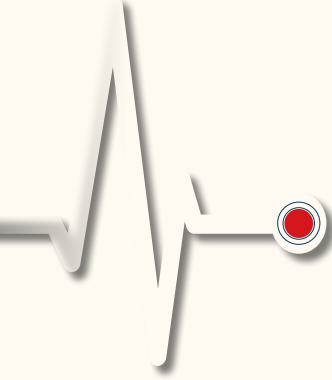


Kardiyovasküler Akademi Bülteni



ORIJİNAL ARAŞTIRMALAR

Miyokard Enfarktüsünde Trombosit Fonksiyonlarının Etkisi

Yağmur ve Kültürsay.

Femoropopliteal Arter Hastalığında Çapın Etkisi

Kaya ve ark.

Diyabet ve Kalp

Çelik ve ark.

OLGU SUNUMLARI

Hipertansiyonda Benidipinin Yeri

Aydın ve Işık.

Karotis Arter Stentlemede Bradikardi-hipotansiyona Yaklaşım

Alibasic ve ark.





EDİTÖRLER KURULU

Kardiyovasküler Akademi Derneği Adına Sahibi

Prof. Dr. Ömer KOZAN

Başkent Üniversitesi, İstanbul Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye

E-mail: omerkozan@baskent.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-7908-4029

Baş Editör

Prof. Dr. Berkay EKİCİ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

E-mail: berkay.ekici@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6135-2972

Yardımcı Editör

Doç. Dr. Özgür KIRBAŞ

Serbest Hekim, Kardiyoloji, Ankara, Türkiye

E-mail: ozgurkirbas@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0003-1292-2996

Danışma Kurulu

Prof. Dr. A. Oktay Ergene

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim
Dalı, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Ertekin Utku Ünal

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Doç. Dr. Ceyla Konca Değertekin

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Mehdi Zoghi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Oktay Şenöz

Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Pınar Türker Duyuler

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara,
Türkiye

“Yayın Politikası” ve “Yazarlara Talimatlar” hakkında daha fazla bilgi almak için lütfen derginin web sitesini (<https://kvbulten.com/home>) ziyaret ediniz.

Kardiyovasküler Akademi Bülteni, yayın etiğinde en yüksek standartlara bağlıdır ve Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) ve International Committee of Medical Journals (ICJME) tarafından geliştirilen yayın etiği ilkelerini ve tavsiyelerini gözetir.

Derginin Sahibi: Kardiyovasküler Akademi Derneği

Sorumlu Yönetici: Prof. Dr. Berkay EKİCİ

Yayıncı İletişim/Publisher Contact: Kardiyovasküler Akademi Derneği
Adres/Address: Mansuroğlu Mah. Ankara Cad. No.147 Özkanlar Murat Apt.
K:3 D:11 Bayraklı, İzmir, Türkiye
Telefon/Phone: +90 535 463 85 75
E-posta/E-mail: info@kvakademi.org



Kurumsal Katılımcı/Corporate Contributor: Galenos Yayınevi
Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye
Telefon/Phone: +90 (530) 177 30 97
E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr Web: www.galenos.com.tr
Yayıncı Sertifika Numarası/Publisher Certificate Number: 14521
Yayın Tarihi/Publication Date: Eylül/September 2023
E-ISSN: 2980-261X
Yılda üç kez yayınlanır.

İÇİNDEKİLER

ORJİNAL ARAŞTIRMALAR / ORIGINAL RESEARCHES

- 29 **ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsünde Trombosit Fonksiyonlarının Kısa Dönem Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkisi**
The Effect of Platelet Functions on Short-term Mortality and Morbidity in ST Elevation Myocardial Infarction
Burcu Yağmur, Kadir Hakan Kültürsay; İzmir, Türkiye
- 37 **Femoropopliteal Arter Hastalığı için Periferik Girişimlerde Hedef Damar ve Cihaz Çapının Sonuçlar Açısından Önemi Var mı?**
Is Target Vessel and Device Diameter Important for Results in Peripheral Interventions for Femoropopliteal Artery Disease?
İbrahim Çağrı Kaya, Halil Bulut, Alper Selim Kocaoğlu; Eskişehir, İstanbul, Türkiye
- 43 **Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Sağ Ventrikül Sistolik Fonksiyonları ve Pulmoner Arter Basıncının Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerine Etkisi**
The Effect of Right Ventricular Systolic Functions and Pulmonary Arterial Pressure on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
Sıla Çelik, Ajar Koçak, Melis Çiçek, Ebru Ercan; Ankara, Türkiye

OLGU SUNUMLARI / CASE REPORTS

- 48 **Hipertansif Koroner Arter Hastalığı Olan Hastanın Yönetiminde Benidipin: Olgu Sunumu**
Benidipine in the Management of the Patient with Hypertensive Coronary Artery Disease: A Case Report
Saadet Aydın, Ömer Işık; İzmir, Elazığ, Türkiye
- 51 **Karotis Arter Stentleme İşlemi Sırasında Gelişen Derin Bradikardi ve Hipotansiyona Yaklaşım: Olgu Sunumu**
Management of Deep Bradycardia and Hypotension Developed During Carotid Artery Stenting: A Case Report
Hayrudin Alibasic, Nedret Ülvan, Ajar Koçak; Ankara, Türkiye



ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsünde Trombosit Fonksiyonlarının Kısa Dönem Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkisi

The Effect of Platelet Functions on Short-term Mortality and Morbidity in ST Elevation Myocardial Infarction

● Burcu Yağmur, ● Kadir Hakan Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME), tedavi sürecinin hastane öncesine taşınmasına, müdahale sürelerinin kısaltılmasına ve kılavuzlarca önerilen tedavi seçenekleri uygulanmasına rağmen hala ilk sıradaki hastane içi ölüm nedenidir. Çalışmamızda uygulanan reperfüzyon stratejisi, klopidogrel yükleme dozları ve yardımcı tedavinin trombosit agregasyonu üzerine etkisinin mortalite ve morbiditeye olan katkısı araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamıza Nisan 2015-Temmuz 2016 tarihleri arasında STYME tanısı ile kliniğimize yatırılarak tedavi uygulanan 18-80 yaş arası 58 hasta alınmıştır. Anti-trombositler tedavi sonrası 2., 4. ve 24. saat periferik venöz tam kan örnekleri alınarak trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek üzere "multiplate" cihazı ile çalışılmıştır. Hastalar 4. saat kan örneklerinde rezidü trombosit agregasyonu düzeyine göre 2 gruba ayrıldı; buna göre agregasyon düzeyi $\geq 47U$ olanlar grup A ve $< 47U$ olanlar ise grup B olarak adlandırıldı. Klinik sonuçlarına yüksek trombosit reaktivitesinin (HPR) ve kullanılan tedavi stratejisinin katkısı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızın sonucunda 4. saat rezidüel trombosit agregasyonu yüksek olanların (grup A) fibrinolitik tedavi alıp 300 mg klopidogrel yüklemesi yapılan ve ağrının devam etmesi nedeniyle morfin kullanılan hastalar olduğu saptanmıştır ($p=0,003$, $p=0,036$, $p<0,001$). Hastane içi olayların fibrinolitik kullanılanlarda kullanılmayanlara göre 6.637 kat arttığı saptanmıştır [odds oranı (%95 güven aralığı): 6.637 (1.391-31.658), $p=0,018$]. Morfinin tek başına trombosit agregasyonu üzerine etkinliğine bakıldığında 2. ve 4. saatte yüksek rezidüel trombosit agregasyonu ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ve 24. saatte bu etkinin azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0,070$). Morfin kullanımı birinci ay morbidite ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,030$) ancak morbidite artışı ile direkt ilişkisi saptanmamıştır. HPR ile klinik sonuçlar açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Sonuç: Mevcut bulgularla medikal reperfüzyon stratejisinin yetersizliği, morfin kullanımı ile klopidogrel etkisinin geciktiği saptanmıştır. Bu gecikme klinik olarak anlamlı olmasa da üç aylık takipte göğüs ağrısı ile hastaneye başvuru ve tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacının belirgin artmasına neden olmuştur. Uzun dönem takip sonuçları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Miyokard enfarktüsü, trombosit fonksiyonları, morfin, prognoz

Abstract

Objective: Despite the transfer of the treatment process to pre-hospital settings, shortening of intervention times, and implementation of recommended treatment options, ST-elevation myocardial infarction (STEMI) remains the leading cause of in-hospital death. In our study, the contribution of the reperfusion strategy, clopidogrel loading doses, and adjunctive therapy on platelet aggregation to mortality and morbidity was investigated.



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Burcu Yağmur, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel/Phone: +90 546 238 72 27 **E-Posta/E-mail:** buruyagmur121@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7120-4698
Geliş Tarihi/Received: 26.06.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.07.2023

©Telif Hakkı 2023 Kardiyovasküler Akademi Derneği, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (CC BY-NC-ND) 4.0 Uluslararası Lisansı tarafından lisanslanmıştır.

Material and Methods: Between 2015-2016, 58 patients aged 18-80 years with a diagnosis of STEMI were included in the study. Peripheral venous blood samples were collected at 2nd, 4th, and 24th hours after anti-platelet therapy to evaluate platelet functions. Patients were divided into two groups based on residual platelet aggregation levels in the 4th-hour blood samples: those with aggregation level $\geq 47U$ were designated as group A, and those with $< 47U$ were designated as group B.

Results: Our study revealed that patients with high residual platelet aggregation at the 4th hour (group A) received fibrinolytic therapy, underwent a 300 mg clopidogrel loading dose, and used morphine due to persistent pain ($p=0.003$, $p=0.036$, $p<0.001$). It was found that in-hospital events increased 6.637-fold in those who received fibrinolysis compared to those who did not [odds ratio (95% confidence interval): 6,637 (1,391-31,658), $p=0.018$]. When examining the effectiveness of morphine alone on platelet aggregation, it was observed that it was significantly associated with high residual platelet aggregation at 2nd and 4th hours, while this effect decreased at 24th hour ($p<0.001$, $p=0.070$). No significant difference was observed in clinical outcomes related to high platelet reactivity.

Conclusion: Based on the findings, the inadequacy of medical reperfusion strategy and delayed effect of clopidogrel with morphine use were detected. Although this delay did not have clinical significance, it led to a significant increase in hospital admissions with chest pain and the need for repeat revascularization during three-month follow-up. Long-term follow-up results are required.

Keywords: Myocardial infarction, platelet functions, morphine, prognosis

GİRİŞ

ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME), zamanında tanı ve ilk tıbbi müdahalenin yapılmadığı takdirde hastanın hayatını kaybetmesine neden olabilen tıbbi aciller arasında yer almaktadır. Hastane içi mortalite Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ülkelerinin ulusal kayıtlarında %6 ile %14 arasında değişmektedir (1).

Pek çok güncel çalışma, reperfüzyon tedavileri, özellikle perkütan koroner girişimin (PKG), gelişen anti-trombotik tedavilerin ve ikincil korunmaya paralel olarak STYME sonrası akut ve uzun dönemde mortalitede azalmanın önemini vurgulamaktadır (2,3). Ancak tüm yeni tedavi rejimlerine rağmen hastaların yaklaşık %12'si 6 aylık süre içerisinde ölmektedir (4).

