



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EğİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİğİ**

**KAROTİS ARTER STENTLEME YAPILAN HASTALARDA RUTİN
ASETİLSALİSİLİK ASİT VE KLOPİDOGREL DİRENCİ BAKILMASI
AKUT STENT TROMBOZUNU AZALTMADA MALİYET ETKİN BİR
YÖNTEM MİDİR? RETROSPEKTİF MALİYET ETKİNLİK ANALİZİ**

Dr. Muhammed Rıdvan Ersoysal

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA/2024



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EğİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİğİ**

**KAROTİS ARTER STENTLEME YAPILAN HASTALARDA RUTİN
ASETİLSALİSİLİK ASİT VE KLOPİDOGREL DİRENCİ BAKILMASI
AKUT STENT TROMBOZUNU AZALTMADA MALİYET ETKİN BİR
YÖNTEM MİDİR?RETROSPEKTİF MALİYET ETKİNLİK ANALİZİ**

Dr. Muhammed Rıdvan Ersoysal

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. şakir Arslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA/2024



TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ndeki ihtisasım süresince eğitimim için gereken her türlü desteği veren, hepsi birbirinden değerli saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Şakir Arslan'a, Prof. Dr. Göksel Çağırıcı'ya, Prof. Dr. Erkan Köklü'ye, Prof. Dr. Nermin Bayar'a, Doç. Dr. Mustafa Çağın Üreyen'e Doç. Dr. Zehra Erkal'a, Doç. Dr. Gülsüm Meral Yılmaz Öztekin'e Uzm. Dr. Başasistan Görkem Kuş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez konumun planlanması, hazırlanması ve tüm aşamalarında büyük emeği olan değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Şakir Arslan'a ayrıca teşekkür ederim. Tezimin tüm aşamalarında yardımcı olan, katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli abilerim; Uzm. Dr. Rauf Avcı'ya, Uzm. Dr. Edip Can Özgünoğlu'na, Prof. Dr. Erkan Köklü'ye ve kliniğimizin tüm Uzman doktorlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Fatih Han Kumtaş'a, Dr. Hamza Almaz'a, Dr. A. Kevser Tuna'ya, Dr. Orhan Ulaş'a, Dr. Batuhan Topcuoğlu'na, Dr. Bayram Arat'a Dr. Oğuz Çiçekcibaşı'ya Dr. Onur Umut Erdoğan'ya ve tüm Kardiyoloji Kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Yalnızca eğitim hayatımda değil tüm hayatım süresince bana her konuda güç, cesaret ve destek veren kıymetli babam Tahsin Ersoysal'a, kıymetli annem Fatma Ersoysal'a, canım kardeşlerim abim Ömer Lütfi Ersoysal ve ablam Elif Betül Ersoysal'a teşekkürü borç bilirim. Tıp Eğitimi ve asistanlık hayatım boyunca hep yanımda olan tüm bu süreçlerimin stresini benimle karşılıksız paylaşan, paylaşmaya devam eden biricik eşim Menekşe Ersoysal'a ayrıca sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr Muhammed Rıdvan Ersoysal

Antalya - 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
KISALTMALAR	3
TABLolar	4
ŞEKİLLER.....	5
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ	7
TANIMLAMALAR.....	8
SEREBROVASKULER OLAYLARDA TANIMLAR.....	8
KAROTİS ARTER HASTALIĞI TANIMI	9
KAROTİS ARTER HASTALIĞI TEŞHİSİ.....	9
Klinik Değerlendirme	9
Görüntüleme	10
TEDAVİ YAKLAŞIMI.....	11
Karotis Arter Hastalığında Antitrombotik Tedavi	12
İLAÇ DİRENCİ	15
İlaç Direnci Bakılma Tekniği	15
KAROTİD ARTER HASTALARINDA REVASKÜLARİZASYON	16
Semptomatik ve Asemptomatik Karotis Darlıklarının Yönetimi	16
Asemptomatik Hastalarda Revaskülarizasyon.....	18
Semptomatik Karotis Arter Hastalarında Revaskülarizasyon	18
KAROTİS ARTER STENTLEME SONRASI KOMPLİKASYONLAR	19
Kardiyovasküler Komplikasyonlar.....	19
Nörolojik Komplikasyonlar.....	20
İşlem Tekniği İlişkili Komplikasyonlar	20
Akut Karotis arter stent trombozu	20
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	24
KAROTİS ARTER STENTLEME HASTA SEÇİMİ	24
Dahil Edilme Kriterleri.....	24
Dışlanma Kriterleri.....	24
KLİNİĞİN KAROTİS ARTER STENTLEME KAS PROSEDÜRÜ.....	25

KAROTİS ARTER STENTLEME PROSEDÜRÜ	25
KAROTİS ARTER STENTLEME SONRASI TAKİP PROSEDÜRÜ.....	26
VERİLERİN TOPLANMASI	27
ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ.....	27
İSTATİKSEL ANALİZ.....	28
SONUÇLAR	28
TARTIŞMA.....	37
ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	42
KAYNAKÇA	43



KISALTMALAR

AHA : American Heart Association

AKAST: Akut Karotis Arter Stent Trombozu

BTA : Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

DAPT : Dual Antiagregan Tedavi

DSA : Dijital Substraksiyon Anjiografi

DUS: Duplex Ultrasonografi

EKC: Emboli Koruma Cihazları

ESC : European Society of Cardiology

GIA : Geçici İskemik Atak

IKA : İnternal Karotis Arter

KAG : Koroner Anjiografi

KAS : Karotis Arter Stentleme

KEA : Karotis Endarterektomi

KV: Kardiyovasküler

LTA : Light transmittance aggregometry

MI: Miyokard Infarktüsü

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRAG : Manyetik Rezonans Anjiyografik Görüntüleme

TABLULAR

Tablo 1 : Serebrovasküler olaylarda tanımlamalar (ESC 2017 Periferik Arter Hastalığı Kılavuzu)

Tablo 2: ESC 2017 Periferik Arter Hastalığı Kılavuzu, Karotis Arter Hastalığı Görüntüleme Yöntemleri Önerileri

Tablo 3: Klopidoğrel direnci bakılan ve bakılmayan hastaların genel özellikleri

Tablo 4: Hastaların klinik bulguları

Tablo 5: Klopidoğrel ve tikagrelor alan hastaların klinik bulguları ve ilk bir aydaki sağlık bakım giderleri

Tablo 6: İlk bir aydaki sağlık bakım giderleri ile ilişkili faktörler

ŞEKİLLER

Şekil 1: Karotis arter hastalığında tedavi önerileri

Şekil 2: Klopidoğrel direnci bakılan ve bakılmayan hastaların ilk bir aydaki sağlık bakım giderleri



ÖZET

Amaç: Karotis arter stentlemeyi takiben akut karotis stent trombozu oldukça nadir görülen ivedilikle tedavi edilmezse ölümlle sonuçlanabilen yıkıcı bir komplikasyondur. Literatürde karotis arter stent trombozuna yol açan birçok nedenden söz edilmektedir. Bunlardan birisi de antiagregan direncidir. Günümüz şartlarında antiagregan direnci tespit edilebilmektedir. Alternatif antiagreganların seçimi sayesinde antiagregan direnci olan hastalarda akut karotis stent trombozunun engellenebileceği yönünde öngörüler mevcuttur.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 - Ocak 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi multidisipliner Karotis Konseyinde değerlendirilen ve karotis arter stentleme işleminde uygun bulunarak karotis arter stentleme

uygulanan 749 hastaya ait kayıtlar retrospektif olarak değerlendirilmiş, dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda karotis arter stentleme planan hastalardan klopidogrel ve asetilsalisilik asit direnci bakılmadan işlem uygulanan ve işlem öncesi rutin Klopidogrel ve asetilsalisilik asit direnci bakılan, klopidogrel direnci mevcut ise asetilsalisilik asitin yanında klopidogrel yerine tikagrelor kullandırılan hasta grupları akut karotis stent trombozu ve ilk bir aydaki sağlık bakım giderleri açısından retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: 74 hastada (%10,2) ilaç direnci bakılmazken, 654 hastada ilaç direnci bakılmıştır. Direnç testi bakılmayan hastalarda akut karotis stent trombozu görülme sıklığı istatistiksel olarak daha yüksek belirlenmiştir (%7 ve %0,6; $p=0,001$). İlk bir aydaki sağlık bakım giderleri direnç testi bakılmayan grupta daha yüksek hesaplanmıştır ($p<0,001$).

Sonuç: Akut karotis stent trombozu yüksek morbidite ve mortaliteye sahip nadir bir komplikasyondur. Nedenlerinden birisi de yetersiz veya etkisiz antiagregan tedavidir. Karotis arter stentlemeye aday olan hastalara karotis arter stentleme prosedüründen bir hafta önce asetilsalisilik asit ve klopidogrel yükleme dozu sonrası antiagregan direnci değerlendirilmesinin ve klopidogrelle direnç gösterdiği saptanan hastalara başka bir P2Y12 inhibitörü örneğin tikagrelor verilmesinin akut karotis stent trombozu ve benzeri tromboz ilişkili komplikasyonları azaltacağı ve erken dönem hasta maliyetlerini de azaltacağı kanatındeyiz.

Anahtar Kelimeler : karotis stent trombozu, antiagregan direnci, inme

ABSTRACT

Aim: Acute carotid stent thrombosis following carotid artery stenting is an extremely rare and devastating complication that can result in death if not treated promptly. There are many causes of carotid artery stent thrombosis which are mentioned in the literature. One of them is antiagregant resistance can be detected. There are predictions that acute carotid artery stent thrombosis can be prevented in patients with antiagregant resistance through the selection of alternative antiagregants.

(Materials (Patients) and Methods: The records of 749 patients who were evaluated in the multidisciplinary Carotid Council of the Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital between January 2011 and January 2022 and who were found suitable for

the carotid artery stenting procedure and underwent carotid artery stenting were evaluated retrospectively, and patients who did not meet the exclusion criteria were included in the study.

In this study, among the patients who were planned for carotid artery stenting, the patient groups who were without clopidogrel and acetylsalicylic acid resistance test and routinely clopidogrel and acetylsalicylic acid resistance were checked before the procedure, and who were given ticagrelor instead of clopidogrel in addition to acetylsalicylic acid if clopidogrel resistance was present, are compared retrospectively in terms of stent thrombosis and first-month care expenses.

Results: Drug resistance was not evaluated in 74 patients (10.2%), drug resistance was observed in 654 patients. The incidence of acute stent thrombosis was statistically higher in patients without resistance tests (7% and 0.6%; $p=0.001$). Healthcare expenses in the first month were calculated higher in the group not tested for resistance ($p<0.001$).

Conclusion: Acute carotid artery stent thrombosis is a rare complication with high morbidity and mortality. One of the reasons is insufficient or ineffective antiaggregant therapy. We believe that evaluating antiaggregant resistance after loading ASA and clopidogrel 1 week before the CAS procedure in patients who are candidates for CAS and administering another P2Y12 inhibitor, such as ticagrelor, to patients who are found to be resistant to clopidogrel will reduce acute carotid artery stent thrombosis and similar thrombosis-related complications and reduce early-term patient costs.

Keywords: Carotid Stent Thrombosis, Antiagregan Resistance, Stroke

GİRİŞ

Karotid arter stentleme (KAS), ekstrakranial karotis arterde tıkalıcı hastalığı olan hastalarda karotis arter endarterektomiye (KEA) alternatif bir yöntemdir [1]. KAS'ı takiben akut karotid stent trombozu (AKAST) oldukça nadir görülen ivedilikle tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanabilen yıkıcı bir komplikasyondur. Bu komplikasyonun sıklığı %0.04 ile %2.0 arasında değişmektedir [2]. Hızlı tanı ve internal karotis arterin erken rekanalizasyon sağlanması iskemik sonuçları ve reperfüzyon hasarını minimize eder, kısa ve uzun dönemde daha iyi sonuçlar ve prognoz ile ilişkilidir.

Literatürde AKAST nedenleri arasında; ilaç etkileşimi, ilaç rejimine uyulmaması, antiagregan direnci, genetik polimorfizm, lokal damar disseksiyonu, ciddi plak protrüzyonu, vazospazm, intimal yaralanma, intraprosedural teknik değişkenlikler, biyolojik ve inflamatuvar faktörler gibi bir çok etkenden bahsedilmektedir [1].

İskemik inme hastalarının %7.4'ünde ASA direnci saptanmıştır [3]. Gum ve ark. optik trombosit agregasyonu ile değerlendirilen ASA direncinin ölüm, miyokard enfarktüsü ve inme riskini artırdığını bulmuşlardır [4]. Sistemik taramalar ve meta-analizler, ASA direnci olan hastalarda daha yüksek kardiyovasküler olay riskini doğrulamaktadır [5].

Bu etkenlerden biri olarak klopidogrel direnci nedeniyle KAS sonrası çok sayıda stent trombozu vakası bildirilmiştir [6]. Hastalar arasında klopidogrelle yanıt değişkendir. Klopidogrel direnci tanıda kullanılan testlere bağlı olarak %4-44 arasında bildirilmiştir [1, 7]. Çalışmada karotis arter stent trombozunun önlenilebilir bir nedeni kabul edilen antiagregan direncinin tespit edilmesi ve hastalarda rutin antiagregan direnci bakılmasının hastaların bir aylık sağlık bakım giderleri üzerindeki etkisi araştırılacaktır.

TANIMLAMALAR

SEREBROVASKULER OLAYLARDA TANIMLAR

İnme tüm Avrupa ülkelerinde kadınlar ve erkekler arasında eşit oranda ölüm ve hastaneye yatışa neden olur. Amerika birleşik devletlerinde ölümün en sık üçüncü nedenidir [8]. Karotis arter stenozu ise inmenin sık nedenlerinden birisidir [9]. Çalışmalar revaskülarize edilmemiş semptomatik karotis arter darlığı olan hastalarda 2 yıllık inme insidansını %26 olarak göstermiştir [10]. Asemptomatik ciddi karotis stenozu hastalarında ise yıllık inme riskinin %2-5 arasında olduğu gösterilmiştir [11]. Tablo 1'de serebrovasküler hastalıklarla ilgili European Society of Cardiology (ESC) tarafından 2017'de yayınlanan Periferik arter Hastalıkları Kılavuzunda yer alan tanımlamalara yer verilmiştir.

Tablo 1: Serebrovasküler olaylarda tanımlamalar (ESC 2017 Periferik arter Hastalıkları kılavuzu) GİA: Geçici İskemik Atak

TERMİNOLOJİ	TANIM	ESC 2017
GİA	Geçici süreliğine nörolojik disfonksiyona yol açan ancak akut serebral infarkt ilişkisi olmayan bölgesel serebral iskemi	
İSKEMİK İNME	Bölgesel serebral veya retinal infarktın sebep olduğu hücre ölümü kaynaklı, nöropatolojik, nörolojik görüntüleme ve klinik olarak kalıcı hasarın izlendiği nörolojik disfonksiyon	
SESSİZ İNFARKT	İlgili lezyonla ilişkili akut nörolojik disfonksiyon kliniği olmadan nörolojik görüntüleme veya nöropatolojik olarak ispatlanmış serebral /retinal infarkt	

KAROTİS ARTER HASTALIĞI TANIMI

Karotis arter stenozu, Kuzey Amerika Semptomatik Karotis Endarterektomi Çalışması (NASCET) sonuçları referans alınarak tahmin edilen stenoz şiddeti ile ekstrakraniyal internal karotis arterin (IKA) >% 50 darlığı anlamına gelir [10].

