid ve vertebra kıvrımları ve stenozların yanı sıra anevrizmalar veya arteriovenöz malformasyonlar gibi intrakranyal patolojide de yararlıdır. Tek düzlem anjiyografi, nonortogonal olarak görüntülendiğinde darlıklar olduğun daha az olarak görülebilir, bu hataları önlemek için biplanar veya rotatif anjiyografinin kullanılması doğrudur. Stenozun şiddetinin belirlenmesinde mükemmel olan anjiyografi, plak morfolojisini değerlendirmede daha az yardımcıdır. Bir çalışmada, plak ülserasyonunun tespitinde % 46'lık bir duyarlılığa ve % 74'lük özgüllüğe sahip olduğu gösterildi.⁵³

2.4.4.3.3. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA)

Son yıllarda, bilgisayarlı tomografi teknolojisinde, üç boyutlu görüntülemelerde büyük gelişmeler meydana gelmiştir. Kesit kalınlığının azalması ve görüntüleme hızının artışı ile nörovasküler görüntülemede oldukça önemli bir hal almıştır. Modern multidedektör cihazlarla ve üç boyutlu görüntülemelerle birlikte, girişimsel görüntüler ile aynı kalitede görüntüler elde edilebilmektedir. Optimal görüntü kalitesi elde etmede iki faktör önemlidir. Bunlar BT anjiyografik teknikler (görüntü protokolü, kontrast protokolü, rekonstrüksiyon) ile veri görüntüleme tekniğidir(post prosesing görüntüleme).⁵⁴

BT Tekniği Tüm damarsal BT görüntülemeleri, üç temel teknik faktöre bağlıdır. Bunlar; görüntü hızı, uzaysal çözünürlük ve kontrast yönetimidir. Arkus aortadan Willis poligonuna kadar, tüm karotis arter trasesini görüntülemek için ortalama 250 mm tarama aralığı gerekmektedir. 64 dedektörlü cihazlarla görüntüleme süresi 4 saniye sürmekte ve kısa tarama süreleri, kısa kontrast enjeksiyonları anlamına gelmektedir. Hızlı ve yüksek yoğunluklu (iodine, 350-370 mmol/mL) kontrast enjeksiyonları tercih edilmektedir. Uygun görüntülemeyi sağlayabilmek için kontrast süresi iyi ayarlanmalıdır.⁵⁴

Görüntüyü Yeniden şekillendirme (Rekonstrüksiyon), Üç boyutlu görüntü oluşturmak için görüntüyü üst üste getirmek gerekmektedir. Dedektör genişliğinin % 50-75'i arası üst üste getirme önerilmektedir. İşlem sonrası teknikler; MPR (multiplanar reformats), MIP (maximum intensity projection), VR (volume rendering),

görüntü gölgelendirmesi (shaded surface display, SSD)'dir. MPR, çözünürlüğü bozmadan, başka planlarda görüntü üretmek amacı ile yapılır. Stenotik lezyonların tanısında, aksiyel görüntüler tek başına yüksek duyarlılık ancak düşük özgüllük gösterir.⁵⁵

Tek kesitten stenoz ölçümü yapmak, hatalı ölçüme sebep olur.⁵⁶ MPR görüntüler; özellikle sagittal kesitlerde, stenotik segmentleri, distal normal kesimlerle karşılaştırmayı sağlayabilir. 17 MIP tekniğinde, damarın öne çıkması ile birlikte derinlik feda edilir. Derinliğin kaybı ile birlikte, üst üste gelen damarlar, lümen değerlendirmesini bozarak stenozları saklayabilir.⁵⁷ MIP kısıtlamalarına rağmen, karotis stenozlarında hala en çok kullanılan tekniktir. SSD, ile derinlik korunur. Seçilen eşik değerlere göre arter çapları değişkenlik gösterebilir ve buna bağlı olarak orta derecede darlıklar tam oklüzyon gibi izlenebilir. VR, intrakraniyal ve ekstrakraniyal damarların üç boyutlu görüntülemesi için en uygun tekniktir. Tek voksel kesitinden üretilmez. Bu teknik ile kalsifiye İKA plakları gösterilebilmektedir.

Stentli karotid damarın BTA ile DUS incelemesini karşılaştıran bir çalışmada; tamamen değerlendirilebilir, kısmen değerlendirilebilir, tamamen değerlendirilemez şeklinde 3 gruba ayrılmış ve sırasıyla BTA ile DUS görüntüleri, tamamı değerlendirilebilir, 27 (% 73) ve 15 (% 41), tamamen değerlendirilemez, 0 (% 0) ve 3 (% 8) ve kısmen değerlendirilebilir, 10 (% 27) ve 19 (% 51) olarak bulunmuştur. BTA görüntülerinin değerlendirilebilirliği, DUS'ye eşit veya daha iyi olarak bulundu. Stenoz açısından 20 vaka karşılaştırıldı. BTA 20 stenden 4'ünde NASCET yöntemi ile >% 50 darlık tespit etti. Kateter anjiyografi ile karşılaştırıldığında, BTA, stenoz yüzdelerini % 34'den % 66'ya (ortalama % 53) kadar daha fazla tespit ettiği izlendi. USG, anjiyografik olarak kanıtlanmış restenozların 2'sini doğruladı, ancak BTA sadece 1'ini tespit etti. Sonuç olarak bazı vakalarda BTA, DUS'ye alternatif olarak düşünülebilir. Daha fazla restenoz olgusu içeren geniş çaplı bir çalışmanın, hangi yöntemin restenoz tanısı için daha güvenilir olduğunu ortaya koyması gerekir şeklinde değerlendirmede bulunulmuştur.⁴⁸

2.4.4.4. Restenozun Önlenmesi

İnsanlarda yapılan çalışmalar, çeşitli farmakolojik ajanların restenozu önlemede yetersizliğini ortaya koymuş ve olayın çok faktörlü bir hadise olduğuna bağlanmış ve birden çok etkisi olan ilaçların birlikte kullanılmasının daha etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmaların pek çoğu koroner stent implantasyonu tecrübesinden gelmektedir.

1. Antikoagülanlar: Trombüs oluşumunun düz kas hücreleri üzerindeki etkileri nedeniyle buna yönelik tedavi şekilleri denenmiş ancak işlem öncesi başlayıp 3 aya kadar devam eden standart veya düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamalarının klinik veya anjiyografik restenozun önlenmesinde etkili olmadığı görülmüştür.⁵⁸ Bununla birlikte Kiesz ve arkadaşları dilatasyon öncesi yüksek doz enoxaparinin stent sonrası restenozu azalttığını göstermişlerdir.⁵⁹ Yine warfarin gibi oral antikoagülanlar ile hirudin gibi direkt trombin inhibitörlerinin de restenozu önleyici etkileri bulunmamıştır.⁶⁰
2. Antiagregan ajanlar: Damar duvar hasarı sonrasında trombosit birikiminin kesin olarak gösterilmesini temel alan pek çok klinik çalışmada antiagregan ajanların akut komplikasyonları önlemedeki etkinliği gösterilmesine karşın, uzun dönem aspirin, tromboxan A₂, dipiridamol, tienopiridinler ve prostasiklin kullanımının ya hiç ya da minimal anti-restenotik etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir.^{61,62} Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin anjiyoplasti ve stent uygulaması sonrası kullanımı akut dönemde ve ilk 30 gün içindeki olayları azaltırken diyabetik hastalar dışında 6 ay sonunda revaskülarizasyon gereksinimini azaltmadığı gösterilmiştir.⁶²
3. Antiproliferatif ve anti-PDGF ajanlar: Hayvan modellerinde antiproliferatif etkileri saptanan bir ACE inhibitörü olan silazapril'in koroner anjiyoplastiden 7 gün önce başlanması restenozu önleyeceği iddia edilmesine karşın MERCATOR çalışmasında benzer etki gösterilememiştir. PARIS çalışmasında genetik olarak bir risk faktörü olduğu gösterilen ACE-DD genotipli hastalarda dahi ACE inhibitörü kullanımı stent implantasyonu sonrası restenozu azaltmamış aksine plaseboyla karşılaştırıldığında arttırdığı görülmüştür. Ancak

ALPREST çalışmasında bir anjiotensin I reseptör antagonisti olan valsartanın stent içi restenoz oranlarını plaseboya göre anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. Bunların dışında, colchicine, vinkristin, aktinomisin, kantaserin restenozu engellememektedir. Bromokriptinin, demir şelatörü olan Desferriexohelin 772SM'in intimal hiperplazi oluşumunu engellediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Taxol grubu ilaçlar (Paklitaxel, docetaxel) güçlü antiproliferatif etkileri olup tubul stabilizan ajanlardır. Stentlerle ve balonlar kataterler ile lokal uygulamaları sonucunda restenozu engelleyebilecekleri gösterilmiştir.⁶²

4. Antienflamatuvar ajanlar: Hidrokortizon ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların restenozu önleyici etkileri bulunmamıştır.
5. Kolesterol düşürücü ilaçlar: Kolesterol düşürücü ilaçların restenoz üzerine herhangi bir katkısının olmadığı gösterilmiştir.⁶²
6. Kalsiyum kanal blokerleri: Diltiazem ve nifedipinle yapılan çalışmalarda anti-restenotik etki görülmemiştir.
7. Bunlar dışında deneysel veya klinik olarak farklı farmakolojik ajanlarla yapılmış ve yapılmakta olan pek çok çalışma mevcuttur.
8. Restenozla ilişkili pek çok gen tanımlanmıştır. Bugüne kadar üzerinde en çok çalışılan anjiotensin konverting enzim geni 17. Kromozom üzerine yerleşmiştir. Perkütan translüminal koroner anjioplasti sonrası restenoz ile ACE 1/D polimorfizmi arasında ilişki mevcuttur. Interleukin-1 genine ait bir alel olan IL-1 RN*2'yi taşıyanlarda restenoz gelişiminin daha düşük olduğu bulunmuştur. Glikoprotein IIIa proteinini kodlayan gen de 17. Kromozomda bulunmuştur ve trombosit agregasyonunda önemlidir. Bu genle ilişkili P1 A1/A2 polimorfizminin önemlidir ve P1 A2 alelini taşıyanlarda artmış stent tromboz riski bulunmuştur. Matrix metalloproteinazlarını düzenleyen gen olan stromelysin geninin promoter bölgesindeki bir değişimin koroner girişimler sonrası restenozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Restenoz ile genetik faktörlerin yakın ilişkisi pek çok çalışmada ortaya konulmuş bunlara yönelik gen tedavileriyle restenozun önlenebileceği öne sürülmüştür.⁶²

2.5. Antitrombotik İlaçlar

2.5.1. Tromboz (Trombüs Oluşması)

Ven ve arter çeperinde ve içinden kan dolaşan yapay yüzeylerde tromboz oluşmasını ve gelişmesini inhibe eden ilaçlara (antikoagulanlar ve antitrombotikler gibi) ve oluşmuş pıhtıyı eriten ilaçlara (fibrinolitikler gibi) antitrombotik ilaçlar denir.

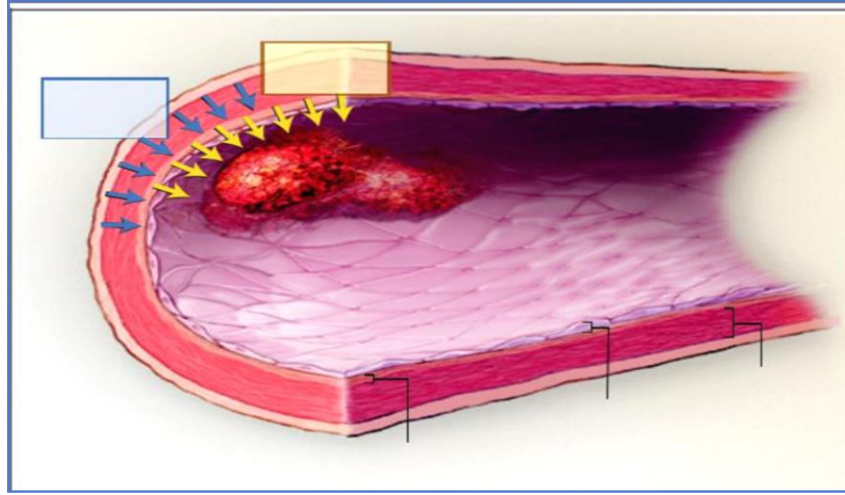
Damar içinde tromboz yatkınlığının oluşmasında veya trombozun meydana gelmesinde, damar çeperinin durumu, trombositlerin aktivasyonu, pıhtılaşma faktörleri ve bazı reolojik faktörler rol oynamaktadır. Trombusün içeriğini belirleyen faktör, onun oluştuğu yerdeki kan akımının niteliğine bağlıdır. Bundan dolayı arterlerde ve venlerde oluşan trombüsler arasında, oluşma mekanizması, bileşim ve diğer nitelikler bakımından önemli farklar mevcuttur; bu farklar nedeniyle tedavi yaklaşımı da bu iki tür trombüse veya tromboza karşı farklılık göstermektedir. Venöz trombüs, kan akımının yavaş olduğu veya primer hastalığa bağlı olarak daha da yavaşladığı büyük ven dallarının çeperinde oluşurken, buradaki asıl olay pıhtılaşma proteinlerinin aktivasyonuna bağlı olarak gelişir. Trombositlerin katkısı bu olayda daha az önemlidir ve damar çeperi çoğu kez korunmaktadır. Venöz trombüste; fibrin içeriğinden zengin bir ağ içerisinde, kan hücreleri kandaki oranlarına uygun miktarda bulunur. Bundan dolayı venöz trombüsler fazla miktarda eritsrosit içerir ve kırmızı renklidir. Arteryel trombüsün (beyaz trombüs) oluşmasında, endotel disfonksiyonunun gelişmesi ve ateroskleroza bağlı lezyonlar (ülser aterosklerotik plak gibi) tarafından arter çeperinin bozulmuş olması kuraldır. Bu olayın asıl nedeni trombosit-doku etkileşmesine bağlı olarak trombositlerin aktive olmasıdır. Arteryel trombüs içerik olarak, trombositlerden zengin ancak fibrinden fakirdir. Arteryel trombuslar, bulunduğu yerdeki kan akımını parsiyel veya tamamen tıkayarak veya arter içindeki hızlı kan akımına bağlı sürtünme kuvveti nedeniyle kopan trombüs parçalarının (emboli) ilerideki bir arter dalını tıkaması sonucu kalıcı veya geçici fokal iskemiye sebep olurlar.⁶³

Trombositlerin trombus oluşumu ile ilgili iki önemli fonksiyonu mevcuttur. Bunlar; adezyon ve agregasyondur. Adezyon, aktive olan trombüsün, endotel lezyonu olan

damar bölgesine gidip yapışmasıdır. Agregasyon ise trombositlerin birbirlerine yapışıp kümelenmeleridir.⁶³

Trombositlerin arter duvarında endotel hasarlandığı veya yırtıldığı zaman (örneğin; aterom plağının yırtılması durumu), trombositler kan ile temas eden subendotelyal yapılara yapışarak aktive olurlar. Yapışma olayında trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib/Ix'in dokudaki von Willebrand faktörü ile etkileşmesi ile kan akımının yavaşladığı durumlarda trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ia/IIb'nin dokudaki kollajene bağlanmasıyla olur. Yapışan trombositler, çevrelerindeki diğer trombositleri aktive ederek kendilerine bağlarlar ve damar çeperindeki pıhtı (trombus) büyümeye başlar. Yapışan trombositlerin çevrelerindeki trombositleri aktive etmesi 3 farklı şekilde olur; Birincisi, aktive trombositler, pıhtılaşma faktörlerinin kendi yüzeylerinde toplar ve orada trombin oluşumunu hızlandırırlar. Trombin bir taraftan diğer trombositlerde aktivasyon sağlar, diğer taraftan ise pıhtılaşma faktörleriyle etkileşime girerek pıhtılaşmaya neden olur. İkinci mekanizma, aktive olan trombositlerin içerisinde bulunan depo adenosin difosfat (ADP) salınır ve çevredeki diğer trombositleri ADP reseptörleri aracılığıyla aktive eder. Üçüncü mekanizma ise aktive olan trombositlerin membranlarında fosfolipaz A2 enzimi aktive olur ve bunun sonucu olarak membran fosfolipidlerinden üretilen arakidonik asitten güçlü bir trombosit uyarıcısı olan tromboksan A2 sentezlenir ve salınır.⁶³

Salınan bu agonistlerin tamamı trombosit yüzeyinde en fazla bulunan reseptör türü olan glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin konformasyonunu değiştirir ve onların aktivasyonunda rol oynar. Burada bahsedilen reseptörler von Willebrand faktörünü ve fibrinojeni bağlayan reseptörlerdir. Fibrinojen molekülleri bir ucuyla bir trombositin yüzeyindeki, diğer ucuyla öbür trombositin yüzeyindeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanır ve bu sayede trombositler arasında, çapraz bağlar kurarak agregasyona neden olurlar.⁶³



Şekil 9. Vasküler hasara yanıt

Şekil 9’da doku faktörü (mavi ok), kollajen (sarı ok), şematize edilmiş lümen içi trombus izlenmekte. Ayrıca önden arkaya doğru gösterilen damar duvar tabakaları; subendotelial matriks, endotel, düz kas. Damar duvarıyla ilişkili kollajen ve doku faktörü yüksek basınçlı dolaşım sistemini korumak için hemostatik bir bariyer sağlar. Endotelin altındaki subendotelial matrikste bulunan kollajen (sarı oklar), normal koşullar altında akan kana maruz kalmaz. Damar duvarının media (düz kas) ve adventisya tabakalarında bulunan doku faktörü (mavi oklar), damar bozulduğunda veya hasarlandığı akan kanla temas halindedir. Hem kollajen hem de trombin tromboz oluşumunu başlatır. Kollajen ilk savunma hattını, doku faktörü ise ikinci bir savunma hattını oluşturur.⁶⁴

Arter çeperinde trombus oluşumu (tromboz) genellikle ülser ve rüptüre olmuş aterosklerotik plak üzerinde kanın çıplak arter çeper dokusu ile teması sonucu olur. Antitrombotik ilaçlar bu olayı büyük ölçüde önlerler. Bu ilaçların etkinliği açısından, kombine kullanıldıklarında birbirleriyle aditif nitelikte sinerjistik etkileşme olur. Ancak daha önce yapılan çoğu çalışmada aspirinin etkisini artırdığı varsayılarak dipiridamol ile aspirin birlikte kullanılmış olsada artık bunun doğru olmadığı anlaşılmıştır.⁶⁵

Klinik etkinlik bakımından tiklopidinin etkinliği aspirinin etkisine benzerdir. Klopidoğrel ise daha etkilidir. Ancak çok fazla sayıda denemenin verilerini toplayan

2002 yılında yapılmış metaanaliz çalışmasında ciddi damar komplikasyonlarını önleme açısından, aspirin ile tiklopidin ve klopidoğrel arasında fark olmadığı gösterilmiştir.⁶⁵

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri en güçlü antitrombotik ilaçlardır. Akut koroner hastalıkların tedavisinde paranteral yolla kullanılırlar. Diğerleri oral yoldan kullanılır. Antitrombotik etkinliklerinin derecesine paralel olarak nadiren majör kanamaya yol açabilirler. Dipiridamolün tek başına etkinliğinin olup olmadığı tartışmalıdır.⁶³

2.5.2.1. Aspirin

Analjezik ve antipiretik etkisi olan ilaçlardır.⁶³ Aspirin, mide ve ince bağırsağın üst kısmından hızlı bir şekilde emildikten yaklaşık 30-40 dakika sonra plazmada en üst düzeye ulaşmakta ve ortalama bir saat sonra trombosit inhibisyonuna neden olmaktadır. Enterik kaplı aspirinlerde plazmada üst düzey konsantrasyona ulaşmak için 3-4 saat gerekir. Acil etkinlik istenilen durumlarda (kararsız anjina veya akut miyokard infarktüsü-AMİ-gibi) enterik kaplı aspirinlerin çiğnenmesi önerilmektedir. Trombositlerin asetilasyonu daha çok portal dolaşımda başladığından ve düşük dozda bile COX-1'in inhibisyonuna çok duyarlı olmasından, yarılanma ömrünün kısa olması fazla önemli değildir. Oral biyoyararlanımı ortalama % 40-50 arasındadır ve enterik kaplı, uzun salınlı ve mikro-kapsüllü formülasyonların biyoyararlanımı daha düşüktür. Aspirinin yarılanma ömrü 15-20 dakika olup, dolaşımdan hızla temizlenir.⁶⁶