STYME temelinde yatan patofizyoloji trombozdu, tedavide ana hedef trombositlerin efektif olarak agregasyonunu inhibe etmektir. PKG yapılan hastalar araştırıldığında ise stent trombozu (ST) da dahil olmak üzere iskemik olayların tedavi sonrası yüksek trombosit reaktivitesi (HPR) ve klopidogrel yanıtızlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6).

Çalışmamızda devam eden yüksek mortalite oranları nedeniyle STYME hastalarında, anti-agregan tedavi sonrası periferik kan örneklerinde trombosit reaktivitesini (PR) saptamak ve erken dönemde (3 aylık) mortalite ve morbidite üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız, STYME ile başvuran hastaların prospektif, gözlemsel ve tek merkezli çalışmasıdır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı sonrası (karar no: 14-4.2/9, tarih: 25.06.2014) 10 Nisan 2015-15 Temmuz 2016 tarihleri arasında STYME tanısı ile yatırılan, 18-80 yaş arası, klopidogrel tedavisi başlanan ve yazılı onamı alınan hastalar alınmıştır. Onam vermeyenlere ek olarak

rıza gösteremeyecek durumda olanlar, birincil tedavi sonrası intravenöz (IV) anti-trombositler tedavi alanlar, takip sırasında anti-agregan tedavisini değiştirenler, trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaçlar (anti-agregan, anti-koagülan, non-steroid anti-enflamatuvar vb.) kullananlar veya eşlik eden trombosit fonksiyonlarını etkileyebilecek hastalığı olanlar (ağır karaciğer-böbrek yetmezliği, kanama diyatezi, malignite vb.) ve takip dışı bırakılanlar çalışmadan dışlanmışlardır.

Tüm tedavi kararları, hastaların klinik ortamlarına ve katılan hekimlerin kararlarına göre verildi ve tedavi dozlarına etki (müdahale) edilmedi. Kılavuz önerilerindeki gibi reperfüzyon stratejisine göre (asetil salisilik asit 300 mg ve klopidogrel fibrinolitik alanlarda 300 mg, primer PKG yapılanlarda 600 mg) (7) anti-trombositler yükleme dozları sonrası 2., 4. ve 24. saat periferik venöz kan örnekleri 3 mL'lik hirudinli (recombinant hirudin 3.0 mL; Roche Verum Diagnostica, Munich, Germany) tüplere alındı. Oda havasında 0,5-3 saat aralığında kalabilen örnekler 1. saatinde "multiplate" cihazında (Multiplate® analysis, version 1.0) trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi için çalışıldı (8). Trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile empedans değişikliği ölçülmesine dayanan bu yöntemde direnç değişikliği zamana karşı "arbitrary" agregasyon ünitesi (AU) olarak hesaplandı. Eğri altında kalan alan (AUC) (zamana karşı agregasyon eğrisi) agregasyon seviyesinin belirlenmesi için kullanıldı ve birimler ile gösterildi (U; 1U=10AU). Çıkan sonuçlar iki belirlenen AUC değerinin ortalamasını ifade etmekteydi (9).

Hastalar randomize çalışmalar ile ST riskini arttırdığı bilinen ve HPR göstergesi olan trombosit agregasyon ünitesi $\geq 47U$ (grup A) ve $< 47U$ (grup B) olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi (10). Hastaların demografik ve tıbbi öykü verileri, tanı ve girişimsel işlemler sonrası verilen ilaçları içeren hastane içi klinik seyri, kısa süreli (30. ve 90. gün) ileriye dönük (prospektif) olarak morbidite ve mortalite sonuçları kaydedildi. Çalışmada, birincil sonlanım noktası; hastane içi majör advers

olaylar, indeks girişimden sonra kardiyak ölüm, iskemik inme, reinfarktüs, ST ve erken cerrahi gibi koroner revaskülarizasyonun bir bileşimi olarak tanımlandı. Klinik sonlanım noktası ise takipte gelişen morbidite ve mortalitenin değerlendirilmesiydi [1. ay (göğüs ağrısı, akut koroner sendrom (AKS), tekrarlayan hastane yatışı, tedavi gerektiren aritmi, inme) ve 3. ay (AKS, hastane yatışı)].

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplar t-testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test kullanıldı. Hastane içi olay, 1. ay morbidite ve 3. ay morbidite görülme durumları üzerine etki eden faktörlerin birlikte incelenmesi amacıyla lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ardışık 70 hasta alınmıştır. Hastaların 3'üne birincil PKG sonrasında IV tirofiban infüzyonu başlanması, 3'üne PKG sonrası heparinin infüzyonu verilmesi, 4'ünde klopidogrel tedavisinin diğer oral anti-trombosit ajanlarla değiştirilmesi, bir hastada prosedürel hata ve takipte ulaşılamayan bir hastanın çalışmadan çıkarılması sonrası 58 hasta değerlendirmeye alınıp takipleri yapılmıştır. Hastaların genel klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre, hastaların ortalama yaşı $58,07 \pm 11,39$ (en az 37, en yüksek 80) yıl ve %77,6'sı ($n=45$) erkek idi. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) (kg/m^2) 16,6 ile $44,1 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup ortalama $27,85 \pm 5,32 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde ilk sırada sigara (%76,4), ikinci sırada ise aile öyküsü (%36,7) yer almaktadır.

Hastalar 4. saatte rezidüel trombosit AU'ya göre grup A ($n=28$, $\geq 47U$) ve grup B ($n=30$, $< 47U$) olarak sınıflandırılmıştır. Her iki grubun laboratuvar testleri (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile lipit profili) ve ekokardiyografik sol ventrikül ekeksiyon fraksiyonu (SolVEF) ortalamaları benzer olup (SolVEF, grup A'da $44,32 \pm 6,72$, grup B'de $47,30 \pm 7,89$) anlamlı fark saptanmamıştır. HPR gösteren grubun istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaş ortalamasının daha yüksek, kadın cinsiyet ağırlıklı, geç başvuru yapanlar olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 2).

Anti-agregan yükleme dozları ve reperfüzyon tedavisinin trombosit agregasyonu üzerine etkisi Tablo 3'te özetlenmiştir. Klopidogrel 300 mg yükleme dozu verilenlerde, 600 mg yüklenme dozuna göre ($p=0,036$) ve fibrinolitik tedavi verilenlerde birincil PKG yapılanlara oranla PR'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Ayrıca morfin kullanımında PR'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmesine neden olduğu anlaşılmaktadır ($p < 0,001$).

Morfin kullanılan hastaların kullanılmayanlara oranla 2. ve 4. saat trombosit agregasyonu $\geq 47U$ olma oranı anlamlı düzeyde yüksek olup, HPR neden olduğu gözlenmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 4). Tedavide morfin kullanılan hastaların 4. saat trombosit agregasyon ünitesinin morfin kullanılmayan hastalardan ortalama $31,57 \pm 5,80$ birim yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Aynı hastalarda 24. saat trombosit agregasyonu morfin kullanılmayanların oranına benzer düzeye inmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Prognoz ve Klinik Sonlanım

Her iki grubun hastane içi ve 6 aylık tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin değerlendirildiği The Thrombolysis in Myocardial Infarction (11) ve Global Registry of Acute Coronary Events (12) skorlarına bakıldığında hastane içi olaylar açısından düşük-orta risk grubunda oldukları saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan 2'si hastane içi ilk 24 saatte kardiyojenik şok nedeniyle kaybedildi. Kalan 56 hastanın 3 aylık takipleri yapıldı ve bir hastada 1. ayında tedavi uyumsuzluğu nedeniyle AKS geliştiği, 1 hastanın ise 3. ayında kardiyak dışı nedenlerle (pnömoni) öldüğü öğrenildi.

Hastane içi olay 21 hastada izlendi. En sık aritmi gözlenmiş olup revaskülarizasyon öncesi 1 hastada total atrio-ventriküler

Tablo 1. Hastaların genel klinik özellikleri

Erkek; n (%) [*]	45 (%77,6)
Yaş (yıl)	$58,07 \pm 11,39$
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	$27,85 \pm 5,32$
Diabetes mellitus [*]	12 (%20)
Hipertansiyon [*]	21 (%35)
Sigara [*]	46 (%76,4)
Hiperlipidemi [*]	7 (%11,7)
Alie öyküsü [*]	22 (%36,7)
Koroner arter hastalığı [*]	2 (%3,3)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı [*]	1 (%1,7)
Kronik böbrek yetmezliği (GFR > 35) [*]	2 (%3,3)
Koroner arter bypass greftleme [*]	0
Periferik arter hastalığı [*]	0
[*] %, diğer veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı	

blok, 2 hastada süresiz ventriküler taşikardi (VT), 3 hastada defibrilasyon gerektiren VT ve 1 hastada hızlı ventrikül yanıtli atrial fibrilasyon izlendi. İki hastada PKG sonrası dinamik elektrokardiyografi değişikliği ve göğüs ağrısı gelişti. Altı hasta erken cerrahi kararı ile kalp damar cerrahisine transfer edildi ve bypass uygulandı. İki hastada akut böbrek yetmezliği gelişti ve opak nefropatisi sonrası bir hasta kronik böbrek yetmezliği tanısı aldı. Majör kanama izlenmedi. Hastane içi olayların morfin kullanımı ve trombosit agregasyon ünitesine göre dağılımında istatistiksel olarak değerlendirilebilecek kadar olay

gözlenmediğinden birleşik sonuçlarımlar olarak gruplar arasında istatistiksel analizi uygulandı. Ve sonuç olarak daha yaşlı hastalarda hastane içi olay gelişme sıklığının arttığı (p=0,063), başvuru laboratuvar değerleri üre artışının hastane içi olay gelişim riskini istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı saptandı (p=0,010).