Karotis arter hastalığı, son 6 aydaki semptomlarla ilişkiliyse “semptomatik” ve önceden herhangi bir semptom tanımlanamıyorsa veya semptomlar 6 aydan önce ortaya çıktıysa “asemptomatik” olarak tanımlanır [8].

KAROTİS ARTER HASTALIĞI TEŞHİSİ

Klinik Değerlendirme

Hemisferik semptomlar, karotis darlığının karşı vücut yarısında yüz, kol ve bacakta güçsüzlük, uyuşma veya parestezi içerir. Nöropsikolojik semptomlar arasında afazi (baskın yarım küre) veya ihmal (baskın olmayan yarım küre) bulunur. Retinal emboli, geçici veya kalıcı körlüğe neden olabilir. GİA/inmelerin yalnızca küçük bir kısmı hemodinamiktir. İzole

baş ağrısı (karotis diseksiyonu ile ilişkili değilse), izole baş dönmesi, izole diplopi, sık düşmeler ve senkop gibi semptomlar karotis bölgesi iskemisini düşündürmez [8].

Görüntüleme

Geçici iskemik atak(GIA)/inme hastalarında, beynin ve supraaortik damarların acil olarak görüntülenmesi zorunludur. Duplex ultrasonografi (DUS) genellikle ekstrakraniyal IKA stenozlarını değerlendirmek için birinci basamak karotis görüntüleme yöntemidir. Stenoz şiddetinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi için Doppler hız ölçümlerini ve oranlarını içerir. Stenozun güvenilir bir şekilde tahmin edilmesi için birden fazla kriter kullanılmalıdır [12]. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) veya DUS kullanılarak yapılan plak morfolojik (ekolusensi, plak içi kanama, yüzey düzensizliği) değerlendirmesi, asemptomatik stenozu olan ve ipsilateral iskemik inme açısından daha yüksek risk taşıyan hastaları belirleyebilir [13]. Diğer belirteçler, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG'de sessiz enfarktüs ve transkranial Doppler görüntüleme kullanılarak spontan embolizasyonun saptanmasıdır.

Bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA)/manyetik rezonans anjiyografik görüntülemenin (MRAG), DUS'a göre ana avantajı, aortik arkta intrakraniyal dolaşıma ve ayrıca beyin parankimine kadar eş zamanlı olarak görüntü alabilmeleridir. BT daha yaygın olarak bulunur ve iskemik ve hemorajik inme arasında ayırım yapar ancak MRG, özellikle inme sonrası erken dönemde beyin iskemisini saptamada daha duyarlıdır. BTA, karotis darlığını saptamak için mükemmel bir duyarlılık ve özgüllük sunar [14]. BTA şiddetli kalsifikasyon varken stenoz şiddetini olduğundan fazla tahmin edebilir. MRAG vasküler kalsifikasyonu görselleştirmez. Bir metaanalizde DUS, MRAG ve BTA, önemli karotis darlığını saptamak için eşdeğer bulunmuştur [14]. İntraarteriyel Digital subtraksiyon anjiyografi (DSA) karotis arter stenozunu yönlendirmek için gereklidir, ancak KEA için olmazsa olmaz değildir, yalnızca non-invaziv görüntülemelerin sonuçları yüksek oranda uyumsuz olduğunda veya ek intrakraniyal vasküler hastalığı olan seçilmiş durumlarda kullanılır. Yakın zamanda GIA veya %50-99 IKA stenozu olan ve inme geçiren bir hastada, ekokardiyografi ve 24-72 saatlik ritim izleme, potansiyel kardiyoembolizm kaynağını saptamak için planlanmalıdır, ancak bu herhangi bir karotis müdahalesini geciktirmemelidir. Tablo 2'de ESC 2017 Periferik Arter Hastalığı Kılavuzu, karotis arter hastalığı görüntüleme yöntemleri önerileri yer almaktadır.

Tablo 2: ESC 2017 Periferik Arter Hastalığı Kılavuzu, Karotis Arter Hastalığı Görüntüleme Yöntemleri Önerileri

ÖNERİLER	ÖNERİ SINIFI	KANIT DÜZEYİ	ESC CARDIO 2017
Extrakranial karotis arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetini belirlemek için DUS (birinci basamak tanı testi olarak), BTA ve/veya MRA önerilir.	I	B	
Eğer hastada KAS planlanıyorsa DUS 'u takiben BTA ve MRAG da aortik ark ve ekstra-intra kranial dolaşımı görüntülemek için planlanmalıdır .	I	B	
Eğer hastada KEA planlanıyorsa DUS un darlık tahmininin BTA ve MRA sonrası uzman bir sonograf tarafından doğrulanması önerilir.	I	B	
BTA =Bilgisayarlı tomografi anjiyografi DUS =Duplex Ultrasonografi MRAG =manyetik rezonans anjiyografik görüntüleme KAS=Karotid arter stentleme , KEA =Karotis endarterektomi			

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Periferik arter hastalarında terapötik yaklaşım iki adım içerir. Birincisi, herhangi bir lokalizasyonun spesifik semptomlarını ve belirli bir lezyonla ilgili riski ele almaktır. Bu hastalarda yönetimin ikinci basamağı ise herhangi bir kardiyovasküler (KV) olayı riskinin artmasıyla ilgilidir. Genel KV önleme çok önemlidir ve yönetim multidisipliner olmalıdır. Karotis arter hastalığı, klinik olarak GİA, geri dönüşlü iskemik defisitler, inme, monooküler körlük, amorozis fugax veya afazi bulguları ile prezente olabilmektedir. Güncel kılavuzlarda karotis arter hastalığının ve sonuçlarının önlenmesinde, farmakolojik tedavi ile birlikte sigaranın bırakılması, sağlıklı beslenme, optimal kilo kontrolü ve düzenli egzersiz gibi ilaç dışı öneriler ile beraber bulunduğu, kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolünü amaçlayan “optimal medikal tedavi” yaklaşımı önerilmektedir. Diyabetik hastalarda önerilen şekilde optimal glukoz seviyesi kontrolü sağlanmalıdır [8]. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı, inme riskinin yüksek olduğu hastalarda KEA veya KAS tedavi seçimi için hasta bazlı karar verilmesi önerilmektedir [10]. Cerrahi riskin yüksek olduğu, >80 yaş, anlamlı kardiyak hastalık öyküsü, ciddi pulmoner hastalık, kontralateral karotis arter oklüzyonu, kontralateral

laringeal sinir felci, geçirilmiş boyun cerrahisi veya radyoterapisi, KEA sonrası tekrarlayan daralma varlığı durumlarında KAS tedavisi ön planda önerilmektedir [10].

Karotis Arter Hastalığında Antitrombotik Tedavi

2017 ESC Periferik Arter Hastalıkları Kılavuzunda; Semptomatik karotis arter darlığı olan hastalarda tekli antiagregan tedavi önerilir. Asemptomatik >%50 karotis arter darlığı olan hastalarda eğer kanama riski düşükse uzun süreli antiagregan tedavi (Sıklıkla düşük doz ASA) düşünülmelidir. KAS uygulanan hastalarda işlem sonrası en az bir ay dual antiagregan tedavi (DAPT) önerilir. DAPT sonrası ömür boyu tekli antiagregan tedavi önerilir.

Tekli antiagregan tedavi:

Tekli antiagregan tedavinin karotis arter stenozu >%50 olan asemptomatik hastalarda inmeyi önlemedeki yararı bir randomize kontrollü çalışma ile kanıtlanmasa da, inme ve diğer KV olay riskini azaltmak için yaşam boyu düşük doz ASA, medikal tedavinin bir parçası olmalıdır. Çünkü bu hastalarda miyokard infarktüsü (MI) riski normalin iki katıdır. Semptomatik ekstrakraniyal karotis darlığında tekli antiplatelet tedavi önerilir. ASA intoleransı olanlarda klopidogrel (75 mg/gün) hastalarda bir alternatiftir [8, 15].

İkili antiagregan tedavi

Karotis arter stentleme hastalarında DAPT tipik olarak ASA ve bir PY12 inhibitörü olarak klopidogrel içerir. Bir ön ilaç olan klopidogrelin metabolizasyonu bazen kişiden kişiye zaman ve metabolize olan ilaç miktarında farklılıklar göstermektedir [16, 17].

Küçük boyutlu bir çalışmada DAPT ile tekli antiagregan tedavi kanama komplikasyonları açısından kıyaslanmış ancak hayatı tehdit eden intrakraniyal veya majör kanama açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir [18]. The Clopidogrel and Aspirin for the Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis (CARESS) çalışması, DAPT'ın aspirine kıyasla ilk 7 günde sessiz serebral mikroemboliyi %37 oranında azalttığını göstermiştir [19]. Bu nedenlerle DAPT, minör iskemik inme veya GİA sonraki 24 saat içinde düşünülebilir ve konservatif olarak tedavi edilen hastalarda 1 ay boyunca devam ettirilebilir.

Karotis arter stentlemeyi takiben optimal DAPT önerilir. KAS'ı takiben optimal DAPT süresi bilinmemektedir. KAS'tan sonra MRG'de geç beyin lezyonlarını gösteren son çalışmalar, DAPT'ın ilk aydan sonra gerekli olup olmadığını sorgulamaktadır. Bununla birlikte, potansiyel riskler arasında yakın zamanda inme geçiren hastalarda hemorajik dönüşüm ve revaskülarizasyonu takiben reperfüzyon hasarı riski taşıyan hastalarda

intrakraniyal kanama da yer alır. DAPT, yakın zamanda (<12 ay) MI ve düşük kanama riski varlığında KAS 'tan sonra 1 aydan fazla uzayabilir [8].

Periferik arter hastalıkları antiagregan ilaçlar :

Asetilsalisilikasit:

Asetilsalisilikasit; siklooksijenazı(COX) geri dönüşümsüz olarak asetiller ve yeni trombositler oluşana kadar COX aktivitesi geri dönemez. COX-1 in inhibe edilmesi hem kardiyovasküler tedavisel etkileri hem de gastrik yan etkilere neden olur. ASA, COX-1 i inhibe ederek trombosit aktivasyon siklusunda önemli bir protrombotik olan tromboksan A2'nin sentezini engeller ve prostoglandin I2'nin devamlı olarak sekresyonuna olanak sağlar [20]. ASA trombosit dışında da damar endotelinde COX'u inaktive ederek tromboksan A2 ve antiagregan prostasiklin oluşumunu azaltabilir. Ancak vasküler etkiler saatler içinde yeniden dönebilir. ASA'nın antitrombotik etkileri tromboksan üzerinden gerçekleşir ancak trombin yolağı üzerinden agregasyonu engelleyemez.

Asetilsalisilikasit trombotik inmeyi engellemedeki yararı majör kanamayı arttırma oranına göre 100 kat daha yüksektir [21]. Kanama komplikasyonları doz ilişkili olup 100 mg/gün dozuna kıyasla 200 mg/gün dozunda kanama riski iki katına çıkar. ASA direnci tanımı ya hep ya da hiç ilkesiyle gerçekleşmez. Direnç kısmi olarak da görülebilir. Ancak direnç varlığı kardiyembolik olay riskini 3 kat arttırır [22].

ADP reseptör blokerleri:

Tiklodipin:

Tienopirin türevi olup ADP nin P2Y12 reseptörüne bağlanmasını geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Nötropeni, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve trombotik trombositopenik purpuraya neden olabilir ve klopidogrel'den daha az güvenilirdir. Bu nedenle klopidogrel kullanımı mümkün olduğunda kullanımı önerilmez. Ancak her iki ajanın da ASA'yla birlikte kullanımı ek antiagregan etki sağlar ve klinik sonuçları iyileştirir [21].

Klopidogrel:

Diğer bir tienopiridin türevi olan klopidogrel; tiklodipine benzer bir mekanizmayla ADP'nin P2Y12 reseptörüne bağlanmasını geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Böylece GPIIB/IIIA reseptörünün transformasyonunu ve aktivasyonunu engeller. Tiklodipine kıyasla daha güvenilir bir farmakokinetiği vardır ve daha ılımlı bir yan etki profiline sahiptir [23].

Farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerde farklı basamaklardaki kişisel farklılıklardan dolayı klopidogrel direnç gelişebilmektedir. Klopidogrel direnci tanıda kullanılan testlere bağlı olarak %4-44 arasında bildirilmiştir [1, 7].

Klopidogrel, hepatik veya intestinal sitokrom CYP3A4 ve CYP2C19 izoenzimleri tarafından *invivo* oksidasyona uğratarak aktifleşen bir ön ilaçtır [24]. Trombositlerde etkisinin başlama süresi tek oral dozdan sonra saatler içindedir ancak kararlı düzeye ulaşması için 3-7 gün ihtiyaç vardır bu nedenle perkutan işlemlerden önce hızlı etki başlangıcı için tek seferde 600 mg yükleme dozu ve takiben 75 mg /gün idame dozunda kullanımı önerilir [24, 25].

Tikagrelor:

Siklopentiltrizolpirimidin grubuna ait P2Y12 reseptörüne geri dönüşümlü olarak bağlanan ve plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 12 saat olan bir inhibitördür. Klopidogrelle kıyasla daha hızlı etki başlangıcı ve etki sonlanımı olur. Ön ilaç değildir, hepatik aktivasyona ihtiyaç duymaz [26]. GİA sonrası tek başına ASA kullanan ve ASA ile tikagreloru birlikte kullanan hastalar karşılaştırıldığında tek başına ASA ya göre daha düşük inme oranlarına karşın daha çok intrakranial kanama ile ilişkili bulunmuştur [27]. Bugüne kadar tikagrelor karşı ispatlanmış bir direnç yoktur.

Prasugrel:

Tienopridin grubundan, P2Y12 reseptörüne klopidogrelle benzer bir noktadan geri dönüşümsüz olarak bağlanıp, inhibe eden bir ön ilaçtır. Oral alım sonrası barsakta tiolaktan hidrolize olur ve plazmada saptanamaz. Tiolaktan karaciğerde CYP3A4 ve CYP2B6 ile tek basamaklı bir reaksiyonla aktif metabolite dönüştürülür. Aktif metabolitin yarı ömrü 7 saattir. Prasugrel trombosit fonksiyonları inhibe etmede klopidogrelde 5-9 kat daha etkilidir [28]. İnme veya GİA öyküsü olanlar veya vücut ağırlığı <60 kg olanlar da prasugrel önerilmez [8]. Bu durum KAS hastalarında kullanımını kısıtlamaktadır.

Kangrelor:

Kangrelor hızlı etkili geri dönüşümlü bir P2Y12 inhibitörüdür. İntravenöz olarak kullanılır ve etkisi 20 dakika için ADP ile uyarılan trombosit agregasyonunu %85 oranında engeller. CHAMPION çalışmasına göre ST yükselmesiz MI hastalarında perkutan koroner girişim yapılanlarda klopidogrelle göre erken iskemik olaylarda belirgin azalmaya neden olmuştur [29]. Kangrelor son yıllarda Türkiye'de kullanıma girmiştir ancak maliyeti ve yalnızca IV uygulanması nedeniyle henüz KAS hastalarında kullanımını yaygınlaşmamıştır.