Ufak dozlarında (günde bir kez 75-300 mg p.o.) trombositlerin yapısal (konstitütif) bir enzimi olan siklooksijenaz I (COX-I, prostaglandin G/H sentaz I) enzimini güçlü ve selektif olarak inhibe eder; inhibisyonun moleküler mekanizması, enzimin peptid zincirinin 529 sayılı konumundaki tek bir serin rezidüsünün hidroksil grubunun asprinden transfer edilen asetil grubu tarafından irreversible olarak asetillenmesidir. Damar endotelinde antiagregan etkili prostasiklin'in sentezini yapan siklooksijenaz üzerine inhibitör etkisi zayıftır. Trombosit siklooksijenazının aspirin tarafından asetillenmesi enzimi geridönüşümsüz bir şekilde inhibe eder. Trombositlerdeki tromboksan (TxA₂) sentezi bu inhibisyonun sonucunda azalır veya tamamen durur.⁶³

Asprin dozu artırılırsa (günde 3 gram gibi) damar endotelinde bulunan siklooksijenaz I enzimi de inhibe edilir ve böylece aspirinin antitrombotik etkinliğide azalır. Yüksek dozda aspirin kullanan romatoid artritli hastalarda yapılan kontrollü incelemeler göstermiştir ki, aspirinin bu dozları tromboz insidansını artırmamaktadır. Bununla birlikte günde 10 g ve üzerindeki dozlarda trombozu artırabileceğine inanılmaktadır. Asprin'in damar endotelinde bulunan enzim üzerinde yaptığı inhibisyon geridönüşsüz değildir; çünkü buradaki enzim yeni protein sentezi ile tekrar yapılabilir.⁶³

Aspirin trombositlerin agregasyonunu önler. Ancak trombositlerin çepere yapışmalarını önlemez. Aspirin tarafından tromboksan A2 oluşumunun güçlü bir şekilde önlenmesi, aspirinin trombosit fonksiyonu üzerinde güçlü bir etki yaptığı anlamı çıkarmaz. Bunun nedeni trombositlerin agregasyonunda tromboksan A2'nin önemi kısıtlı olup, bu olayda daha başka faktörlerde rol oynamaktadır. Aspirinin trombositler üzerine olan etkisi orta derecededir.⁶³

Aspirin, trombosit siklooksijenazını, damar endotelindeki prostasiklin sentezini yapan siklooksijenaza göre daha fazla inhibe eder. Bununla ilişkili olarak iki olayın rol oynadığı ileri sürülür. Birincisi, damar endotel hücresinde, trombositlerden farklı olarak, çekirdek bulunduğu orada inhibe edilen enzimin yerine yeni enzim sentez edilir ve bundan dolayı endoteldeki inhibisyon geridönüşlüdür. İkincisi ise, ağızdan alınan aspirin, intestinal sistemden absorbe olduktan sonra portal dolaşımda yüksek bir konsantrasyonda değişmemiş şekilde bulunur. Karaciğerden geçerken hızlı bir şekilde asetil grubunu yitirir ve salisilata transforme olur. Bu olay farmakokinetik bir deyimle önemli ölçüde ilk-geçiş eliminasyonuna uğradığı anlamına gelir. Bu nedenle sistemik dolaşımda aspirin, daha çok salisilat şeklinde bulunmaktadır.⁶³

Sağlıklı gönüllülerde fonksiyonel olan ve bozulmamış bir endotel tabakası vardır ve damar duvarına trombosit yapışmasını engeller. Aterosklerotik damar hastalığı olan hastalarda ise trombositler aktive olur ve subendotelyal matrikse, plaklara ve damar duvarının diğer yaralı alanlarına yapışırlar. Aterosklerotik damar hastalığının ileri aşamalarında hastaların idrarlarında sadece tromboksanın değil aynı zamanda prostasiklin metabolitlerinin de idrarla atılımının arttığını gösterilmiştir. Bu, vasküler prostasiklin oluşumu için trombositlerin önemli bir prostaglandin kaynağı olabileceğini

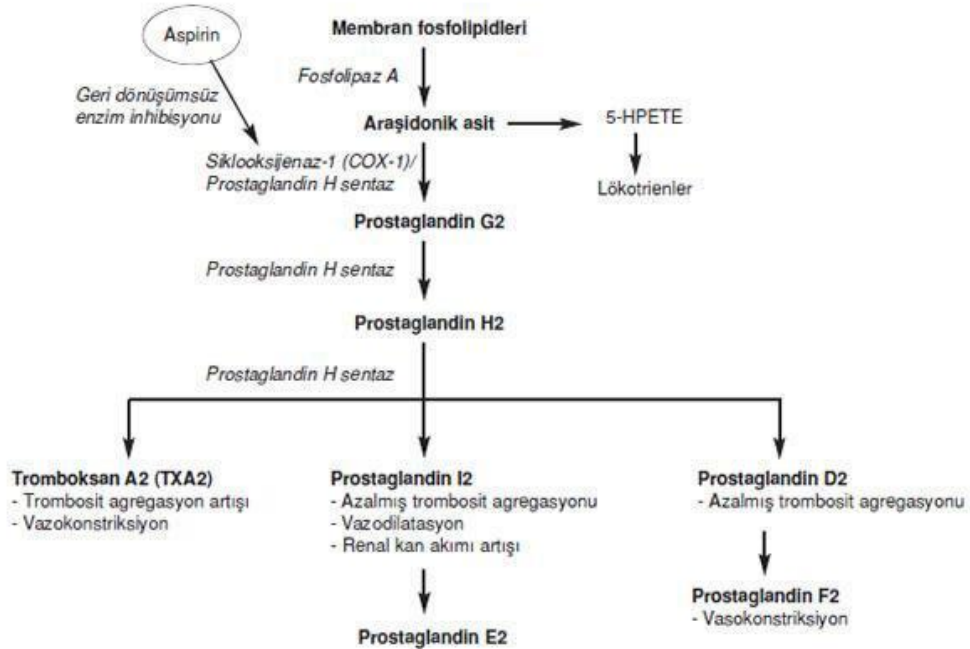
düşündürmektedir. Sonuç olarak, düşük doz aspirin ile endotelial prostasiklin oluşumu engellense bile trombositlerden damar duvarına prekürsör değişimi yapılması nedeniyle tam olarak ortadan kaldırılamayacaktır.⁶⁷

İnsanlarda yapılan çalışmalarda aspirin'in belirgin antitrombotik etkili minimum dozu 0,5mg/kg (30-50 mg) bulunmuştur. Bununla birlikte erişkine 30-50 mg dozunda günde bir defa verilen aspirinin trombositlerdeki tromboksan A2 biyosentezini tamamıyla bloke edebilmesi için, 7-10 günlük bir uygulama gerekmektedir.⁶³

Tablo 2. Doza göre damarsal olaylarda aspirinin etkinliği⁶⁶

Aspirin dozu mg/gün	Çalışma sayısı	Uygulanan hasta sayısı	Risk azalması (%)
50-1500	34	22.451	19±3
160-325	19	26.513	26±3
75-150	12	6.776	32±6

Aspirinin antitrombotik etkinliği için uygun olan doz hala tartışmalıdır. Aspirinin dozu düşünülen endikasyona göre değişmektedir. Birincil ve ikincil korumadaki doz ile acil antitrombotik etki istenildiğinde uygulanacak doz farklı olmaktadır.^{65,66} Düşük, orta ve yüksek doz aspirinin damarsal olayları ne oranda azalttığı Tablo 2'de verilmiştir.⁶⁶



Şekil 10. Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu⁶⁸

Akut olmayan durumlarda, profilaktik amaçlı yapılan uygulamalarda günde 75-150 mg aspirin, daha düşük dozlardan daha etkilidir (en az daha yüksek dozdaki aspirin kadar). Akut durumlarda ise hızlı bir şekilde tromboksan A2 sentezi inhibisyonunun sağlanabilmesi için aspirin ilk gün antitrombotik etki amacıyla yükleme dozu olan 200-300 mg dozunda tek doz şeklinde ağızdan verilir ve daha sonra 75-150 mg'lık idame dozuna geçilir. Gereksiz doz artırımı yapmak yan etki insidansını ve şiddetini artırır. En sık gastrointestinal sistem (özellikle mide) ilgili olan yan tesirler görülmektedir.⁶³ Sindirim sisteminde kanama oluşumunu kolaylaştıran pek çok faktör vardır. Bunlar kullanım dozu ve süresi ile eşlik eden durumlar (peptik ulkus, helicobakter pilori infeksiyonu gibi), kalıtsal ve/veya edinsel kanamaya yatkınlık oluşturan durumlar ve birlikte alınan ilaçlar (non-steroid antiinflatuvar ilaçlar gibi) bilinen risk faktörleridir. Düşük dozda (<150 mg/gün) ve kısa süreli (<4-6 hafta) kullanımda genellikle sorun olmaz. Fakat aspirinin endike olduğu aterosklerotik hastalıklar uzun süreli kullanım gerektirdiğinden düşük etkin dozda kullanmak önemlidir. Eşlik eden durumlara ve ilaç kullanımına dikkat etmek kanama riskini azaltacaktır. Enterik kaplı olanlar veya diğer formülasyonların kanama riskini önlediği gösterilememiştir. Gerekğinde proton pompa inhibitörü veya H2 reseptör antagonisti eklenmesi kanama riskini azaltmaktadır.⁶⁹

1980'lerden beri, aspirinin, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların akut tedavisinde ve ikincil korunmada maliyet açısından oldukça etkili ve oldukça güvenli bir ilaç olduğu açıkça bilinmektedir. Bununla birlikte, kardiyovasküler hastalıkların birincil korunmasında aspirin tartışmalıdır. Pek çok randomize çalışmada miyokard enfarktüsünde bir azalma olduğu gösterilmesine rağmen, kardiyovasküler mortalitede veya inmede bir azalma tespit edilmemiştir. Buda birincil korumayı tartışmalı hale getirmektedir. Hatta sağlıklı bireylerde profilaktik aspirin kullanımı ile kanamalı inme sayısının arttığı öngörülmektedir. Bu yüzden kalp ve damar hastalıkları için riskleri olan ve kanama riskine rağmen aspirin kullanımının iyi olacağı düşüncesinin doğduğu olgularda kullanılmalıdır. Birincil korunmada etkinlik açısından cinsler arasında farklılıklar da vardır. Erkeklerde Mİ riski azalırken, iskemik inme riski azalmamaktadır. Fakat kadınlarda tam tersine iskemik inme riski azalmakta, fakat Mİ riski

azalmamaktadır.⁷⁰ Ayrıca 2006 yılında yapılan aspirin ve klopidoğrel birlikt kullanımına karşı yalnızca aspirin kullanımının birincil korumadaki etkinliğini karşılaştıran çalışmada yüksek riskli dahi olsa birincil korumada aspirine klopidoğrel eklenmesinin bir yararı gösterilememiştir.⁷¹

Aspirinin primer profilaksideki rolünü değerlendirmek için yapılan bir başka gözlemsel 27,219 kişide yapılmış bir çalışmada 4,6 yıl takip sonrası tek değişkenli analizlerde profilaktik aspirin tedavisi alan grupta inme riski daha yüksek bulunmuş, ancak demografik faktörler, sosyoekonomik durum, kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, sigara kullanımı gibi) göz önüne alındığı çok değişkenli analizde bu ilişki zayıflamış ve sonuç olarak profilaktik aspirin kullanımı ve ilk inme riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.⁷²

Sonuçta, bu çalışmaların bir kısmında aspirinin gerek kardiyovasküler hadiselerde, gerekse inmenin primer profilaksisinde, düşük düzeyde de olsa koruyucu rolü olabileceğine dair bulgular elde edilmişse de; tüm çalışmaların değerlendirildiği meta-analizlerde (95.456 hasta, % 54 kadın) ortalama 6,4 yıllık takip sonucu aspirin tedavisinin primer profilakside inme, kardiyovasküler hastalıklar veya tüm nedenlere bağlı mortalite için anlamlı koruyucu etkisi olmadığını ortaya koymuştur.^{73,74}

İkincil korumada antitrombositler tedavinin yeri ise tartışmalıdır. Damarsal nedenlere bağlı ölümleri ve ölümcül olmayan damarsal olayları (Mİ veya iskemik inme) azaltmaktadır. Erken dönem sonrası sekonder profilaksi amacıyla antiplatelet tedavinin ne kadar bir süre ile kullanılması gerektiğine dair net bir bilgi mevcut olmasa da kontraendikasyon yapacak durum çıkmadıkça ömür boyu alınması gerektiği kabul edilmektedir. İnmenin uzun süreli sekonder profilaksisinde kritik olan neden altta yatan etiyolojidir. On kontrollü çalışmanın metaanalizi arteriyel kaynaklı inme sonrasında aspirin başlanması vasküler olayları % 13 (% 4-% 21) oranında azalttığını ortaya koymaktadır.⁷⁵

2.5.2.2. Tiklopidin ve Klopidoğrel

İki ilaçta tienopiridinin türevleri olup sadece bir karboksimetil grubu ile farklılık göstermektedir. Dolaşımdaki yarı ömürleri kısadır ve farklı metabolitleri vardır. Her iki

ilaçta, fibrinojeni ve von Willebrand faktörünün geniş multimerlerine yüksek afiniteyle bağlanan glikoprotein IIb/IIIa reseptörünün ekspresyonunu inhibe eden trombositler üzerinde bir adenosin difosfat bağlama bölgesini bloke ederek etkilemektedir.⁷⁶ Bilindiği gibi, ADP en önemli trombosit uyaran ajanlarından biridir. Trombosit yüzeyinde üç adet purinerjik reseptör vardır (P2X1, Y1 ve Y12). P2Y12 tienopiridinler için hedef molekül olup, tiklopidin ve klopidoğrel her ikisinde bu reseptörü geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Görüldüğü gibi, araşidonik asit metabolizması ile ilişkisi olmayıp, aspirinin etki mekanizmasından bağımsızdır. Farklı yolları etkilediklerinden birlikte kullanımlarının etki mekanizması açısından bir sakıncası yoktur.

TxA2 yolağını bloke eden aspirinle birlikte verilirse sinerjistik etkileşme gösterirler ve daha güçlü antitrombotik etki yaparlar. Tek başlarına antitrombotik etkinlikleri, aspirininkinde önemli ölçüde fazla değildir, daha yüksek fiyatlı ilaçlardır. Etkileri verilmeye başladıktan hemen sonra değil, birkaç günlük periyoddan sonra ortaya çıkar.⁶³

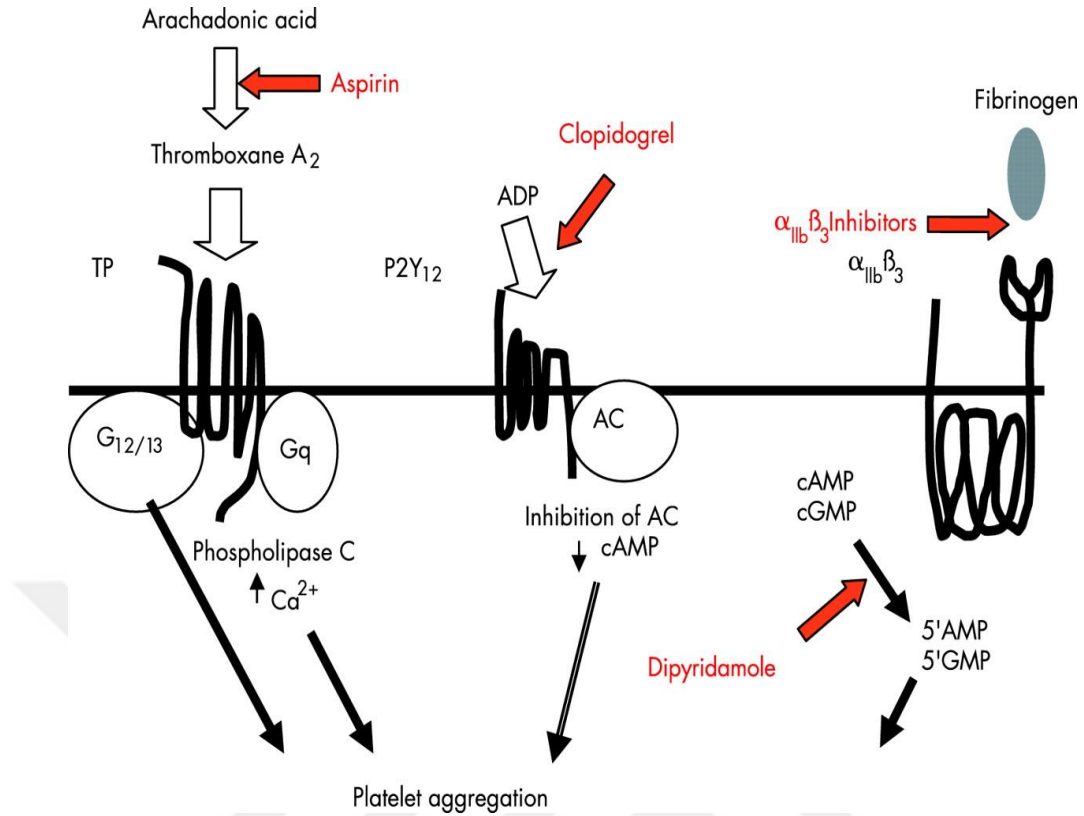
Tiklopidin önceleri aspirine alternatif olarak tekrarlayan serebral iskemiler ve inmelemlerin önlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Fakat ölümcül yan etkiler (ciddi nötropeni ve trombotik trombositopenik purpura gibi) nedeniyle şu anda nadiren kullanılmaktadır. Klopidoğrel, tiklopidine alternatif olarak geliştirilmiş ve şu anda bu grubun birincil ilacı durumundadır.⁶³

Klopidoğrel, ağızdan günde 75 mg kullanılır. Tiklopidin kadar trombositopeni ve lökopeni yapmaması ona üstünlük sağlar. Başlıca yan etkileri kanama, bulantı, kusma ve diyare, karında rahatsızlık hissidir; bazen kabızlık, mide ve duodenum ülseri, baş ağrısı, sersemlik ve parestezi yapar.⁶³

Pek çok klinik çalışmada klopidoğrelinin etkinliği kanıtlanmıştır. Kısa süreli tek başına veya aspirin ile birlikte kullanımının etkinliği bilinmektedir.⁷¹

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.⁷⁷

ADP P2Y₁₂ reseptörü (bir G proteinli reseptör), G_i vasıtasıyla adenilat siklaza bağlanır. Uyarılan adenilat siklaz inhibe olur bu da cAMP’de bir azalmaya ve trombosit agregasyonunun yükselmesine neden olur. Klopidoğrel, adenilat siklazın inhibisyonunu önleyen ADP P2Y₁₂ reseptörüne geridönüşümsüz bağlanır, bu nedenle cAMP seviyeleri korunur ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Dipiridamol bir fosfodiesteraz inhibitörüdür ve cAMP ile cGMP’nin parçalanmasını önler. Böylece, korunan cAMP ve cGMP seviyeleri trombosit agregasyonunda inhibisyonu sağlar. Tromboksan A₂, araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla üretilir ve TP reseptörü ile çalışmak için trombositlerden salınır. TP reseptörü (bir G proteinine bağlı reseptör), hem G_q hem de G_{12/13} aracılığıyla trombosit agregasyonuna neden olur. Aspirin, trombosit ömrü boyunca (120 gün) siklooksijenaz’ı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek tromboksan üretimini önler. Glikoprotein IIB/IIIA reseptör antagonistleri, IIB/IIIA reseptörlerine fibrinojenin bağlanmasını önler ve bu nedenle “trombosit agregasyonunun son ortak yolunu” inhibe ederler. ADP P2Y₁₂ reseptörü (bir G proteinli reseptör), G_i vasıtasıyla adenilat siklaza (AC) bağlanır. Uyarılan adenilat siklaz inhibe olur bu da cAMP’de bir azalmaya ve trombosit agregasyonunun yükselmesine neden olur. Klopidoğrel, adenilat siklazın inhibisyonunu önleyen ADP P2Y₁₂ reseptörüne geridönüşümsüz bağlanır, bu nedenle cAMP seviyeleri korunur ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Dipiridamol bir fosfodiesteraz inhibitörüdür ve cAMP ile cGMP’nin parçalanmasını önler. Böylece, korunan cAMP ve cGMP seviyeleri trombosit agregasyonunda inhibisyonu sağlar. Tromboksan A₂, araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla üretilir ve TP reseptörü ile çalışmak için trombositlerden salınır. TP reseptörü (bir G proteinine bağlı reseptör), hem G_q hem de G_{12/13} aracılığıyla trombosit agregasyonuna neden olur. Aspirin, trombosit ömrü boyunca (120 gün) siklooksijenaz’ı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek tromboksan üretimini önler. Glikoprotein IIB/IIIA reseptör antagonistleri, IIB/IIIA reseptörlerine fibrinojenin bağlanmasını önler ve bu nedenle trombosit agregasyonunun son ortak yolunu inhibe ederler.⁷⁸