Fibrinolitik ile tedavi edilen 20 hastanın sadece 9'unda reperfüzyon gelişti. Bu 20 hasta değerlendirildiğinde hastane içi olay görülme oranının, fibrinolitik tedavi almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici

Tablo 2. Dördüncü saat trombosit agregasyon ünitesine göre gruplar arasındaki demografik ve klinik değişkenlerin değerlendirilmesi

Ort. ± SS	Grup A (≥47U) (n=28)		Grup B (<47U) (n=30)		p-değeri
	Ort ± SS				
Yaş (yıl)	60,00±11,08		56,27±11,58		0,215 ^a
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27,40±5,73		28,26±4,98		0,542 ^a
Kalp hızı atım/dk	79,32±19,89		79,53±19,13		0,967 ^a
Sistolik kan basıncı mmHg	121,54±28,04		131,50±24,01		0,151 ^a
Diyastolik kan basıncı mmHg	73,57±17,31		83,37±17,86		0,039 ^{a*}
Cinsiyet, n (%)	Erkek	19 (42,2)	26 (57,8)		0,086 ^b
	Kadın	9 (69,2)	4 (30,8)		
Başvuru sırasında ağrı süresi, n (%)	<1 saat	4 (26,7)	11 (73,3)		0,127 ^b
	1-3 saat	8 (50)	8 (50)		
	>3 saat	16 (59,3)	11 (40,7)		
Killip, n (%)	<2	22 (43,1)	29 (56,9)		0,048 ^{c*}
	≥2	6 (85,7)	1 (14,3)		

^aBağımsız gruplar t-test, ^bPearson ki-kare test, ^cFisher's exact test, *p<0,05, **p<0,01, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Tablo 3. Anti-agregan yükleme dozları ve reperfüzyon tedavisinin trombosit agregasyonu üzerine etkisi

n (%)	Grup A (≥47U) (n=28)	Grup B (<47U) (n=30)	p-değeri
Morfin	22 (78,6)	6 (21,4)	<0,001 ^{b**}
Klopidogrel	300 mg	15 (65,2)	0,036 ^{b*}
	600 mg	13 (37,1)	
Fibrinolitik	15 (75)	5 (25)	0,003 ^{b**}
Birincil PKG	13 (35,1)	24 (64,9)	0,008 ^{b*}

PKG: Perkütan koroner girişim, *p<0,05, **p<0,01, ^bPearson ki-kare test

Tablo 4. Tedavide morfin kullanımının trombosit agregasyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesi

n (%)		Tedavide morfin kullanımı olan	Tedavide morfin kullanımı olmayan	p-değeri
Trombosit agregasyonu (2. saat), n (%)	<47U	17 (56,7)	3 (10,7)	<0,001 ^{b**}
	≥47U	13 (43,3)	25 (89,3)	
Trombosit agregasyonu (4. saat), n (%)	<47U	24 (80,0)	6 (21,4)	<0,001 ^{b**}
	≥47U	6 (20,0)	22 (78,6)	
Trombosit agregasyonu (24. saat), n (%)	<47U	28 (93,3)	20 (74,1)	0,070 ^c
	≥47U	2 (6,7)	7 (25,9)	

^bPearson ki-kare test, ^cFisher's exact test, **p<0,01

düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır [(p=0,055) 6.637 kat artış (odds oranı (OR) (%95 güven aralığı (GA)): 6.637 (1.391, 31.658), p=0,018].

Hastane içi olay görülme durumuna etki eden faktörlerin birlikte incelenmesi amacıyla lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Analizde bağımlı değişken hastane içi olay görülme durumu iken, bağımsız değişkenleri tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı ya da anlamlılığa yakın etkileri olduğu gözlenen (p<0,200) değişkenler oluşturmuştur. Bu değişkenler yaş, VKİ, Killip sınıfı, üre, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, klopidogrel kullanımı, fibrinolitik kullanımı, primer PKG ve kronik böbrek yetmezliği varlığıdır. Geriye doğru (backward) eleme metodu kullanılmıştır. Analizin altıncı basamağında elde edilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (χ^2 : 26.647, p<0,001). Modelin duyarlılık düzeyinin %66,7, özgüllük düzeyinin %94,3, doğruluk düzeyinin ise %83,6 olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Trombosit AU ve reperfüzyon şekline göre değerlendirildiğinde 1. ayda morbidite görülme oranlarının istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptanmıştır (p>0,05) (Tablo 6). Klopidogrelin 300 mg verildiği hastalarda birinci ayda morbidite görülme riskinin klopidogrelin 600 mg verildiği hastaların 6,030 katı olduğu saptanmıştır [OR (%95 GA): 6,030 (1,006-36,160), p=0,049]. Morfin kullanılan hastalarda ise birinci ayda morbidite görülme oranının morfin kullanılmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,030).

Üçüncü ayda morbidite gözlenen ve gözlenmeyen hastaların değerlendirilmesinde; 7 kardiyovasküler nedeni hastaneye başvurusu izlenmiştir, 5 karasız anjina nedeniyle, 1 çoğul-damar lezyonu olup sorumlu damar dışındaki lezyona müdahale için hastaneye tekrarlayan yatış izlendi. Bir hastada göğüs ağrısı şikayetinin devam ettiği önerilen koroner bypass ameliyatı tedavisini kabul etmediği öğrenildi. Sadece bir hastada medikal tedaviye rağmen şikayetlerinin devam etmesi üzerine üçüncü ay koroner anjiyografi uygulandı ve ST saptandı. Üçüncü ayda morbidite gözlenen ve gözlenmeyen olgular arasında demografik, klinik özellikler ve laboratuvar değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Morfin kullanımına ve trombosit AU göre üçüncü ayda morbidite gözlenmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

TARTIŞMA

STYME hastalarında trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmamızın çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktaydı. Fakat HPR gösteren grubun yaş ortalamasının daha yüksek, kadın cinsiyet ağırlıklı ve geç başvuru yapanlar olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca bu grubun daha az klopidogrel kullanılıp fibrinolitik alanlar ve ağrı kontrolü için morfin kullanılan hastalar olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 5. Regresyon modeline ilişkin bilgiler

	β-değeri	p-değeri	OR	OR için %95 güven aralığı	
				Alt limit	Üst limit
VKİ	-0,127	0,128	0,880	0,747	1.037
Killip (≥2)	2.353	0,124	10,521	0,525	210.751
Fibrinolitik	1.893	0,018*	6.637	1.391	31.658

*p<0.05, OR: Odds değeri, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 6. Trombosit agregasyon ünitesine ve reperfüzyon şekline göre 1. ve 3. ay morbidite değerlendirilmesi

		1. ay morbidite (+) n (%)	3. ay morbidite (+) n (%)	p-değeri	
Morfin kullanımı olmayan		3 (10,3)	5 (19,2)	0,030 ^{b,*}	0,250 ^c
Klopidogrel	300	7 (33,3)	4 (20)	0,177 ^c	0,405 ^c
	600	5 (14,7)	5 (14,7)		
Trombolitik kullanılan		5 (27,8)	3 (16,7)	0,499 ^c	0,678 ^c
Primer PKG yapılan		6 (16,7)	4 (11,8)	0,303 ^c	0,691 ^c
Trombosit agregasyonu (2. saat)	<47U	3 (15)	1 (5,6)	0,502 ^c	0,401 ^c
	≥47U	9 (25,7)	6 (17,1)		
Trombosit agregasyonu (4. saat)	<47U	5 (16,7)	3 (10,7)	0,311 ^b	0,694 ^c
	≥47U	7 (28)	4 (16)		
Trombosit agregasyonu (24. saat)	<47U	9 (18,8)	5 (10,9)	0,168 ^c	0,227 ^c
	≥47U	3 (42,9)	2 (28,6)		

^bPearson ki-kare test, ^cFisher's exact test, *p<0,05

Prognozları değerlendirildiğinde başlangıçta düşük orta riskli olan hastaların, hastane içi olay gelişme sıklığı %36'dır. Hastane içi olay daha yaşlı, başlangıç laboratuvar değerlerinden üre artışı olan, VKİ yüksek, Killip >2 ve fibrinolitik verilen hastalarda daha fazla görülürken, en sık görülen olay aritmidir. Birinci ayda morbidite görülme oranları trombosit AU ve reperfüzyon şekline göre gruplar arasında değişiklik ve artış göstermemektedir. Fakat morfin tedavisi alanlarda birinci ayda morbiditede istatistiksel olarak artmış olması dikkat çekicidir.

Çalışmamızda hastaların %29,3'ünün 50 yaş altında olduğu saptandı. Tokgözoğlu ve ark. (13) sonuçlarını EUROASPIRE-III ile karşılaştırdıkları bir çalışmada 50 yaş altında olan hasta oranı %20 saptanmıştır. Gerek çalışmamızda gerekse Tokgözoğlu ve ark. (13) yaptığı çalışma sonuçları değerlendirildiğinde; Avrupa ile en önemli farklardan biri olarak Türk hastaların daha genç olduğunun saptanmasıdır.

Hastaların ağrı başlangıcından anti-trombosit ajan yükleme zamanına kadar geçen süre, 2. saat PR için bağımsız öngördürücüdür. Xanthopoulos ve ark. (14) 207 birincil PKG yapılan STYME hastasına yaptıkları çalışmada yüklenen anti-trombosit ajandan bağımsız olarak her 1 saatlik gecikmenin PR'de %7 düşüşe neden olduğunu ($p=0,001$) göstermiştir. Alınan bütün önlemlere rağmen hastalar çalışmamızda gösterildiği gibi yaklaşık %50 oranında (ağrı başlangıcından sonra başvuru süresi >3 saat) geç başvurma eğilimindedir.

Çalışmamızın hastane içi olaylar için yapılan regresyon analizinde fibrinolitik kullanımının hastane içi olay görülme riskini 6,6 kat arttırdığını göstermiştir. Bu sonuçlar uygun hastalarda öncelikli mekanik revaskülarizasyonun önemini bir kez daha vurgulamıştır. Fibrinolitik tedavi olan hastalarda trombosit agregasyon değerlerinde artışın 24. saatte de istatistiksel olarak anlamlı olarak ($p=0,055$), 300 mg yükleme dozu alan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da devam ettiği görülmektedir ($p=0,07$) Elde edilen sonuçlar bu tedavi yöntemleri ile yeterli trombosit inhibisyonunun yapılamadığını göstermekte ve birincil PKG üstünlüğünü destekler niteliktedir.

İlaç salınımlı stent sonrası tromboz riskinin, klopidogrelle bağlı PR ile ilişkisinin multiple elektrot trombosit agregometri yöntemiyle değerlendirildiği ilk prospektif çalışmada; KAH tanısı olup PKG ile ilaç salınımlı stent takılması planlanan 1.608 hastaya, PKG öncesi 600 mg klopidogrel yüklenip, 30 gün içinde ST riski değerlendirilmiştir. Klopidogrelle düşük yanıtlı hastalarda ST riski anlamlı olarak artmış ($p<0,0001$), mortalite %1,2 oranında, normal yanıtlılarda %0,4 olup ($p=0,07$), birleşik sonlanıma bakıldığında düşük yanıtlı hastalarda oranın istatistiksel olarak anlamlı arttığı görülmektedir ($p=0,001$) (15). ST ve kanamayla ilgili sınır (cut-off) değerlerin saptanabilmesi için alt-grup analizi yapılmış ST riski taşıyan klopidogrelle düşük

yanıtın sınır değerinin 47U ve üstü olduğu [$n=428$ (%17) >468 AU=47U] gösterilmiştir. Kanama açısından istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmazken, advers olay riskinin normal yanıt aralığında olanlarda anlamlı daha düşük olduğu vurgulanmıştır ($p<0,003$) (10). Çalışmamızda da 47U sınır değer olarak alınıp hastalar 4. saat trombosit agregasyonuna göre iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Sayı ve takip süresinin yetersizliğine rağmen advers olay sıklığının normal yanıtlılarda (47U altında) azaldığı saptanmıştır.

Belirlenen referans değerleri ile trombosit agregasyonunun hirudini tam kandan "multiplate" cihazı kullanılarak elde edildiği diğer bir çalışmada, 121 sağlıklı gönüllüden alınan kanlarda yaş cinsiyet ve trombosit sayısı ile agregasyon arasındaki ilişki incelenmiştir. Yaş ile agregasyon arasında ilişki saptanmazken, kadınlarda agregasyonun arttığı ($p<0,0003$) ayrıca trombosit sayısı ve agregasyon arasında pozitif olarak anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (16). Çalışmamızda da benzer olarak trombosit agregasyonu 47U üzerinde olma oranının kadınlarda, ileri yaşta, geç başvuranlarda, tedavide morfin kullanılanlarda ve Killip >2 olanlarda belirgin fazla ayrıca trombosit sayı artışı ile agregasyonun anlamlı arttığı saptanmıştır.