İLAÇ DİRENCİ

Asetilsalisilikasit direnci tanımı, terapötik dozda ASA kullanımına rağmen klinik olarak trombotik ve vasküler olay gelişimi olarak tanımlanmıştır [30]. Diğer yandan klopidogrel direnci ise yeterli dozda klopidogrel kullanımına rağmen klopidogrelin hedefi olan P2Y12 reseptörlerinin aktivitesi ve buna bağlı klinik sonuçların gerçekleşmesidir [31, 32]. Ancak tüm bu veriler ve tanımlamalar kardiyovasküler hastalıklarla ilgili yapılmıştır. Nörovasküler hastalıklar üzerinde henüz bu konuda detaylı tanımlamalar yapılmamıştır. Antiagregan tedavi alan hastalarda yüksek trombosit reaktivitesi olarak da bilinen antiagregana yanıtızlık veya antiagregan direnci hastalarda değişken antiagregasyon etkisi, artmış kanama oranları ve tromboembolik olaylarla bilinmektedir [33]. Yapılan tek merkezli bir çalışmada KAS uygulanan hastaların $\leq 66\%$ 'sında klopidogrelin yüksek platelet reaktivitesi kaynaklı serebrovasküler iskemik olayların arttığı gözlemlenmiştir [34, 35]. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar ve nörovasküler hastalığı olan hastalar, nörovasküler hasta grubunun daha önce inme geçirmiş olması ve bu nedenle sahip olduğu intrakranial kanama riski nedeniyle birbirinden ayrılmalıdırlar [36].

İlaç Direnci Bakılma Tekniği

İlaç direnci bakılmasında güncel olarak en sık kullanılan platelet agregasyon testleri arasında “light transmittance aggregometry” (LTA), vazodilatörler tarafından uyarılan fosfoproteinlerin fosforilasyon testi (VASP-P), tam kan agregometrisi, trombosit fonksiyon analizörü (PFA-100) ve VerifyNow (Accumetrics, San Diego, CA) bulunur. Altın standart olarak kabul edilen LTA, sadece zaman, çaba ve deneyim gerektirmekle kalmaz, aynı zamanda standardizasyon eksikliği nedeniyle sınırlı klinik kullanıma sahiptir [37]. Altı farklı trombosit testinin sonuçlarını karşılaştıran POPULAR çalışması, VerifyNow'un klinik sonuçlar açısından LTA ile en yakın korelasyona sahip olduğunu göstermiştir [38]. Linnemann ve arkadaşları, PFA-100'ün hem klopidogrel hem de ASA direncini saptamak için uygun olduğunu göstermiştir [39].

PFA-100, in vitro koşullar altında birincil hemostazı taklit eder. Cihaz, sodyum sitrat ile antikoagüle edilmiş 800 mikrolitre tam kan örneğini 147 nm çapında bir boşluktan kollajen ve diğer trombosit aktivatörleri ile kaplı zara aspire eder. Trombositler, boşluğun tamamen kapanmasıyla biten zar ile etkileşime girer. PFA-100 testi, trombosit tıkaçı ile boşluğun başlaması ve kapanması arasındaki süreyi ölçer. Kapanma süresi, in vitro trombosit fonksiyonlarını gösterir. Cihaz 2 tip kartuş kullanabilir: kollajen ve/veya epinefrin (Col/Epi) ve kollajen ve/veya ADP (Col/ADP). Aspirin kullanımı genellikle Col/Epi kartuşlarıyla

yapılan ölçümleri etkiler. Col/ADP kartuşları ise aspirin etkisi olmadan meydana gelen trombosit fonksiyon bozukluğunu (von Willebrand hastalığı gibi) incelemek için kullanılabilir. PFA-100 için normal referans aralığı Col/Epi kartuş için 82-150 saniye iken Col/ADP kartuş için 81-113 saniyedir. Aspirin direnci, düzenli aspirin alımına rağmen Col/Epi kartuşunun 150 saniyeden kısa kapanma süresi olarak tanımlanır. Klopidoğrel direncini gösteren normal P2Y12 aralığı 106 saniyeden azdır. P2Y12 'de %10'dan az artış klopidoğrel direncini gösterirken, %30'dan fazla artış klopidoğrel antiagregan etkisinin iyi olduğunu gösterir [40, 41].

KAROTİD ARTER HASTALARINDA REVASKÜLARİZASYON

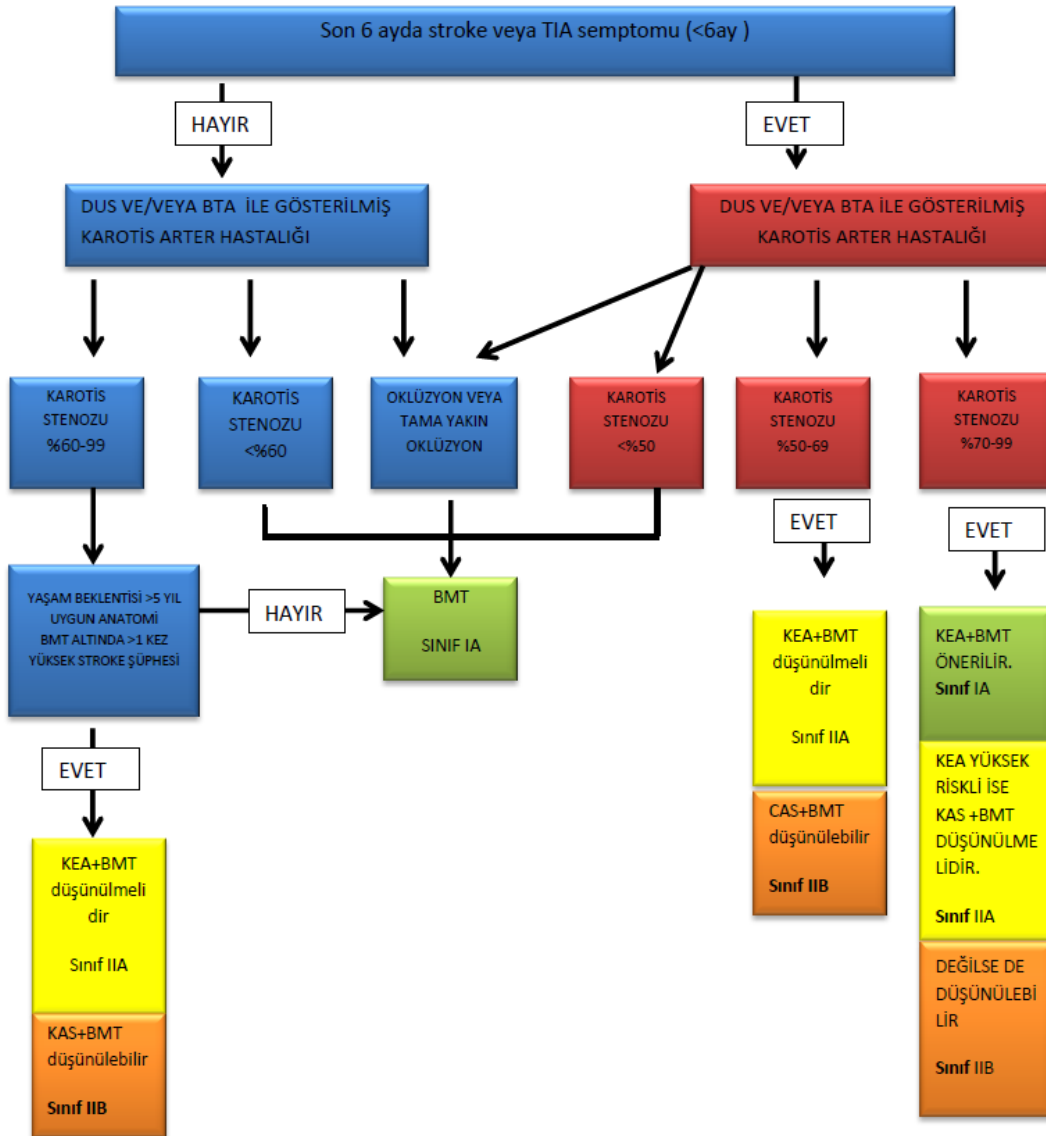
Semptomatik ve Aseptomatik Karotis Darlıklarının Yönetimi

Karotid arter stenozu, IKA'nın $> \% 50$ darlığını ifade eder, stenoz şiddeti ECST ve NASCET yöntemi kullanılarak tahmin edilir [8, 10]. Çalışmalarda karotis darlığı, önceki 6 aydaki semptomlarla ilişkiliyse "septomatik" ve önceden herhangi bir semptom tanımlanamıyorsa veya semptomlar > 6 ay önce ortaya çıktıysa "aseptomatik" olarak tanımlanır [8]. ESC ve ESVS (European Society for Vascular Surgery) tarafından 2017 de yayınlanan Periferik Arter Hastalıkları Kılavuzunda hastalar semptomatik oluşları ve çeşitli görüntüleme yöntemlerindeki darlık yüzdelerine göre karotis arter hastalıkları açısından çeşitli öneri sınıflarında gruplandırılmıştır.

Aseptomatik olup $\% 60-99$ stenozu olan 'ortalama cerrahi riskli' hastalarda, uygun perioperatif inme/ölüm oranları ($< \% 3$ ve hastanın yaşam beklentisi > 5 yıl) sağlanması koşuluyla karotid endarterektomi (KEA) düşünülmesi gerektiği, 'KEA için yüksek risk' olarak kabul edilen aseptomatik $\% 60-99$ darlığı olan aseptomatik hastalarda KAS veya medikal tedavi düşünülmesi önerilmiştir.

Semptomatik karotis arter darlığı olan hastalarda KEA önerilir. $\% 50-69$ karotis stenozu olan semptomatik hastalarda KEA düşünülmalıdır. Semptomatik hastalarda $\% 50-99$ karotid arter stenozu olan hastalarda, KEA için uygun olmayan anatomik özellikler veya tıbbi komorbiditeler nedeniyle 'KEA için yüksek riskli' olduğu düşünülen hastalarda KAS düşünülmalıdır. Semptomatik karotis hastalığı olan 'ortalama cerrahi riskli' hastalarda KAS cerrahiye alternatif olarak düşünülebilir. Semptomatik $\% 50-99$ karotis stenozlarının revaskülarizasyonunun mümkün olan en kısa sürede, tercihen semptom başlangıcından sonraki 14 gün içinde yapılması önerilir. NASCET'e göre karotis darlığı $< \% 50$ olan

hastalarda revaskularizasyon önerilmez. Bu öneriler şekil 1’de akış diyagramı içerisinde özetlenmiştir.



Şekil 1: Karotid arter hastalığında tedavi önerileri ESC 2017 Periferik Arter Hastalıkları Kılavuzundan alınmış ve Türkçeleştirilmiştir [8]. (DUS: Duplex ultrasonografi, BTA: Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi, BMT :Best Medical therapy, KAS: Karotid Arter Stentleme, KEA: Karotid Arter Endarterektomi)

Asemptomatik Hastalarda Revaskülarizasyon

Asemptomatik Karotis Ateroskleroz Çalışması (ACAS) ve Asemptomatik Karotis Cerrahisi Çalışmalarında (ACST-1), %60-99 karotis darlığı olan asemptomatik hastalarda karotis endarterektomi (KEA) ile medikal tedaviyi karşılaştırmıştır. ACAS'ta, 5 yıllık ipsilateral inme/ölüm oranları KEA ve medikal tedavi altında sırasıyla %5.1'e karşı %11.0 bulunmuştur. Hastalarda 10 yıllık "herhangi bir" inme riski sırasıyla %13.4'e karşı %17.9 bulunmuştur. ACST-1de ise 5 yıllık inme oranlarını KEA ve medikal tedavi için sırasıyla %6,4'e karşı %11,8 olarak bildirmiştir. Ölümcül/sakat bırakan inme oranları sırasıyla %3,5'e karşı %6,1 olarak izlenmiştir [42-44]. Hasta seçimi için daha iyi algoritmaların geliştirilmesi beklenirken, klinik veya görüntüleme özellikleri revaskülarizasyon için hasta seçiminde faydalı olabilir.

Endarterektomi için Yüksek Risk Altındaki Hastalarda Korunmalı Stentleme ve Anjiyoplasti (SAPPHIRE) çalışması, 'cerrahi için yüksek riskli' kabul edilen semptomatik ve asemptomatik hastaları KEA veya emboli koruma cihazları(EKC) rutin olarak kullanarak KAS'a randomize etmiştir. Yüksek cerrahi riskli hastalar, klinik olarak anlamlı kardiyak hastalık, şiddetli akciğer hastalığı, kontralateral internal karotid arter (IKA) oklüzyonu, kontralateral rekürren laringeal sinir felci, geçirilmiş radikal boyun cerrahisi veya boyuna radyoterapi, KEA sonrası tekrarlayan stenoz varlığı ve 80 yaştan büyük olmak olarak tanımlanmıştır. Birincil sonlanım noktası (31 gün ile 1 yıl arasında veya 30 günlük ölüm/inme/MI ve/veya ölüm veya ipsilateral inme) KAS hastalarının %12.2'sinde ve KEA hastalarının %20.1'inde meydana gelmiştir. 3 yılda majör ipsilateral inme (KAS %1,3 ve KEA %3.3), minör ipsilateral inme (%6,1 - %3,0) ve tekrar revaskülarizasyon (%3,0 - %7,1) istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır [45].

Semptomatik Karotis Arter Hastalarında Revaskülarizasyon

NASCET ve Avrupa Karotis Cerrahisi Çalışması (ECST) içinde randomize edilen tüm semptomatik karotis arter hastalarının bir meta-analizinde, NASCET %0-49 karotid arter stenozu olan hastalar KEA'dan fayda görmemiştir. KEA, %50-69 darlığı olan hastalarda 5 yılda inme için %7.8'lik koruma sağlamıştır. Maksimum fayda %70-99 IKA stenozu olan hastalarda görülmüştür [46].

Semptomatik hastalarda KAS ve KEA'dan sonra 30 günlük ölüm/inme oranlarına ilişkin bir meta-analizde KEA'ya kıyasla KAS yapılan 70 yaş üstü hastalarda anlamlı olarak daha yüksek perioperatif inme oranları bildirilmiştir [8, 47]. Buna karşılık, yaşın KEA sonuçları üzerinde çok az etkisi olmuştur. Yaşlı KAS hastalarında perioperatif inmedeki artış, daha fazla aortik arktaki plak yüküne bağlı olabilir. 30 günlük perioperatif periyodun ötesinde, uzun vadeli veriler, KAS sonrası sonuçların KEA sonrası ile hemen hemen aynı olduğunu göstermektedir [48].

Karotis arter stentleme, düşük kraniyal sinir yaralanması, yara komplikasyonları ve/veya boyun hematomu riski ile KEA'ya potansiyel olarak daha az invaziv bir alternatiftir, ancak erişim komplikasyonları KAS hastalarında sıklıkla karşılaşılan bir komplikasyondur. KAS, boyuna radyoterapi öyküsü, tekrarlayan darlık, kontralateral laringeal sinir felci veya zor cerrahi erişim durumunda [çok yüksek İKA lezyonları, proksimal komünikan karotid arter lezyonları] varlığında KEA'ya göre avantajlar sunar, ancak KAS'ı KEA'ya tercih etmek için perioperatif inme riskinin daha düşük olması gerekmez [49].