Şekil 11. Trombosit reseptörleri ve antagonistleri⁷⁸

2.5.2.3. Trombosit Glikoprotein IIB/IIIA Reseptör Antagonistleri

Artere çeperinde trombüs oluşumunda önemli rolü olan trombosit agregasyonunun son basamağını engellerler.⁶³ Bu reseptörler, fibrinojen ve von Willebrand faktörü gibi adezyon moleküllerinin üzerinde bulunan arginin-glisin-aspartik asit dizisini tanırlar. Trombositler aktive olduğunda, glikoprotein IIB/IIIA reseptörü fonksiyonel bir reseptöre dönüştürülür ardından bu yapışkan proteinleri bağlar ve trombositlerin toplanmasına ve hemostatik tıkaçın oluşmasına izin verir. Bu nedenle, glikoprotein IIB/IIIA reseptör antagonistleri trombosit agregasyonunun son ortak yolunu bloke eder.⁷⁸

Glikoprotein IIB/IIIA reseptör antagonistleri pahalı diğer antiagregan ilaçlara göre oldukça pahalı ilaçlardır. Sadece, stabil olmayan anjina ile non-ST myokard infarktusunda, tam tıkanmalı akut myokard infarktusu gelişmesini önlemek için, en son göğüs ağrısı nöbetini takip eden 24 saat içinde kullanılır. Ayrıca mortalitesi ve

başarısızlık riski yüksek koroner arter üzerindeki girişimlerde trombus ile damar tıkanmasını önlemek için verilebilir. Genellikle düşük doz heparin ve aspirin ile birlikte kullanılırlar. Bu endikasyonlarda maliyetçe etkinliklerinin yeterli olması, fiyatlarının yüksek oluşunu telafi eder. Serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve akut akciğer embolizmi gibi koroner dışı durumlarda klinik etkinlikleri belli değildir.⁶³

Söz konusu reseptör antagonist ilaçların 3 tipi vardır: anti-reseptör antikorlar (absiksimab), fibrinojen RGD bölgesine yapıcı benzeyen siklik heptapeptit yapılı RGD analogları (eptifibatid) ve peptid olmayan RGD analogları (tirofiban ve lamifiban). Bunların hepsi glikoprotein IIb/IIIa reseptörlere bağlanmak için fibrinojen ve von Willebrand faktörü molekülleri ile yarışır ve onların bağlanmasını engeller. Major ve minor kanamalar, buna bağlı intrakranial kanama, inme ve trombositopeni ortak yan etkileridir.⁶³

Oral olarak da kullanılabilecek GP IIb/IIIa inhibitörleri vardır. Bunlar orofiban, sibrafiban, xemilofiban, lotrafiban'dır. Oral yol, uzun süreli koruma amaçlı kullanım için çok uygun verilme şeklidir. Çok yararlı olabileceği düşünülmese de, 2001 yılında yapılan faz III metaanaliz çalışmasında elde edilen sonuçlarda damarsal olayları azaltmada bir yarar göstermediği, aksine mortalitenin arttığı görülmüştür.⁷⁹

2.5.2.4. Dipiridamol

Koroner vazodilatatörü olarak çıkarılmıştır. Ancak bu açıdan etkisiz bulunmuş bir ilaçtır.⁶³ Trombositlerin adezyonu ve agregasyonunu inhibe eder. Bu etkisi fosfodiesteraz enziminin inhibe ederek, ADP'nin trombosit içine alınmasını bloke eder. ADP olmayınca siklik adenosin monofosfat (cAMP) yolağı bloke olur ve böylece cAMP yolağına bağlı, hem vazodilatasyon hem de trombosit agregasyonu inhibe olur.⁶⁶

Dipiridamol trombositlerin özellikle yabancı yüzeylere yapışmasını önler ve zedelenmiş damar çeperinde yapışmayı önleme bakımından zayıf etkilidir. Aspirinle sinerjistik etkileşme gösterdiği ileri sürülmüşse de birçok klinik denemede kanıtlanamamıştır.⁶³

İlk çalışmalarda dipridamolün iskemik inmelerin önlenmesinde düşük doz aspirin ile aynı sonuçlar vermesine rağmen daha sonraki çalışmalarda dipridamol+aspirin ve sadece aspirin kıyaslandığında dipridamolün bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Uzun etkili dipridamolün aspirin ile kombinasyonunun iskemik inmenin ikincil korumasındaki yeri konusunda FDA onayı vardır. Ancak son yıllarda özellikle inme korumasında birinci basamakta aspirinin tek başına daha iyi olabileceği kanısı mevcuttur.⁷⁷

Antitrombotik ilaç olarak birçok endikasyonda denenmişse de halen yaralı olabileceği genellikle kabul edilen tek endikasyonu, kalp kapakçığı protezi takılan hastalarda kapakçık üzerinde trombüs oluşuna bağlı tromboembolik olayların önlenmesidir. Bu amaçla genellikle oral antikoagülanla veya aspirinle birlikte yardımcı ilaç olarak kullanılır.⁶³

2.6. Antitrombotik İlaç Direnci

Oral antitrombotik ajanların “laboratuvar direnci” terimi, hedef enzim veya reseptördeki değişikliklerden (farmakodinamik direnç) dolayı antitrombotik ilaçtan beklenen etki elde edilemediği durumlar için kullanılır ve antitrombotik ilaç direnci klinik olarak önemli bulunmuştur. Sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmalarında, aspirine biyokimyasal olarak laboratuvar dirençli tespit edilen hastaların, aspirine “klinik direnç”e sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur, çünkü laboratuvar dirençli olan olguların hassas olanlara göre daha yüksek oranda tekrarlayan kardiyovasküler olay riski gösterdiği tespit edilmiştir.⁸⁰

Antiplatelet direnci, klinik ve laboratuvar direnci olmak üzere iki şekilde açıklanabilir. Antiplatelet tedavi alan birinde miyokart enfarktüsü, iskemik inme, periferik arter hastalığı veya benzeri bir trombotik olayın gözlenmesi klinik antiplatelet direnci olarak adlandırılır. Laboratuvar direnci ise, klinik bir olay olsun veya olmasın, antiplatelet tedavi altında yeterli trombosit inhibisyonunun sağlanamadığının laboratuvar yöntemleri kullanılarak gösterilmesidir. Eğer söz konusu ajan aspirin ise tromboksan A2 sentezinin yeterli derecede azaltılamaması, tienopridin grubundan ise P2Y12 reseptörünün yeteri kadar bloke edilememesi ve ADP ile indüklenmiş trombosit

agregasyonunun devam etmesi şeklinde tanımlanabilir. Klinik ve laboratuvar direncin her zaman paralellik göstermediği unutulmamalıdır. Herhangi bir iskemik semptomu olmayan birinde laboratuvar direnci gözlemek olası iken, iskemik semptomu olan hastada laboratuvar olarak normal bir antiplatelet aktivitesi ile karşılaşılabilir.⁸¹

Tüm hastaların, aspirin ile aynı fayda sağlamadığı ve birçok potansiyel nedene bağlı olarak % 40'a varan etkilere dirençli olabileceği bilinmektedir. Benzer durum klopidoğrel içinde geçerlidir, hastaların yaklaşık % 15-48'inde klopidoğrel için kötü trombosit inhibisyon yanıtı mevcuttur.⁸²

Yapılan bir çalışmada karotis stent implantasyonu yapılan hastalarda periprocedural dönemde oluşan mikroembolilerin aspirin ve klopidoğrel direnciyle olan ilişkisi araştırılmış ve klopidoğrel direncinin periprocedural dönemde oluşan mikroemboli sıklığıyla ilişkili olduğu tespit edilmiş ancak aspirin direnciyle doğrudan ilişkisi tespit edilmemiştir.⁸³

2.6.1. Aspirin Direnci

Aspirin direncini klinik ve / veya laboratuvar yöntemleriyle tespit edilebilir. Klinik olarak aspirine direnç, düzenli, uygun doz ve süre aspirin tedavisine rağmen trombotik ve embolik kardiyovasküler olayların görülmesi olarak tanımlanır. Laboratuvar olarak ise;

- 1) kanama zamanının uzamaması,
- 2) PFA-100'de kapanma zamanının uzamaması
- 3) Tromboxan biyosentezinin baskılanmaması (plazma ve idrarda 11-de-hidro-tromboxan B2 düzeyi),
- 4) trombosit agregasyon yönteminde, en üst düzey ortalama agregasyon amplitüdünün 10 μ M ADP ile $\geq$ % 70 ve 0,5 mg/ml araşidonik asit ile $\geq$ % 20 olması olarak tanımlanmaktadır.⁸⁴

2.6.2. Antiplatelet Direncini Saptamada Kullanılan Laboratuvar Testleri

Bugün, trombosit fonksiyonunu değerlendirmek ve antiplatelet direnç varlığını belirlemek amacıyla in-vitro ortamda çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu testler özgül ve özgül olmayan testler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Kanama zamanı, PFA-100 gibi özgül olmayan testler trombositlerin farklı aktivatörlere ve inhibitörlere karşı vermiş oldukları genel biyolojik in vitro trombosit yanıtını değerlendirmeyi hedeflemektedirler. Özgül olan testler ise, Light Transmission Optic Aggregometry (LTA)-araşidonik asit, serum TXB₂ düzeyi, VerifyNow® gibi yöntemler ise COX-1 veya P2Y₁₂ gibi yolaklar üzere ilaca spesifik inhibisyonu ölçerler. Bunlar testler aşağıda kısaca açıklamıştır.

Tablo 3. Antiplatelet direncinin labratuvar tespitinde kullanılan yöntemler⁸¹

Test	Kullanım alanları	Dezavantajları	Avantajları
Kanama zamanı	Aspirin, tienopiridinler	Tekrarlanabilirliği düşük	Standardize edilmiş klinik test
Işık transmisyon optik agregometri (light transmission optic aggregometry LTA)	Aspirin, Tienopiridin, Gp IIb/IIIa inhibitörleri	Düşük sensitivite, operatör bağımlı, teknik zorluk, zaman alıcı, standardizasyonu zor	Altın standart
Platelet Works Helena labratuvarları (TX, USA)	Aspirin, Tienopiridin, Gp IIb/IIIa inhibitörleri	Pahalı, duyarlılığı ve özgüllüğü düşük	Hasta başında yapılabilir.
VerifyNow Accumetrics (CA, USA) **	Aspirin, Tienopiridin, Gp IIb/IIIa inhibitörleri	Düşük ve yüksek yanıtlar arasında net bir eşik değerin olmaması	Hasta başında yapılabilir.
PFA-100	Aspirin	Klopidogrele duyarsız, hematokrit ve von willebrand faktörü bağımlı	Hasta başı yapılabilir.
Akım sitometrisi	Aspirin, Tienopiridin, Gp IIb/IIIa inhibitörleri	Pahalı ve operatör bağımlıdır	Az miktarda kan örneğiyle yapılabilir.
Tromboelastografi, tromboelastogram, haemoscope	Aspirin, Tienopiridin, Gp IIb/IIIa inhibitörleri	Sadece trombosit bağımlı değil, çoğu zaman pıhtının özelliklerini değerlendirir.	Hasta başında yapılabilir.
Aggreguide A-100 (AggreDYNE, Houston, Texas, USA) **	Aspirin, Tienopiridin, Trombin reseptör aktivatör peptit	Klinik kullanımı yeni, tecrübe az	Az miktarda kan ile çalışılabilen

** Hastanemizde farklı dönemlerde kullanılan testler (Farklı dönemlerde farklı testler kullanılmıştır. VerifyNow daha eskiden kullanılırken artık güncel kullanılan test Aggreguide A-100'dür.

2.6.2.1. Işık Transmisyon Optik Agregometri (Light Transmision Optic Aggregometry LTA)

Trombosit agregometrisi ilk olarak Gustav Born tarafından tanımlanmıştır. Hemostazyologlar ve araştırmacılar tarafından sıkça kullanılan önemli bir tekniktir. Trombosit fonksiyonunu değerlendirmek için trombosit zengin plazmayı (TZP) kullanan modifiye spektrofotometrik bir tekniktir. TZP inkubasyon sonunda, ADP ve araşidonik asit ile trombosit agregasyonu uyarılır. Numunelerdeki trombosit agregasyonuna bağlı oluşan optik yoğunluk değişiklikleri spektrofotometri ile ölçülür.⁸⁴

Altın standarttır, ancak teknik olarak yapılması zordur.

Optik agregometrinin günlük kullanımında bazı dezavantajları vardır. Numunelerin hazırlanmasının zorlukları ve deneyin teknik prosedürü zaman alıcıdır. Operatörlerin deneyimlerine bağlıdır. Toplam, trombosit konsantrasyonunun ayarlanması, TZP'nin agonist-antagonist konsantrasyonu ve santrifüj prosedürü seçimi, sonuç değişkenliklerinin bazı kaynaklarıdır. Optik agregometre için % 3,6-7,7'lik bir toplam standart sapma rapor edilmiştir.⁸⁴

2.6.2.2. Platelet function analyzer- 100 (PFA-100)

PFA-100, in vitro olarak primer hemostazı taklit eder. Cihaz, kolajen ve diğer trombosit aktivatörleri ile kaplanmış bir ince membran içerisinde 147 µm'lik bir açıklık vasıtasıyla antikoagülan olarak sodyum sitrat içeren 800 µl tam kanı aspire eder. Trombositler membranla etkileşime girer ve açıklıklarda tam kapanmaya yol açar. PFA-100, trombosit tıkaçlarıyla diyaframın tıkanması için gereken zamanı ölçer ve kapanma zamanı olarak tanımlanır. Kapanma zamanı in vitro olarak trombosit fonksiyonunu gösterir. Testin başlangıcından, trombosit tıkaçının açıklığı kapatmasına kadar geçen süre "Kapanma Süresi" (Closure Time: CT) olarak kaydedilir. Kapanma süresi, analiz edilen tam kan örneğindeki trombosit fonksiyonunun bir göstergesidir ve saniye (sn) olarak rapor edilir (Kollajen/Epi için 85-157 sn, Kollajen/ADP için 65-125 sn). In vitro test koşulları altında trombosit adhezyonu ve/veya agregasyonu bozulursa, açıklığın kapanması yavaşlar, uzun "CT" değeri saptanır. Anti-platelet ilaç kullananlarda elde

edilen kısa CT değeri riskli hastalarda artmış tromboz riskini, uzamış CT değerleri ise uygulanan tedavinin yetersizliğini gösterir.^{84,85}

2.6.2.1.3. Verify Now [Ultegra-Rapid Platelet Function Assay (RPFA)]

Başka bir önemli inceleme yöntemi olan VerifyNow (Ultegra, Accumetrics, San Diego, CA, ABD) in vitro olarak trombosit fonksiyonunun hızlı, basit ve doğru bir değerlendirmesini sağlar. VerifyNow, trombosit fonksiyonunu değerlendirmek için tasarlanmış otomatik bir türbidimetrik tam kan testidir. Aktive trombositlerin fibrinojeni bağlama özelliğine dayanır. Fibrinojen kaplı kürecikler ve trombosit aktivatörlerini içeren kartuşlar kullanılmaktadır. Reaksiyon ortamında agonistle indüklenen plateletlerin aggregasyonuna bağlı ışık transmittansındaki artışı ölçmektedir. Bu sitemde sodyum sitratlı tüpe alınmış tam kan örneği kullanılmaktadır.^{84,86}

Aspirin testi için agonist olarak araşidonik asit kullanılır ve sonuçlar, “ARU” (Aspirin Reaction Units) olarak raporlanır. Sonuç<550 ARU ise aspirine bağlı platelet fonksiyonlarının azaldığı, ≥ 550 ARU ise aspirine bağlı olarak platelet fonksiyonlarında azalma olmadığı, yani ilaca yanıt alınamadığı anlaşılmaktadır.

2.6.2.1.4. Kanama Zamanı

Kan basıncı manşonla üst kolda 40 mm Hg'ye kadar çıkarılır. Önkolun volar yüzeyine üzerinde 5-10 mm uzunluğunda ve 1 mm derinlikte bir kesi oluşturulur. Ardından kanama duruncaya kadar 30 sn de bir yara yeri temizlenir. Kanama zamanı, zor numune hazırlama prosedürleri olmaksızın hızlı, kolayca uygulanabilen bir tekniktir. Bununla birlikte, deri kalınlığı, sıcaklık değişiklikleri ve deneyimli bir teknisyene ihtiyaç duyulması dezavantajlardır.⁸⁴

2.6.2.1.5. Akım Sitometri

Bu teknik trombosit aktivitesini belirlemek için flüoresanla etiketlenmiş antikor ve antikor esaslı olmayan problemleri (floroforlara konjuge monoklonal antikorlar) kullanır. Glikoprotein Ib, IIb ve IIIa'ya özgül antikorlar yaygın olarak kullanılır. Trombositler floresan aktivasyonundan sonra her bir hücrenin yaydığı floresans ve ışık yayma

özellikleri ile tanımlanır. Trombositlerin P-selektin veya PAC-1 ekspresyonu, akım sitometri yoluyla ölçülebilir. Akış sitometrisinin, sofistike pahalı ekipmanlarının olması ve vasıflı teknisyenlerin gereksinimi, numunenin hazırlanma zorlukları başlıca dezavantajlarıdır.^{84,87}

2.6.2.1.6. Platelet Aggregate Radio (PAR)

Yöntem platelet aggregatlarının formalin ve etilenaminetetraasetat karışımı içinde sabitlenmesi gözlemi kullanır. Trombosit agregasyon oranı (PAR) <1, trombosit agregasyon varlığını ifade eder. Aspirinin PAR'ı arttırması beklenir, bu nedenle aspirin tedavisine rağmen düşük PAR'lı hastalar aspirin dirençli olarak tanımlanır.^{84,88}

2.6.2.1.7. Tromboelastografi

Hartert tarafından 1948'de geliştirilmiş bir yöntemdir. Tam kandaki pıhtı geriliminin viskoelastik olarak ölçümüdür. Pıhtı oluşumu sırasındaki pıhtı gücünün grafiksel olarak gösterir. Grafikten birçok değişken tanımlanabilir ve sayısal değer olarak ölçülebilir. Standart testlere göre spesifik, fakat daha az standardizedir. Tüm test 20-30 dk sürer.