Morfinin klopidogrelin etkinliğini, konsantrasyonunu azalttığına dair yapılan plasebo kontrollü farmakokinetik ve farmakodinami çalışmasında 24 sağlıklı gönüllüye 600 mg klopidogrel yüklenmesi sonrası morfin enjeksiyonu ile klopidogrelin aktif metabolitine dönüşmesinin geciktiği (Tmaks: 105 vs. 83 min, $p<0,025$) ve trombositler üzerine etkinliğinin %34 azalarak rezidüel trombosit agregasyonunun 1-4 saat aralığında yüksek kaldığı gösterilmiştir ($p<0,005$) (17). Çalışmamızda da benzer şekilde morfin alan hastalarda rezidüel trombosit agregasyonu 2. ve 4. saatte anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda 24. saat rezidüel trombosit agregasyonunun morfin verilen veya verilmeyenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark olmaksızın düşük olmasıdır. Bu sonuç morfinin etki süresinin geçmesi sonrası etkinliğinin azaldığı ve ilaç-ilaç etkileşimi olabileceğini düşündüren bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Morfinin klopidogrelin etkisini geciktirdiği çalışmalarla gösterilmiş fakat ön ilaç olması, etki süresinin uzun olması ve direnç gelişebilmesi gibi kısıtlılıklarının olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle kısa ve hızlı etkili diğer anti-trombositler tedaviler üzerine morfinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda birincil PKG uygulanan STYME hastalarında prasugrel ve ticagrelorun etkisi değerlendirilmiştir. Sonuç olarak morfin kullanımı bağımsız prediktör olup morfin bu ajanların aktivitelerinin gecikmesi ile ilişkili bulunmuştur (18,19).

Birincil PKG yapılan STYME hastalarında morfin etkisinin ve güvenilirliğinin 1 yıllık izlem sonuçlarının yayınlandığı diğer bir çalışmada morfin alan hastalar ile almayanlar arasında majör kardiyovasküler olaylar açısından anlamlı fark saptanmamıştır

(sırasıyla %26,2, %22; $p=0,89$) (20). Bizim çalışmamızda ise birinci ayda morbidite ile morfin kullanımı anlamlı ilişkili ($p=0,030$) fakat regresyon analizi ile morbiditeyi arttırdığı saptanmamıştır. Üç aylık takip verilerine bakıldığında yetersiz trombosit inhibisyonu ile göğüs ağrısı ile tekrarlayan başvuru, hastane yatışı ve tekrarlayan revaskülarizasyon oranlarının arttığı saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilememesi örneklem sayısının azlığına bağlı olarak düşünülmüştür. Hastalarda hastaneye yatış oranlarının diğer çalışmalara göre arttığı, özellikle rezidü trombosit agregasyonunun 47U üzerinde olanlarda sayıca artmış olması uzun dönem takip sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın temel kısıtlılığı hasta sayısının az olması olup grup A'da olay sayısı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel farka ulaşamamıştır. İkinci önemli kısıtlılık, trombosit fonksiyon testi olarak kullanılan "multiplate" cihazında gelişen arıza nedeniyle 7 ay (Ekim 2015-Nisan 2016) hasta alımı yapılamamasıdır. Bu nedenle çalışma planlanan süreden fazla uzun sürmüştür. Üçüncü kısıtlılık ise hastaların başvuru sırasında anti-trombosit ajan yüklenmesi öncesi trombosit fonksiyonları değerlendirilmemiştir. Bu nedenle hiç anti-agregan kullanmayan ve daha önce stent öyküsü olmayan hastalar alınmıştır. Dördüncü hastaların farklı şehir ve hastane takipleri nedeniyle izlemdeki laboratuvar değerleri elde edilememiştir. Diğer bir kısıtlılık genetik analiz yapılarak klopidogrel direnci araştırılmamış olmasıdır. Bu nedenle çalışmalarda vurgulandığı gibi ilk ölçüm sonrasında %10 düşüş izlenmeyen hastalar dirençli kabul edilip çalışmaya alınmamıştır. Son olarak takip sürelerinin kısa olması nedeniyle klinik sonuçlarıyla ilgili istatistik olarak anlamlı veri elde edilememiştir.

SONUÇ

Yüksek trombosit reaktivitesi saptanan, fibrinolitik kullanımı, düşük doz klopidogrel ve ağrı kontrolü için morfin kullanılan hastalarda hastane içi olay gelişimi anlamlı olarak artmıştır. Takipte ise morfin kullanımının 1. ayda morbidite artışına neden olduğu anlaşılırken reperfüzyon stratejisine göre fark izlenmedi. Ayrıca hastalarda ileri yaş, kadın cinsiyet ve geç başvurunun bağımsız olarak yüksek PR ile ilişkili olduğu saptandı. Bu hasta grubunda farkındalığı arttırmanın, tedavi stratejisi seçiminde öncelikli perkütan girişim ve ağrı kontrolü için lezyona mekanik müdahalenin gerekliliğinin vurgulanması önermektedir.

* Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (karar no: 14-4.2/9, tarih: 25.06.2014).

Hasta Onayı: Hasta onamı alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: K.H.K., Dizayn: B.Y., K.H.K., Veri Toplama veya İşleme: B.Y., Analiz veya Yorumlama: B.Y., K.H.K., Literatür Arama: B.Y., Yazan: B.Y.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, Bilimsel Araştırma Projesi (proje no: 2014-Tıp-065, tarih: 05.12.2014).

KAYNAKLAR

1. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004;25(12):1077-1082.
2. Kainth A, Hewitt A, Sowden A, Duffy S, Pattenden J, Lewin R, et al. Systematic review of interventions to reduce delay in patients with suspected heart attack. *Emerg Med J* 2004;21(4):506-508.
3. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;335(1):191-203.
4. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65(12 Pt 2):S140-S146.
5. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(25):3171-3175.
6. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1742-1750.
7. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376(9748):1233-1243.
8. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol* 2009;103(3 Suppl):20A-26A.
9. Tóth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 2006;96(6):781-788.
10. Sibbing D, Steinhilbl SR, Schulz S, Schömig A, Kastrati A. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(4):317-318.

11. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291(22):2727-2733.
12. Wong CK, White HD. Value of community-derived risk models for stratifying patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2005;26(9):851-852.
13. Tokgözoğlu L, Kaya EB, Erol C, Ergene O; EUROASPIRE III Turkey Study Group. EUROASPIRE III: Türkiye ile Avrupa'nın karşılaştırılması. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010;38(3):164-172.
14. Xanthopoulou I, Davlouros P, Tsigkas G, Koutsogiannis N, Patsilinakos S, Deftereos S, et al. Factors Affecting Platelet Reactivity 2 Hours After P2Y₁₂ Receptor Antagonist Loading in Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction - Impact of Pain-to-Loading Time. *Circ J* 2016;80(2):442-449.
15. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(10):849-856.
16. Rubak P, Villadsen K, Hvas AM. Reference intervals for platelet aggregation assessed by multiple electrode platelet aggregometry. *Thromb Res* 2012;130(3):420-423.
17. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(7):630-635.
18. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(15):1601-1606.
19. Hobl EL, Reiter B, Schoergenhofer C, Schwameis M, Derhaschnig U, Lang IM, et al. Morphine interaction with prasugrel: a double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clin Res Cardiol* 2016;105(4):349-355.
20. Bonin M, Mewton N, Roubille F, Morel O, Cayla G, Angoulvant D, et al. Effect and Safety of Morphine Use in Acute Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2018;7(4):e006833.



Femoropopliteal Arter Hastalığı için Periferik Girişimlerde Hedef Damar ve Cihaz Çapının Sonuçlar Açısından Önemi Var mı?

Is Target Vessel and Device Diameter Important for Results in Peripheral Interventions for Femoropopliteal Artery Disease?

İbrahim Çağrı Kaya¹, Halil Bulut², Alper Selim Kocaoğlu¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Eskişehir, Türkiye
²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Periferik arter hastalığı (PAH) yaygın bir kardiyovasküler hastalıktır. PAH tedavileri uzun süreli ve risk faktörlerinin kontrolünü hedefleyen tedavilerdir. Endovasküler tedavi, cerrahiye kıyasla daha konforlu bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda, endovasküler tedavi yöntemlerinin etkinliği hakkında artan kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bu çalışma, PAH'deki cihaz çapının endovasküler tedavi sonuçlarına etkisini araştırmaktadır.

Yöntem ve Gereçler: Retrospektif bir kohort çalışması olan bu araştırmada, 100 hasta üzerinde yapılan endovasküler müdahaleler değerlendirilmiştir. Toplanan veriler, analiz için elektronik bir veri tabanına aktarılmadan önce anonimleştirilmiştir. İstatistiksel analiz olarak ise SPSS 26.0 kullanılmıştır; kategorik değişkenler için ki-kare, Fisher's exact test ve phi-crammer testleri kullanılırken, sürekli değişkenler için F-ANOVA testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmanın sonuçlarına göre, cihaz çapının değişimiyle kadın cinsiyet, yaş, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve tütün kullanımı arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Stenoz oranı gruplar arasında farklılık göstermiştir. İlaç kaplı balon anjiyoplasti ve çıplak metal stent uygulamaları arasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Teknik başarı oranları ve hemodinamik başarı oranları tüm gruplarda birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı fark olmadan yüksek bulunmuştur. Birincil açıklık oranları ise 30 günlük ve 6 aylık takip dönemlerinde benzer olarak yüksek bulunmuştur ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır.

Sonuç: Bu çalışma, PAH'de cihaz çapının endovasküler tedavi sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Cihaz çaplarının revaskülerizasyon üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır, sonuçlar tüm gruplarda yüksek ve umut vad edicidir. Ancak, çalışmanın sınırlamaları ve randomize kontrollü bir tasarıma sahip olmaması göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden prospektif ve daha büyük hasta grupları içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Periferik arter hastalığı, damar çapı, stenoz

Abstract

Objective: Peripheral arterial disease (PAH) is a common cardiovascular disease. PAH treatments are long-term treatments that target the control of risk factors. Endovascular treatment is considered a more comfortable option compared to surgery. In recent years, increasing evidence has emerged about the efficacy of endovascular treatment modalities. This study investigates the effect of device diameter on endovascular treatment outcomes in PAH.

Material and Methods: In this retrospective cohort study, endovascular interventions on 100 patients were evaluated. The collected data was anonymized before being transferred to an electronic database for analysis. SPSS 26.0 was used for statistical analysis; chi-square, Fisher's exact test and phi-crammer tests were used for categorical variables, while F-ANOVA test was used for continuous variables.



Yazar Adresi/Address for Correspondence: İbrahim Çağrı Kaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Eskişehir, Türkiye
Tel/Phone: +90 505 926 66 36 **E-Posta/E-mail:** icagrikaya@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2909-4034
Geliş Tarihi/Received: 12.07.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.08.2023

Results: Based on the study's findings, no significant difference was observed between the change in device diameter and factors such as female gender, age, coronary artery disease, hypertension, type 2 diabetes, and tobacco use. However, the rate of stenosis varied between different groups. Furthermore, there was no significant difference in outcomes between the use of drug-coated balloon angioplasty and bare metal stent applications. Both technical success rates and hemodynamic success rates were consistently high across all groups, with no statistically significant differences between them. Similarly, the primary patency rates remained notably high during both the 30-day and 6-month follow-up periods, showing no statistically significant variation.