KAROTİS ARTER STENTLEME SONRASI KOMPLİKASYONLAR

Karotis arter stentlemenin riskleri ve potansiyel komplikasyonları ön planda nörolojik defisitleri içerir; girilen damarların, darlık bölgesindeki arterin ve distal damarların yaralanması, cihaz malfonksiyonu, genel tıbbi ve giriş yeri komplikasyonları, restenoz; ve ölüm de komplikasyonlar arasında yer alır [15].

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Bradikardi, hipotansiyon ve vazovagal reaksiyonlar gibi barorefleks yanıtlar vakaların %5 ila %10'unda meydana gelir, ancak KAS uygulanan hastaların %33 kadarında rapor edilmiştir, çoğu geçicidir ve işlem sonrası devam eden tedavi gerektirmez [50]. Uygun prosedür öncesi yönetim ile oranlar daha düşük bir aralıkta tutulabilir [51]. MI riski genellikle yaklaşık %1 olarak bildirilmiştir [52].

ARCHeR ve CAPTURE kohortları dahil tüm yayınlanmış serilerde KAS sonrası arteriyel diseksiyon veya tromboz riski %1'dir [53]. Hedef damar perforasyonu vakaların %1'inde meydana gelmiştir ve vakaların %5 ila %10'unda eksternal karotis arter stenozu veya oklüzyonu meydana gelmiştir, ancak bu olay tipik olarak iyi prognozlu seyretmiştir ve çoğunlukla müdahale gerektirmez. Geçici vazospazm, damarın kılavuz teller, kateterler veya

koruyucu cihazlarla manipülasyonu ile ilgili prosedürlerin %10 ila %15'inde görülür ve sigara içenlerde ve hipertansiyonu olanlarda daha sık görülmüştür [54]. KAS sonrası restenoz insidansının %3 ile %5 aralığında olduğu bildirilmiştir. Bu sorun, özellikle ağır kalsifiye arterlerde çoklu veya yüksek basınçlı balon şişirmelerinden kaçınılarak en aza indirilebilir [55].

Nörolojik Komplikasyonlar

Karotis arter stentleme yapılan hastalarda GİA insidansı %1 ile %2 arasında bildirilmiştir. ARCHeR çalışmasında, toplam inme insidansı %5,5 olup, sekel bırakan inme vakaların %1.5'inde ve nispeten küçük olaylar vakaların %4'ünde meydana gelmiştir [52]. Hipertansiyon ve antikoagülasyon kaynaklı komplikasyonlar, KAS prosedürlerinin %1'inde rapor edilmiştir. Nöbetler ağırlıklı olarak hipoperfüzyonla ilişkilidir ve ayrıca vakaların %1'inde görülür [56] .

İşlem Tekniği İlişkili Komplikasyonlar

Stent yerleşiminde hata, stent bozulması ve yerleştirmeden sonra migrasyonla sonuçlanan cihaz embolizasyonu, prosedürlerin %1'inde meydana gelmiştir. EKC usulüne uygun olarak kullanılır ve hastaya uygun olarak seçimi yapılırsa, KAS ile ilişkili nörolojik riskleri azaltır, ancak bu cihazlar aynı zamanda, cihazın geniş bir profil nedeniyle hedef bölgeye iletememesi ve azaltılmış yönlendirilebilirlik ve iskemi de dahil olmak üzere teknik problemlerle ilişkilendirilebilir [57, 58]. EKC'nin boyutunun seçimi ve uygun boyutta yerleştirilmesi de önemlidir, çünkü yetersiz boyutlandırma, debrisin distal dolaşıma geçişine izin verir ve aşırı boyutlandırma, endotel hasarına neden olabilir veya vazospazmı tetikleyebilir [59]. Kasık enfeksiyonu riski %1 ve psödoanevrizma riski %1 ila %2'dir. Kateter giriş yerinden kanama veya retroperitoneal hematoma nedeniyle vakaların %2 ila %3'ünde kan transfüzyonu gerekir [60]. Kontrast kaynaklı nefropati vakaların %1'inde rapor edilmiştir, çünkü şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda KAS'tan genellikle kaçınılır [15].

Akut Karotis arter stent trombozu

Akut karotis arter stent trombozu; KAS sonrası ilk bir ayda stentin kısmi veya total olarak mekanik olarak tıkanması olarak tanımlanır. AKAST oldukça nadir ancak gerçekleştiğinde ölümcül seyretmesi beklenen bir komplikasyondur [4]. K. Xiromeritis ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede 2 cm'den kısa ve yalnızca İKA'ya stent implante edilen hastalarda AKAST'a rastlanmamıştır. Ancak yine de en korkulan komplikasyonlardan

olmaya devam etmektedir [61]. AKAST'ın işlem kaynaklı nedenleri uzun darlıklara stent implantasyonu yapılması, karotid bifuskasyona uzun stentleme yapılması, işlem sırasında damar disseksiyonu, plak protrüzyonu, erken stent restenozu, stentin underekspsiyonu, intimal yaralanma veya stent trombojenitesi gibi teknik problemlerdir [10]. AKAST'ın diğer nedenleri ise antiagregan monoterapi, antiagregan ilaç direnci, antiagregan tedavinin erken kesilmesi gibi yetersiz tedavi ilişkili veya hiperkoagulasyona neden olan; trombositemi, diyabetes mellitus, heparin direnci gibi veya yatmaktadır [10-12].

Son çalışmalara göre karotis anjioplasti ve stentlemeler perioperatif ölüm ve inme riskleri toplamı ortalama %2.9 ile %8.2 arasında değişmektedir [15]. KAS ile KEA karşılaştırıldığında KAS daha güvenli daha az travmatik ve daha maliyet etkin bir yöntemdir ve aynı zamanda yalnızca karotid arterin servikal kısmıyla da sınırlı değildir. KAS komplikasyon ve işlem tekniği olarak KEA'ya kıyasla daha göze alınabilir bir yöntemdir. Komplikasyonların birçoğu ise önlenemez nedenlerden kaynaklanmaktadır. KAS sırasında gerçekleşen nörolojik komplikasyonların bir çoğu plak fragmentlerinin veya trombüslerin prosedürün farklı basamaklarında intraserebral embolizasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu embolizasyonlar serebral koruma cihazlarının geliştirilmesiyle giderek daha az sıklıkta gerçekleşmektedir [15]. Antiagregan direnci kaynaklı karotid arter stent trombozu da önlenemez perioperatif bir komplikasyondur. İşlem sonrası ilk bir ayda gerçekleşen KAS trombozları AKAST olarak adlandırılır. Gerçekleşme sıklığı ve gerçekleşmesi durumunda hastalarda oluşan hasar ve hasarın geri döndürülmesi için kullanılacak yöntemlerin maliyeti ise oldukça fazladır.

Akut karotis stent trombozu tanısı

Akut karotis arter stent trombozu, KAS sonrası nadir gelişen bir komplikasyondur. Çoğu zaman gürültülü bir klinik tablo ile seyrederken nadiren klinik bulgu olmaksızın stent trombozu gerçekleşebilir. İlk tanı basamağı KAS sonrası hastanın klinik değerlendirmesidir. KAS öncesine göre yeni gelişen nörolojik patoloji düşündürülen şikayetleri olan hastalar ileri tanı yöntemleriyle değerlendirilmelidirler.

Stent sonrası erken dönemde nörolojik defisit gelişmesi durumunda ilk tanısal basamak DUS'tur, ancak oklüzyonun görüntülenememesi veya distal trombüs izlenmesi durumunda oklüzyonun servikal seviyenin üzerinde gerçekleşmiş olabileceği düşünülerek ikinci basamak tanısal işlem olarak BTA kullanılmalıdır. Gelişen klinik olaya mekanik

müdahale planlandığı durumlarda ise doğrudan anatomik rehberlik yapması için BTA ve/veya MRA planlanabilir [8].

Stent trombozuna müdahale yöntemleri

Akut karotis arter stent trombozu durumunda seçilecek tedavi yöntemlerine dair henüz bir fikir birliği yoktur. Ancak Moulakakis ve arkadaşları bir literatür taramasında tedavi seçenekleri özetlemişlerdi [62].

Medikal tedavi

Genellikle hafif düzeyde semptomları olan veya asemptomatik hastalar için; ikili antiagregan tedaviye ek olarak antikoagülan tedavi; düşük molekül ağırlıklı heparin veya diğer antitrombotik ajanlar (argatroban, warfarin) infüzyon şeklinde kullanılabilir.

İntravenöz (IV) glikoprotein (GP) IIB/IIIa (absiksimab veya tirofiban) reseptör inhibitörlerinin yükleme dozunu takiben infüzyonu, daha önce koroner arter stent trombozu olan hastalarda bir seçenek olan bu yöntemin klinik tecrübelerine göre inme hastalarında da trombus formasyonu oluşumu azaltmakla birlikte mikrovasküler dolaşımı koruduğu düşünülmektedir [63]. Ancak yine son klinik çalışmalarda akut iskemik inme hastalarında GpIIB/IIIa inhibitörlerinin kullanımının klinik faydası gösterilemediği gibi artmış fatal intrakranial kanamalarla da ilişkili bulunmuştur [64]. Bu nedenle GPIIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanımı hala şüphelidir. Bir başka yayında da taze oluşmuş trombüse müdahalede yarı doz trombolitik yarı doz GPI kullanımı da tromboliz ve trombusun yeniden oluşmasını engelleyerek sinerjistik etki oluşturabileceği belirtilmiştir [61].

Karotis arter stentleme sonrası AKAST durumunda klinik IKA'nın total okluzyonuna bağlı geniş enfarkt alanı ve ciddi klinik bulgularla seyredebilir, bu durumda IV trombolitik ajanları (streptokinaz ürokinaz, tenekteplaz veya rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA)), tedavi seçeneklerinin kullanımının faydalı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [65].

Reanjiyoplasti ;

Akut karotis arter stent trombozu durumunda tekrar balonlama veya stentleme diğer bir potansiyel müdahale yöntemidir. Nispeten hızlı bir şekilde kullanılabilse de zaten hemodinamik olarak tehlikeye girmiş bir hemisferde distal emboli riski taşır. Ayrıca, balonun stent içindeki şişirilmesi teorik olarak yapısını ve stabilitesini bozma riski taşır. Ayrıca stentleme veya anjiyoplastinin uzun vadeli etkinliği dikkatle değerlendirilmelidir, çünkü bu

stent içinde kalan trombüsü etkileyebilir ve stentin yeniden trombozuna yatkınlık oluşturabilir [62].

Mekanik tromboliz, trombüs aspirasyonu ve trombolitik tedavinin kombinasyonu; akut inme tedavisindeki rolü net değildir. Ancak AHA/ASA kılavuzlarına göre geniş alanda tutulumu olan ve IV trombolitik ajanlara yanıt vermeyen hastalarda yalnızca tecrübeli uzmanlar tarafından uygulanılabileceği belirtilmiştir [66]. Mevcut literatür verilerinin yakın tarihli bir meta-analizinde, stentleme ve mekanik trombektominin, ekstrakraniyal ve/veya intrakraniyal IKA oklüzyonu olan akut iskemik inmeli hastalarda intra-arteriyel trombolize kıyasla daha yüksek rekanalizasyon oranları ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur [67]. Kılavuz tellerin ve kateterlerin tromboliz ile bağlantılı olarak intraluminal manipülasyonu pıhtıların parçalanmasına ve daha sonra distal intraserebral damar tıkanıklığı riskini artırır. Distal koruma ile stent içi perkütan transluminal anjiyoplastiyle başarılı rekanalizasyon veya IKA'nın stentli kısmına yeniden stent yerleştirmeye ek olarak rtPA'nın (1300.000 IU) intravenöz uygulaması ve işlemi takiben antitrombotik ajanlarla tedavi, KAS'ın bu çok nadir fakat bazen ölümcül komplikasyonuna güvenli bir çözüm olabilmektedir.

Eğer ki tromboliz seçenekleri etkili olmazsa guiding kateterle direkt trombüsün aspirasyonu denenebilir. Aspirasyon trombolizi alternatif bir çözüm sunabilir. Diğer yandan bazı hekimler ise AKAST yönetiminde perkutan mekanik trombektomi ve intravenöz absiksimab infüzyonu tedavisini kombinasyon olarak kullanmışlardır, ancak trombüse mekanik müdahale sırasında distal embolizasyon veya distal serebral damarlarda yeniden trombüs oluşma ihtimali de mevcuttur [68].

Cerrahi tedavi

AKAST durumunda cerrahi müdahale stentin çıkarılması, karotis trombo-endarterektomi ve karotisin primer veya yama kapatılması anlamına gelir. IKA'nın tıkanması nedeniyle gerçekleşen akut inme durumunda KEA'nın perioperatif serebrovaskular olay riski %40 civarındadır [69]. Ancak AKAST sonrası stent trombozuna KEA ile müdahale hakkında veri bulunmamaktadır. Setacci ve arkadaşları, 3 hastayı başarılı bir şekilde tedavi ettikten sonra AKAST tedavisi için acil cerrahi stent eksplantasyonu önermektedir [70]. Aksine, diğer yazarlar bu yaklaşımı endovasküler veya perkütan seçeneklerin stent içi akışı geri getiremediği hastalar için saklı tutmaktadır [2, 71].

Bununla birlikte, AKAST nadir olduğundan, tercih edilen bir tedavi stratejisi için kanıt toplamak zordur. AKAST olayının genellikle anjiyografi salonunda meydana gelmesi nedeniyle, hemen ilaç infüzyonuna da izin verir. Bazen cerrahi müdahale, iskemi zamanını uzatabilir. Tromboza erken müdahale uzun dönem sonuçlarda dramatik iyileşme sağlamaktadır. Tüm bu seçenekler ve sonuçları göz önünde bulundurulduğunda hastalarda AKAST durumunda mümkün olan en erken zamanda ve ulaşılabilir seçeneklerden en uygunuyla müdahale edilmelidir [61].

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma KAS işleminden önce klopidogrel direnci değerlendirilmesinin, AKAST gelişme riskini öngörme ve engelleme potansiyelini araştırmak üzere planlanmıştır. KAS uygulanan hastalarda birinci grup olarak antiagregan direnci bakılmadan doğrudan klopidogrel ve ASA kullanılan; ikinci grup olarak ise antiagregan direnç testi bakılan ve direnç testi pozitif hastalarda ASA'ya ek olarak klopidogrel yerine tikagrelor kullanılan hastaları belirleyip bu hastaların sonuçlarını retrospektif olarak işlem sonrası ilk bir ayda stent trombozu ve KAS işlemi sonrası 1 aylık sağlık bakım giderleri açısından karşılaştırdık.