2.6.2.1.8. Aggreguide A-100

Platelet fonksiyon cihazı platelet yoğunluğunu lazer ışık dağılım teknolojisiyle ölçmektedir. Test kartuşuna lazer ışını gönderilerek, kan numunesi kartuş içerisindeki ilgili reaktif ile otomatik olarak karşılaştırılmaktadır. Kırmızı kan hücreleri gibi diğer kan elemanlarının arka plana karşı lazer ışık saçılması ile trombosit agregasyonunu tanımlamak için algoritma kullanılır. Araşidonik asit, adenosin difosfat, trombin reseptör aktivatör peptid olmak üzere 3 kartuşu bulunmaktadır. Tam kandan çalışılır. Platelet aktivite indeksi(PAI) 1 ile 10 arasında gösterilmektedir. Aspirin için 4-9 PAI değerleri asprine karşı direnç olduğu ve aspirinle trombosit inhibisyonunda yanıt olmadığı anlamına gelir. Klopidoğrel için ise 5-9 PAI değerleri klopidoğrele karşı direnç olduğu anlamına gelmektedir.⁸⁹

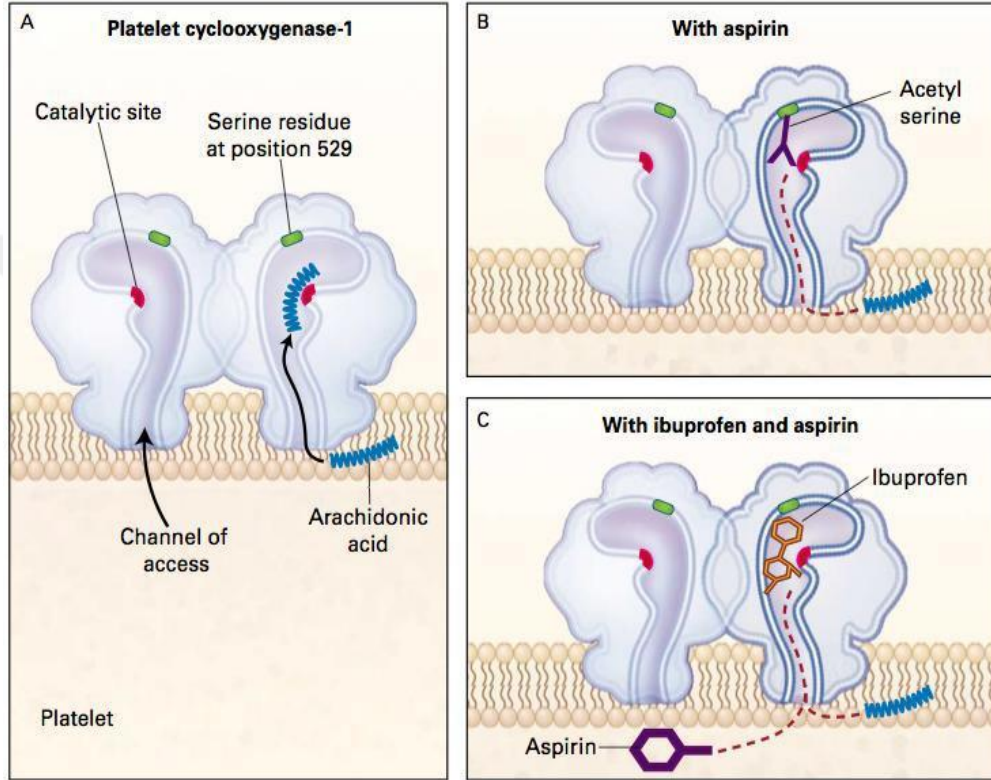
Aspirine direnci saptamak amacıyla yukarda tariflenen aspirin direnç testleri kullanılmaktadır. Ancak bu tesler arasında yapılan çalışmalarda çıkan sonuçlar arasında heterojen bulguların olması testler arasında korelasyonun iyi olmamasından kaynaklanır. Yapılan bir çalışmada günlük aspirin tedavisi (≥ 80 mg) alan stabil koroner arter hastalığı olan 201 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada. Trombosit fonksiyon testlerinin (Işık transmisyon agregometri, tam kan agregometri, PFA-100, Verify Now Aspirin ve üriner 11-dehidrotromboksan B₂ konsantrasyon yöntemi), aspirinin antitrombosit etkisini ölçmede eşit derecede etkili olmadıklarını ortaya koymuştur.⁹⁰

2.6.3. Aspirin direnç mekanizmaları:

Öne sürülen birtakım aspirin direnç mekanizmaları mevcuttur: Hastanın aspirin tedavisine uymaması (tedavi başarısızlığı veya hatalı direnç) veya yetersiz dozda aspirin tedavisi, sigara kullanımıyla indüklenen trombosit aktivasyonu ekstrinsik mekanizmlarda öne sürülmektedir. İntrinsik mekanizmlar ise; Farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar (başka bir NSAİ ilacın örneğin ibuprofen'in birlikte uygulanması, aspirinin uygunsuz absorpsiyonu), kollajen veya ADP'ye trombosit duyarlılığının artması, eritrosit kaynaklı trombosit aktivitesinin yetersiz inhibisyonu, tromboksandan bağımsız aktivatörler vasıtasıyla trombositlerin aktivasyonu (ADP, trombin, serotonin aracılığıyla), PGF_{2a}, F₂ izoprostan, proinflamatuar proteinlerin (sCD40L) sentezinde artış olması, aşırı egzersiz ve zihinsel stres yüzünden katekolamin salınımının artması, COX-2 mRNA'nın plateletlerde ve insan endotel hücrelerinde aşırı ekspresyonu, çeşitli genetik polimorfizmlerin varlığı (COX-1, GP IIIa, GP Ia/IIa 807 C/T (873 G/A), P2Y₁ genleri) aspirin direnciyle ilişkili bulunmuştur.⁸⁴

Aspirin direncinin sık görülen nedenlerinden biri aspirin ile birlikte non-steroidal anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçların kullanımındır. Rofecoxib gibi COX-2'yi selektif inhibe eden NSAİ ilaçlar aspirin etkisinde belirgin değişikliğe yol açmamaktadır. Bunun dışında asetaminofen gibi zayıf, geri dönüşümlü izoform-nonspesifik siklooksijenaz inhibitörleri de COX-1 üzerine yapmış oldukları zayıf etkileri nedeniyle trombosit fonksiyonları ve aspirin ilişkisini bozmamaktadır. Ancak COX-1'e afinitesi yüksek olan ve COX-1'e bağlanma açısından aspirin ile yarışan ibuprofen, flurbiprofen, indometasin

ve suprofen gibi NSAİ ilaçlar aspirin direncine yol açabilmektedir.⁹¹ İbuprofen tedavisinde ilaç saati ayarlaması ve aspirinin ibuprofenin etkisi geçtikten sonra verilmesi ile direnç kısmen engellenebilmektedir. Diğer bir COX-1 inhibitörü olan diklofenak ise aspirin etkisini belirgin derecede değiştirmemektedir, bunun muhtemel sebebi diklofenakın COX-1'e bağlanma bölgesinin aspirininkinden farklı olmasıdır.⁹²



Şekil 12. Aspirinin tek başına ve ibuprofen ile birlikte trombosit COX -1 üzerine etkisi⁹²

Bir diğer konuda proton pompa inhibitörleriyle(PPI) aspirinin etkileşimidir. PPI'lar hem gastrik asit sekresyonunu azaltıp mide pH'sında yükselmeye yol açarak, hem de gastrointestinal mukozal esterazları aktive ederek aspirinin aktif formunun absorpsiyonunu azaltmaktadır.

Aspirinin gastrointestinal sistemden absorpsiyonunun azalmasının da aspirin direnci oluşmasında önemli rolü vardır. Aspirinin absorpsiyonu pH 2-4 arasında gerçekleşmektedir. Aspirinin tablet, enterik kaplı kapsül, suda çözünür tablet gibi farklı preparatları vardır. Tablet formu diğerlerine göre daha hızlı absorbe olur; bunun nedeni

tablet formunun mideden, enterik kaplı kapsül formunun da ince bağırsaktan emilmesinden kaynaklanmaktadır. İnce bağırsağın nötral pH'lı ortamında emilim gecikmekte ve azalmaktadır. Özellikle vücut ağırlığı yüksek hastalarda enterik kaplı kapsül formunun trombosit inhibisyonu tablet formu kadar etkili olmamaktadır.

2.6.4. Aspirin Direnci Olan Hastaya Yaklaşım

Gerek laboratuvar gerekse klinik olarak saptanan antiplatelet, direncinin nasıl tedavi edilmesi gerektiği, hatta tedavi edilmesine gerek olup olmadığı bilinmemektedir. Antiplatelet direnci olan hastalarda daha güçlü trombosit inhibisyonuna ihtiyaç olabileceği görüşü vardır. Bu açıdan bir seçenek doz artırımdır. Yapılan bir çalışmada 300 mg ve üzerinde aspirin kullananlarda (% 36), 100 mg ve daha düşük dozda kullananlara göre (% 19) aynı yöntemle bakıldığında daha az direnç olduğu görülmüştür ($p<0,001$).⁹³ Benzer konu klopidoğrel açısından değerlendirildiğinde özellikle CYP2C19 polimorfizmi olan hastalarda daha yüksek dozlar daha çok trombosit inhibisyonuna neden olmaktadır.⁹⁴

Yalnızca trombosit fonksiyon testlerine bakarak doz artırımının klinik sonuçlar üzerine olumlu etkisi üzerine günümüzde kanıt yoktur. Aspirinin kardiyovasküler olaylarda ve inme üzerine farklı dozlarda kullanımının (75-1500 mg) mortalite ve morbidite üzerine anlamlı farklılık göstermediği aksine yüksek dozlarda kanama insidansında artış saptanmıştır.⁶⁵

Antiplatelet direnci varlığında mutlaka sorgulanması gereken durum diğer ilaçlarla etkileşimin olup olmadığıdır. İbuprofen, naproksen, tiaprofenik asit ve indometasin gibi NSAİ ilaçların kesilmesi düşünülebilir. Bunun dışında aspirinle etkileşmeyen celecoxib, sulindak⁹⁵ veya diklofenak⁹² gibi ilaçlara geçilebilir. NSAİ ilaç ve aspirin saatlerinin ayarlanması ve ibuprofenin aspirin dozundan en az 2 saat sonra alınması direnç düşünülen hastalarda uygulanabilir.⁹²

2.7. Klopidoğrel direnci:

Aspirin ve klopidoğrel gibi etkinlikleri ispatlanmış güçlü antitrombosit ilaçları kullanan bazı bireylerde tekrarlayan kardiyovasküler olaylar ortaya çıkabilmektedir. Varlığı ve tanımı tartışmalı olmakla birlikte, klopidoğrel direncinide aspirin direncinde olduğu gibi iki şekilde açıklamak mümkündür. Bunlardan birincisi laboratuvar klopidoğrel direncidir. Bu olay klopidoğrel'in yeterli in vitro antitrombosit etkisinin olmaması olarak tanımlanır. Diğeri ise klinik klopidoğrel direncidir. Klinik direnç tedaviye yetersizlik şeklinde değerlendirilebilir ve klopidoğrel kullanımına rağmen tekrar eden kardiyovasküler olayların görülmesi şeklinde açıklanır. Yapılan pekçok çalışmada klopidoğrel direnci, in vitro ADP ile uyarılan trombosit agregasyon derecesinin ölçümü ile değerlendirilmiştir. Klopidoğrel direnci veya başka bir deyişle klopidoğrel tedavisine cevap vermeyen hastaların sıklığı, klinik kullanım endikasyonları, doz, tedaviye başlama zamanı ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği test yöntemine göre farklılık gösterir ve direnç sıklığı % 4-30 aralığında değişmektedir.⁹⁶

2.7.1. Klopidoğrel Direnç Mekanizmaları

Klopidoğrel'e, karşı direnç gelişiminde birçok faktör sorumlu tutulmuştur. Bu faktörler ekstrinsik ve intrinsik olarak iki ana grupta incelenebilir. Ekstrinsik faktörler arasında; klopidoğrel biyoyararlanımının azalmasına neden olan tedaviye uyumsuzluk, düşük doz ilaç kullanımı, artmış vücut yüzey alanı nedeniyle yetersiz ilaç dozu, emilim ve metabolizmadaki değişiklikler ve ilacın biyotransformasyonunu etkileyen başka ilaçlarla olan etkileşimidir.⁹⁷ İntrinsik faktörlerde ise P2Y₁₂ reseptör geni ve CYP3A4 gen polimorfizmleri ve CYP 3A4 enziminin metabolik aktivitesindeki bireyler arası farklılıklar sayılabilir.

Muhtemelen klopidoğrel ilaç yetersizliğinin sebeplerinden biri ilaç tedavisine olan uyumsuzluktur. Ancak bunun değerlendirilmesi oldukça zordur.⁹⁸ Yapılan bazı çalışmalarda 600 mg yükleme dozunda klopidoğrel kullanılarak 2 saat sonunda trombosit fonksiyonunun % 80 düzeyinde baskılandığı gözlenmiştir.^{99,100}

Günlük 75 mg klopidoğrel kullanılarak maksimum trombosit inhibisyonu ortalama 5 gün içerisinde sağlanır. Perkütan müdahale öncesinde daha hızlı inhibisyon sağlamak için en az 6-24 saat öncesinde 300 mg klopidoğrel yükleme dozu verilmesi gerekir.¹⁰¹

Perkütan koroner müdahale uygulanan hastalarda işlemden 4-8 saat önce verilen 300 mg ve 600 mg klopidoğrel'in karşılaştırıldığı ARMYDA-2 çalışmasında, 600 mg ile yüksek dozla inhibisyon sağlanan hastalarda özellikle işlem sonrası Mİ oranları anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır.¹⁰² ALBION çalışmasında perkütan koroner müdahale uygulanan akut koroner sendromlu hastalarda 600 mg ve 900 mg'lık klopidoğrel yükleme dozlarının 300 mg yükleme dozuna göre daha hızlı trombosit inhibisyonu yaptığı gözlenmiştir.¹⁰³ Kanama oranlarına bakıldığında ise her üç grupta da benzer bulgular saptanmıştır. Her ne kadar 900 mg'lık dozla 600 mg'a göre daha yüksek oranda trombosit inhibisyonu sağlanmış olsada bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca ilaç etkilerinin başlaması açısından her iki yüksek doz arasında anlamlı farklılık yoktur. Yine klopidoğrel'in yüksek yükleme dozlarını değerlendiren ISAR-CHOICE çalışmasında 900 mg yükleme dozu 600 mg'a göre ek trombosit inhibisyonu sağlamadığı gösterilmiştir. Yazarlara göre 600 mg üzeri klopidoğrel yükleme dozları gastrointestinal sistemden emiliminin yetersizliği sebebiyle ek bir üstünlük sağlamadığı yönünde yorumlanmıştır.¹⁰⁴

İlaç direnciyle ilişkili bir başka durum ilaç etkileşimleridir. CYP3A4'ü inhibe eden veya bu enzimle etkileşen herhangi bir ilaç potansiyel olarak klopidoğrel'in aktif metabolitine dönüşmesini engelleyebilir. Bu ilaçlar arasında yaygın olarak bilineni hidroksimetilglutaril-CoA redüktaz inhibitörleri yani statinlerdir. Piyasada bulunan statinlerin çoğu pravastatin haricindekiler lipofiliktir. Bundan dolayı böbrekten atılmadan önce karaciğerde hidrofilik türevlere metabolize edilirler. CYP3A4'e lovastatin ve simvastatin ılımlı afinite gösterirken, atorvastatin daha düşük bir afinite sergilemektedir.^{105,106} Fluvastatin ve rosuvastatin CYP2C9 substratlarıdır.¹⁰⁶

Atorvastatin, aktif bir asit formudur ve CYP3A4 için zayıf bir substrattır. Bununla birlikte, bu asit formu birçok enzimatik işlemle hızla lakton formuna dönüştürülür ve

oluşan bu lakton formu asit formuna göre CYP3A4 için önemli ölçüde daha yüksek bir bağlanma afinitesine sahiptir.¹⁰⁷

Diğer araştırmacılar bu etkileşimin önemli olmadığını göstermiştir. Yapılan çalışmalarda, statinler ve klopidoğrel etkileşimi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Retrospective Analyses of Data From The Plavix Reduction of New Thrombus Occurrence Trial (PRONTO), The Clopidogrel For The Reduction of Events During Observation (CREDO), The Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction (MITRA PLUS) çalışmalarının retrospektif analizlerinde klopidoğrel ile statin ile beraber kullanımında trombosit fonksiyonlarında ve klinik sonuçlarında herhangi bir etkileşim saptanmamıştır.¹⁰⁸⁻¹¹¹ Ancak bu çalışmalar retrospektif olarak tasarlandılar ve bu araştırmalardaki statin uygulaması randomize değildir. Ayrıca test edilen dozlar bilinmemektedir.

Bu çalışmaların dışında üçü randomize edilen dört prospektif çalışmada, statinler ve klopidoğrel arasındaki olası etkileşimi de değerlendirilmiştir. İki çalışma, CYP3A4 ile metabolize olan statinlerin, 600 mg'lık bir yükleme dozu olarak verildiğinde klopidoğrel ile antitrombosit etkisini zayıflatmadığını şeklinde sonuçlanmıştır.¹⁰⁸⁻¹¹¹ Başka bir çalışma, atorvastatin veya pravastatin ile beş haftalık tedavi sonunda klopidoğrel ile indüklenen trombosit inhibisyonunu önemli ölçüde etkilemediği gösterilmiştir.¹⁰⁹ Fakat burada kullanılan statin dozları düşük olup mevcut uygulamayı temsil etmemektedir.^{108,109} In the Interaction of Atorvastatin and Clopidogrel Study (INTERACTION)'de araştırmacılar, atorvastatin veya diğer statinlerin ve klopidoğrel ile yüklemmeden 4 ve 24 saat sonra birlikte uygulanması arasında antitrombosit etkide önemli bir farklılığın görülmediğini göstermek için, klasik agregometri, hızlı analizörler ve akış sitometrisi kullanılarak çalışma grupları arasındaki klopidoğrel uygulamasından 4 ve 24 saat sonra trombosit biyobelirteçlerinin karşılaştırılmasıydı. Başlangıçta, her iki statin grubundaki hastalar, azalmış trombosit agregasyonu ve G proteine bağlı proteaz ile aktifleştirilmiş trombin reseptörü (PAR) - 1'in trombosit ekspresyonunu azalttılar. Klopidoğrel alımından 4 ve 24 saat sonra çalışılan gruplar arasında ölçülen trombosit özelliklerinde, herhangi bir statin ile tedavi edilmiş hastalarda, 24 saatte daha düşük kollajen kaynaklı agregasyon ve sürekli olarak

azalmış PAR-1 ekspresyonu dışında hiçbir önemli fark yoktu.¹¹⁰ Lau ve ark.¹¹² yaptığı çalışmada ise perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda 40 mg atorvastatinin doz bağımlı ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde klopidoğrel antitrombosit etkisini azalttığını göstermişlerdir. Bu etki stent takılması sonrasındaki 6. ve 7. günlere kadar önemli oranda devam etmekteyken, aynı ilişki pravastatin ile gözlenmemiştir.¹¹²

Bu çalışmalarda gözlemlenen farklı sonuçlar birkaç faktöre bağlanabilir: trombosit fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan değişkenlik, küçük örneklem büyüklüğü, eşdeğer olmayan statin dozlarının karşılaştırılması, simvastatin ve lovastatin verilerini atorvastatine karşı birleştirmek, statin öncesi trombosit agregasyonunun başlangıç değerlendirmesinin olmaması ve klopidoğrel uygulaması, dolayısıyla, bu metodolojik sınırlamalar sonuçların yorumlanabilirliğini etkilemektedir.

Yüksek klopidoğrel yükleme dozu ile yapılan iki çalışmada ise CYP3A4 ile metabolize olan statin kullanan hastalarda, klopidoğrel 600 mg verilmesi ile antitrombosit etkide herhangi bir azalma gözlenmemiştir.¹⁰⁸⁻¹¹¹

Özetle, CYP3A4 ile metabolize olan statinler ile klopidoğrel arasındaki etkileşim mümkün olmakla birlikte, şu anda bu etkileşimin klinik sonuçlarını değerlendirmek için kanıt olabilecek yeterli veri mevcut değildir.

Bir diğer önemli konuda PPI'ların klopidoğrel ile etkileşimidir. Bu etkileşimi ilk ileri süren çalışma Gilard ve ark.¹¹³ tarafından 2006 yılında yapılmıştır. Bu çalışma ikili antiplatelet (aspirin ve klopidoğrel) kullanan yüksek riskli olan ve koroner anjiyoplasti yapılan hastaları kapsamaktaydı. Çalışmada PPI'ların klopidoğrel aktif metabolitini CYP2C19 gerektiren yolağında azaltılabileceğini ileri sürdü. Gilard ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çift kör çalışmada klopidoğrel ve omeprazol ile tedavi edilen gruba kıyasla, klopidoğrel ve plasebo grubunda PRI değerlerinin 7 gün içinde önemli ölçüde azaldığı bildirildi. Bu çalışmada Omeprazol hariç, diğer PPI'lerin klopidoğrel antitrombositik aktivitesi üzerine etkisi açıklığa kavuşmamıştır.¹¹⁴ Siller-Matula ve ark.¹¹⁵ yaptığı çalışmada klopidoğrel ile birlikte pantoprazol ve esomeprazol alan hastalar için ortalama PRI değerleri aynıydı. Omeprazol bu çalışmada yoktu. Sibbing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada,omeprazol lu hastalar arasında ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu anlamlı derecede yüksekti ve tek başına klopidoğrel verilen

hastalarla karşılaştırıldığında pantoprazol veya esomeprazol kullanan hastalarda anlamlı farklılık yoktu.¹¹⁶

Sonuç olarak; Proton pompa inhibitörleri ve klopidoğrel sıklıkla birlikte reçete edilmektedir. Klopidoğrel'in aktif ilaç haline dönüşümünden sorumlu olan sitokrom P450 enzimlerinden CYP2C19 enzimi proton pompa inhibitörlerinin de değişen oranlarda metabolizmasından sorumludur. OCLA çalışmasında, koroner stent takılan ve klopidoğrel ile birlikte omeprazol kullanan hastalarda klopidoğrel'in P2Y12 reseptörü üzerine olan inhibitör etkisinin klopidoğrel ile birlikte plasebo kullanan hastalara göre azaldığı bulunmuştur.¹¹⁴ Omeprazolün bu olumsuz etkisine rağmen pantoprazol ve esomeprazol için böyle bir etkileşim gözlenmemiştir.¹¹⁶

2.7.2. Klopidoğrel Direnci Gelişen Hastalarda Yaklaşım

Son yıllarda iskemik kardiyovasküler hastalıklarda laboratuvar olarak saptanan antiplatelet direncinin önemi konusunda çok sayıda çalışma mevcuttur. Akut kardiyovasküler girişimlerin yapıldığı hasta grubu antiplatelet direnci açısından önemlidir. Bu hastalar koroner anjiyoplasti ve stent implantasyonu sonrasında ilk bir ay içerisinde kardiyak olaylar açısından değerlendirildiklerinde, standart dozda klopidoğrel kullanan grupta kardiyak olaylar % 10 oranında görülürken, dirence göre doz ayarlaması yapılan grupta kardiyak olaylar % 0 oranında görülmüştür.¹¹⁷

İskemik inme literatüründede benzer durum karşımıza çıkmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların sekonder profilaksisi amacıyla en az 5 yıldır 100 mg aspirin alan hastalar arasında ve son 3 gün içerisinde iskemik inme veya geçici iskemik atak geçirenlerin hastalar arasında yapılan çalışmada hastaların % 34'ünde PFA-100 sistemi ile direnç varlığı saptanmıştır; herhangi bir rekürren semptomu olmayan grupta ise direnç oranı % 0 olarak bulunmuştur.¹¹⁸ Grottemeyer ve ark.¹¹⁹ 180 anterior dolaşım enfarktisi olan hastada 500 mg aspirin dozundan 12 saat sonra trombosit direncine bakmışlar ve hastaların 1/3 ünde aspirin direnci bulunduğunu saptamışlardır. Bu hastaların 2 yıllık takiplerinde inme, miyokart enfarktüsü ve vasküler ölüm oranları aspirine duyarlı olan grupta % 4,4 iken, aspirine direnç saptanan grupta % 40 bulunmuştur.