Conclusion: This study evaluated the effect of device diameter on endovascular treatment outcomes in PAH. Device diameters did not have any effect on revascularization, the results were high and promising in all groups. However, the limitations of the study and the lack of a randomized controlled design should be considered. Therefore, prospective studies with larger patient groups are needed.

Keywords: Peripheral arterial disease, vessel diameter, stenosis

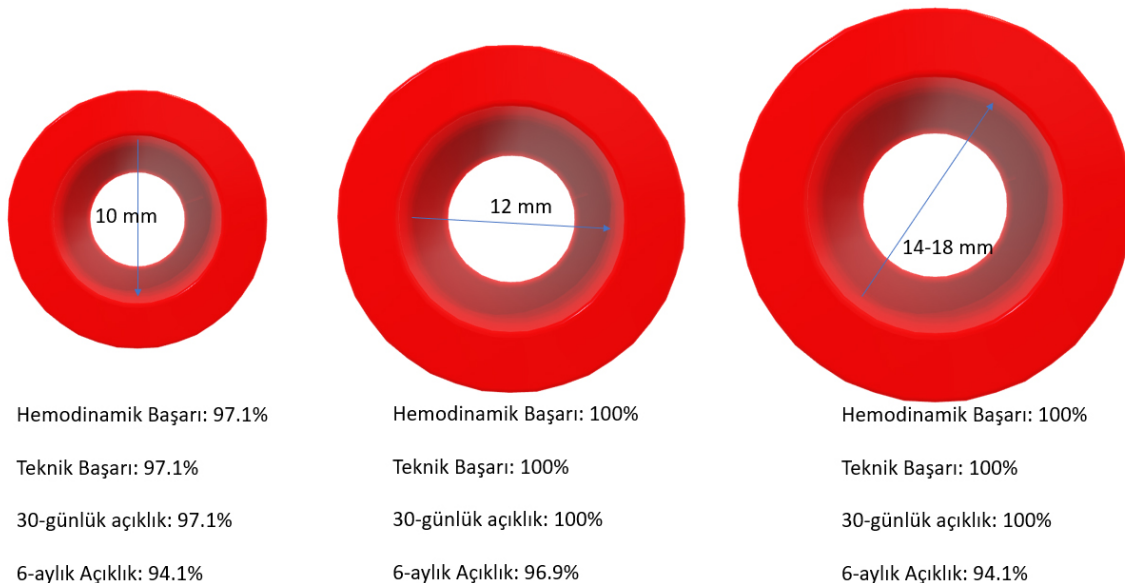
GİRİŞ

Periferik arter hastalığı (PAH), dünya çapında 200 milyondan fazla insanı etkileyen yaygın bir aterosklerotik hastalıktır (1). PAH genellikle tütün kullanımı, tip 2 diyabet (T2DM), hiperlipidemi ve hipertansiyon (HT) gibi risk faktörleriyle ilişkilidir ve sonuç olarak yüksek bir morbidite oranına sahiptir. Ayrıca, alt ekstremitte amputasyon oranları da oldukça yüksektir. Hastalarda en sık görülen semptomlar arasında istirahat ağrısı, kladikasyon (yürüme sırasında bacaklarda ağrı), solukluk, parestezi ve paralizi yer almaktadır. Bu nedenle, PAH tedavileri uzun süreli tedavilerdir ve birçok risk faktörünün kontrol altında tutulmasını hedeflemektedir (2). Endovasküler ve açık cerrahi müdahaleler de dahil olmak üzere PAH tedavileri, hekim ve hasta arasındaki işbirliğiyle planlanmalı ve dikkatlice uygulanmalıdır. Endovasküler tedavi, cerrahiye kıyasla hasta açısından daha konforlu olması ve cerrahi tedaviyi ertelemesi açısından önemli bir seçenek olarak kabul edilmektedir (2). Son yıllarda, endovasküler tedavi yöntemlerinin kronik total oklüzyonlar, çoklu lezyonlar ve uzun lezyonlar gibi durumlarda

etkinliği hakkında artan kanıtlar ve raporlar ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, endovasküler tedaviyi tüm hasta grupları için standart bir yaklaşım haline getirmek için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır (3). Bu çalışmanın amacı, PAH'deki cihaz çapının endovasküler tedavi sonuçlarına etkisini araştırmaktır (Şekil 1). Bu amaçla, hastalara 5 mm, 6 mm ve 7+ mm cihaz boyutlarıyla endovasküler müdahaleler uygulanarak sonuçlar incelenmiştir. Bu araştırmadan elde edilen bulgular, PAH'den etkilenen bireyler için tedavi yaklaşımlarında son yıllarda elde edilen bilgi birikimine katkıda bulunmaktadır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu retrospektif kohort çalışması, PAH'de cihaz çapının sonuçlara etkisini araştırmak üzere tasarlandı. Çalışma, Eskişehir Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan etik onay aldı ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygunluğu sağlandı. Bu çalışma için onay numarası, araştırmacının katılımcıların hakları, güvenliği ve refahı dikkate alınarak yürütüldüğünü teyit eden ESH/GOEK 2022/9'dur (tarih: 21.12.2022).



Şekil 1. Grafik özet

Hastalar ve Prosedür

Ocak 2021'den Eylül 2022'ye kadar alt ekstremite arterlerinde aterosklerotik lezyonları olan toplam 100 hasta bu çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri ise;

Femoropopliteal arter hastalığına sahip bir yetişkin olmak ve bu sebeple kliniğimizde, Ocak 2021'den Eylül 2022'ye olan periyot içinde endovasküler yöntemlerle tedavi edilmek olarak belirlenmiştir.

Prosedürler, son teknoloji Canon Infinix-I INFX 8000-V tek düzlemlili Toshiba anjiyografi sistemi ile donatılmış özel bir anjiyografi laboratuvarında PAH spesifik girişimsel müdahale eğitimi olan bir kalp ve damar cerrahı tarafından gerçekleştirildi. Bu sistem, hasta konumlandırmasını ve görüntüleme açılarını optimize etmek ve prosedürler sırasında kesin ve doğru görselleştirme sağlamak için hareketli bir müdahale masası ile geliştirilmiştir.

Müdahaleden önce, uygun antiplatelet tedaviyi sağlamak için tüm hastalara standart oral 300 mg klopidogrel dozu verildi (4). İşlem sırasında trombotik olay riskini en aza indirerek 200 saniyeyi aşan aktif pıhtılaşma süresini korumak için fraksiyone olmayan heparin intra-arteriyel enjeksiyonları uygulandı.

Hasta pozisyonu, arteriyel erişim bölgesine göre sırtüstü veya yüzüstü pozisyonda ayarlandı ve istenen görüş alanını elde etmek için kayan bir masa kullanılarak ince ayar yapıldı. Anjiyografi, darlık varlığını doğrulamak veya anjiyoplasti sonuçlarını değerlendirmek için ara sıra eğik bir projeksiyonun uygulanmasıyla birlikte, öncelikle standart bir posterior-anterior projeksiyon kullandı. Büyütme, daha küçük damarların görselleştirilmesini geliştirmek için müdahalecinin takdirine bağlı olarak, özellikle diz altı müdahaleler için seçici olarak kullanıldı.

Terapötik müdahaleler 7F (french kateter ölçüğü; 1F=0,33 mm) kılıfın kullanımını içeriyordu ve tüm lezyonlara standart prosedür olarak kaplanmamış bir balon kullanılarak ön dilatasyon uygulandı. Paklitaksel ilaç salınlı balonların (DEB) seçimi, hastanın bacağına arkasına yerleştirilen bir cetvel kullanılarak elde edilen kesin ölçümlere göre titizlikle yapılmıştır. DEB'nin çapı, referans damarın çapına 1:1 oranında uyacak şekilde seçildi ve doğru dağıtım sağlandı. DEB şişirme süresi, hedef lezyonun 10 mm proksimal ve distalini kapsayan en az 120 saniyeydi. Birden fazla balonun gerekli olduğu durumlarda, tedavi edilen damarda tekdüze ilaç elüsyonu sağlamak için 5 mm'lik bir üst üste binmeye izin verildi.

Balon dilatasyonu sonrası kontrol fazında ilerleyici darlık veya diseksiyon flebi gözleendiğinde kendiliğinden genişleyen stent implantasyonu uygulandı. Retrograd bir yaklaşım kullanan terapötik müdahaleler için, bir pigtail kateter yoluyla dijital

çıkarma anjiyografisi yapıldı ve görselleştirmeyi geliştirmek için lohexol kontrast maddesinin (Omnipaque 350, GE HealthCare, İrlanda) manuel enjeksiyonu yapıldı. Aortoiliak terapötik müdahaleler için kullanılan ortalama kontrast madde hacmi 100 mm³ (175 mg/mL) idi.

Veri Toplama ve Standardizasyon

Hasta verilerinin gizliliğini ve anonimliğini en üst düzeyde sağlamak için çalışma boyunca sıkı önlemler uygulandı. Veri toplama süreci iki aşamadan oluşmaktadır. Başlangıçta, ilgili tüm belgeler her hasta için dikkatlice tarandı ve işlem öncesi ve işlem sırasındaki veriler belirlenerek toplandı. Ardından işlem sonrası veriler ulusal elektronik sağlık veri tabanından elde edildi.

Tutarlılığı ve karşılaştırılabilirliği korumak için, hasta özellikleri, lezyon özellikleri, prosedür ayrıntıları ve sonuçları dahil olmak üzere toplanan veriler, analiz için elektronik bir veri tabanına aktarılmadan önce titiz bir anonimleştirme sürecinden geçti. Lezyon özellikleri, komplikasyonlar ve sonuçların raporlanması, Vasküler Cerrahi Derneği (5) tarafından belirlenen raporlama standartlarına sıkı sıkıya bağlı kalmıştır. Bu standartlar tekdüzeliği sağlamıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özelliklerini özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sürekli değişkenler, verilerin dağılımına dayalı olarak karşılık gelen standart sapmaları ile birlikte ortalama olarak sunuldu. Kategorik değişkenler, kohort hakkında kapsamlı bir genel bakış sağlamak için yüzdeler olarak rapor edildi.

Çalışmada ek olarak, SPSS 26.0 kullanılarak kategorik değişkenler için ki-kare, Fisher's exact test ve phi-cramer testleri kullanılırken, sürekli değişkenler için F-ANOVA testi kullanıldı.

BULGULAR

Tablo 1'de sunulan verilere göre, kadın cinsiyet oranı 5 mm cihaz boyutunda %26,5 (9 hasta), 6 mm cihaz boyutunda %9,4 (3 hasta) ve 7+ mm cihaz boyutunda %14,7 (5 hasta) olarak belirlenmiştir. Yaş değerleri ise 5 mm cihaz boyutunda 66,6±9,4, 6 mm cihaz boyutunda 62,6±8,6 ve 7+ mm cihaz boyutunda 62,5±8,1 olarak hesaplanmıştır. Kadın cinsiyet ve yaş arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Diğer demografik özelliklere bakıldığında, koroner arter hastalığı (KAH), HT, T2DM ve tütün kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05). Klinik semptomlar arasında klaudikasyon (m) değerleri, 5 mm cihaz boyutunda 237,5±127,0, 6 mm cihaz boyutunda 301,6±163,0 ve 7+ mm cihaz boyutunda 230,7±161,0 olarak hesaplanmıştır.