KAROTİS ARTER STENTLEME HASTA SEÇİMİ

Dahil Edilme Kriterleri

Ocak 2011 - Ocak 2022 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Multidisipliner Karotis Konseyinde değerlendirilen ve KAS işlemine uygun bulunarak KAS uygulanan 749 hasta, hasta kayıtları üzerinde retrospektif olarak değerlendirilmiş bu hastalarda dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlanma Kriterleri

KAS kararı verilen ve KAS işlemi uygulanan 749 hastadan daha önce intrakranial kanama geçiren, herhangi bir nedenle oral antikoagülan kullanan, işlem sonrası ilk bir ayda oral antikoagülan kullanan, çalışma öncesinde halihazırda tikagrelor ve prasugrel kullanmakta olan veya herhangi bir nedenle önerilen DAPT tedaviyi 1 ay dolmadan kesen 16 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Yine akut stent trombozu için takip süresi kabul edilen 1 aylık süreden önce takipten çıkan 5 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

KLİNİĞİN KAROTİS ARTER STENTLEME KAS PROSEDÜRÜ

Karotis arter stentleme uygulanacak tüm hastaların işlemden önce en az 7 gün boyunca 100 mg ASA ve 75 mg klopidogrel'den oluşan ikili antiagregan tedavi almaları sağlanmıştır. Merkezimizde KAS planlanan ilk 74 hastaya antiagregan direnci bakılmamış, bu süreçte gelişen AKAST vakaları nedeniyle sonraki tüm hastalara KAS öncesi antiagregan direnç testi bakılmıştır. 654 hastaya işlemden önce bir hafta boyunca 100 mg ASA ve 75 mg klopidogrel günde bir defa peroral verilmiş, işlemden 24 saat önce her iki antiagregan ajan için venöz kan direnci testleri yapılmıştır. Hastalarımızda trombosit agregasyonunu değerlendirmek için Light Transmittance Aggregometry Instrumentation - PAR 4(Platelet Aggregation Recorder-4 channel)(HART BIOLOGICAL, NORTH EAST ENGLAND) cihazı kullanılarak PFA-100 testiyle ASA ve Klopidogrel direnç testi bakılmıştır. ASA için ≤ 30 alt sınır klopidogrel içinse ≤ 45 alt sınırı pozitif olarak kabul edilmiştir. Klopidogrel direnci pozitif olan hastalarda klopidogrel yerine ASA ya ek olarak işlemden en az 1 saat önce Tikagrelor 90 mg 1*2 yükleme dozunu takiben 90 mg 2*1 dozunda peroral bir ay süre ile kullanılmıştır. Bir aylık takip süresinin sonunda başka bir nedenle ikili antiagregan kullanma endikasyonu olmayan hastalar tekli antiagregan olarak 100 mg/gün ASA ile takip edilmiştir.

KAROTİS ARTER STENTLEME PROSEDÜRÜ

Tüm işlemler biri invaziv kardiyolog, diğeri girişimsel vasküler nörolog olmak üzere iki uzman tarafından yapılmıştır. İşlemler lokal anestezi altında perkütan transfemoral yolla yapılmıştır. İşlem boyunca hastaların oksijen saturasyonu, elektrokardiyografi ve tansiyon takibi yapılmıştır. Prosedür femoral 8-French (F) kılıf kullanılarak başlatılmıştır. Emboli koruma yöntemi olarak proksimal koruma tercih edilmişse 9-F kılıf kullanılmıştır. Kılıf yerleştirildikten sonra tüm hastalara 75 IU/kg unfraksiyone heparin verilmiştir. Prosedür sırasında aktive pıhtılaşma zamanı(ACT) 250 saniye civarında tutulmuştur. Tüm hastalarda periprocedürel sistemik kan basıncı stabil tutulmuştur. Karotis konseyi tarafından değerlendirildiği üzere hastanın BTA'sındaki aortik ark tipine göre 5-F hidrofilik Head Hunter veya Sim 1-2 tanısıl kateterler seçilmiştir. Bilateral karotis arter ve serebral DSA'ların ardından hangi emboli koruma yönteminin kullanılacağına, balon, stent çaplarına ve dilatasyon öncesi veya sonrası balon dilatasyon yapılıp yapılmayacağına karar verilmiştir. Daha ziyade stentleme öncesi 4,0*20 mm veya 4,5*20 mm balon ile predilatasyon yapılması ve stentleme sonrası rezidüel darlık $< \%30$ ise postdilatasyon yapılmaması hedeflenmiştir. Tüm hastalarda konik yapıda stent kullanılmıştır. Kendiliğinden genişleyebilen stent çapının, karotid arterin dijital olarak ölçülen çapından $\%20$ daha büyük olması planlanmıştır. Karotis plak

kalsifikasyon ile sert ise, çoğunlukla kapalı hücreli stent (Xact Carotid Stent) tercih edilirken yumuşak plaklar için açık hücreli stent (Sinus-Carotid-conical RX stent, RX Acculink, Protege® RX) veya hibrit stent (Cristallo Ideale SE Stent) tercih edilmiştir. Karotis arter stenozu semptomatik ise ve >%90 ise, eğer karşı karotid arter tamamen tıkalı değilse, Serebral DSA'da planlanan karotid arter tarafında değerlendirilen kollateral sirkülasyon zayıf değil ise, eğer IKA bulbustan sonra kıvrımlı ise, lezyon ülseri ise ve karotid arter tromboze ise EKC olarak proksimal blokaj sistemi (Mo.MA®) tercih edilmiştir. Diğer lezyonlarda distal koruma yöntemi [Filter (Emboshield, Filterwire, Spider FX)] uygulanmıştır. KAS öncesi kalp atım hızı <60 atım/dk olan hastalarda ve kalp atım hızı >60 atım/dk olan hastalarda, karotis balonlamasından veya stentlemeden sonra kalp hızı 60 atım/dk'nın altına düştüğünde 1 mg atropin IV uygulanmıştır. Bazı hastalarda, atropin ile KAS'tan sonra hipotansiyon hemen düzelmemiş, bu hastalarda, serum fizyolojik ve norepinefrinin IV hızlı infüzyonu ile normotansif değerlere ulaşılmıştır. İşleme bağlı olarak KAS sonrası distal embolizasyon olup olmadığından emin olmak için bilateral serebral DSA görüntüleri alınmış ve KAS öncesi görüntülerle karşılaştırılmıştır. Daha önce koroner arter anjiyografisi (KAG) yapılmayan tüm hastalarda KAS sonrası KAG yapılmıştır. KAG'deki lezyonlar komite tarafından değerlendirilmiştir ve gerekli hastalarda koroner girişimler planlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda işlem komplikasyonsuz olarak tamamlanmıştır.

KAROTİS ARTER STENTLEME SONRASI TAKİP PROSEDÜRÜ

Tüm hastaların KAS işlemi sonrası koroner yoğun bakım ünitesinde 24 saat süreyle klinik ve hemodinamik takipleri yapılmıştır. Hipotansif hastalarda intravenöz serum fizyolojik ve norepinefrin infüzyonlarına devam edilmiştir. Birçok hastada karotis arter stentinin karotis sinüse basısı nedeniyle işlem sonrası sistemik kan basınçları işlem öncesi sistemik kan basınçlarından daha düşük tespit edilmiştir. Hastaların kullandığı antihipertansif ilaçlar yeniden düzenlenmiştir. Hastalar işlemden sonra 24 saat boyunca bir vasküler nörolog tarafından minör veya majör nörolojik komplikasyonlar açısından takip edilmiştir. Bir aylık takip sürecinde hastalar nörolojik semptomlar açısından takip edilmiştir. KAS işlem sonrası yeni başlayan nörolojik semptomu olan hastalar ise klinik durumlarına göre kılavuzlar yönergelerinde DUS, BT, BTA, MR, Diffüzyon MRI ve gereği halinde invaziv karotid anjiyografi ile değerlendirilmiştir. Hastaların ilk ay kontrol muayeneleri taburcu olmadan önce planlanmıştır. Tüm hastalara taburculuk sırasında ikili antiagregan ve statin (düşük yoğunluklu lipoprotein değeri >70 mg/dL ise) verilmiştir. Takip sırasında hastaların en iyi tıbbi bakımı almaları için azami çaba gösterilmiştir. Tip 2 diabetes mellituslu hastalar

endokrinoloji kliniği tarafından da takip edilmiştir. Hastalar kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı kılavuzlarının önerileri doğrultusunda takip ve tedavi edilmiştir. Hastalar rutin olarak birinci ayda kontrole gelmişlerdir ve ilk bir ayda nörolojik semptomu gelişen hastalar görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmişlerdir.

VERİLERİN TOPLANMASI

Kliniğimizde KAS uygulanan hastaların klinik ve görüntüleme verileri retrospektif olarak hastane veri kayıt sistemi üzerinden etik değerler gözetilerek toplanmıştır ve birimler standardize edilmiştir.

Hastalardan majör SVO, minör SVO, intrakranial kanama, belirgin hemoglobin düşüşü (bir aylık süreçte işlem öncesi döneme göre ≥ 2 mg/dl), Eritrosit süspansiyonu replasmanı ihtiyacı olan hastalar geriye dönük olarak kaydedilmiştir.

Hastaların işlem uygulanan yatışlarına ait faturaları, ilk bir aydaki hastane başvuruları hastane bilgi işletim sistemi ve ulusal tıbbi kayıt sistemi üzerinden incelenerek, majör SVO, minör SVO, intrakranial kanama, GIS kanaması, belirgin hemoglobin düşüşü (bir aylık süreçte işlem öncesi döneme göre ≥ 2 mg/dl), eritrosit süspansiyonu replasmanı ihtiyacı olan hastane yatışları incelenerek bu durumlara ait hastane faturaları da hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Hastaların takip eden bir aylık süreçteki KAS işleminden bağımsız sağlık harcamaları belirlenerek sağlık harcamalarından düşülmüştür. Maliyetler üzerindeki enflasyon etkisini en aza indirmek için maliyetler toplamı işlemin yapıldığı yıl Türkiye Cumhuriyeti Merkez Bankası tarafından hesaplanan yıllık ortalama Amerikan (US) dolar kuruna bölünerek dolar cinsinden maliyetleri belirlenmiştir [72]. Hastaların takibe alınan işlem sonrası bir aylık süreçte kullanmış oldukları antiagregan ilaçların maliyetleri de aynı yöntemle Amerikan dolarına çevrilerek faturalara eklenmiştir.

Direnç testine tabi tutulan ve tutulmayan hastalar gerçekleşen komplikasyonlar, ortalama maliyetler açısından istatistik yöntemleri ile karşılaştırılmıştır.

ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Bu tez çalışması Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 5/21 karar numarası ile 03/03/2022 tarihinde etik kurul onayı alınarak yapılmıştır (Ek -1).

İSTATİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler frekans (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma (SS), medyan, minimum, maksimum ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile özetlendi. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test kullanıldı. Post-hoc karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Hastalarda direnç testi bakılmasına ve kullanılan ilaca göre sürekli değişkenler arasındaki fark Mann-Whitney U test ve Independent t-test ile değerlendirildi. Hastaların ilk bir aydaki sağlık bakım giderleri ile bağımsız olarak ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, yaşları 36 ile 89 arasında olan ve yaş ortalaması $66,33 \pm 9,32$ yıl olan toplam 728 hasta dahil edildi. 149 (%20,5) kadın ve 579 (%79,5) erkek hasta bulunmaktaydı. Hastaların %68,8'inde hipertansiyon (HT), %41,6'sında diyabetes mellitus (DM), %69,1'inde koroner arter hastalığı (KAH), %73'ünde hiperlipidemi (HPL) ve %45,4'ünde SVO öyküsü mevcuttu. 270 hasta (%37,1) sigara kullanmaktaydı. 74 hastada (%10,2) ilaç direnci bakılmazken, ilaç direnci bakılan 654 hastanın 588 inde (%80,8) ilaç direnci olmadığı, 10 hastada (%1,4) ASA, 47 hastada (%6,5) Klopidoğrel ve 9 hastada (%1,2) her iki ilaca karşı direnç olduğu belirlendi. Hastaların %93,1'ine klopidoğrel ve %6,9'una tikagrelor verildi.

Hastaların taburculuk öncesi son hemoglobin ortalaması $13 \pm 1,72$, albümin ortalaması $3,99 \pm 0,45$, MPV ortalaması $9,71 \pm 1,34$, WBC medyanı 8000 (min-maks: 3,5-19,2), CRP medyanı 5 (min-maks: 0,3-160,2), trombosit medyanı 237000 (min-maks: 27000-576000), nötrofil medyanı 5 (min-maks: 1-18,1) ve LDL medyanı 109mg/dl (min-maks: 15-315) olarak hesaplandı.

Hastaların %53,8'i düşük-orta yoğunlukta ve %38,6'sı yüksek yoğunlukta statin kullanmaktaydı. EKC olarak 267 hastada (%36,8) MOMA ve 384 hastada (%52,9) proksimal

filtre kullanılmıştı. Direnç testi bakılan grupta 75 hastada EKC olmaksızın işlem uygulanırken, direnç testi bakılmayan grupta tüm hastalarda EKC kullanılmıştır. Hastaların %54,7'sine 40 mm ve %78,4'üne açık stent takılmış. İşlem sırasında 98 hastaya (%13,6) predilatasyon ve postdilatasyon uygulanmadığı, 398 hastaya (%55,3) predilatasyon, 99 hastaya (%13,8) postdilatasyon ve 125 hastaya (%17,4) hem predilatasyon hem postdilatasyon uygulandığı belirlendi. Hastaların çoğunluğunda (%62,9) stent çapı 7x10mm'idi. 331 hastanın (%45,6) KAS öncesi asemptomatik olduğu, 296 hastada (%40,8) sekelli SVO, 59 hastada (%8,1) GİA ve 40 hastada (%5,5) geçici görme kaybı olduğu gözlemlendi. Medyan takip süresi 16 (min-maks: 1-105) aydı. Hastaların ilk bir aydaki medyan sağlık bakım maliyeti 1771,55 (min-maks: 558,55-43249,55) Amerikan doları olarak hesaplandı.

Tablo 3'te klopidogrel direnci bakılan ve bakılmayan hastaların genel özellikleri karşılaştırılmıştır. İki grubun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p=0,150$ ve $p=0,514$). Direnç testi bakılmayan grupta HT (%79,7 ve %67,6; $p=0,033$), KAH (%86,5 ve %67,1; $p=0,001$) ve SVO öyküsü (%58,9 ve %43,9; $p=0,014$) daha yüksek orandaydı. İki gruba göre diğer ek hastalıkların dağılımı ve sigara kullanımı bakımından anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0,05$). Hastalarda stent boyu ($p=0,384$) ve stent çapı ($p=0,297$) iki grup arasında benzerdi.