İster kardiovasküler hastalıklarda olsun isterse iskemik inmenin tedavisine antiplatelet direncine karşı yaklaşım önemlidir. Aspirin direncine olan yaklaşım daha önce ele alınmıştır. Klopidoğrel direnci olan hastada ise; yine bilgilerimizin çoğu koroner girişim müdahalesi yapılan hasta grubundan gelmektedir. Ancak burdada geniş hasta serilerinde yapılmış yeterli sayıda randomize çalışma olmaması nedeniyle günümüzdeki tedavi rehberlerinde trombosit fonksiyon testlerine rutin olarak bakılması önerilmemektedir. Ancak, Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği Rehberleri stent trombozu için yüksek riskli gruplarda bu testlerin kullanılabileceğini belirtmektedir (sınıf IIB, kanıt düzeyi C).⁸¹

Wenaweser ve ark.¹²⁰ çalışmalarında aspirin direnci saptanan hastalarda stent trombozu daha sık gözlenirken, klopidoğrel direnci olan hastalarla kontrol grubu arasında fark izlenmemiştir. Ancak aspirin ve klopidoğrel direncinin birlikte gözleendiği olgularda stent trombozunun daha sık olduğu saptanmıştır.

Muller ve ark.¹²¹ koroner arter hastalığı nedeniyle elektif girişim yaptıkları 105 hastayı kapsayan değerlendirmesinde % 5-11 oranında ilaca yanıtızsızlık ve % 9-26 oranında yanıtta azalma saptamışlardır. Bununla birlikte ilaca yanıtızsız hastalarda subakut stent trombozunun iki kat daha fazla olduğu izlenmiştir.

Klinik göstergeler, tiyenopiridin olmayan purinerjik reseptör antagonistlerinin aspirin veya klopidoğrel direnci olan hastalarda alternatif bir tedavi yaklaşımı olabileceğini göstermektedir. Cangrelor (AR-C69931MX), parenteral, geri dönüşümlü bir ADP reseptör antagonistir.¹²²

Klopidoğrele dirençli olgularda diğer bir alternatif ilaç ise fosfodiesteraz 3 enzimi inhibitörü olan silastazoldür. Silastazol restenoz çalışmasında aspirin ve klopidoğrel kullanan 705 hasta, başarılı çıplak metal stent uygulanması sonucunda tedaviye silastazol eklenmesi ile restenoz oranının % 36 azaldığı saptanmıştır.¹²³

Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel In Patients With Clopidogrel Resistance (ACCEL-RESISTANCE) çalışmasında, koroner stent uygulanan ve ikili antitrombosit tedaviye rağmen “yüksek trombosit aktivitesi” gösteren hasta grubunda, tedaviye silastazol eklenmesi ile yüksek doz klopidoğrel (150 mg) karşılaştırılmıştır. Birinci ayın sonunda, silastazolu de içeren üçlü antitrombosit tedavi

grubunda yüksek doz klopidoğrel grubuna oranla “yüksek trombosit aktivitesi” oranının anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur (% 3,3’e karşılık % 26,7).¹²⁴ Henüz aspirin veya klopidoğrel direncinde bu ilacın etkinliğini değerlendirecek yeterli klinik sonuçları içeren çalışma yoktur.

Klopidoğrel kullanımı ile klinikte karşılaşılan gecikmiş etki başlangıcı, trombosit inhibisyonunda bireylerarası farklılık veya yaygın direnç gibi sorunlar, araştırmacıları daha etkili ve güvenilir ilaçları keşfetmeye itmiştir. Prasugrel, AZD6140 (ticagrelor), cangrelor ve SCH 530348 (trombin reseptör antagonisti) üzerinde en çok çalışma yapılanlardır.

Prasugrel Tiyenopiridin grubundan olan prasugrel, ön ilaç olup karaciğerde metabolize olduktan sonra aktif hale dönüşmektedir. P2Y12 reseptörüne geri dönüşümsüz olarak bağlanır, 30 veya 75 mgr’lık oral dozu bir saat içinde ADP’ye bağlı trombosit agregasyonunun % 50’sinden fazlasını inhibe eder ve etkisi 48 saat sürer.¹²⁵

Ticagrelor (AZD6140) P2Y12 reseptörünün geri dönüşümlü antagonisti olan AZD6140, oral aktif olan sentetik bir preparattır. Yükleme dozu yapılmadan iki saat içerisinde etkinin başlaması, daha fazla trombosit inhibe etmesi, ilacın kesilmesinden sonra kısa sürede etkisinin kaybolması diğer antitrombosit ilaçlara göre üstünlükleri arasındadır.¹²⁶

Cangrelor (ARC 69931MX) P2Y12 reseptör antagonisti olan cangrelor, intravenöz kullanılan ve yarıömrü (3 ila 5 dakika) çok kısa olan bir preparattır. Yapılan faz I çalışmalarında, dakikada 10- 4000 ngr/kg dozda bir saat boyunca infüze edilen cangrelor, doza bağlı olarak ADP aracılıklı trombosit agregasyonunu baskılamış, 20 dakika ilacı vermeyince etkisi tamamen geri dönmüş ve trombosit aktivitesinde rebound bir etki olmamıştır. Cangrelor, sabit düzeye hızlı ulaşmaktadır, ilacın yarı ömrü 2,6 dakikadır. Antitrombosit etkisi ve kanama zamanı arasında belirgin bir fark vardır. Cangrelor genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte, peteşi oranında artış görülmüştür.¹²²

Cangrelor’un üçüncü faz çalışmalarının (CHAMPION-PLATFORM, CHAMPION-PCI, CHAMPION-PHOENIX) bir araya getirilerek oluşturulan bir başka çalışmada, perkutan koroner girişim yapılan hastalarda periprosedural dönemde verilen intravenöz cangrelor’un, periprosedural olayların riskini ve stent tromboz riskini, oral

klopidogrel ve plasebo gruplarıyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalttığı bulundu.¹²⁷

SCH 530348 (Trombin reseptör antagonisti) PAR-1 antagonistidir. Oral olarak alınan aktif olan bir preparattır. Yapılan faz I çalışmalarında SCH 530348 iyi tolere edilmiştir. Doza bağlı trombin reseptör baskılanması ve peptide bağlı trombosit agregasyonu baskılanması ilaç alındıktan bir saat sonra en yüksek düzeye (% 90) ulaşmıştır.¹²⁸

Proteazla-aktive olan reseptör (PAR), trombin reseptörü olup trombosit üzerinde, endotelde, damar düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda bulunur. Yapılan deneylerde, PAR'a bağlı trombinin trombosit aktivasyonu, intimal hiperplazi, damar tonusunun ayarlanması, enflamasyon ve endotelin bariyer fonksiyonu üzerine etkili olduğu görülmüştür. PAR'a karşı geliştirilen ilaçlar hem antitrombotik, hem de antiaterosklerotiktir.¹²⁸

Ticagrelor (AZD6140) Faz III PLATO çalışmasında, AZD6140 (180mg yükleme dozu ve 90 mg idame dozu) ile klopidogrel (300 mg yükleme dozu ve 75 mg idame dozu) klinik sonuçları kardiyovasküler ölüm, MI ve inme açısından karşılaştırılmış ve 40 ülkeden, 1000 merkezden 18000 hastayı içeren sonuçları yakın zamanda yayımlanmıştır. Çalışma sonuçları, ticagrelorun akut koroner sendromlu hastalarda klopidogrele kıyasla, ölüm, MI ve inme gibi sonuçları azalttığını; kanamanın ise ticagrelorla birlikte artmadığını göstermiştir.¹²⁹

Prasugrel (CS-747), prelinik değerlendirmelere göre prasugrel'in etkisi klopidogrele göre daha çabuk başlar ve klopidogrele göre daha etkilidir.¹³⁰

Bir doz belirleme çalışması olan ve elektif ya da acil perkütan koroner girişim yapılan 906 hastayı kapsayan JUMBO-TIMI 26 çalışmasında, prasugrel'in farklı dozları ile klopidogrel arasında erken sonuçlarında ilk 30 günde önemli veya önemsiz kanama açısından fark bulunamamıştır. Sekonder sonuçlarda ise büyük kardiyovasküler olayların prasugrel grubunda daha az görülme eğiliminde olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Ancak bu çalışma faz 2 çalışmasıydı.¹³¹

Orta ve yüksek riskli akut koroner sendrom tanısı olan ve perkütan girişim planlanan 13608 hastayı kapsayan faz 3 çalışması olan ise TRITON-TIMI-38'de

prasugrel ve klopidoğrel karşılaştırılmıştır. Prasugrel kullanımı ile klopidoğrele göre hem iskemik sonuçlar bakımından (kardiyovasküler ölüm, Mİ ve inme), hem de acil damar revaskülarizasyonu ve stent trombozunda anlamlı şekilde azalma sağlamıştır ancak bununla birlikte önemli ve ölümcül kanama oranları da prasugrel kullanan hastalarda anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır.¹³¹

Bir diğer çalışma ise Wallentin ve ark.¹³² tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada prasugrel kullanımının daha hızlı ve daha güçlü antitrombosit etki göstermesinin nedeni olarak, klopidoğrele göre prasugrel'in daha etkin ve yüksek oranda aktif metabolit oluşturması olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar bakımından prasugrel özellikle iskemik olay açısından yüksek riskli olan ancak kanama riski açısından düşük hastalarda kullanılabilecek güçlü bir antitrombosit ilaç gibi görünmektedir.

Klopidoğrel'in proton pompa inhibitörleri (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol ve rabeprazol) ile CYP2C19 üzerinden etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu etkileşim özellikle omeprazol ile daha fazladır. Buna karşın pantoprazolle CYP2C19 sistemi görece daha az etkileşime girmektedir.¹³³

Pantoprazol dahil tüm proton pompa inhibitörlerinin Mİ sonrası klopidoğrel kullanan hastalarda hastaneye yeniden yatış ve koroner stent takılma riskini arttırdığı gözlenmiştir.¹³⁴

Lipofilik statinler de klopidoğrel'in etkisini azalttığı bilinmektedir. Fakat bununla ilgili klinik kanıt olmadığı için hidrofilik statinlere (rosuvastatin, pravastatin) geçiş önerilmemektedir.¹³⁵

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Bilgileri

Bu çalışma, üniversitemiz bünyesinde oluşturulan etik kuruldan onay alınarak(Ek1), 2010-2016 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp fakültesi Balcalı Hastanesi Girişimsel Radyoloji Bölümünde karotid RDUS ve servikal MR anjiyografi veya DSA tetkikinde karotid arter stenozu tespit edilen ve sonrasında karotis stent implantasyonu yapılan yaşları 51 ile 88 arasında (ortalama yaş 67) olan toplam 237 hasta dahil edilerek gerçekleştirildi. Hasta seçimi yapılırken bu tarihler arasında karotis stent implantasyonu yapılan toplam 298 hasta dosyası tarandı. Hasta popülasyonuna ait bilgiler hastanemizin otomasyon sistemi ve girişimsel radyoloji departmanında mevcut olan elektronik kayıt sistemi üzerinden elde edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri;

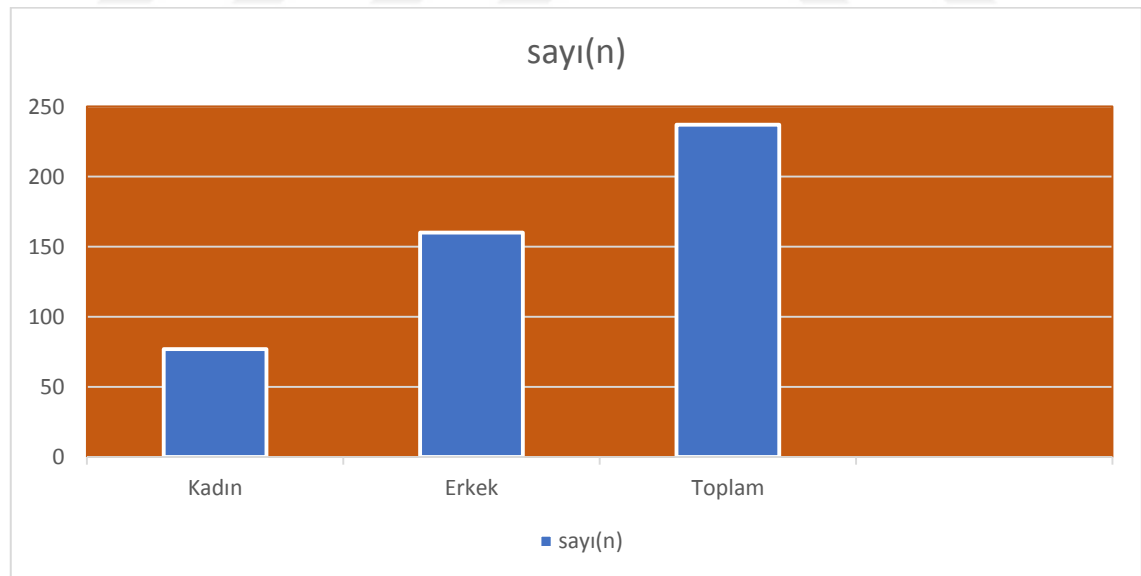
- 1) Rezidüel stenoz oranı $< \% 30$ olan hastalar çalışmaya alındı.
- 2) İlk 6 aylık dönem takipleri optimal yapılan hastalar çalışmaya alınmış, herhangi bir sebepten dolayı takipten çıkan hastalar veya henüz 6 aylık takibi tamamlanmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.
- 3) Pre-peri-post prosedüral dönemde antiagregan kullanımı net olarak tanımlanmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.
- 4) Antiagregan direnç testlerine ait net bilgi olmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.
- 5) Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları stent tipleri farklılık gözetilmeksizin çalışmaya dahil edilmiştir (açık hücreli stent, kaplı stent, çift stent uygulanan hastalar).
- 6) Antiagregan medikasyonlarında ikili antiagregan kullanım süreleri öncelikle göz önünde bulundurulmuş, prosedürde kullanılan tüm farmakolojik ajanlar (aspirin, klopidoğrel, tiklopidin (klopidoğrel direnci olanlarda), dipiridamol (1 hastada)) alınacak şekilde çalışma tasarlanmıştır.

Çalışmaya alınan 237 hastadan 77(% 32,5)'si kadın, 160(% 67,5)'ı erkek olup, kadınların ortalama yaşları 66,1 (aralık 51-80, ortanca 68) olarak belirlendi. Erkeklerin

ise ortalama yaş 67,95 (aralık 41-88, ortanca 67) olarak bulundu (tablo 4). Çalışmaya alınan hastaların tamamı işlemden 1 ay önce ikili antiagregan tedavi başlanan ve ilaç duyarlılıkları test edilen ayrıca direnç saptanan olgularda doz artırımı ve ilaç değişikliği yapılan hastalardı. Hastaların komorbidite ve risk faktörleri belirlendi (tablo 5). İşlem öncesi ve sonrası hastanın kaydedilen klinik bulguları, işlemden sonraki 1. gün, 1.ay RDUS incelemeleri ile 6. Ay DSA ve/veya RDUS inceleme sonuçları ve sonraki rutin takiplerindeki bulgular elektronik ortama kayıt edildi. İşlemden sonra ilk 3 ay ikili antiagregan tedavi alan ve ardından tek antiagregan alacak şekilde devam eden grup ile ilk 6 ay ikili antiagregan tedavi alan sonrasında tekli antiagreganla devam eden grup ve kullandıkları antiagregan ilaçlar ile antiagregan dirençleri çalışmamızda belirtildi. Takip sonucuna göre >% 50 stenoz tespit edilenler anlamlı restenoz (stent içi trombozlar dahil) olarak kabul edildi.

Tablo 4. Hasta popülasyonunun demografik özellikleri

Cinsiyet	Sayısı (yüzdesi)	Yaş (ortanca değer)	Yaş (aralık)
Kadın	77 (% 32,5)	68	51-80
Erkek	160 (% 67,5)	67	41-88
Toplam	237 (% 100)	67	41-88

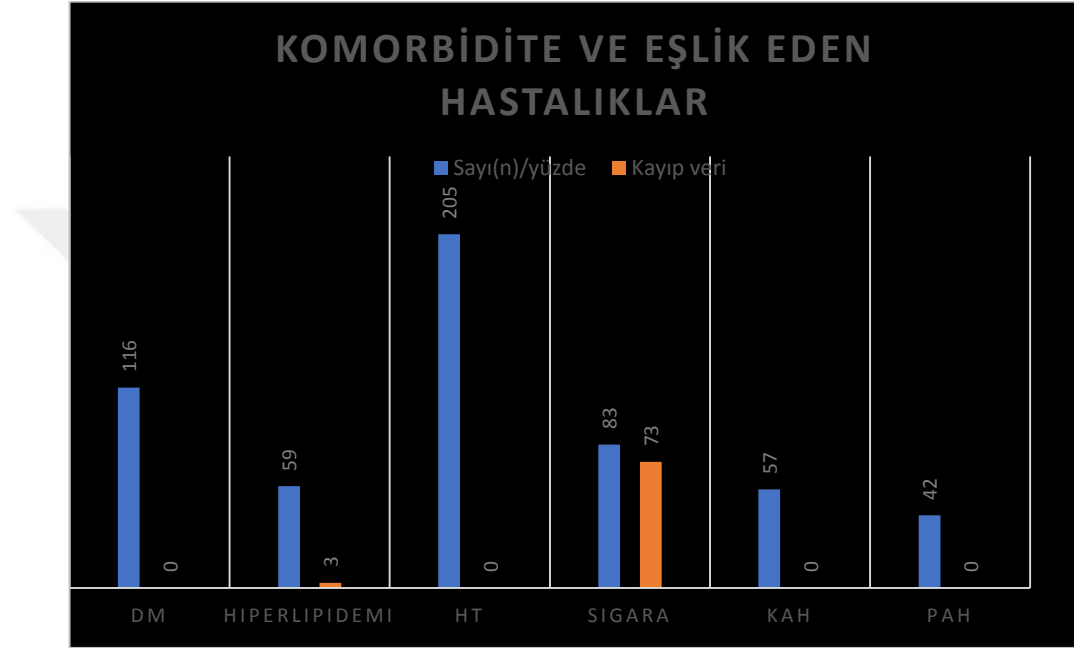


Şekil 13. Demografik dağılım, toplam hasta sayısına karşı, cinsiyetin dağılımı

Tablo 5. Komorbidite ve risk faktörleri

Komorbidite ve risk faktörleri	Sayı (n)	Yüzde (%)	Kayıp veri
DM	116	% 48,9	0 (% 0)
Hiperlipidemi	59	% 26,5	3 (% 1,3)
HT	205	% 86,4	0 (% 0)
Sigara	83	% 35,6	73 (% 31,3)
KAH	57	% 24	0 (% 0)
PAH	42	% 17,7	0 (% 0)

Kısaltmalar: Koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı (PAH), hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM)



Şekil 14. Komorbidite ve eşlik eden hastalıklar, hasta sayısı ve kayıp veri

3.2. Hasta Hazırlık

İşlemden önce her hastanın nörolojik muayenesi yapıldı. Koagülasyon testleri (PT/APTT, kanama zamanı) ve renal fonksiyon testleri değerlendirildi. Renal fonksiyon bozukluğu olanlara N-asetil sistein (3x1 tb) başlandı. Daha önceden klopidoğrel veya aspirin kullanmayan hastalara işlemden bir ay öncesinde 75 gr klopidoğrel (1x1 tb), 100-300 mg aspirin (1x1 tb) başlandı ve ilaç duyarlılık testleri yapıldı. Direnç saptanan olgularda doz arttırımına ve/veya ilaç değişikliğine gidildi. Asprine direnç saptanan olgularda doz arttırımı yapıldı. Klopidoğrel direnci olanlarda tiklopidine geçildi ilaç dozunda 2x250 mg olarak önerildi.