Rutherford evreleri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p=0,025$). Laboratuvar sonuçlarına göre, hemoglobin, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein, toplam kolesterol ve trigliserid değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 2'de sunulan verilere göre, lezyon uzunluğu, 5 mm cihaz boyutunda $80,2\pm 41,0$ mm, 6 mm cihaz boyutunda $68,4\pm 36,0$ mm ve 7+ mm cihaz boyutunda $73,8\pm 36,2$ mm olarak hesaplanmıştır. Lezyon uzunluğu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Stenoz oranı incelendiğinde, farklı stenoz kategorilerindeki hastaların dağılımları değerlendirilmiştir. <50 stenoz oranına

sahip hastaların 5 mm lezyon boyutunda %2,9 (1 hasta), 6 mm lezyon boyutunda 0,0 ve 7+ mm lezyon boyutunda 0,0 olarak belirlenmiştir. %50-74 stenoz oranına sahip hastaların dağılımı, 5 mm lezyon boyutunda %17,6 (6 hasta), 6 mm lezyon boyutunda %18,8 (6 hasta) ve 7+ mm lezyon boyutunda %44,1 (15 hasta) şeklindedir. %75-99 stenoz oranına sahip hastaların dağılımı ise 5 mm lezyon boyutunda %58,8 (20 hasta), 6 mm lezyon boyutunda %46,9 (15 hasta) ve 7+ mm lezyon boyutunda %23,5 (8 hasta) olarak belirlenmiştir. %100 stenoz oranına sahip hastaların dağılımı, 5 mm lezyon boyutunda %20,6 (7 hasta), 6 mm lezyon boyutunda %34,4 (11 hasta) ve 7+ mm lezyon boyutunda %32,4 (11 hasta) olarak hesaplanmıştır. Stenoz oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0,018$).

Tablo 1. Hasta medikal ve demografik geçmişi

Kohort	5 mm	6 mm	7 mm	p-değeri
Cinsiyet/Kadın	26,5 (9)	9,4 (3)	14,7 (5)	0,182
Yaş	66,6 \pm 9,4	62,6 \pm 8,6	62,5 \pm 8,1	0,102
KAH	44,1 (15)	56,2 (18)	50,0 (17)	0,607
HT	58,8 (20)	50,0 (16)	50,0 (17)	0,791
T2DM	55,9 (19)	56,2 (18)	50,0 (17)	0,876
Tütün kullanımı	61,8 (21)	50,0 (16)	73,5 (25)	0,144
Klinik semptomlar				
Klaudikasyon (m)	237,5 \pm 127,0	301,6 \pm 163,0	230,7 \pm 161,0	0,130
Rutherford				0,025
Evre I	26,5 (9)	6,2 (2)	23,5 (8)	
Evre II	29,4 (10)	46,8 (15)	17,6 (6)	
Evre III	26,5 (9)	37,5 (12)	29,4 (10)	
Evre IV	17,6 (6)	9,4 (3)	20,6 (7)	
Evre V	0,0 (0)	0,0 (0)	8,8 (3)	
Laboratuvar sonuçları				
HGB	13,2 \pm 2,0	13,5 \pm 2,6	12,7 \pm 2,2	0,385
LDL	99,7 \pm 37,7	96,2 \pm 26,4	115,0 \pm 36,4	0,064
HDL	39,6 \pm 14,7	40,3 \pm 11,6	43,0 \pm 9,6	0,477
TC	178,5 \pm 46,0	181,0 \pm 69,8	190,9 \pm 48,2	0,621
TG	216,0 \pm 167	165,1 \pm 76,2	171,7 \pm 99,5	0,185

KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, T2DM: Tip 2 diyabet, HGB: Hemoglobin, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TC: Toplam kolesterol, TG: Trigliserid

Tablo 2. Lezyon karakteristiği

Kohort	5 mm	6 mm	7 mm	p-değeri
Lezyon uzunluğu (mm)	80,2 \pm 41,0	68,4 \pm 36,0	73,8 \pm 36,2	0,450
Stenoz oranı				0,018
<50	2-9 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	
%50-74	17,6 (6)	18,8 (6)	44,1 (15)	
%75-99	58,8 (20)	46,9 (15)	23,5 (8)	
%100	20,6 (7)	34,4 (11)	32,4 (11)	
Çoklu damar tutulumu	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	-

Tablo 3'te sunulan verilere göre, ilaç kaplı balon (İKB) anjiyoplasti işlemi, 5 mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %97,1 (33 hasta), 6 mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %100,0 (32 hasta) ve 7+ mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %94,1 (32 hasta) başarı oranına sahiptir. Çıplak metal stent (ÇMS) işlemi ise 5 mm cihaz boyutunda %2,9 (1 hasta), 6 mm cihaz boyutunda 0,0 ve 7+ mm cihaz boyutunda %5,9 (2 hasta) oranında gerçekleştirilmiştir. İKB ve ÇMS arasında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 3'te ayrıca olası komplikasyonlar da değerlendirilmiştir. Diseksiyon, 5 mm cihaz boyutunda %2,9 (1 hasta), 6 mm cihaz boyutunda 0,0 ve 7+ mm cihaz boyutunda %5,9 (2 hasta) oranında görülmüştür. Kanama, cihaz disfonksiyonu, ruptür, mikro embolizasyon, makro embolizasyon, arteryo-venöz fistüller ve enfeksiyon gibi diğer komplikasyonlar ise hiçbir grupta gözlenmemiştir.

Tablo 4'te sunulan verilere göre, 5 mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda teknik başarı oranı %97,1 (33 hasta), 6 mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %100,0 (32 hasta) ve 7+ mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %100,0 (34 hasta) olarak belirlenmiştir. Hemodinamik başarı oranlarına bakıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir: 5 mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %97,1 (33 hasta), 6 mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %100,0 (32 hasta) ve 7+ mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %100,0 (34 hasta). Birincil açıklık oranlarına gelince, 30 günlük takip döneminde 5

mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %97,1 (33 hasta), 6 mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %100,0 (32 hasta) ve 7+ mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %100,0 (34 hasta) olarak bulunmuştur. Altı aylık takip süresinde ise birincil açıklık oranları sırasıyla 5 mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %94,1 (32 hasta), 6 mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %96,9 (31 hasta) ve 7+ mm cihaz boyutuyla tedavi edilen hastalarda %94,1 (32 hasta) olarak hesaplanmıştır.

TARTIŞMA

PAD gibi ateroskleroz hastalıklarında, damar çapı, hastalığın prognozu ve tedavinin başarısı açısından büyük öneme sahiptir (6). Özellikle KAH'de, 1,5 mm'den küçük çaplı damarlarda revaskülarizasyonun başarısının düşük olduğu bilinmektedir (7). Arteriyel çapın ve kullanılan endovasküler cihazların küçük olması, restenoz ve trombüs riskini artırır. Bu durum, akışkan dinamiğinin etkilediği küçük kesit alanında akımın türbülansa meyilli olması ve hızlanmasının endotelial hasarı tetikleyebileceği ve protrombotik bir ortam oluşturabileceği temeline dayanmaktadır (8).

PAH'da, KAH'ye benzer şekilde, küçük çaplı arterler ve onlara uygulanan tedaviler zorluklar yaratır (9). Ancak bu konuda literatürde henüz bir rapor bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada, arteriyel çaplara 1:1 oranında uygulanan cihazların çapları arasında 1 mm'lik farklar vardı. Kesit alanı formülünden hesaplandığında, yaklaşık olarak 6 mm² ve 12 mm² gibi bir

Tablo 3. Prosedür

Kohort	5 mm	6 mm	7 mm	p-değeri
İKB	97,1 (33)	100,0 (32)	94,1 (32)	0,768
ÇMS	2,9 (1)	0,0	5-9 (2)	0,768
Komplikasyonlar				
Diseksiyon	2,9 (1)	0,0	5,9 (2)	0,768
Kanama	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	-
Cihaz disfonksiyonu	2,9 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,375
Ruptür	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	-
Mikro embolizasyon	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	-
Makro embolizasyon	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	-
Arteryo-venöz fistüller	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	-
Enfeksiyon (cihaz)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	-

İKB: ilaç kaplı balon anjiyoplasti, ÇMS: Çıplak metal stent

Tablo 4. Sonuçlar

Kohort	5 mm	6 mm	7+ mm	p-değeri
Teknik başarı (30 günlük takip)	97,1 (33)	100,0 (32)	100,0 (34)	0,375
Hemodinamik başarı (30 günlük takip)	97,1 (33)	100,0 (32)	100,0 (34)	0,375
Birincil açıklık (30 günlük takip)	97,1 (33)	100,0 (32)	100,0 (34)	0,375
Birincil açıklık (6 aylık takip)	94,1 (32)	96,9 (31)	94,1 (32)	0,840

fark bulunmaktaydı. Ancak, bu kesit alanındaki önemli farka rağmen, teknik başarı ve hemodinamik başarı açısından küçük ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark dışında belirgin bir farklılık gözlenmedi.

Bunun yanı sıra, 1 aylık ve 6 aylık primer patensi oranları, literatürdeki verilerle karşılaştırılabilir aralıkta bulunmakta olup, birbirinden anlamlı şekilde farklı değildi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma, femoropopliteal hastalığının endovasküler tedavisinde cihaz ve damar çaplarının sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmekte olup, kapsamlı bir değerlendirme sunmaktadır. Ancak, bazı sınırlamalar da bulunmaktadır. Bu sınırlamalar arasında, göreceli olarak küçük bir hasta grubunun kullanılması, tek bir merkezde gerçekleştirilen çalışma olması, retrospektif bir tasarıma sahip olması ve randomize kontrollü bir çalışma tasarımına sahip olmaması yer almaktadır.

Gelecekteki araştırmalar, bu sınırlamaların üstesinden gelmeyi hedeflemeli ve PAH'deki stent/damar çapının etkilerini daha iyi anlamak için randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalar, daha büyük ve çeşitli hasta gruplarını içermeli, farklı merkezlerde gerçekleştirilmeli ve prospektif bir tasarıma sahip olmalıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma femoropopliteal hastalığının endovasküler tedavisinde cihaz ve damar çaplarının sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Demografik özellikler, klinik semptomlar, lezyon özellikleri, işlem tipi ve komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Teknik başarı, hemodinamik başarı ve birincil açıklık oranları ise genel olarak yüksek ve benzer şekilde bulunmuştur.

* Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Eskişehir Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan etik onay aldı (karar no: ESH/GOEK 2022/9, tarih: 21.12.2022).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: İ.Ç.K., A.S.K., Dizayn: İ.Ç.K., H.B., Veri Toplama veya İşleme: İ.Ç.K., H.B., A.S.K., Analiz veya Yorumlama: İ.Ç.K., H.B., Literatür Arama: H.B., Yazan: İ.Ç.K., H.B.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında ve editörler kurulunda olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116(9):1509-1526.
2. Gollidge J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2022;19(7):456-474.
3. Kaya İÇ, Bulut Hİ, Özkan AH. Endovascular Treatment for Femoropopliteal Artery Disease with Chronic Total Occlusions: Short-term Outcomes in Local State Hospital. *Bulletin of Cardiovascular Academy* 2023;1(1):12-16.
4. Turk Kardiyoloji Dernegi Girişimsel Kardiyolojide Yetkinlik Kılavuzu, https://tkd.org.tr/kilavuz/girisimsel_kilavuz.htm.
5. Stoner MC, Calligaro KD, Chaer RA, Dietzek AM, Farber A, Guzman RJ, et al. Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2016;64(1):e1-e21.
6. Bethel M, Annex BH. Peripheral arterial disease: A small and large vessel problem. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice* 2023;28:100291.
7. O'Connor NJ, Morton JR, Birkmeyer JD, Olmstead EM, O'Connor GT. Effect of coronary artery diameter in patients undergoing coronary bypass surgery. *Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Circulation* 1996;93(4):652-655.
8. Walsh P, McLachlan C. Stenosis and Thrombosis. *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. April 14, 2006.
9. Beckman JA, Schneider PA, Conte MS. Advances in Revascularization for Peripheral Artery Disease: Revascularization in PAD. *Circ Res* 2021;128(12):1885-1912.



DOI: 10.4274/kvbulten.galenos.2023.25733

Kardiyovasküler Akademi Bülteni 2023;1(2):43-47

Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Sağ Ventrikül Sistolik Fonksiyonları ve Pulmoner Arter Basıncının Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerine Etkisi

The Effect of Right Ventricular Systolic Functions and Pulmonary Arterial Pressure on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Sıla Çelik¹, Ajar Koçak², Melis Çiçek², Ebru Ercan²¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Literatürde triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsion/sistolik pulmoner arter basıncı (TAPSE/sPAB) oranının $<0,55$ mm/mmHg olması pulmoner hipertansiyon için prediktif bir risk faktörü olarak ifade edilmiştir. Ayrıca, TAPSE/sPAB oranının $\leq 0,32$ mm/mmHg olması, tüm nedenlere bağlı ölümler için öngörücü bir risk belirteci olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, TAPSE/sPAB oranı ile tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarını sağlıklı gönüllülerle kardiyovasküler sonuçlar açısından karşılaştırdık.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada diyabetik hastalar ile sağlıklı gönüllüler, transtorasik ekokardiyografi ile belirlenen TAPSE/sPAB oranı açısından karşılaştırıldı. Ekokardiyografik işlemler hastaların klinik durumundan habersiz 2 farklı kardiyolog tarafından yapıldı. Tip 2 DM ile TAPSE/sPAB oranı arasındaki bağımsız ilişki, IBM Statistics 21 kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada 37 diyabetik hasta ile 38 sağlıklı kontrol ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırıldı (toplam 75 hasta, ortalama yaş: $67,1 \pm 9,5$). Hastaların %69,3'ü erkekti. Diyabetik hastaların vücut kitle indeksi değerleri yüksek olma eğilimindeydi ($28,6 \pm 4,4$ 'e karşı, $27,3 \pm 4,6$; $p=0,154$). Diyabetik hastalarda ejeksiyon fraksiyonu (%) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p=0,037$). Diyastolik fonksiyonlar değerlendirildiğinde, diyabetik hastaların kontrollere göre trend bazında diyastolik disfonksiyon gösterme oranları daha fazlaydı ($p=0,055$). Ayrıca, TAPSE değerleri diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre azalma eğilimi gösterdi ($p=0,104$). Tahmini ortalama sPAB değerleri, diyabetiklerde artmış olarak bulundu ($p<0,001$). Olumsuz kardiyovasküler sonuçları öngördüğü bildirilen TAPSE/sPAB oranı diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre daha düşük değerlerde bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Bu çalışmada, klinik pratikte rahatlıkla uygulanabilen TAPSE/sPAB oranı diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Buna göre, diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre azalmış TAPSE/sPAB oranı değerleri, olumsuz kardiyovasküler sonuçların habercisi olabilir.

Anahtar Kelimeler: TAPSE/sPAB oranı, kardiyovasküler sonuçlar, diyabetikler

Abstract

Objective: In the literature, the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary arterial pressure (TAPSE/sPAP) ratio <0.55 mm/mmHg has been expressed as a predictive risk factor for pulmonary hypertension. In addition, the TAPSE/sPAP ratio ≤ 0.32 mm/mmHg has been reported as a predictive risk marker for all-cause mortality. In this study, we compared patients with type 2 diabetes mellitus (DM) with healthy volunteers in terms of cardiovascular outcomes with TAPSE/sPAP ratio.



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Sıla Çelik, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: +90 312 204 40 00 **E-Posta/E-mail:** drsilacelik@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0009-0004-6947-7306

Geliş Tarihi/Received: 20.08.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.08.2023

©Telif Hakkı 2023 Kardiyovasküler Akademi Derneği, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (CC BY-NC-ND) 4.0 Uluslararası Lisansı tarafından lisanslanmıştır.

Material and Methods: In this study, diabetic patients were compared with healthy volunteers for the TAPSE/SPAP ratio determined by transthoracic echocardiography. Echocardiographic procedures were performed by 2 different cardiologists blinded to the clinical status of the patients. The independent association between type 2 DM and TAPSE/SPAP ratio was statistically evaluated using IBM Statistics 21.

Results: In this study, 37 diabetic patients were compared with 38 healthy controls in terms of echocardiographic parameters (total 75 patients, mean age: 67.1±9.5). 69.3% of the patients were male. body mass index values of diabetic patients were slightly elevated (28.6±4.4 vs. 27.3±4.6; p=0.154). Statistically significant decrease in ejection fraction (%) values was detected in diabetic patients (p=0.037). When diastolic functions were evaluated, the rate of diastolic dysfunction on a trend basis was higher in diabetic patients compared to controls (p=0.055). TAPSE values also tended to decrease in diabetics compared to non-diabetics (p=0.104). In addition, the estimated mean systolic pulmonary artery pressure values were found to be increased in diabetics (p<0.001). TAPSE/SPAP ratio, which was reported to be predictive of adverse cardiovascular outcomes, was found to be decreased in diabetics compared to non-diabetics (p<0.001).

Conclusions: In this study, the TAPSE/SPAP ratio, which can be easily applied in clinical practice, was found to be lower in diabetic patients compared to non-diabetic controls. Accordingly, decreased TAPSE/SPAP ratio values in diabetic patients compared to healthy individuals may be predictive of adverse cardiovascular outcomes.

Keywords: TAPSE/SPAP ratio, cardiovascular outcomes, diabetics

GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1958'de 1,6 milyon olan diyabetik olgu sayısı, 2010 yılında 21,1 milyona, 2022 yılında ise 37,3 milyona çıkarak benzeri görülmemiş bir büyüme kaydetmiştir (1,2). Diyabet tanısı alanların oranı yaş, cinsiyet, ırk ve eğitim düzeyine bakılmaksızın artmıştır. Diyabetin sistemik makro ve mikrovasküler disfonksiyona yol açtığı iyi bilinmektedir ve etiolojide rolü olan endotel disfonksiyonu için mekanik açıklamalar iyi tanımlanmıştır (3). Bununla birlikte, diyabetin pulmoner damar sistemi üzerindeki etkisi yeterince anlaşılammıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, diyabetik hastaların koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon veya sigaradan bağımsız olarak pulmoner hipertansiyon geliştirme riskinin arttığını göstermiştir (4). Diyabet ve pulmoner hipertansiyon arasında bir bağlantı olduğunu gösteren artan sayıda literatüre rağmen, diyabetin pulmoner hipertansiyon üzerindeki etkileri iyi tanımlanmamıştır. Bu çalışmada klinik pratikte kolay uygulanabilen ve kardiyovasküler sonlanımlar açısından bir öngördürücü olarak tanımlanan triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsion/sistolik pulmoner arter basıncı (TAPSE/SPAB) oranı, diyabetik ve non-diyabetik hastalarda karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışmada tip 2 diyabetik hastalar ile sağlıklı gönüllüler, transtorasik ekokardiyografi ile belirlenen ejeksiyon fraksiyonu (EF) (%), TAPSE, sPAB ve TAPSE/sPAB (mm/mmHg) oranı açısından karşılaştırıldı. Ekokardiyografik işlemler hastaların klinik durumundan habersiz 2 farklı kardiyolog tarafından yapıldı. Çalışma, Ufuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan etik onay aldı (karar no: 23.02.12.01/12, tarih: 12.01.2023). Ek olarak, çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Ekskürsiyon (mm)

Sağ ventrikül (RV) fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi veren TAPSE standart RV ölçümlerinden birisidir. Ventrikülün uzun aksı boyunca olan uzunlamasına/aksiyal hareketin en kuvvetli olması nedeni ile en hareketli kısmı bazal bölümdür ve global fonksiyonlarına büyük katkı sağlar. Kalp siklusu boyunca kalbin sirküler hareketinin az, rotasyonunun minimal ve apeksin rölatif sabit oluşunu kabul edersek, kalbin uzun aks fonksiyonunu değerlendirmede atriyoventriküler kapak anulus hareketleri önem kazanır (5). Triküspit anüler düzlem sistolik hareketini değerlendirmek için apikal dört boşluk görüntüde, triküspit anulus-lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trase elde edilir. Bu trasede apekse doğru iki hareket gözlenir. Birinci ileri hareket anulusun sistolik hareketini, ikinci pozitif dalga ise düşük amplitüdü olup atriyum sistolüne aittir. Yani diyastolik periyodu yansıtır ve triküspit anülüsün ileri itmesi ile ilgili olduğundan atriyum kompliyansı ve fonksiyonu hakkında fikir verir. Bu iki harekette presistolik incelmeyi bazal seviye olarak alırsak, bazal-tepe arasındaki mesafe, sistolik fonksiyon için sistolik hareketin büyüklüğünü verir. Triküspit kapak düzlem sistolik hareketinin ölçümü basit, tekrarlanabilir ve uygulanabilir olup RV fonksiyonları hakkında önemli bilgiler verir. TAPSE'nin normal değeri >16 mm olmalıdır. Bu değer <16 mm olması çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognoz göstergesidir (Şekil 1) (5,6).

Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

Tahmini sPAB'ın belirlenmesi için modifiye edilmiş Bernoulli denkleminde yararlanıldı ($P=4 V^2$) (P =iki boşluk arasındaki basınç farkı, V =hız). Bu denkleme göre triküspid kapak yetersizliğinden faydalanılarak, RV sistolü sırasında oluşan triküspid kapak yetersizlik jetinin sistol sırasında RV ile sağ atriyum arasında meydana gelen zirve basınç gradiyentini yansıttığı temeli üzerinde yola çıkılır. Eğer bu fark ve sağ atriyum

basıncı biliniyorsa, modifiye Bernoulli denkleminde yola çıkılarak RV sistolik basıncı tahmin edilebilir. Bunun için RV'den sağ atriya geçen triküspid yetersizliği akımının triküspid kapaktan köken aldığı noktaya continuous-wave (sürekli dalga) Doppler kursoru yerleştirilerek triküspid yetersizliğinin zirve jet hızı ölçülür. Bu hız daha sonra eşitlikteki yerine konularak RV ve sağ atriya arasındaki sistolik basınç gradiyenti hesaplanır ve tahmini sağ atriyal basınç bulunan bu değere eklenir.