Tablo 3. Klopidogrel direnci bakılan ve bakılmayan hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Direnç testi Bakılmayan (n=74)	Direnç testi bakılan (n=654)	Toplam (n=728)	p

Yaş (yıl)	67,81±9,43	66,16±9,3	66,33±9,32	0,150
Cinsiyet				
Kadın	13(17,6)	136(20,8)	149(20,5)	0,514
Erkek	61(82,4)	518(79,2)	579(79,5)	
HT	59(79,7)	442(67,6)	501(68,8)	0,033
DM	34(45,9)	269(41,1)	303(41,6)	0,426
KAH	64(86,5)	439(67,1)	503(69,1)	0,001
HPL	53(72,6)	474(73)	527(73)	0,937
SVO öyküsü	43(58,9)	287(43,9)	330(45,4)	0,014
KBY	6(8,1)	34(5,2)	40(5,5)	0,282
PAH	0(0)	27(4,1)	27(3,7)	0,099
Sigara	29(39,7)	241(36,9)	270(37,1)	0,630
Antiagregan				
Klopidogrel	74(100)	604(92,4)	678(93,1)	0,026
Tikagrelor	0(0)	50(7,6)	50(6,9)	
Taburculuk öncesi son Hb	12,55±1,89	13,05±1,7		0,022
Koruma yöntemi				
Korumasız	0(0) ^a	75(11,5) ^b	75(10,3)	<0,001
MOMA	42(56,8) ^a	225(34,5) ^b	267(36,8)	
Filtre	32(43,2) ^a	352(54) ^b	384(52,9)	
Stent boyu				
30 mm	30(40,5)	299(45,9)	327(45,3)	0,384
40 mm	44(59,5)	353(54,1)	397(54,7)	

Tablo 3: Klopidogrel direnci bakılan ve bakılmayan hastaların genel özellikleri (devamı)

Değişkenler	Direnç testi Bakılmayan (n=74)	Direnç testi bakılan (n=654)	Toplam (n=728)	p
Stent tipi				

Kapalı	49(66,2)	108(16,5)	157(21,6)	<0,001
Açık	25(33,8)	545(83,5)	570(78,4)	
Balon				
Predilatasyon yapılan	25(33,8) ^a	373(57,7) ^b	398(55,3)	<0,001
Postdilatasyon yapılan	25(33,8) ^a	74(11,5) ^b	99(13,8)	
Predilatasyon ve postdilatasyon yapılan	19(25,7) ^a	106(16,4) ^b	125(17,4)	
Predilatasyon ve postdilatasyon Yapılmayan	5(6,8) ^a	93(14,4) ^a	98(13,6)	
Stent çapı				
6mmx8mm	25(33,8)	217(33,3)	242(33,3)	0,297
7mmx10mm	49(66,2)	408(62,6)	457(62,9)	
8mmx10mm	0(0)	26(4)	26(3,6)	
9mmx29mm	0(0)	1(0,2)		
CAS öncesi semptom				
Asemptomatik	26(35,1) ^a	305(46,8) ^a	331(45,6)	0,001
Sekelli SVO	35(47,3) ^a	261(40) ^a	296(40,8)	
GİA	13(17,6) ^a	46(7,1) ^b	59(8,1)	
Geçici görme kaybı	0(0) ^a	40(6,1) ^b	40(5,5)	

Bulgular ort±SS, medyan(IQR) veya n(%) ile verildi. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir. DM: diyabetes mellitus, GİA: geçici iskemik atak HPL: hiperlipidemi, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, KBY: kronik böbrek yetersizliği, PAH: periferik arter hastalığı SVO: serebrovasküler olay,

Tablo 4'te hastaların işlem sonrası klinik bulguları değerlendirilmiş, direnç testi bakılma durumu ile hastaların klinik bulguları arasındaki ilişki incelendi. 9 hastada (%1,3) ilk bir ayda AKAST geliştiği görüldü. Direnç testi bakılan grupta 4 hastada AKAST görüldü. Bu hastalardan birincisinde işlem sırasında stent deformasyonu olduğu görüldü. İkinci ve üçüncü hastaların antiagreganlarını düzensiz aldığı tespit edildi. Diğer hastada ise stent trombozuna neden olabilecek bir neden belirlenemedi. Yoğun bakım-servis kalış süresi medyan değeri 2

(min-maks: 0-91) gündü. 57 hastanın (%8,6) birinci ayda hemoglobin değerlerinde 2 birimden fazla düşüş izlendi. 11 hastaya (%1,6) işlem sonrası eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı yapıldı. 42 hastada (%5,8) işlem sonrası ilk bir ayda komplikasyon gelişirken bu komplikasyonlar; 22 hastada (%3) minör SVO, 6 hastada (%0,8) böbrek yetmezliği, 6 hastada (%0,8) mortalite, 5 hastada (%0,7) majör SVO ve 3 hastada (%0,4) hiperperfüzyon sendromu olarak saptandı.

Direnç testi bakılmayan hastalarda akut stent trombozu görülme sıklığı istatistiksel olarak daha yüksek belirlendi (%7 ve %0,6; $p=0,001$). Yoğun bakım-servis kalış süresileri bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,239$). Birinci ayda hemoglobin düşüşü olan hasta oranı direnç testi bakılmayan grupta daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bulunmadı ($p=0,056$). Grupların ilk 30 günde komplikasyon gelişme oranları açısından anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,425$), böbrek yetmezliği gelişme oranının direnç testi bakılmayan grupta daha yüksek olduğu saptandı (%4,1 ve %0,5; $p=0,016$). İlk bir aydaki sağlık bakım giderleri direnç testi bakılmayan grupta daha yüksek hesaplandı ($p<0,001$).

Tablo 4. Klopidoğrel direnci bakılan ve bakılmayan hastaların klinik bulguları

Değişkenler	Bakılmadı (n=74)	Bakıldı (n=654)	Tüm hastalar (n=728) n(%)	p
-------------	---------------------	--------------------	------------------------------	---

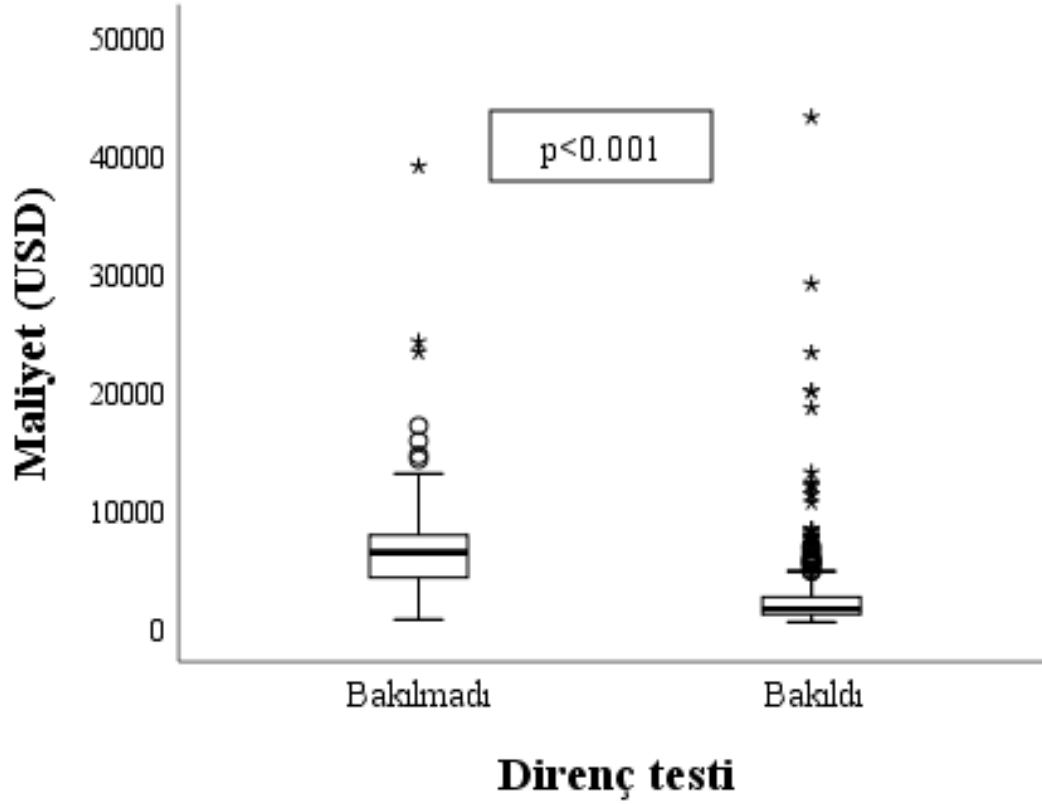
Akut stent trombozu	5(7)	4(0,6)	9(1,3)	0,001
Yoğun bakım-servis kalış süresi (gün)	2(1-2)	2(2-2)	2(0-91)	0,239
1. Ayda Hb düşüş	10(15,6)	47(7,9)	57(8,6)	0,056
İşlem sonrası ES replasmanı	1(1,5)	10(1,6)	11(1,6)	0,999
30 gün komplikasyon	6(8,1)	36(5,5)	42(5,8)	0,425
<i>Böbrek yetmezliği</i>	3(4,1)	3(0,5)	6(0,8)	0,016
<i>Minör SVO</i>	2(2,7)	20(3,1)	22(3)	0,999
<i>Majör SVO</i>	0(0)	5(0,8)	5(0,7)	0,999
<i>Hiperperfüzyon sendromu</i>	0(0)	3(0,5)	3(0,4)	0,999
<i>İlk 30 günde mortalite</i>	1(1,4)	5(0,8)	6(0,8)	0,476
Maliyet (USD)	6453 (4326-7922)	1673,05 (1230,55-2680,45)	1771,55 (558,55-43249,55)	<0,001

Bulgular medyan(IQR) veya n(%) ile verildi. Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

ES: eritrosit süspansiyonu, SVO : serebrovasküler olay

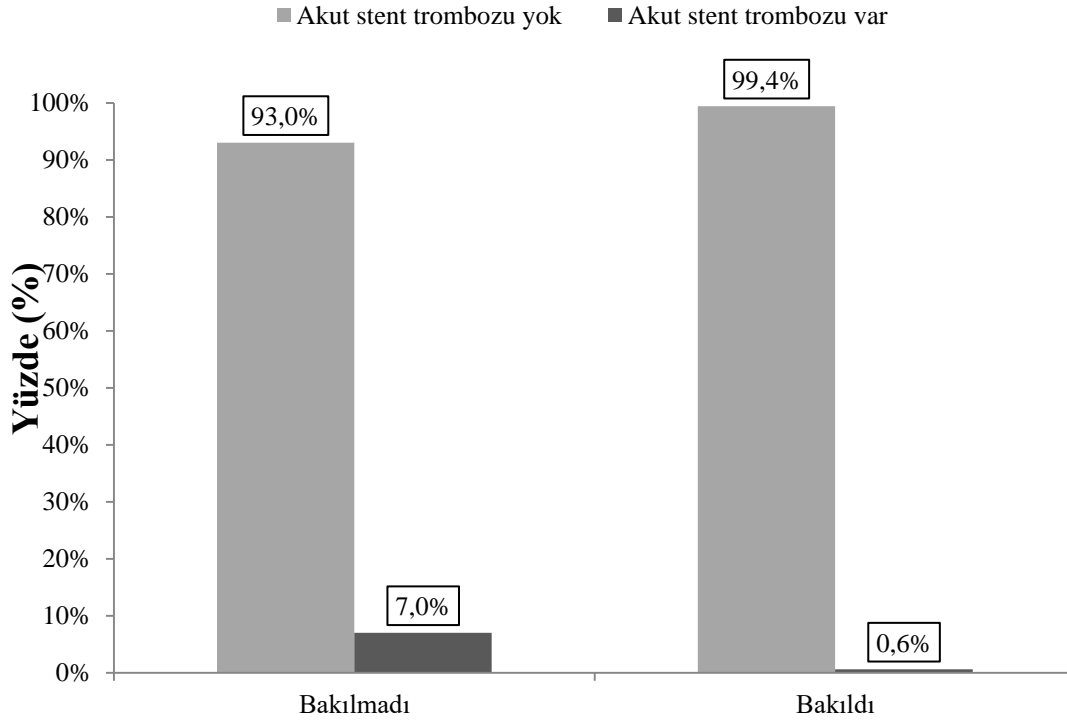
Klopidogrel direnci bakılan ve bakılmayan hastaların ilk bir aydaki sağlık bakım giderlerinin dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Direnç testi bakılmayan hastaların medyan sağlık bakım maliyeti 6453 (min-maks: 768-39097,55) USD ve bakılanların 1673,05 (min-

maks: 558,55-43249,55) USD bulundu. İlk bir aydaki sağlık bakım giderleri direnç testi bakılmayan grupta istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,001$).



Şekil 2. Klopidoğrel direnci bakılan ve bakılmayan hastaların ilk bir aydaki sağlık bakım giderleri

Klopidoğrel direnci bakılan ve bakılmayan hastaların ilk bir aydaki AKAST oranları Şekil 3'de verilmiştir. Direnç testi bakılmayan hastalarda ilk bir ayda AKAST gelişme oranı istatistiksel olarak daha yüksekti (%7 ve %0,6; $p=0,001$).



Şekil 3. Klopidoğrel direnci bakılan ve bakılmayan hastaların ilk bir aydaki akut stent trombozu oranları

Klopidoğrel ve tikagrelor alan hastaların klinik bulguları ve ilk bir aydaki sağlık bakım giderleri Tablo 5'te karşılaştırılmıştır. Buna göre, birinci ayda hemoglobin düşüşü ($p=0,999$), işlem sonrası ES replasmanı uygulama ($p=0,540$), ilk 30 günde mortalite ($p=0,999$), minör SVO ($p=0,999$) ve majör SVO ($p=0,300$) oranları ile kullanılan ilaçlar arasında anlamlı ilişki belirlenmedi. İlk bir aydaki sağlık bakım giderleri kullanılan ilaçlara göre istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,147$).

Tablo 5. Klopidoğrel ve tikagrelor alan hastaların klinik bulguları ve ilk bir aydaki sağlık bakım giderleri

Değişkenler	Klopidoğrel (n=678)	Tikagrelor (n=50)	p
1. Ayda Hb düşüş	54(8,8)	3(7)	0,999
İşlem sonrası ES replasmanı	10(1,6)	1(2,2)	0,540
İlk 30 günde mortalite	6(0,9)	0(0)	0,999
Minör SVO	21(3,1)	1(2)	0,999
Majör SVO	4(0,6)	1(2)	0,300
Maliyet (USD)	1795,05 (1263,55-3363,55)	1700,05 (1353,55-2250,55)	0,147

Bulgular medyan(IQR) veya n(%) ile verildi. Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test(Hb: hemoglobin, ES: Eritrosit süspansiyonu, SVO : serebrovasküler olay, USD : Amerikan doları)

Tablo 6'da hastaların ilk bir aydaki sağlık bakım giderleri ile bağımsız olarak ilişkili faktörler çoklu lineer regresyon analizi ile incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda, hastada SVO öyküsü olmasının ilk bir aydaki sağlık bakım giderleri ile pozitif yönde ($\beta=0,065$, $p=0,042$), hibrit veya açık stent kullanma ($\beta=-0,298$, $p<0,001$) ve Klopidoğrel direnç testi bakılmasının ise ($\beta=-0,328$, $p<0,001$) negatif yönde bağımsız olarak ilişkili olduğu belirlendi.

Tablo 6. İlk bir aydaki sağlık bakım giderleri ile ilişkili faktörler

Maliyet (USD)							%95 Güven aralığı	
Model	B	SE	β	t	p	VIF	Alt limit	Üst limit
Sabit	9008,51 1	1087,54 6		8,283	<0,00 1	-	6873,3	11143,723
Yaş	12,763	11,428	0,035	1,117	0,264	1,013	-9,674	35,2
Erkek cinsiyet	62,599	267,501	0,008	0,234	0,815	1,034	-462,593	587,791
HT	390,508	232,614	0,054	1,679	0,094	1,041	-66,19	847,206
KAH	114,576	232,993	0,016	0,492	0,623	1,042	-342,866	572,018
SVO öyküsü	436,738	213,874	0,065	2,042	0,042	1,021	16,833	856,643
Filtre	- 129,429	213,461	- 0,019	- 0,606	0,544	1,021	-548,523	289,664
Hibrit veya açık stent	- 2416,53 1	280,772	- 0,298	- 8,607	<0,00 1	1,208	-2967,779	-1865,283
Predilatasyon	51,405	215	0,008	0,239	0,811	1,028	-370,711	473,52
Direnç testi bakılma	- 3621,06 8	381,125	- 0,328	- 9,501	<0,00 1	1,196	-4369,341	-2872,794

R=0.546, R²=0.298, p<0.001

TARTIŞMA

Karotis arter hastalığı ağır nörolojik klinik tablolara yol açabilen bir hastalıktır. Sonucunda hastalarda kalıcı sekeller bırakabilen serebrovasküler olaylar gerçekleşebilir. Serebrovasküler olayları önlemek için karotis arter darlığı hastalarına başlanacak tedavi seçenekleri farklı çalışmaların sonuçlarında yapılan derlemelerle zaman içerisinde önemli ölçüde şekillenmiştir. Medikal tedavi, KEA, KAS ve bu seçeneklerin kombinasyonları hastalarda nörolojik klinik durumları önlemekte etkili olmuştur.