3.3. KAS İşlemi

Hastalara işlem esnasında sedasyon ve anestezi uygulamasına gerek duyulmadı. Kardiyak elektrotlar yapıştırıldı ve işlem boyunca kalp ritmi ve hızı ile arteriyel tansiyon ve oksijen saturasyonu moniterize edildi. İşleme başlarken ACT (Activated clotting time) değerine bakılıp daha sonra hastaya IV bolus heparin (5000 IU) ve idame doz ACT bazal düzeyin 2-3 katı olacak şekilde (saatte 1000 IU) heparin verildi. Yüksek tansiyonu olanlarda dil altı nifedipin ve gerektiğinde nitrogriserin infüzyonu yapıldı.

Hasta sırt üstü anjiyografi masasına yatırıldı. Femoral nabızın şiddetine göre sağ veya sol inguinal bölgeye önce lokal anestezi madde yapıldı. Seldinger iğnesi ile femoral artere girildi ve 6F veya 5F intraducer ile femoral arter girişi yapıldı. 5F vertebral veya simmons kateterler ile diyagnostik amaçlı DSA yapıldı. Stenoz derecesi iş istasyonunda değerlendirildikten sonra uygun stent ve filtreler ile ölçümler yapıldı.

Diyagnostik görüntüler sonrasında kateter geri çekilerek, 6-7 F uzun intraducer yerleştirildi. Guiding kateter karotid arter bifurkasyonu ve proksimale gelecek şekilde ilerletildi. Filtrenin geçilemeyeceği durumlarda preoklüziv darlıklarda önce predilatasyon (2-3 mm çaplı balon ile) yapıldı. Stenoz distaline bu aşamadan sonra koruma filtresi yerleştirildi. Stenoz derecesine göre gerekli olan olgularda lezyona 3-4 mm'lik balon ile predilatasyon uygulandı. Ardından stentler usulüne uygun olarak implante edildi.

Stentlerin çapları ana karotid artere göre belirlendi. Ana karotid arterin çapına eşit veya 1 mm daha fazla çaplıydı. Tüm lezyonlarda stentin açılma derecesine göre 4-7 mm lik balonlar ile ara dilatasyon ve/veya post dilatasyon yapıldı. Balon dilatasyon sırasında 1 ampül atropin hazırda bekletildi. İşlem sırasındaki bradikardi ve/veya hipotansiyon gelişen hastalarda 1/2 ampül atropin veya atropinin dozu yeterli gelmedi ise 1/2 ampül atropin ek doz yapıldı. Vazospazm görülen hastalarda, ciddi ise 100-200 mikrogram perlinganit 1-2 dakikada verildi.

3.4. İşlem Sonrası Takip

İşlemler bittikten sonra, hastaların femoral giriş yerleri anjiyografi ile kontrol edildi eğer kontrendikasyon yoksa damar kapatma cihazı ile kapatıldı. Eğer kontrendikasyon oluşturabilecek durumlar (stenoz, kalsifiye plak) var ise kapama cihazı yerleştirilmeden doğrudan kompresyon uygulandı. Hastalar klinikte 24 saat gözlem altında tutulup bu süre içerisinde 6 saat immobilizasyonları sağlandı. 5000 IU IV heparin 24 saatte gidecek şekilde ayarlandı. İşlemden hemen sonra ve 24 saat sonra nörolojik muayene yapıldı. İşlem sonrası 1. Günde karotid arter rdus kontrolü ve serebral difüzyon MR kontrolü yapıldı.

İşlem sonrası bir grup hastaya ömür boyu aspirin 100-300 mg ve 3 ay klopidoğrel 75 mg kullanılması veya klopidoğrel toler edemeyen/klopidoğrel direnci gelişen hastalarda ise 3 ay 2x250 mg tiklopidin alması önerildi. Diğer bir grupta ise ömür boyu 100-300 mg aspirin ve 6 ay süre boyunca klopidoğrel 75 mg veya klopidoğrel toler edemeyen/klopidoğrel direnci olan hasta grubunda tiklopidin 2x250 mg olarak 6 ay boyunca kullanımı önerildi. Problem görülmeyen hastalar 2 gün içerisinde taburcu edildi. Hastaların tamamına taburculuk sonrası 1.gün, 1ay ve 6. Ay sonrası rdus, 6 ay sonrasında difüzyon MR ve 6 ay sonrasına DSA kontrolleri için randevular verildi. Bu süre sonunda problem izlenmeyen hastalara rutin 6 aylık aralıklarla karotid RDUS incelemeler önerildi.

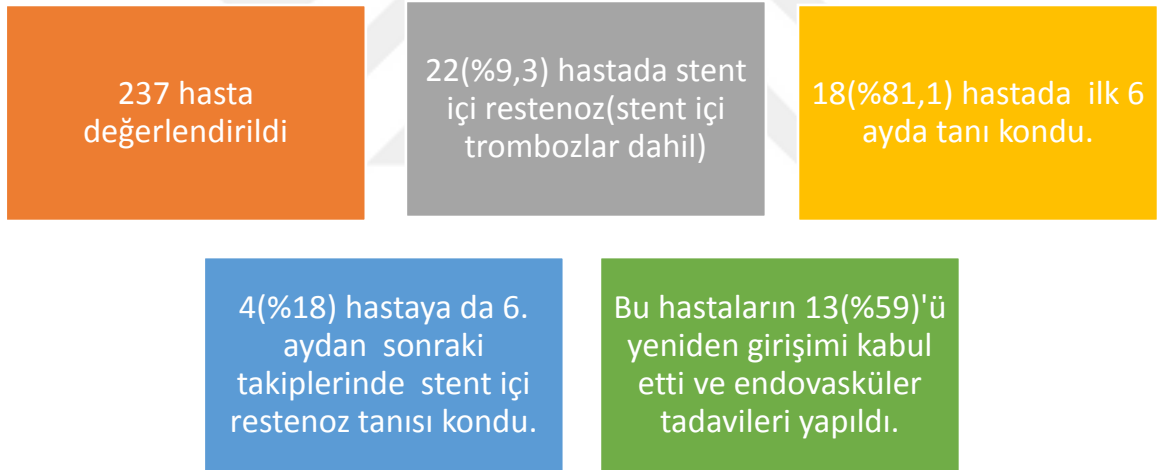
Takipte doppler USG’de stentin içerisinde 2 kat ve üzeri artış tespit edilen hastalar restenoz açısından yüksek riskli kabul edilip, DSA ile inceleme yapılarak NASCET ölçüm tekniğine göre restenoz oranları belirlenmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda niteliksel veri karşılaştırılması için Kİ-Kare analizi kullanılmış ve p değerinin 0,05 veya bu değerden küçük olması ($p \leq 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics for Windows, version 20,0 programı kullanılarak gerçekleştirildi.¹³⁶

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 51 ile 88 arasında değişen (ortalama yaş 67) olan 237 hasta alındı. Bu hastaların ortalama takip süresi 14,9 ay olarak hesaplandı (aralık 6-50ay). Bu takip süre içerisinde ilk 6 aylık dönemde 1.gün, 30.gün, 6. ay karotid RDUS ve/veya 6. ay DSA'ya göre ve sonraki süreçte de 6 aylık dönemde yapılan RDUS incelemelerine göre toplamda 22 hastada restenoz geliştiği saptandı (>% 50 olan darlıklar anlamlı restenoz olarak kabul ayrıca stent içi trombozlarda bu gruba dahil edilmiştir). Bu hastalardan 18(% 81)'inde ilk 6 aylık dönemde restenoz izlenirken, 4(% 18) hastaya sonraki takip süresinde restenoz tanısı konmuş ve tedavi önerilmiştir (restenoz aralığı 1-24 ay). Bu hastalardan 13(% 59)'ü yeniden girişimi kabul etmiş ve revaskülarizasyon gerçekleştirilmiştir.



Şekil 15. Genel bulgular

Hastaların 110 (% 46,4)'unda sağ IKA proksimalinde mevcut olan stenoz nedeniyle stent implantasyonu yapılırken geriye kalan 127 hastada (% 53,6) sol ICA proksimalindeki stenoz nedeniyle stent implantasyonu yapılmıştır (Şekil 16).

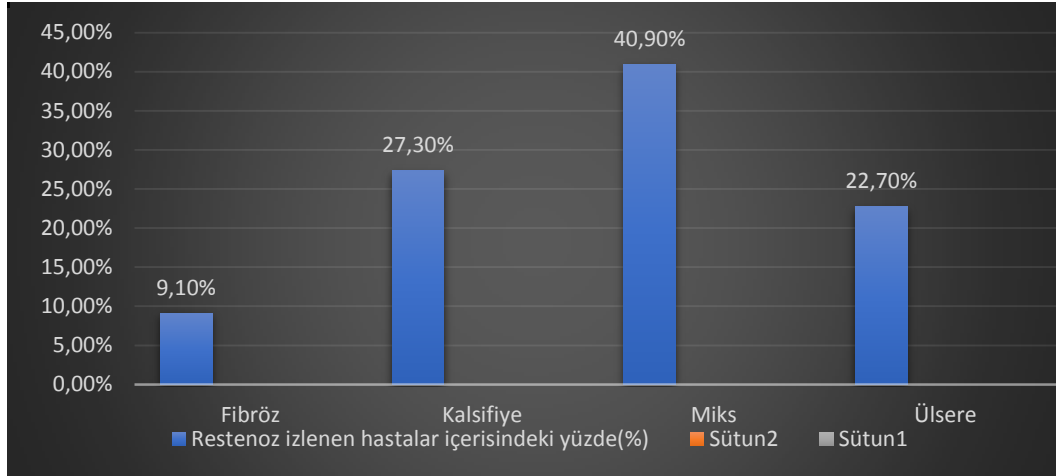


Şekil 16. KAS prosedürü uygulanan lezyon tarafı

İşlem öncesi her hastanın yapılan RDUS incelemeleri değerlendirildi. Tüm hastalardan 207 (% 87,3) hastanın işlem öncesi yapılan karotid RDUS incelemelerinden plaklara ait sağlıklı veri elde edilebildi. Hastaların 23 (% 9,7)'ünde fibröz tipte, 50 (% 21,1) hastada kalsifiye tipte plak izlenmekteydi. Hastaların 121 (% 51,1)'inde miks tipte plak özelliği izlendi. Geriye kalan 43 (% 18,1) hastada ise ülser tipte plak mevcuttu. Hastaların 30 (% 12,7)'unda işlem öncesi verilerine ulaşamadı. Plak morfolojisiyle restenoz arasındaki ilişki araştırıldı. Miks tipte plak morfolojisine sahip olanlarda kısmen yüksek oranda (% 40,9) restenoz olmasına rağmen plak morfolojisiyle restenoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,432$) (Tablo 8).

Tablo 6. RDUS incelemeye göre belirlenen plak morfolojileri ve restenoz oranları

Plak morfolojisi	Hasta sayısı(n)/Restenoz gözlenen hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%) /Tüm restenoz içerisindeki yüzde
Fibröz	23/2	% 9,7/% 9,1
Kalsifiye	50/6	% 21,1/% 27,3
Miks	121/9	% 51,1/% 40,9
Ülsere	43/5	% 18,1/% 22,7

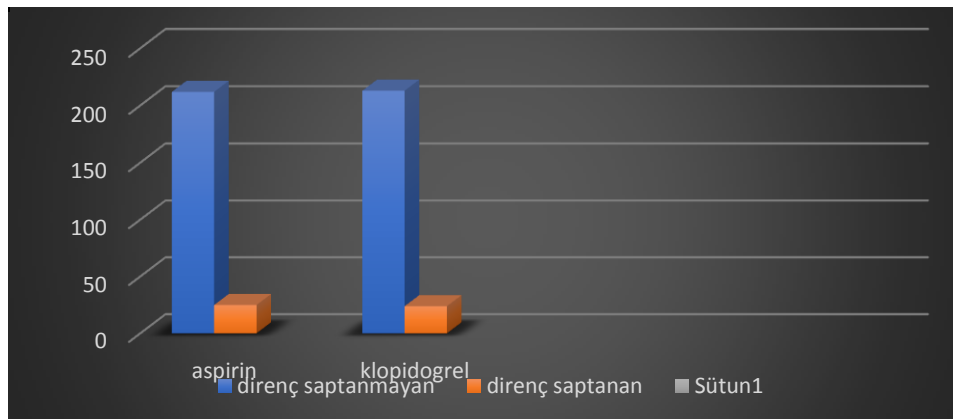


Şekil 17. Plak morfolojilerine göre stent içi restenozların dağılımı

Tüm hastalara işlem öncesinde aspirin ve klopidoğrel direnç testleri uygulandı. 212 (% 89,5) hastada aspirin direnci saptanmamışken, 25 (10,5) hastada aspirine direnç bulundu. Direnç saptanan tüm hastalarda aspirinin dozu artırıldı. Hastalardan 213 (% 89,9)'unda klopidoğrel direnç gözlenmezken, 24 (% 10,1) hastada ise klopidoğrel direnç mevcuttu (Tablo 7). Klopidoğrel direnci gelişen hastalarda tiklopidin başlandı. Çalışmamızda antiagregan direncine dışarıdan doğrudan müdahale edildiği için antiagregan direnciyle restenoz arasında ilişki değerlendirilememiştir.

Tablo 7. Antiagregan direnç durumu

Farmakolojik ajan	Direnç saptanmayan	Direnç saptanan
Aspirin	212 (% 89,5)	25 (% 10,5)
Klopidoğrel	213 (% 89,9)	24 (% 10,1)



Şekil 18. Çalışmaya alınan hasta popülasyonunda antiagregan direnç oranları

İntraoperatif dönemde 71 hastada (% 30,3) herhangi bir komplikasyon ve hemodinamik instabilitiye rastlanmadı geriye kalan 166 (% 69,7) hastada iv atropin ihtiyacına neden olan hemodinamik instabilite bulguları gelişmişti.

İşlem sonrası tüm hastalar en az 24 saat hospitalize edilip takip edilmiştir. Takipte 2 (% 0,84) hastada kontrast nefropatisi gelişti. Bu hastalar nefrolojiye konsülte edilmiş ve uygun tedavi protokolünün ardından problem olmadan hastalar taburcu edilmiştir. Hastaların 2 (% 0,84)'sinde majör stroke geliştiği gözlemlendi (Hastalardan birinde sol hemiparezi ve santral fasyal paralizi mevcut iken, diğer hastada sağ hemiparezi ve santral fasyal paralizi mevcuttu). Bu hastalardan birinde trombektomiye karar verildi ve işlem başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra takip incelemede nörolojik problemleri gerileyerek hasta taburcu edilmişti. Diğer hastada ise trombektomiye gerek duyulmadı. Medikal tedavi uygulandı. Hasta takibinde nörolojik problemleri gerileyerek taburcu edildi. Bunların dışında 2 (% 0,84) hastada işlem sonrası 24 saatlik takipte göğüs ağrısı olması üzerine kardiyoloji tarafından değerlendirilip non-ST MI tanısı konulup takip edildi. Her iki hastada takiplerde problem olmadan taburcu edilmiştir. Ayrıca 3 (% 1,2) hastada iv dopamin infüzyonuna ihtiyaç duyulan hipotansif ataklar gelişmiştir. Her 3 hastada 48 saatlik takibin ardından problem olmayarak taburcu edilmiştir.

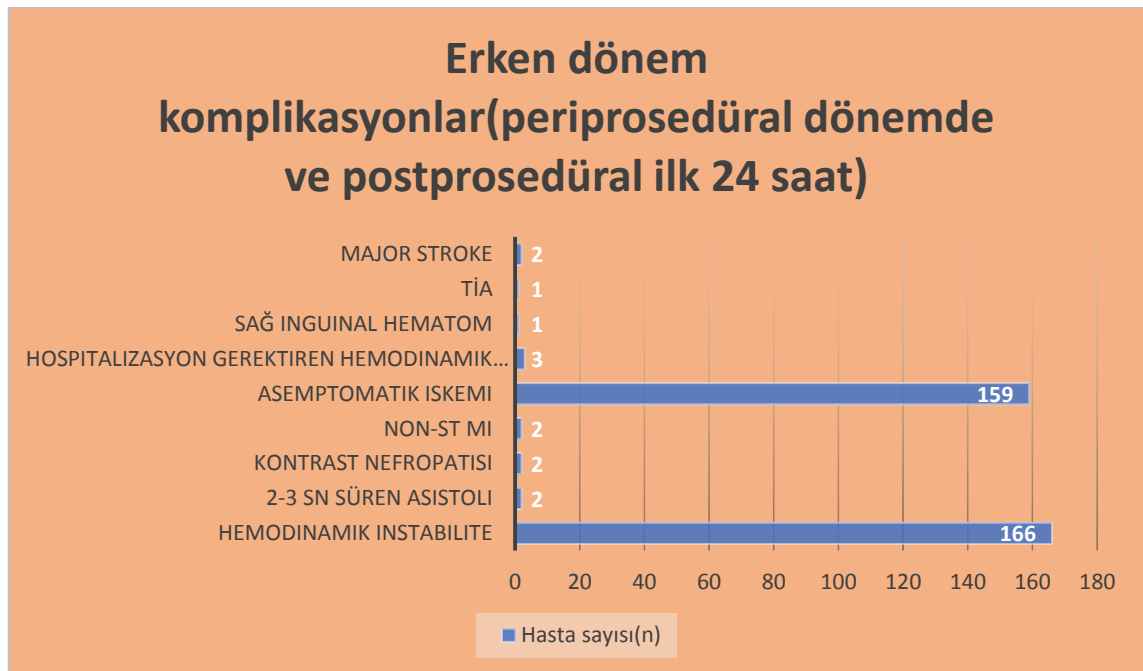
Hastaların uzun dönem takibinde ikili antiagregan tedaviyi 6 ay alan ve 3 ay alan grup arasında spontan major kanamaya rastlanmadı.

Her hastaya 1. Gün karotis rdus inceleme yapıldı. Yapılan değerlendirmede stent patensi tüm hastalarda optimaldi (% 100). Hiçbir hastada akut stent trombozu izlenmedi.

Tüm hastalara 1. Ay doppler rdus inceleme yapıldı. Hastaların 2 (% 0,84)'sinde % 50'nin üzerinde stent içi stenoza gözlemlendi. 1 (% 0,42) hastada ise stentin total oklüzyonu mevcuttu. 4 Hastada ise (% 1,69) stent içerisinde anlamlı stenoza yol açmayan minimal intimal hiperplazi saptanmıştı. Diğer 230 hastada (% 90) stent patentti.