Her hastada tedaviler standart seyrinde ilerlemeyebilir ve karşılaşılan komplikasyonlar da yeni klinik tablolara yol açabilir. Bu tabloları önlemek ya da sonuçlarını tedavi etmek için

alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. KAS yapılan hastalarda işlem tekniği kaynaklı komplikasyonlar görülebildiği gibi KAS sonrası medikal tedavinin yetersiz veya yanlış kullanılması ya da kişisel farklılıklardan kaynaklı medikal tedaviye verilen değişken yanıtlar işlem sonrası gelişen komplikasyonları tetikleyebilir. Bahsi geçen kişisel farklılıklardan birisi de antiagregan direncidir. KAS planlanan erken dönemde artan trombojenik komplikasyonları engellemek için işlemden 3 gün önce başlanılarak işlem sonrası 1-3 ay kadar DAPT önerilmektedir [73].

Klopidogrel, CYP2C19'un önemli rol oynadığı sitokrom P450 enzimleri tarafından karaciğerde aktif metabolite dönüştürülen bir ön ilaçtır [16, 17]. Aktif metabolit, P2Y12 reseptörüne geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve sonuç olarak adenosindifosfat bağlanmasını inhibe eder. Bu trombosit aktivasyonunda, trombosit agregasyonunda ve pıhtı oluşumunda azalmaya yol açar [17]. Klopidogrel direncinde, yeterli klopidogrel dozuna rağmen trombosit fonksiyonunda bir değişiklik yoktur. Buna çoğunlukla bir CYP2C19 polimorfizmi neden olur [74, 75]. Klopidogrel direnci ile tromboembolik komplikasyonlar arasındaki ilişki, perkütan koroner girişim uygulanan ve klopidogrel alan hastalarda gösterilmiştir [76]. Antiagregan tedavi alan hastalarda yüksek trombosit reaktivitesi olarak da bilinen antiagregana yanıtızlık veya antiagregan direnci hastalarda değişken antiagregasyon etkisi, artmış kanama oranları ve tromboembolik olaylar olarak bilinmektedir [33]. Fifi ve arkadaşları nörovasküler stent uygulanan 96 hastada aspirin direncinin %5,2 ve klopidogrel direncinin %36,5 olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada, klopidogrel direncinin nörovasküler stent takılan ve işlem sırasında tromboembolik komplikasyonlar gelişen hastalarda önemli bir etiyolojik faktör olduğu sonucuna varmışlardır [77]. Yapılan başka bir tek merkezli çalışmada KAS uygulanan hastaların \leq %66 sında klopidogrelin yüksek platelet reaktivitesi kaynaklı serebrovasküler iskemik olayların arttığı gözlemlenmiştir [34, 35]. Diğer bir çalışmadaysa nörovasküler girişim uygulanan 250 kişilik hasta grubunda aspirin direnci %9,1 klopidogrel direnci %23,8 hem ASA hem klopidogrel direnci ise %5 bulunmuştur [78]. Bu sonuçlar zamanla alternatif P2Y12 inhibitörleri arayışları klopidogrelle oranla daha hızlı etkili ve daha kabul edilebilir oranlarda trombosit inhibisyonu yapan tikagrelor üzerinde yoğunlaşmıştır [79, 80].

Tikagrelor, trombosit adenosin difosfat P2Y12 reseptörlerini geri dönüşümlü olarak bağlayan ve inhibe eden güçlü, doğrudan etkili bir antiagregan ajandır. Diğer P2Y12 antagonistleriyle karşılaştırıldığında, tikagrelor bir ön ilaçtan aktif bir formülasyona dönüşüm gerektirmez. Tikagrelor ve metaboliti eşdeğerdir ve son dozundan 2-3 gün sonra doruk

konsantrasyona ulaşır. Proteinlere olan yüksek afinitesi nedeniyle, tikagrelor lineer bir farmakokinetik sağlar. Tikagrelor günde iki kez dozlanır ve bu da 24 saatlik bir süre boyunca trombositlerin daha tutarlı bir şekilde inhibisyonuna izin verir [81]. AKS hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda aspirine ek olarak tikagrelor koroner arter stentleme uygulanan hastalarda aspirine ek olarak klopidogrele kıyasla majör kanamalara yol açmaksızın stent trombozu ve majör kardiyovasküler hadiseleri önlemekte üstün bulunmuştur [24, 82].

SOCRATES çalışması, GIA veya akut iskemik inmeli hastalarda tikagrelorun aspirine karşı etkinliğini ortalama 3 ay takip ile değerlendiren uluslararası, randomize, çift kör prospektif bir çalışmadır. Tikagrelor ile tedavi edilen hastaların %6.7 'sinde, aspirin ile tedavi edilenlerin %7.5 'inde 90 gün içinde inme, MI veya ölüm meydana gelmiştir (P = 0.07). Aspirin grubunda %6.7 'ye karşılık tikagrelor grubunda %5.8 oranında tekrarlayan iskemik inme meydana gelmiştir (P = 0.046). Her iki grupta da majör kanama, kafa içi kanama veya ölümcül kanama açısından istatistiksel bir fark ise izlenmemiştir. Büyük damar hastalığı olan hastalarda, ipsilateral aterosklerotik lezyonu olan hastalarda 90 gün içinde iskemik olay oranlarını azaltmada tikagrelorun aspirinden daha etkili olduğu gözlenmiştir [82].

Hintli hasta popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada klopidogrel yanıtı yetersiz bulunan 32 nörovasküler prosedür hastasına periprocedural tikagrelor tedavisi verilmiş ve post operatif süreçte bu hastaların hiç birisinde tikagrelor ilişkili yan etki gözlemlenmemiştir. Yazarlar bu durumu klopidogrele yanıtsız hasta grubunda tikagrelorun güvenli bir alternatif olduğu üzerine yorumlamışlardır [83]. Tikagrelor nörovasküler hasta grubunda güvenli ve etkili bir alternatif olmasına rağmen birkaç dezavantajı bulunmaktadır. Bunlar; geleneksel antiagreganlara kıyasla yüksek maliyeti, günde iki doz şeklinde kullanımının gerekmesi, kesilmesi sonrası hızlı antiagregasyona yol açma potansiyeline sahip olmasıdır [81]. Wiper ve Roberts, AKAST'ın kısmen klopidogrel ve ASA'ya düşük yanıtı bağlı olduğunu ve bu hasta alt grubunun müdahaleden önce belirlenmesi ve alternatif oral antiagregan stratejilerinin düşünülmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir [12]. Özellikle ispatlanmış klopidogrel direnci olan hastalarda KAS sonrası stent trombozlarını önlemek için ASA'nın yanında klopidogrel yerine Tikagrelor kullanımı seçeneği değerlendirilmelidir. Bu seçeneğin net klinik yararının gösterilmesi için çift kör randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Elektif KAS ve transkarotid revaskülarizasyon uygulanan hastalardan yüksek trombotik riskli hastalara ASA+Tikagrelor diğer hastalara ASA+Klopidogrel verilerek yapılan bir çalışmada, her iki grup arasında hastane yatışı sırasında inme, ölüm, MI, hiperperfüzyon sendromu açısından belirgin fark izlenmemiştir. Her ne kadar 30 günlük inme

oranı ASA+Tikagrelor grubunda daha yüksek sayıda izlenmişse de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. 30 günlük primer sonlanım noktasına ulaşma noktasında ASA+Tikagrelor grubu, ASA+ Klopidoğrel grubuna göre daha düşük oranda kalmıştır (%1,1; %1,8) [84].

Planlı KAS uygulanan 200 hastalık diğer bir çalışmada hastalarda klopidoğrel direnç testi bakılmış; direnç testi pozitif görülen hastalar DAPT tedavi olarak ASA+Tikagrelor, direnç testi negatif görülen hastalar ise ASA+Klopidoğrel ile izlenmiştir. Bir aylık takip sürecinin sonunda her iki grupta da AKAST görülmemiştir [85]. Karotis arter darlığı olan hastalarda yaygın görülen klopidoğrel direncinin KAS sonuçlarını olumsuz etkilemesi nedeniyle, klopidoğrel direnci olan KAS uygulanan hastalarda ispatlanmış bir direnç olmayan tikagrelor güvenilir bir antiagregan alternatifi olabilir.

Merkezimizde 11 yıldır KAS işlemi yapılmaktadır. İlk dönemlerde hastalarda sık olarak stent trombozu görülmesi üzerine alternatif bir çözüm üretilmeye çalışılmış ve güncel bilimsel çalışmalar ışığında hastalara KAS öncesi klopidoğrel ve ASA direnci bakılmaya başlanmıştır. Klopidoğrel direnci görülen hastalarda ise alternatif antiagregan olarak tikagrelor verilmiştir. Direnç testi bakılmaya başlandıktan sonraki sonuçların önceki hastalara göre daha iyi olması üzerine; iki grup hastanın sonuçlarını ve maliyetlerini kıyaslamak için KAS işlemi uygulanan hastalar retrospektif olarak taranarak bu çalışma dizayn edilmiştir.

Direnç testinin maliyeti hasta başı ortalama olarak 15 Amerikan doları olarak belirlenmiştir. Yıllara göre değişmekle birlikte hasta başı bir aylık klopidoğrel kullanım maliyeti yaklaşık olarak 10 Amerikan doları, tikagrelorun ise 21 Amerikan doları olarak belirlenmiş. Çalışmaya dahil edilen hastaların %7,18 inde klopidoğrel direnci izlenerek klopidoğrel yerine tikagrelor verilmiştir. Klopidoğrel direnç testi pozitif izlendiği için 50 hastaya klopidoğrel yerine tikagrelor verilmesi nedeniyle toplam 550 Amerikan doları, klopidoğrel direnç testi bakılan grupta hasta başı ortalama 0,84 Amerikan doları kullanımından kaynaklı maliyet artışı olmuştur. Direnç testi bakılması ve klopidoğrelle direnç izlendiği için tikagrelor kullanan hastalardan kaynaklı olarak direnç testi bakılan grupta hasta başı ortalama 15,84 Amerikan doları maliyet artışı olmaktadır. Klopidoğrel direnç testi bakılmayan ve bakılan hastaların bir aylık sağlık bakım giderleri sırasıyla 6453 Amerikan dolarına karşılık 1673 Amerikan doları olarak izlenmektedir. Direnç testi bakılması ve yapılan ilaç değişikliğinden yansıyan maliyet 15,84 Amerikan doları iken iki grup arasında hasta başına 4780 Amerikan doları maliyet farkı izlenmektedir. Bu farklılığın en önemli

sebeplerinden birinin klopidogrel direnç testi bakılmayan gruptaki KAS sonrası AKAST kaynaklı inme geçiren hastaların maliyetlerindeki artış olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda Direnç testi bakılan grupta 4 hastada AKAST görülmüştür. Bu hastaların sonuçları incelendiğinde ise birinci hastada işlem sırasında stent deformasyonu olduğu görülmüştür. İkinci ve üçüncü hastaların antiagreganlarını düzensiz aldığı tespit edilmiştir. Diğer hastada ise stent trombozuna neden olabilecek bir neden belirlenememiştir. Bu durumda hastaların üçünde antiagregan direnci dışı nedenlerden kaynaklı AKAST gelişimi yüksek olasılıktadır.

Asil ve arkadaşları tarafında 2007 yılında Trakya Üniversitesine başvuran inme hastası başına ortalama hastane içi maliyet 1677 ± 2964 Amerikan doları tespit edilmiştir [86]. Tatar M ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Türkiye’de inme hastası başına toplam yıllık ikincil maliyet 9562,57 TL (2.990€) olarak hesaplanmıştır. Bu aynı çalışmada hesaplanan hasta başına yıllık birincil tıbbi maliyetlerden (2.320€) daha yüksektir. Hasta başına toplam yıllık maliyet 19948,81 TL (6,234€) hesaplanmıştır [87]. İsveç’te, ilk felçler için hasta başına birincil maliyet tahminleri, 8100 Amerikan doları (1994 fiyatları) ile 10513 Amerikan doları (1991 fiyatları) arasında değişmektedir [88]. Birleşik Krallık’ta 1990 yılında meydana gelen ilk felçlerin kişi başına yaşam boyu maliyetinin ortalama 103576 Amerikan doları olduğu tahmin edilmektedir [89]. Birleşik Krallık’taki başka bir çalışmaya göre ise inme tedavisinin sağlık sistemine toplam maliyetinin yılda yaklaşık 9 milyar pound (£) olduğunu tahmin etmektedir. Toplam yıllık doğrudan bakım maliyetinin bu toplamın yaklaşık %49’u, resmi olmayan bakım yaklaşık %27 ve dolaylı maliyetler yaklaşık %24 olduğu tahmin edilmektedir [90]. AKAST hastalarında gerçekleşen nörolojik tabloyu iskemik inme olarak kabul edersek; bu hastalarda gerçekleşen klinik durum sekelsiz inme, sekelli inmeden ölüme kadar uzanabilen yıkıcı bir tablodur. AKAST’ın hastalarda uzun dönem maliyeti bilinmese de referans çalışmalara bakıldığında inme hastalarında hastaneden taburculuk sonrası süreçlerdeki maliyetin, hastane sürecindeki maliyetlere kıyasla çok daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda direnç testi bakılmadan doğrudan klopidogrel kullanan hastalarda AKAST görülme sıklığı klopidogrel direnç testi bakılan hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek belirlenmiştir (%7 ve %0,6; $p=0,001$). Bunun sonucunda direnç testi bakılmayan hasta grubunda yalnızca ilk bir aylık süreçteki maliyetin değil, yaşam boyu direkt ve indirekt sağlık bakım giderlerinin de daha yüksek olacağı aşikârdır.

Sonuç olarak; AKAST yüksek morbidite ve mortaliteye sahip nadir bir komplikasyondur. Nedenlerinden birisi de yetersiz veya etkisiz antiagregan tedavidir. KAS'a aday olan hastalara KAS prosedüründen 1 hafta önce ASA ve klopidogrel yükledikten sonra antiagregan direnci değerlendirilmesinin ve klopidogrelle direnç gösterdiği saptanan hastalara başka bir P2Y12 inhibitörü örneğin tikagrelor verilmesinin AKAST ve benzeri tromboz ilişkili komplikasyonları azaltacağı ve erken dönem hasta maliyetlerini de azaltacağı kanatındeyiz.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmanın gerçekleştiği hastanenin bir kamu hastanesi olması ve faturalandırmanı Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Uygulama Tebliği'ne [91] göre yapılması ve gerçek fiyatlandırmalar ile arada farklılıklar oluşturabilmesinin yanıltıcı sonuçlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun zaman içinde toplanan verilerin işlem maliyetleri ve güncel ekonomik şartları değişiminden etkilenmemesi için maliyetler yapıldığı yılın Türkiye Cumhuriyeti Merkez Bankası tarafından açıklanan yıllık ortalama Amerikan doları kuruna bölünerek standardize edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmanın retrospektif olmasından kaynaklı olarak hastalar eşit şekilde randomize edilememiş olup hastaların klopidogrel direnç testi bakılmayan gruptaki hastaların tarama başlangıcındaki oluşturması; Çalışmaya alınan hastaların yaklaşık 11 yıllık sürece yayılması ve klinik tecrübeye zamanla artış gerçekleştiği ve komplikasyon oranlarının azaldığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak AKAST gerçekleşen hastaların işlem görüntüleri tek tek incelendiğinde stentleme işlemlerin tamamının optimal sonuçlarla gerçekleştirildiği görülmüştür.

Direnç testi bakılmayan gruptaki hasta sayısının bakılan gruba kıyasla belirgin düşük sayıda kalması çalışmanın sonuçlarında yanılsamaya yol açabilecek bir faktördür. Yıllar içerisinde tüm dünyada karotis arter stentleme ile tecrübenin artması ve seçilen yöntem ve malzemelerin değişkenliğide hastaların tanımlayıcı özellikleri arasında farklılıklar oluşturmuştur.

Hastaların faturaları tek tek incelenmiş, KAS veya belirtilen parametrelerle ilişkisiz olduğu düşünülen maliyet kalemleri belirlenerek çıkarılmıştır. Ancak yine de çalışma retrospektif olduğu için faturalardaki maliyetlerin ve doğrudan KAS işlemi ilişkili hasta

maliyetlerinin belirlenmesinde hata payı yüksektir. PFA 100 testinin ortalama maliyetinin 15 Amerikan dolar olduğu kabul edilirse 728 hastalık bir çalışmada küçük farklılıkların yanıltıcı sonuç vermesi muhtemeldir ancak iki grubun ortalama sağlık bakım maliyetleri arasındaki bariz fark ve çalışmada AKAST sayılarının da gruplar arasında belirgin farklılık göstermesi sonuçları desteklemektedir.



KAYNAKÇA

1. Koklu, E., et al., *Is Acute Carotid Artery Stent Thrombosis an Avoidable Complication?* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015. **24**(10): p. 2219-22.

2. Markatis, F., et al., *Acute carotid stent thrombosis: a case of surgical revascularization and review of treatment options*. *Vascular*, 2012. **20**(4): p. 217-20.
3. Roman-Gonzalez, A., et al., *Frequency of Aspirin Resistance in Ischemic Stroke Patients and Healthy Controls from Colombia*. *Stroke Res Treat*, 2021. **2021**: p. 9924710.
4. Gum, P.A., et al., *A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. **41**(6): p. 961-965.
5. Snoep, J.D., et al., *Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis*. *Arch Intern Med*, 2007. **167**(15): p. 1593-9.
6. Moulakakis, K.G. and A.M. Lazaris, *Emergent Carotid Stent Removal after Carotid Stent Thrombosis*. *Ann Vasc Surg*, 2018. **46**: p. 401-406.
7. Gurbel, P.A. and U.S. Tantry, *Clopidogrel resistance?* *Thromb Res*, 2007. **120**(3): p. 311-21.
8. Aboyans, V., et al., *2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)*. *Eur Heart J*, 2018. **39**(9): p. 763-816.
9. Bavry, A.A., et al., *Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study*. *Hypertension*, 2010. **55**(1): p. 48-53.
10. Ferguson, G.G., et al., *The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients*. *Stroke*, 1999. **30**(9): p. 1751-8.
11. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, I., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(3): p. 145-53.
12. Sprynger, M., et al., *Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018. **19**(11): p. 1195-1221.
13. Esposito-Bauer, L., et al., *MRI plaque imaging detects carotid plaques with a high risk for future cerebrovascular events in asymptomatic patients*. *PLoS One*, 2013. **8**(7): p. e67927.

14. Sloan, M.A., et al., *Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*, 2004. **62**(9): p. 1468-81.
15. Brott, T.G., et al., 2011
ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(8): p. e16-94.
16. Kazui, M., et al., *Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite*. *Drug Metab Dispos*, 2010. **38**(1): p. 92-9.
17. Trenk, D. and W. Hochholzer, *Genetics of platelet inhibitor treatment*. *Br J Clin Pharmacol*, 2014. **77**(4): p. 642-53.
18. Bhatt, D.L., et al., *Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(19): p. 1982-8.
19. Markus, H.S., et al., *Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial*. *Circulation*, 2005. **111**(17): p. 2233-40.
20. Antman, E.M., D. DeMets, and J. Loscalzo, *Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk*. *Circulation*, 2005. **112**(5): p. 759-70.
21. Antithrombotic Trialists, C., *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. *BMJ*, 2002. **324**(7329): p. 71-86.
22. Opie, L.H.G., B. H., *KALP İLAÇLARI*, E. ARSLANGER, Editor. 2015, NOBEL TIP KİTAPEVLERİ. p. 339-356.
23. Bhatt, D.L., et al., *Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002. **39**(1): p. 9-14.

24. Wallentin, L., et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2009. **361**(11): p. 1045-57.
25. Muller, I., et al., *Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement*. Heart, 2001. **85**(1): p. 92-3.
26. Hamm, C.W., et al., *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2011. **32**(23): p. 2999-3054.
27. Johnston, S.C., et al., *Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA*. N Engl J Med, 2020. **383**(3): p. 207-217.
28. Wiviott, S.D., et al., *Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial*. Circulation, 2005. **111**(25): p. 3366-73.
29. White, H.D., et al., *Reduced immediate ischemic events with cangrelor in PCI: a pooled analysis of the CHAMPION trials using the universal definition of myocardial infarction*. Am Heart J, 2012. **163**(2): p. 182-90 e4.
30. Helgason, C.M., et al., *Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke*. Stroke, 1994. **25**(12): p. 2331-6.
31. Schönig, A., et al., *Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement*. Thrombosis and Haemostasis, 2017. **89**(05): p. 783-787.
32. Koklu, E., et al., *Acute Carotid Artery Stent Thrombosis Due to Dual Antiplatelet Resistance*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015. **38**(4): p. 1011-4.
33. Spiliopoulos, S., et al., *Platelet responsiveness to clopidogrel treatment after peripheral endovascular procedures: the PRECLOP study: clinical impact and optimal cutoff value of on-treatment high platelet reactivity*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(24): p. 2428-2434.
34. Sorkin, G.C., et al., *Carotid artery stenting outcomes: do they correlate with antiplatelet response assays?* J Neurointerv Surg, 2014. **6**(5): p. 373-8.
35. Song, T.J., et al., *The influence of anti-platelet resistance on the development of cerebral ischemic lesion after carotid artery stenting*. Yonsei Med J, 2013. **54**(2): p. 288-94.
36. Diener, H.-C., et al., *Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet, 2004. **364**(9431): p. 331-337.

37. Anaya, R., et al., *Correlation between PlateletWorks((R)) and PFA-100((R)) for Measuring Platelet Function before Urgent Surgery in Patients with Chronic Antiplatelet Therapy*. J Clin Med, 2021. **10**(2).
38. Breet, N.J., et al., *Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation*. JAMA, 2010. **303**(8): p. 754-62.
39. Linnemann, B., et al., *Assessment of clopidogrel non-response by the PFA-100 system using the new test cartridge INNOVANCE PFA P2Y*. Ann Hematol, 2010. **89**(6): p. 597-605.
40. von Pape, K.-W., E. Aland, and J. Bohner, *Platelet Function Analysis with PFA-100® in Patients Medicated with Acetylsalicylic Acid Strongly Depends on Concentration of Sodium Citrate Used for Anticoagulation of Blood Sample*. Thrombosis Research, 2000. **98**(4): p. 295-299.
41. Mammen, E.F., R.S. Alshameeri, and P.C. Comp, *Preliminary data from a field trial of the PFA-100 system*. Semin Thromb Hemost, 1995. **21 Suppl 2**: p. 113-21.
42. *Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*. JAMA, 1995. **273**(18): p. 1421-8.
43. Halliday, A., et al., *10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial*. Lancet, 2010. **376**(9746): p. 1074-84.
44. A Halliday 1, A.M., J Marro, C Peto, R Peto, J Potter, D Thomas, MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group, *Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial*. The Lancet, 2004. **363**(9420): p. 1491-1502.
45. Massop, D., et al., *Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients*. Catheter Cardiovasc Interv, 2009. **73**(2): p. 129-36.
46. Rothwell, P.M., et al., *Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis*. Lancet, 2003. **361**(9352): p. 107-16.
47. Howard, G., et al., *Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials*. The Lancet, 2016. **387**(10025): p. 1305-1311.
48. Brott, T.G., et al., *Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data*. The Lancet Neurology, 2019. **18**(4): p. 348-356.
49. Lal, B.K., et al., *Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial*. The Lancet Neurology, 2012. **11**(9): p. 755-763.

50. Cayne, N.S., et al., *Carotid angioplasty and stent-induced bradycardia and hypotension: Impact of prophylactic atropine administration and prior carotid endarterectomy*. J Vasc Surg, 2005. **41**(6): p. 956-61.
51. Leisch, F., et al., *Carotid sinus reactions during carotid artery stenting: predictors, incidence, and influence on clinical outcome*. Catheter Cardiovasc Interv, 2003. **58**(4): p. 516-23.
52. Back, M.R., *Commentary. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARChEr results*. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther, 2006. **18**(4): p. 349-51.
53. Gray, W.A., et al., *The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting*. Catheter Cardiovasc Interv, 2007. **69**(3): p. 341-8.
54. Cardaioli, P., et al., *Complication with an embolic protection device during carotid angioplasty*. Catheter Cardiovasc Interv, 2004. **62**(2): p. 234-6.
55. Kitta, Y., et al., *Echolucent carotid plaques predict in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries*. Atherosclerosis, 2008. **197**(1): p. 177-82.
56. Morrish, W., et al., *Intracranial hemorrhage after stenting and angioplasty of extracranial carotid stenosis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(10): p. 1911-6.
57. Eskandari, M.K., et al., *Technical limitations of carotid filter embolic protection devices*. Ann Vasc Surg, 2007. **21**(4): p. 403-7.
58. Powell, R.J., et al., *Comparison of embolization protection device-specific technical difficulties during carotid artery stenting*. J Vasc Surg, 2006. **44**(1): p. 56-61.
59. Yadav, J.S., *Embolic protection devices: methods, techniques, and data*. Tech Vasc Interv Radiol, 2004. **7**(4): p. 190-3.
60. Nikolsky, E., et al., *Vascular complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures: a meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(6): p. 1200-9.
61. K. XIROMERITIS, I.D., M. STAMATAKOS, V. KATSIKAS, V. MARTINAKIS, K. STAMATELOPOULOS, V. PSARROS, *Acute carotid stent thrombosis after carotid artery stenting*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2012.
62. Moulakakis, K.G., et al., *Acute Carotid Stent Thrombosis: A Comprehensive Review*. Vasc Endovascular Surg, 2016. **50**(7): p. 511-521.
63. Kleinschnitz, C., et al., *Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein Ib, VI, and IIb/IIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding*. Circulation, 2007. **115**(17): p. 2323-30.
64. Adams, H.P., Jr., et al., *Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II)*. Stroke, 2008. **39**(1): p. 87-99.

65. Hamann, G.F., et al., *Successful systemic thrombolysis for carotid stent thrombosis*. Eur Neurol, 2002. **48**(1): p. 37-9.
66. Jauch, E.C., et al., *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2013. **44**(3): p. 870-947.
67. Kappelhof, M., et al., *Intra-arterial treatment of patients with acute ischemic stroke and internal carotid artery occlusion: a literature review*. J Neurointerv Surg, 2015. **7**(1): p. 8-15.
68. Bush, R.L., et al., *Transient ischemic attack due to early carotid stent thrombosis: successful rescue with rheolytic thrombectomy and systemic abciximab*. J Endovasc Ther, 2003. **10**(5): p. 870-4.
69. International Carotid Stenting Study, i., et al., *Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial*. Lancet, 2010. **375**(9719): p. 985-97.
70. Setacci, C., et al., *Surgical management of acute carotid thrombosis after carotid stenting: a report of three cases*. J Vasc Surg, 2005. **42**(5): p. 993-6.
71. Owens, E.L., et al., *Surgical management of acute complications and critical restenosis following carotid artery stenting*. Ann Vasc Surg, 2002. **16**(2): p. 168-75.
72. https://evds2.tcmb.gov.tr/index.php?/evds/serieMarket/#collapse_2
73. Ricotta, J.J., et al., *Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary*. J Vasc Surg, 2011. **54**(3): p. 832-6.
74. Nguyen, T.A., J.G. Diodati, and C. Pharand, *Resistance to clopidogrel: a review of the evidence*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(8): p. 1157-64.
75. Zhuo, Z.L., et al., *Association between CYP2C19 and ABCB1 polymorphisms and clopidogrel resistance in clopidogrel-treated Chinese patients*. Anatol J Cardiol, 2018. **19**(2): p. 123-129.
76. Aradi, D., et al., *Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention*. Eur Heart J, 2015. **36**(27): p. 1762-71.
77. Fifi, J.T., et al., *Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting*. AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(4): p. 716-20.
78. Atasoy, D., et al., *Prevalence of aspirin and clopidogrel resistance in neurovascular stenting: a single-center experience*. The European Research Journal, 2021. **7**(6): p. 601-609.
79. Husted, S., et al., *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*. Eur Heart J, 2006. **27**(9): p. 1038-47.

80. Storey, R.F., et al., *Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(19): p. 1852-6.
81. Chandra, R., et al., *Ticagrelor Use in Stroke Patients: Past, Present, and Future*. Vasc Health Risk Manag, 2021. **17**: p. 357-362.
82. Johnston, S.C., et al., *Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack*. N Engl J Med, 2016. **375**(1): p. 35-43.
83. Karan, V., et al., *Ticagrelor Use in Indian Patients Undergoing Neuroendovascular Procedures: A Single Center Experience*. Neurointervention, 2019. **14**(2): p. 125-130.
84. Marcaccio, C.L., et al., *Efficacy and safety of perioperative dual antiplatelet therapy with ticagrelor versus clopidogrel in carotid artery stenting*. J Vasc Surg, 2022. **75**(4): p. 1293-1303 e8.
85. Mazzaccaro, D., et al., *Clopidogrel Resistance and Ticagrelor Replacement in Dual Antiplatelet Therapy for Carotid Artery Stenting*. Ann Vasc Surg, 2022.
86. Asil, T., et al., *Cost of acute ischemic and hemorrhagic stroke in Turkey*. Clin Neurol Neurosurg, 2011. **113**(2): p. 111-4.
87. Tatar, M., et al., *Indirect Costs of Stroke in Turkey*. Value in Health, 2016. **19**(7).
88. Ghatnekar, O., et al., *Cost of stroke in Sweden: an incidence estimate*. Int J Technol Assess Health Care, 2004. **20**(3): p. 375-80.
89. Taylor, T.N., et al., *Lifetime cost of stroke in the United States*. Stroke, 1996. **27**(9): p. 1459-66.
90. Saka, O., A. McGuire, and C. Wolfe, *Cost of stroke in the United Kingdom*. Age Ageing, 2009. **38**(1): p. 27-32.
91. <https://khgmfinansalanalizdb.saglik.gov.tr/TR-40231/fiyat-tarifeleri.html>