Tablo 8. Komplikasyonlar (Periprosedüral ve postprosedüral ilk 24 saat)

Prosedüral dönemde ve postprosedür 1. Gün içerisinde gelişen komplikasyonlar	Gelişen Hasta Sayısı(n)
Hemodinamik instabilite	166 (% 67,9)
2-3 sn süren asistoli	2 (% 0,84)
Kontrast nefropatisi	2 (% 0,84)
Major stroke	2 (% 0,84)
Plak protrüzyonu	1 (% 0,42)
Non-ST MI	2 (% 0,84)
Asemptomatik iskemi	159 (% 67)
Hospitalizasyon gerektiren hemodinamik instabilite	3 (% 1,2)
Sağ inguinal hematoma	1 (% 0,42)
TİA	1 (% 0,42)



Şekil 19. Periprosedüral ve postprosedüral ilk 24 saatte gelişen komplikasyonlar

Tablo 9. İkili antiagregan kullanım sürelerine göre kontrol incelemelerdeki restenoz dağılımı

	İlk 3 ay ikili antiagregan alan hasta grubu (Grup 1)	İlk 6 ay ikili antiagregan alan hasta grubu (Grup 2)	(Grup 3)*
1.gün Doppler usg sonuçlarına göre restenoz	0(% 0)	0(% 0)	% (0)
30.gün Doppler usg sonuçlarına göre restenoz	0(% 0)	0(% 0)	3(% 13,6)
6.ay Doppler /DSA sonuçlarına göre restenoz	8(% 36,4)	5(% 22,7)	2(% 9,1)

Tablo 9'un devamı

Sonraki 6 aylık periyodlardaki takiplerde restenoz	4(% 18,1)	0(% 0)	(% 0)
Ortalama takip süresi	16,6 ay (aralık 6 ay-50 ay)	11,6ay (aralık 6 ay-36ay)	
Cinsiyet(K/E) (n/%)	56(% 23,6) /108(% 45,5)	17(% 7,1) /49(% 20,6)	2(% 0,84) /3(% 1,26)
6. Ay nörolojik muayenesi veya MR sonucuna göre yeni gelişen ek bulgu semptom veya majör stroke	2(% 1,2) hasta (ipsilateral ve posterior sirkülasyondan kaynaklı yeni gelişen nörolojik bulgular)	1(% 1,5) hasta (posterior sirkülasyon kaynaklı nörolojik semptom)	
Antiagregan kullanımına bağlı kanama	İzlenmedi	İzlenmedi	

*Uygun olmayan antiagregan medikasyon, verilen antiagregan medikasyonu düzenli kullanmayan, takiplerinde antiagregan direnci geliştiği tespit edilen hastalar

1. ay, 30.gün, 6. Ay doopler ve/veya 6.ay dsa ile sonrasındaki 6 aylık dönemlerde yapılan karotid RDUS sonuçları ve kullanılan antiagreganlar ile süreleri aşağıda detaylı olarak açıklanmıştır;

(1) İlk 2 ay aspirin ve klopidoğrel kullanan toplam 119 (% 50,2) hasta çalışmaya alındı. 119 Hastanın takiplerinde 9 (% 7,56) hastada restenoz gelişti. Geriye kalan 110 (% 92,4) hastada ilk 6 aylık periyotta stent patent olarak değerlendirildi.

(2) İlk 6 ay aspirin ve klopidoğrel ile takip edilen toplam hasta sayısı 65 (% 27,4) idi. Bu 65 hastanın 5 (% 7,7) inde stent içi restenoz izlendi. Geriye kalan 58 (% 92,3) hastada stent patent olarak değerlendirildi.

(3) İlk 2 ay aspirin ve tiklopidin kullanan 42 (% 17,7) hasta mevcuttu bu hastalardan 4 (% 9,5)'ünde stent içi restenoz gelişti. 38 (% 90,5) hastada stent patent olarak değerlendirildi.

(4) İlk 6 ay aspirin ve tiklopidin kullanan yalnızca 1 (% 0,42) hasta mevcuttur. Bu hastada 6 aylık takipte stent restenozu gözlenmedi.

(5) Aspirin ve klopidoğrel başlanıp bir süre sonra (3. üçüncü aydan sonra) GIS şikayetleri olan hastalardan aspirin kesilerek ömür boyu klopidoğrel önerilen 7 (% 2,95) hasta mevcuttur. Hastalardan 1 (% 14,3)'inde restenoz gelişti. 6 Hasta (% 85,7) stent patent olarak değerlendirildi.

(6) 6 ay Aspirin ve klopidoğrel kullanımı önerilen ve sonrasında aspirin direnci gelişen 2 (% 0,84) hasta mevcuttu. Takipte aspirine direnç gelişen 2 hastada (% 100) stent restenozu gelişmiştir.

(7) Bir (% 0,42) hasta ise kalp kapak replasmanı hikayesi mevcuttu ömür boyu dipiridamol kullanımı önerilmişti, hastada karotis stent implantasyonu sonrası da dipiridamole devam edilip bunun yanına aspirin eklendi ve bu şekilde takip önerildi. İlk 6 aylık dönemde yapılan takip incelemelerde bu hastada stent restenozu geliştiği izlendi. (% 100)

İstatiksel analiz yaparken kullanılan antiagregan türünden farklı olarak kullanılan süreye göre değerlendirme yaptık ve takipte direnç gelişen veya yeterli antiagregan medikasyonu yapılamayan grup dışlanarak (ayrıca tartışılacaktır) değerlendirme yapıldığında, ikili antiagregan tedavi 3 ay önerilen ve sonrasında tekli antiagregan tedavi uygulanan hasta grubuyla, ikili antiagregan tedavi 6 ay önerilen sonrasında tek antiagregan ile devam edilen gruptaki hasta sayılarına bakıldığında birinci grupta 166 (% 70) hasta, ikinci grupta ise 66 (% 27,8) hasta mevcuttu. Birinci gruptaki hastalardan 12 (% 7,2)'sında stent içi restenoz gelişirken, diğer grupta ise 5 (% 7,5) hastada stent içi restenoz izlenmişti ($p>0,999$). Bu fark istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır.

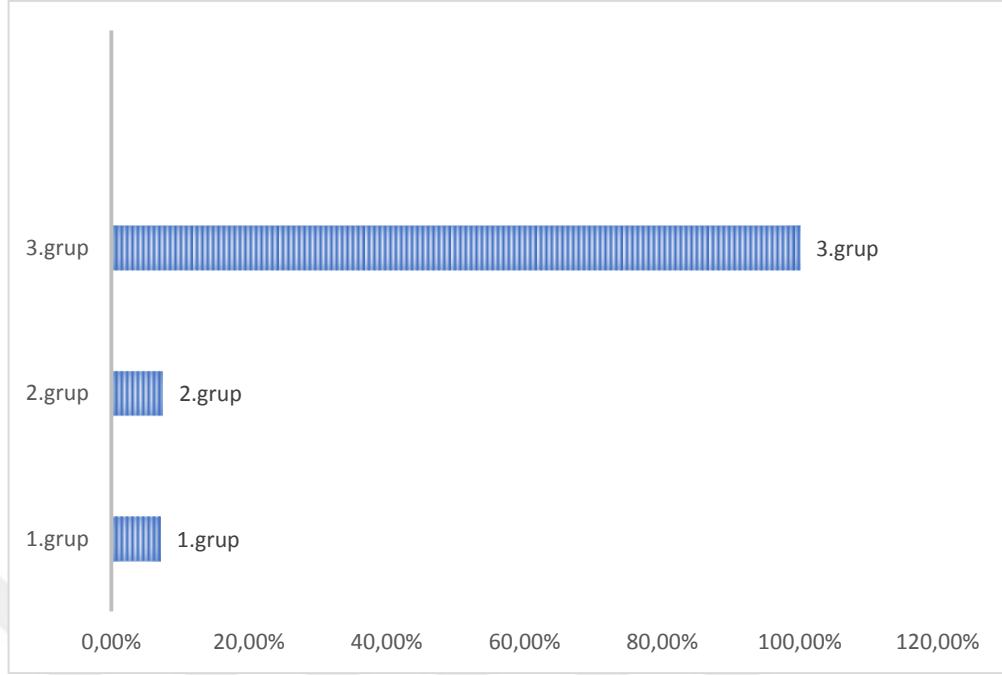
Tablo 10. Antiagregan tedavi süresine göre stent içi restenoz değerlendirmesi

Antiagregan tedavi süresi	Hasta sayısı/yüzdesi	Restenoz sayısı/yüzdesi
1. grup	166 (% 70)	12 (% 7,2)
2. grup	66 (% 27,8)	5 (% 7,5)
3. grup	5 (% 2,1)	5 (% 100)

1. Grup: 3 ay ikili antiagregan sonrasında tekli antiagregan tedavi alan

2. Grup: 6 ay ikili antiagregan tedavi alıp sonrasında tekli antiagregan alan

3. Grup: Antiagregan tedavi medikasyonunun yetersiz olduğu tespit edilen (Anamnezinde antiagregan ilacını kendi kesen veya düzenli kullanmayan ve takipte direnç tespit edilen hastalar, dipiridamol (1 hastada) ile olan antiagregan medikasyonunda uygun olmayan medikasyon olarak kabul edilmiştir).



Şekil 20. Tedavi gruplarına göre restenozların dağılımı

Cinsiyet, eşlik eden komorbidite faktörleri ve statin kullanımına ait stent içi restenoz değerlendirmesinde; Kadın ve erkeklerde restenoz gelişimi üzerine yapılan istatistiksel analizde cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir ($p=0,206$).

Restenoz gelişmeyen hastalardan diyabetes mellitus (DM) gözlenmeyen hasta sayısı 109 (% 52,4) iken restenoz gelişen hastalarda diyabetes mellitus olanların sayısı 12 (% 54,5) olarak belirlenmiştir. DM'nin istatistiksel olarak restenoz üzerine etkili olmadığı izlendi ($p=0,692$).

Sigara kullanım öyküsü ile restenoz arasında ilişki değerlendirildiğinde; sigara içenlerde restenoz gelişen hasta 14 (% 63,6) iken restenoz gelişmeyenlerde sigara içmeyenlerin sayısı 74 (% 35,5) olarak belirlenmiştir. Toplam 73 hastanın ise (% 31,3) sigara kullanım öyküsü bilinmemektedir. Sigara kullanımının restenoz ile istatistiksel olarak ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$).

HT gözlenmeyen 30 (% 12,9) hastanın 4 (% 13,3)'ünde stent içi restenoz mevcutken, HT gözlenen 202 hastanın 18 (% 8,9)'inde stent içi restenoz tespit edildi.

HT olan grupta, olmayan grup arasında restenoz oranı birbirine yakın değerklerdeydi. HT'nin istatıksel olarak stent içi restenozla ilişkili bulunmamıştır ($p= 0,440$).

Hiperlipidemisi olmayan 161 (% 72,2) hastanın 20 (% 12,4) sinde restenoz gelişirken, hiperlipidemisi olan 59 (% 26,5) hastanın 2 (% 3,4) ünde stent içi restenoz gözlendi. İlginç olarak hiperlipidemisi olan hastalara göre hiperlipidemisi olmayan hastalarda restenoz oranı yüksek çıkmış olsada istatıksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,117$).



Şekil 21. Risk faktörlerine göre stent içi restenoz dağılımı

5. TARTIŞMA

Karotis stent implantasyonu uygulanan hastalarda, ikili antiagregan tedavinin postprosedüral dönemde ne kadar süre kullanılacağına dair veya perioperatif dönemde monoterapi ve ikili antiplatelet tedaviye dair, spesifik ve kanıta dayalı bir kılavuz bulunmamaktadır.^{1,2}

Çalışmamızda antiagregan tedaviyi düzenli kullanmayan veya herhangi sebeple kesen, yeterli medikasyon yapılamayan veya kontrolde antiagregan direnci olan hastalar ayrıca değerlendirildikten sonra, ikili antiagregan tedaviyi 3 ay süre kullanıp sonrasında ömür boyu antiagregan kullananlarla, 6 ay ikili antiagregan kullanan hastalar arasında restenoz üzerine herhangi bir farkın olmadığını gösterdik. Ayrıca ikili antiagregan rejimi 6 aya kadar uzattığımız hastalarda, daha kısa dönem ikili antiagregan kullandığımız hastalara göre kanama veya iskemik inme açısından fark saptamadık. Literatürde KAS'tan önce ve sonrasında antiagregan kullanımının değerlendirildiği, The Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2) grubu tarafından 2015 yılında bir anket yayınlanmıştır. KEA VE KAS için antiplatelet tedavinin kullanımını tanımlayan, çok merkezli ve uluslararası (çoğunluk (% 93) Avrupa'dan, 77 katılımcı) çalışma yapılmıştır. Çalışmada KAS yapılan hastalara pre-peri-post operatif dönemdeki uyguladıkları antiagregan tedaviler ve direnç testleri hakkında bilgiler istenmiştir. Yanıt veren merkezlerden küçük bir kısmı (11/68; % 16) antiplatelet ilaçlara karşı direnç tespiti için trombosit fonksiyon testlerini kullanmaktaydı. Bu 11 merkezde aspirin direnç testi kullanıyordu. Buna ek olarak, bu 11 merkezin yalnızca 6'sı klopidoğrel direnci için test yaptığını açıkladı. KAS 'ı gerçekleştiren çoğu merkez prosedür öncesi antiplatelet tedavi için özel protokole sahipti. (65/66 [% 98]). Çoğu merkez hastalarına stentten önce ikili antiagregan önerdi. (53/65 [% 82]. Hemen hemen tüm merkezlerde (52/53 [% 98]) ikili antiagregan tedavi aspirin ve klopidoğrelden oluşmaktaydı. Diğer prosedür öncesi tedavi rejimleri yalnızca aspirin (3/65 [% 5]), sadece klopidoğrel (6/65 [% 8]) veya üçlü anti-platelet tedavisi (3/65 [5%]) idi. Yine aynı çalışmada merkezlerin çoğunluğu (51/66 [% 77]) ikili antiagregan tedaviyi stent sonrası tanımlanmış bir süre için kullanmış ve bunu yaşam boyu tekli antiplatelet tedavisi izlemiştir. 51 merkezde, 4

haftaya kadar ikili antiplatelet uygulanan 12 (% 24) merkez varken, 39 merkez (% 76) ikili antiplatelet tedaviyi uzattığını açıklamıştır. (median 3; 1 ay 12 ay).¹³⁷ Bu ankettende anlaşılabileceği gibi çoğu merkez artık ikili antiagregan tedaviyi periprocedural dönemde rutin olarak uygulamakta ancak, sonraki takip döneminde antiagregan tedavinin ne kadar süre uzatılacağına dair ise belirli bir konsensus oluşmamıştır. Yine bu çalışma göstermiştir ki antiagregan direnç konusundada merkezler arasında önemli farklılıklar mevcuttur. KAS prosedüründe ikili antiagregan rejimine ait çoğu çalışma perioperatif süreci değerlendirirken uzun dönemde kullanıma ait yeterli çalışma mevcut değildir. Gerek aspirin ve klopidoğrel kombinasyonuna dair, gerekse diğer antiagregan ajanlarla olan kombinasyonların etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların çoğu koroner anjiyoplasti ve stentleme prosedürlerinden gelmektedir. Ancak son dönemde KAS'tan sonra 3 ay ikili antiagregan terapiyle 6 ay ikili antiagregan terapi kullanan iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır.¹³⁸ Bu çalışmada 2004 yılından 2011 yılına kadar KAS prosedürü uygulanan toplam 2829 uygun katılımcı çalışmaya dahil edilmiş ve KAS'tan sonra ikili antiagregan tedaviye 6 ay devam edilen grupla 3 ay devam edilen grup arasında, KAS sonrası ikili antitrombotik tedavi süresinin uzatılmasıyla, iskemik inme, eşlik eden vasküler olaylar ve ölüm riski daha düşük olarak bulunmasına rağmen istatistiksel olarak her iki grup arasında farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca semptomatik kanama oranları birbirlerine benzer bulunmuş ve antiplatelet tedavi süresinin iskemik inmeyle ilgili olmadığı saptanmıştır.¹³⁸ yaptığımız bu çalışmada da hasta sayısı nedeniyle istatistiksel olarak iskemik inme, semptomatik kanama oranları yönünden değerlendirme yapamadık ancak gözlemsel olarak her iki grup arasında fark olmadığını gözlemledik.

İşlemden bir hafta öncesi süreçten başlanarak KAS prosedürüne hastaların hazırlanması rutinde uygulamadığımız protokoldür. Bunun en önemli sebebi ikili antiagregan medikasyonunun işlem esnasında nörolojik olayları azalttığına dair klinik tecrübelerimizdir. Perioperatif dönemde antiplatelet tedaviyle ilgili literatüre baktığımızda, antiagregan tedavilerin iskemik inmenin yönetimi ve önlenmesi için yararlı etkisi kapsamlı olarak incelenmiştir. Monoterapi (aspirin veya klopidoğrel), inmeyi önlemede karotid müdahalesinin perioperatif süreci boyunca yaygın şekilde

kabul görse dahi, koroner arter hastalığında önemli bir role sahip çift antiplatelet tedavinin (aspirin ve klopidoğrel) rolü daha az belirgindir. Son dönemde yapılan bir metaanaliz çalışması ikili antiagregan tedaviye karşı tek antiagregan tedaviyi karşılaştırmış ve KAS'da inme, majör kanama veya hematoma oluşumu açısından ikili antiagregan rejim ile monoterapinin perioperatif süreçte birbiri üzerine farkları olmadığı gösterilmiştir.¹ Buna karşın yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ise ikili antitrombotik tedavinin, olumsuz nörolojik sonuçların azaltılmasında önemli bir etkisinin olduğu ve kanama komplikasyonları açısından ilave bir artış olmadığı gösterilmiştir.¹³⁹ McKevitt ve ark. yaptığı çalışma ile Dalainas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar göstermiştir ki, prosedüral dönemde çift antitrombotik tedaviyle tek antitrombotik tedaviye göre daha düşük iskemik inme riski riski mevcuttur.^{139,140} Bununla birlikte KAS uygulanan hastalarda antiplatelet tedavi almayanlarda ölümcül inme vakaları bildirilmiştir.¹⁴¹ Bundan dolayı prosedüral döneme ikili antiagregan tedavi ve ACT takibine göre IV heparin infüzyonuyla girmenin iskemik komplikasyonları önlemek açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Bir diğer önemli nokta da KAS prosedüründe rutin olarak her hastada işlem öncesinde kullandığımız antiagregan direnç testleridir. Bizim çalışmamızda ki tüm hastalarda antiagregan direnci için testler yapılmış ve sonrasında direnç gözlenen tüm olgularda ise doz artımına veya ilaç değişikliğine gidilmiştir. Buna rağmen ilk 1 aylık dönemde 3 hastada stent içi tromboz gelişmiştir, bunlardan ikisinin yüzde 50'nin üzerinde, diğerinin ise total stent trombozu olduğu tespit edilmiştir. Geriye dönük yapılan analizle yeniden direnç testleri tekrarlandığında 2 hastada ilk yapılan testle uyumsuzluk olduğu ve kullanılan antiagreganlardan birine direnç tespit edildiğini fark ettik ve stent trombozunun buna bağlı olabileceğini düşündük. Diğer total stent trombozu olan hasta ise antiagregan medikasyonunu düzenli kullanmadığını belirtmişti. Literatürde buna benzer durum varmı diye bakıldığında, yakın dönemde Köklü ve ark.¹⁴² ikili antiagregan direnci olan KAS yaptıkları bir olguda akut stent trombozu bildirmişlerdir. Yalnız bizim hastalarımızdaki durum farklıdır, ilk yapılan testlerde direnç saptanmayıp normal ikili prosedür uygulanan işlemde sonraki bir ay içerisinde stenoz gelişince geriye dönük olarak tekrar direnç çalıştığımız hastalardır (rutinde böyle

bir uygulamamız mevcut değildir). Gerek aspirin direnci, gerekse klopidoğrel direnci pek çok yöntemle taranmaktadır. Her iki ajan içinde intrensek ve ekstrensek direnç mekanizmaları tanımlanmıştır. Pek çok farmakolojik ajanın antiagregan ilaçları ne düzeyde etkileyebilecekleri ve ilaç direnç mekanizmasındaki rolü genel bilgilerde antiagregan direnç kısmında ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Biz öncelikli olarak hastalara benzer dönemde başlanan diğer farmakolojik ajanların antiagregan direncine sebep olmuş olabileceğini ya da ilk çalışılan numude hata olabileceğini ve bu durumun bunu tetiklemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Bir diğer tartışılması gereken durum ise 6. ay kontrolde yetersiz antiagregan tedavi aldığını düşündüğümüz gruptaki 2 hastada ortaya çıkan restenoz olgularıdır. Bu hastalardan birine aspirin ve dipiridamol verilmiştir. Diğer hasta ise antiagregan ilaçlarını düzenli kullanmadığını belirtmiştir. Geriye dönük olarak baktığımızda aspirin ve klopidoğrel kombinasyonlarında olan sinerjistik etkinin aspirin ve dipiridamol kullanımında kanıtlanmamış olmasına bağladık burada uygun olmayan medikasyon olarak ayrıca değerlendirdik. Ancak bu tek hastada gözlemlendiğinden bunun rastlantısal olarak değerlendirmekte mümkündür.

Çalışmamızda risk faktörleri olan HT, DM, HL, sigara kullanımı ile restenozlar karşılaştırıldığında yalnızca sigara kullanımıyla restenoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Literatüre baktığımızda karotis stent restenozunda SİR'i predikte eden faktörlerin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır. Buna göre; ileri yaş, kadın cinsiyet, daha önce yapılan revaskülerizasyon tedavisi ve radyasyon tedavisine bağlı gelişen stenoz veya daha önce boyun kanseri tedavisi gibi temel özellikler stent restenozunun gelişimi içine katkısı olan faktörlerdir. Stent boyutları, birden fazla stent implantasyonu ve/veya karotid arter stentinde yetersiz dilatasyonun etkisi gibi prosedür ile ilişkili çeşitli faktörlerde stent restenozu için prediktif faktör olarak tanımlanmıştır. Bunun dışında sigara içimi gibi bazı kardiovasküler risk faktörleri gibi düşük HDL kolesterol düzeyleri, diyabetes mellitus veya yüksek hemoglobin A1C düzeyleri de stent restenozu için prediktif faktör olarak tanımlanmıştır. Kabul edilmiş kardiovasküler risk faktörlerine ek olarak intraprosedüral yüksek inflamatuvar belirteçlerinde stent restenozu gelişiminde önemli bir rol oynadığı söylenebilir.⁴⁴ Biz çalışmamızda kullanılan stentin

tipleri, uzunluğu gibi prosedüral detayları çalışmamıza dahil etmedik. Ancak bizim çalışmamızda yalnızca tek risk faktöründe anlamlı ilişki olsa da çalışmalardaki hastaların homojen olmaması, eşlik eden risk faktörlerinin yönetimi ve bunlara yönelik hastalara uygulanan medikal tedavilerin farklılığı çalışmalar arasında farklı sonuçların elde edilmesine yol açabilir.



6. SONUÇ

Karotis stent implantasyonundan sonra uygulanan ikili antiagregan tedavi süresinin 3 ay kullanılmasıyla, 6 ay kullanılması arasında restenoz üzerine fark saptanmamıştır. İkili antiagregan süresini uzatmanın yeni gelişen iskemik inme veya spontan kanama üzerine farkı izlenmemiştir. Antiagregan medikasyonunda asıl önemli olan, hastanın medikasyona olan uyumu ve antiagregan ilaç direnci gibi gözükmemektedir. Bu verilerin daha geniş çaplı ve kapsamlı veri analizleriyle değerlendirilmesi gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. **Barkat M, Hajibandeh S.** Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **2017**; 53:53-67.
2. **De Rango P.** Dual antiplatelet therapy after carotid stenting: lessons from ‘big brother’. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **2015**; 49:621-622.
3. **Foulkes MA, Wolf PA.** The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke.* **1988**;19:547-554.
4. **Williams KJ, Tabas I.** The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* **1995**; 15:551-561.
5. **Bonetti PO, Lerman LO.** Endothelial dysfunction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* **2003**; 23:168-175.
6. **Ravensbergen J, Ravensbergen J.** Localizing role of hemodynamics in atherosclerosis in several human vertebrobasilar junction geometries. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* **1998**; 18:708-716.
7. **Nerem R.** Vascular fluid mechanics, the arterial wall, and atherosclerosis. *Journal of Biomechanical Engineering, Transactions of the ASME.* **1992**; 114:274-282.
8. **Ignarro LJ, Napoli C.** Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis. *Current diabetes reports.* **2005**; 5:17-23.
9. **Kumar V, Cotran R.** Temel Patoloji,(Çev. Edt: Çevikbaş U). *Nobel Tıp Kitabevi.* **2003**; 7:334.
10. **Crowther MA.** Pathogenesis of atherosclerosis. *ASH Education Program Book.* **2005**; 436-441.
11. **Moreno PR, Purushothaman KR.** Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. *Circulation.* **2004**; 110:2032-2038.
12. **Spronk HM, Van Der Voort D.** Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thrombosis Journal.* **2004**; 2:12.

13. **Kockx MM, Cromheeke KM.** Phagocytosis and macrophage activation associated with hemorrhagic microvessels in human atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* **2003**; 23:440-446.
14. **Sacco RL, Kargman D.** Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. *Stroke.* **1995**; 26:14-20.
15. **Baird A, Lövblad K.** Multiple acute stroke syndrome Marker of embolic disease? *Neurology.* **2000**; 54:674-674.
16. **Geffroy M, Beldon J.** Recurrent infarcts in different vascular territories in a brief period: a hypercoagulable state? Paper presented at: *Neurology* **1996**.
17. **Dähnert W.** Radiology review manual 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland; **1996**.
18. **DeBakey ME.** Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency: nineteen-year follow-up. *Jama.* **1975**; 233:1083-1085.
19. **Bond R, Rerkasem K.** Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery.* **2004**; 40:1126-1135.
20. **Gahremanpour A, Perin EC.** Carotid artery stenting versus endarterectomy: a systematic review. *Texas Heart Institute Journal.* **2012**; 39:474.
21. **Rothwell P, Gutnikov S.** Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke.* **2003**; 34:514-523.
22. **Akgül E.** temel radyoloji. ostim/ANKARA: Güneş tıp kitabevleri; **2015**:1413-1419.
23. **Brott TG, Hobson RW.** Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *New England Journal of Medicine.* **2010**; 363:11-23.
24. **Bonati LH, Dobson J.** Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *The Lancet.* **2015**; 385:529-538.
25. **Brown M, Rogers J.** Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *The Lancet.* **2001**; 357:1729.

26. **Bonati LH, Ederle J.** Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *The Lancet Neurology*. **2009**; 8:908-917.
27. **Arquizan C, Trinquart L.** Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy. *Stroke*. **2011**; 42:1015-1020.
28. **Uflacker R.** How to optimize carotid artery stenting. *Journal of Cardiovascular Surgery*. **2007**; 48:131.
29. **Jamshidi P, Mahmoody K.** Covered stents: a review. *International journal of cardiology*. **2008**; 130:310-318.
30. **Nicosia A, Nikas D.** Classification for carotid artery stenting complications: manifestation, management, and prevention. *Journal of Endovascular Therapy* **2010**; 17:275-294.
31. **Jordan Jr W, Voellinger D.** Microemboli detected by transcranial Doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus carotid endarterectomy. *Cardiovascular Surgery*. **1999**; 7:33-38.
32. **Roubin GS, New G.** Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Circulation*. **2001**; 103:532-537.
33. **Sundt Jr T, Sharbrough F.** Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy, with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Survey of Anesthesiology*. **1982**; 26:200-201.
34. **Naylor A, Ruckley C.** The post-carotid endarterectomy hyperperfusion syndrome. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. **1995**; 9:365-367.
35. **Al-Mubarak N, Roubin GS.** Subarachnoidal hemorrhage following carotid stenting with the distal-balloon protection. *Catheterization and cardiovascular interventions*. **2001**; 54:521-523.
36. **Hayes PD, Box H.** Patients' thromboembolic potential after carotid endarterectomy is related to the platelets' sensitivity to adenosine diphosphate. *Journal of Vascular Surgery*. **2003**; 38:1226-1231.
37. **Aronow HD, Shishehbor M.** Leukocyte Count Predicts Microembolic Doppler Signals During Carotid Stenting. *Stroke*. **2005**; 36:1910-1914.
38. **Schillinger M, Exner M.** Acute-Phase response after stent implantation in the carotid artery: Association with 6-month in-stent restenosis 1. *Radiology*. **2003**; 227:516-521.

39. Marx SO, Totary-Jain H. Vascular smooth muscle cell proliferation in restenosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011; 4:104-111.
40. Looser PM, Kim LK. In-stent restenosis: pathophysiology and treatment. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2016; 18:1-12.
41. Mechanisms of in-stent restenosis. researchgate.net/figure/278717252_fig2_Figure-1-1-Mechanisms-of-in-stent-restenosis-The-left-and-right-images-show-cross. 19.03.2017.
42. Eckstein H-H, Ringleb P. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2008; 7:893-902.
43. Topakian R, Sonnberger M. Postprocedural high-density lipoprotein cholesterol predicts carotid stent patency at 1 year. *European Journal of Neurology*. 2008; 15:179-184.
44. Wasser K, Gröschel S. Predictors of carotid artery in-stent restenosis. *Perspectives in Medicine*. 2012; 1:122-128.
45. Khan MA, Liu MW. Predictors of restenosis after successful carotid artery stenting. *The American Journal of Cardiology*. 2003; 92:895-897.
46. Ringer AJ, German JW. Follow-up of stented carotid arteries by Doppler ultrasound. *Neurosurgery*. 2002; 51:639-643.
47. Lal BK, Hobson RW. Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. *Journal of Vascular Surgery*. 2008; 47:63-73.
48. Kwon BJ, Jung C. CT angiography of stented carotid arteries: comparison with Doppler ultrasonography. *Journal of Endovascular Therapy*. 2007; 14:489-497.
49. Stanziale SF, Wholey MH. Determining in-stent stenosis of carotid arteries by duplex ultrasound criteria. *Journal of Endovascular Therapy*. 2005; 12:346-353.
50. Peterson BG, Longo GM. Duplex ultrasound remains a reliable test even after carotid stenting. *Annals of vascular surgery*. 2005; 19:793-797.
51. Chi YW, White CJ. Ultrasound velocity criteria for carotid in-stent restenosis. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 2007; 69:349-354.

52. **Chahwan S, Miller MT.** Carotid artery velocity characteristics after carotid artery angioplasty and stenting. *Journal of Vascular Surgery.* **2007**; 45:523-526.
53. **Bates ER, Babb JD.** ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting. *Journal of the American College of Cardiology.* **2007**; 49:126-170.
54. **Higgins CB, de Roos A.** *MRI and CT of the Cardiovascular System.* Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
55. **Josephson S, Bryant S.** Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology.* **2004**; 63:457-460.
56. **Nonent M, Serfaty J-M, ve ark.** Concordance rate differences of 3 noninvasive imaging techniques to measure carotid stenosis in clinical routine practice. *Stroke.* **2004**; 35:682-686.
57. **Zuiderveld KJ.** Visualization of multimodality medical volume data using object-oriented methods. *Utrecht University, Utrecht, the Netherlands.* **1995**; 92.
58. **Lablanche J-M, McFadden EP.** Effect of nadroparin, a low-molecular-weight heparin, on clinical and angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. *Circulation.* **1997**; 96:3396-3402.
59. **Kiesz RS, Buszman P.** Local delivery of enoxaparin to decrease restenosis after stenting: results of initial multicenter trial. *Circulation.* **2001**; 103:26-31.
60. **Urban P, Buller N, ve ark.** Lack of effect of warfarin on the restenosis rate or on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. *British Heart Journal.* **1988**; 60:485-488.
61. **Schwartz L, Bourassa MG.** Aspirin and dipyridamole in the prevention of re-stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *New England Journal of Medicine.* **1988**; 318:1714-1719.
62. **Özdemir Ö, Demir AD.** Perkütan Koroner Anjioplasti Sonrası Gelişen Restenozun ve Restenoza Etki Eden Faktörlerin Tedavisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi.* **2002**; 30:710-718.
63. **Kayaalp SO.** *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji.* Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti.; 2005.
64. **Furie B, Furie BC.** Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine.* **2008**; 359:938-949.

- 65. Trialists' Collaboration A.** Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj.* **2002**; 324:71-86.
- 66. Patrono C, Collier B.** Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest.* **2004**; 126:234S-264S.
- 67. Schrör K.** Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. Paper presented at: Seminars in thrombosis and hemostasis **1997**.
- 68. Mason PJ, Freedman JE.** Aspirin resistance: current concepts. *Reviews in cardiovascular medicine.* **2003**; 5:156-163.
- 69. Becker RC, Fintel DJ.** *Antithrombotic therapy.* Professional communications; **2010**.
- 70. Verheugt FW, Smith SC.** The lady aspirin for cardiovascular disease. *The Lancet.* **2005**; 366:1148-1150.
- 71. Bhatt DL, Fox KA.** Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *New England Journal of Medicine.* **2006**; 354:1706-1717.
- 72. Glasser SP, Hovater MK.** Primary prophylactic aspirin use and incident stroke: reasons for geographic and racial differences in stroke study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* **2013**; 22:500-507.
- 73. Hansson L, Zanchetti A.** Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet.* **1998**; 351:1755-1762.
- 74. Ridker PM, Cook NR.** A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *New England Journal of Medicine.* **2005**; 352:1293-1304.
- 75. Ay H, Benner T.** A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke. *Stroke.* **2007**; 38:2979-2984.
- 76. Bennett CL, Connors JM.** Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *New England Journal of Medicine.* **2000**; 342:1773-1777.
- 77. Mayr FB, Jilma B.** Current developments in anti-platelet therapy. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* **2006**; 156:472-480.

- 78. Behan M, Storey R.** Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgraduate medical journal*. **2004**; 80:155-164.
- 79. Chew DP, Bhatt DL.** Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. *Circulation*. **2001**; 103:201-206.
- 80. Feher G, Feher A.** Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. *World Journal of Cardiology*. **2010**; 2:171-186.
- 81. Topçuoglu MA, Arsava EM.** Antiplatelet resistance in stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*. **2011**; 11:251-263.
- 82. Enomoto Y, Yoshimura S.** Antiplatelet therapy for carotid artery stenting. *Interventional Neurology*. **2013**; 1:151-163.
- 83. Song T-J, Suh SH.** The influence of anti-platelet resistance on the development of cerebral ischemic lesion after carotid artery stenting. *Yonsei Medical Journal*. **2013**; 54:288-294.
- 84. Pamukcu B.** A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. **2007**; 23:213-222.
- 85. Mammen EF, Alshameeri RS.** Preliminary data from a field trial of the PFA-100™ system. Paper presented at: Seminars in thrombosis and hemostasis **1995**.
- 86. Wheeler GL, Braden GA.** The Ultegra rapid platelet-function assay: comparison to standard platelet function assays in patients undergoing percutaneous coronary intervention with abciximab therapy. *American Heart Journal*. **2002**; 143:602-611.
- 87. Michelson AD.** Flow cytometry: a clinical test of platelet function. *Open Access Articles*. **1996**:290.
- 88. Wu K, Hoak J.** A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *The Lancet*. **1974**; 304:924-926.
- 89.** www.kocaktip.com/katalog/aggreguide, 25.03.2017.
- 90. Lordkipanidzé M, Pharand C.** A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. **2007**.

- 91. Loll PJ, Picot D.** Synthesis and Use of Iodinated Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Analogs as Crystallographic Probes of the Prostaglandin H₂ Synthase Cyclooxygenase Active Site†. *Biochemistry*. **1996**; 35:7330-7340.
- 92. Catella-Lawson F, Reilly MP.** Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. **2002**; 345:1089-1017.
- 93. Hovens MM, Snoep JD.** Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *American Heart Journal*. **2007**; 153:175-181.
- 94. Gladding P, Webster M.** The Pharmacogenomics and Pharmacodynamics of Clopidogrel Response: An Analysis From the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) Trial. *Heart, Lung and Circulation*. **2008**; 17:82.
- 95. Lev EI, Patel RT.** Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. **2006**; 47:27-33.
- 96. Wang TH, Bhatt DL.** Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *European Heart Journal*. **2006**; 27:647-654.
- 97. Wiviott SD, Antman EM.** Clopidogrel resistance. *Circulation*. **2004**; 109:3064-3067.
- 98. Siller-Matula J, Schror K.** Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*. **2007**; 97:385.
- 99. Kastrati A, von Beckerath N.** Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation*. **2004**; 110:1916-1919.
- 100. Hochholzer W, Trenk D.** Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. **2005**; 111:2560-2564.
- 101. Heptinstall S.** Variable therapeutic effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2006**; 4:539-541.
- 102. Patti G, Colonna G.** Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. *Circulation*. **2005**; 111:2099-2106.

- 103. Montalescot G, Sideris G.** A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol.* **2006**; 48:931-938.
- 104. von Beckerath N, Taubert D.** Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel. *Circulation.* **2005**; 112:2946-2950.
- 105. Williams D, Feely J.** Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical pharmacokinetics.* **2002**; 41:343-370.
- 106. Trancon C, Leemann T.** In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *European journal of clinical pharmacology.* **1996**; 50:209-215.
- 107. Jacobsen W, Kuhn B.** Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metabolism and Disposition.* **2000**; 28:1369-1378.
- 108. Müller I, Besta F.** Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation.* **2003**; 108:2195-2197.
- 109. Mitsios JV, Papathanasiou AI.** Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* **2004**; 109:1335-1338.
- 110. Serebruany VL, Midei MG.** Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Archives of internal medicine.* **2004**; 164:2051-2057.
- 111. Gorchakova O, von Beckerath N.** Antiplatelet effects of a 600 mg loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting. *European Heart Journal.* **2004**; 25:1898-1902.
- 112. Lau WC, Waskell LA.** Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. *Circulation.* **2003**; 107:32-37.
- 113. Gilard M, Arnaud B.** Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* **2006**; 4:2508-2509.
- 114. Gilard M, Arnaud B.** Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *Journal of the American College of Cardiology.* **2008**; 51:256-260.

115. **Siller-Matula JM, Spiel AO.** Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *American Heart Journal*. **2009**; 157:148.
116. **Sibbing D, Morath T.** Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. **2009**; 101:714-719.
117. **Bonello L, Camoin-Jau L.** Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance. *Journal of the American College of Cardiology*. **2008**; 51:1404-1411.
118. **Grundmann K, Jaschonek K.** Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *Journal of Neurology*. **2003**; 250:63-66.
119. **Grotemeyer K-H, Scharafinski H-W.** Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thrombosis Research*. **1993**; 71:397-403.
120. **Wenaweser P, Dörffler-Melly J.** Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. **2005**; 45:1748-1752.
121. **Muller I, Besta F.** Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*. **2003**; 89:783-787.
122. **Storey RF, Oldroyd KG.** Open multicentre study of the P 2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thrombosis and haemostasis*. **2001**; 85:401-407.
123. **Douglas JS, Holmes DR.** Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation*. **2005**; 112:2826-2832.
124. **Jeong Y-H, Lee S-W.** Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study. *Journal of the American College of Cardiology*. **2009**; 53:1101-1109.
125. **Jernberg T, Payne CD.** Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. **2006**; 27:1166-1173.

126. **Husted S, Emanuelsson H.** Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *European Heart Journal*. **2006**; 27:1038-1047.
127. **Steg PG, Bhatt DL.** Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *The Lancet*. **2013**; 382:1981-1992.
128. **Kosoglou T, Reyderman L.** Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a novel protease-activated receptor (PAR-1) antagonist SCH 530348. Paper presented at: *Circulation* **2005**.
129. **Wallentin L, Becker RC.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. **2009**; 361:1045-1057.
130. **Sugidachi A, Asai F.** The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties. *British journal of pharmacology*. **2000**; 129:1439-1446.
131. **Wiviott SD, Antman EM.** Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention. *Circulation*. **2005**; 111:3366-3373.
132. **Wallentin L, Varenhorst C.** Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *European Heart Journal*. **2008**; 29:21-30.
133. **Cuisset T, Frere C.** Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose. *Journal of the American College of Cardiology*. **2009**; 54:1149-1153.
134. **Stockl KM, Le L.** Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Archives of Internal Medicine*. **2010**; 170:704-710.
135. **Bhindi R, Ormerod O.** Interaction between statins and clopidogrel: is there anything clinically relevant? *Qjm*. **2008**; 101:915-925.
136. **SPSS I.** IBM SPSS statistics for Windows, version 20.0. *New York: IBM Corp.* **2011**.
137. **Huibers A, Halliday A.** Antiplatelet Therapy in Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. **2016**; 51:336-342.
138. **Jhang KM, Huang JY.** Is Extended Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Carotid Stenting Beneficial? *Medicine (Baltimore)*. **2015**; 94:1355.

- 139. Dalainas I, Nano G.** Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol.* **2006**; 29:519-521.
- 140. McKevitt F, Randall M.** The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery.* **2005**; 29:522-527.
- 141. Chaturvedi S, Sohrab S.** Carotid Stent Thrombosis. *Stroke.* **2001**; 32:2700-2702.
- 142. Koklu E, Arslan S.** Acute Carotid Artery Stent Thrombosis Due to Dual Antiplatelet Resistance. *Cardiovasc Intervent Radiol.* **2015**; 38:1011-1014.



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İsmail KARLUKA
Doğum Tarihi : 27.11.1986
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi
Radyoloji Anabilim Dalı Sarıçam/ADANA
e-posta : drismailkarluka.ik@gmail.com
Telefon : 0531 794 13 79
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : 2012-2017 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji ABD
Yabancı Dil : İngilizce