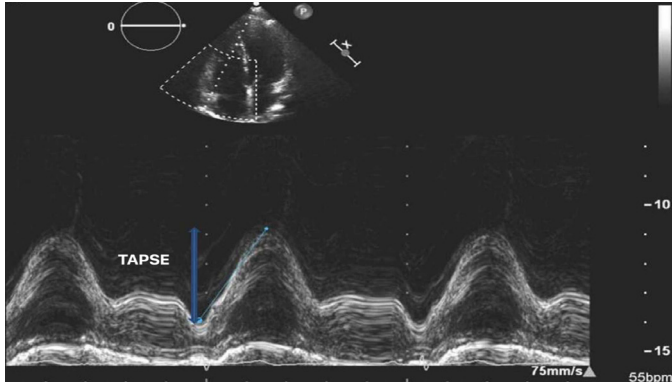
$$\text{SağVSB: } 4 (vTR)^2 + \text{SağAB}$$

SağVSB: sağ ventrikül sistolik basıncı (mmHg)

vTR: maksimal triküspid yetersizlik hızı (m/s)

SağAB: tahmin edilen sağ atriyal basınç (mmHg)

Hastada aynı zamanda pulmoner kapak veya RV çıkım yolu obstrüksiyonu yoksa, bulunan RV sistolik basıncının tahmini sPAB denk olduğu kabul edilebilir. Sağ atriyal basınç, Amerikan Ekokardiyografi Birliği ve Avrupa Ekokardiyografi Birliğince ortak hazırlanan Boşluk Kantitatifasyon Kılavuzu'na göre non-invazif olarak iki boyutlu transtorasik ekokardiyografik inceleme ile vena kava inferior çapı ve solunumla çapın değişme yüzdesi kullanılarak tahmin edilmiştir (7). Buna göre subkostal pencere uzun ekseninde vena kava inferior'un sağ atriya ile birleşme noktasına 2,0 cm mesafede, hasta normal solurken, ekspiryum



Şekil 1. TAPSE, triküspit anüler düzlem sistolik hareketini değerlendirmek için apikal dört boşluk görüntüde, triküspit anülüs-lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trase elde edilir

TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekspiryum

sonunda ve inspiriyumdaki vena kava inferior çapları ölçüldü. Bu iki çapın oranı ile çökme indeksi hesaplandı ve Tablo 1'deki algoritma kullanılarak sağ atriyal basınç elde edildi (8).

TAPSE/sPAP oranı (mm/mmHg)

TAPSE/sPAP oranı, farklı klinik ortamlarda doğrulanmış, prognostik rolü olan RV ile pulmoner arter (PA) bağlantısının ekokardiyografik bir tahminidir. 2022 ESC/ERS pulmoner hipertansiyon kılavuzuna göre bu oran, pulmoner hipertansiyon prediktörü (<0,55) olarak bildirilmektedir. Aynı zamanda <0,19 değeri ise, pulmoner hipertansiyonu olan bireylerde 1 yıllık mortalite açısından yüksek risk (>%20) taşıyanları öngördürücü olarak bildirilmektedir (9).

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM Statistics 21 yazılım paketi ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Değişkenlerden biri veya her ikisi de normal dağılmadığından dolayı Spearman'ın Rho korelasyonu kullanıldı. Dağılımın normal olmaması nedeniyle gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin dağılımlarının gruplar içinde farklılık gösterip göstermediğini araştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Veriler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ikili değişkenler için mutlak sayılar (%) olarak gösterildi. Tüm analizler diabetes mellitus (DM) varlığına göre sınıflandırıldı. 0,05'ten küçük bir p-değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada yaş ortalaması 67,1 \pm 9,5 olan, 37 diyabetik ve 38 sağlıklı kontrol toplam 75 katılımcı ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırıldı. Katılımcıların, %69,3'ü erkek, %30,7'si kadın bireylerden oluşmaktaydı. DM'si olan hastaların vücut kitle indeksi değerleri yüksek olma eğilimindeydi. Ancak, bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi (28,6 \pm 4,4'e karşın, 27,3 \pm 4,6; p=0,154). Diyabetik hastalarda, transtorasik ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül EF (%) değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olarak bulundu (60,2 \pm 9,4'e karşın, 63,2 \pm 5,5; p=0,037). Ek olarak, TAPSE değerleri (mm) diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre istatistiksel

Tablo 1. Sağ atriyal basıncı tahmin etmek amacıyla inferior vena kava çapı ve çökme indeksi kullanılarak uygulanan algoritma (8)

VCI çapı (cm)	Çapta solunumla birlikte gözlenen değişim	Tahmini sağ atriya basıncı (mmHg)
<1,7	\geq %50 azalma	3
\geq 1,7	\geq %50 azalma	8
\geq 1,7	<%50 azalma	13
\geq 1,7	Değişiklik yok	18

VCI: Vena kava inferior

olarak anlamlı olmayan azalma eğilimi gösterdi ($14,9\pm 2,4$ 'e karşın, $15,9\pm 2,6$; $p=0,104$). Tahmini ortalama sPAB değerleri (mmHg), diyabetiklerde kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu ($39,1\pm 13,7$ 'e karşın, $27,2\pm 6,5$; $p<0,001$). Olumsuz kardiyovasküler sonuçları öngördüğü bildirilen TAPSE/sPAB oranı (mm/mmHg) diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre daha düşük değerlerde bulundu ($0,42\pm 0,2$ 'e karşın, $0,61\pm 0,2$; $p<0,001$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, transtorasik ekokardiyografi ile belirlenen ve klinik pratikte rahatlıkla uygulanabilen TAPSE/sPAB oranı (mm/mm) ve sol ventrikül EF (%) ortalama değerleri, DM'li hastalarda, kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca sPAB değerleride, kontrollerden daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Buna göre, diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre azalmış TAPSE/sPAB oranı ve EF değerleri ve yükselmiş sPAB düzeyleri, olumsuz kardiyovasküler sonuçların habercisi olabilir.

Pulmoner hipertansiyona yol açan endotel disfonksiyonunun hücrel ve moleküler biyolojisi kapsamlı bir şekilde çalışılmış olmasına rağmen, diyabetin PA yatağı üzerindeki biyolojik ve klinik etkileri daha az anlaşılmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan birçok çalışma, pulmoner hipertansiyonun metabolik sendrom, insülin direnci ve dislipidemi ile ilişkisini göstermiştir. Örneğin, Zamanian ve ark. (10) insülin direnci ve pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişkinin ilk klinik raporunu bildirmiştir. Benzer şekilde, Pugh ve ark. (11) HbA1c ile değerlendirildiği şekliyle tanınmayan glikoz intoleransının PA hipertansiyonda yaygın olduğunu tanımlamışlardır. Ayrıca, Abernethy ve ark. (12) DM'nin pulmoner hipertansiyon hastalarının prognozu için bağımsız bir belirteç olduğunu göstermiştir. Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ekokardiyografik olarak belirlenen tahmini sistolik PA basıncı değerlerini kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulduk. Bu kapsamda dispne şikayeti olan diyabetik hastalar, PA basıncı tespiti açısından klinik pratikte kolay uygulanan ve ucuz bir tetkik olan transtorasik ekokardiyografi ile erken aşamalarda taranabilirler. Böylelikle, risk altındaki grup belirlenerek erken tanı ve tedavi sağlanabilir.

TAPSE/sPAB oranı, standart bir Doppler ekokardiyografi sırasında kolayca elde edilen RV-PA eşleşmesinin doğrulanmış invaziv olmayan tahminidir. TAPSE/sPAB oranı $<0,55$ mm/mmHg, pulmoner hipertansiyon için öngörücü bir risk faktörüdür. TAPSE/sPAB oranı $\leq 0,32$ mm/mmHg, tüm nedenlere bağlı ölümler için öngörücü bir risk belirtecidir (13). Bizde çalışmamızda, literatüre uyumlu olarak TAPSE/sPAB oranını kontrol grubuna göre daha düşük düzeylerde bulduk.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, genel popülasyona kıyasla idiyopatik PA hipertansiyon (IPAH) hastalarının yüksek kan glukoz seviyelerine, DM prevalansında artışa ve değişmiş bir lipid profiline sahip olduğunu ortaya koymuştur (14-16). Ayrıca, metabolik parametrelerin hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu ve bu grupta kötü sağkalımı tahmin edebildiği de bildirilmiştir. Daha da önemlisi, DM yakın zamanda, PAH ilaçlarına azalmış yanıtla birlikte yeni bir IPAH fenotipi ile ilişkili bir kardiyopulmoner komorbidite olarak tanımlanmıştır (9). Bizim çalışmamızda da spesifik olarak pulmoner hipertansiyon grubu sınıflandırılmasada, ekokardiyografik olarak sPAB kontrol grubundan yüksek olarak belirlendi.

Birçok çalışmada, koroner kalp hastalığı ve hipertansiyondan bağımsız olarak gelişen diyabetik kardiyomyopatinin kanıtları gösterilmiştir (17,18). Diyabetik kardiyomyopati, genellikle erişkinlerde gölmekte ve sistolik, diyastolik veya ventriküllerin her iki fonksiyonunu da etkileyebilmektedir (19,20). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde diyabetiklerde kontrollere göre, sol ventrikül EF değerleri normal sınırlar içerisinde de olsa, azalmış olarak bulunmuştur. Böylelikle henüz kardiyomyopati gelişmeden erken aşamalarda sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarında baskılanma başlayabildiğini söyleyebiliriz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmada hasta sayılarının kısıtlı olması, natriüretik peptid değerleri dahil kan biyokimyasal değerlerinin çalışmaya dahil edilmemesi ve sağ kalp kateterizasyonu gibi invaziv prosedürlerin kullanılmaması başlıca sınırlılıklar içinde

Tablo 2. Diyabetik hastalarda ve kontrol grubunda ekokardiyografik parametrelerin farklılıkları

	Diyabetik (n=37)	Kontrol (n=38)	p-değeri
sPAB (mmHg)	$39,1\pm 13,7$	$27,2\pm 6,5$	$<0,001$
TAPSE	$14,9\pm 2,4$	$15,9\pm 2,6$	0,104
EF (%)	$60\pm 9,4$	$63,2\pm 5,5$	0,037
TAPSE/sPAB ratio (mm/mmHg)	$0,42\pm 0,2$	$0,61\pm 0,2$	$<0,001$
Diyastolik disfonksiyon (n) (grade 1/2)	25/5	18/3	0,055

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsion, EF: Ejeksiyon fraksiyonu

sayılabilir. Bu konuda daha ayrıntılı bilgiler için, geniş ölçekli, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Netice olarak çalışmamızda kardiyovasküler olumsuz olaylarla ilişkilendirilen yüksek sPAB değerleri, düşük EF ve TAPSE/sPAB oranları, diyabetik hasta grubunda prognozu erkenden belirlemek ve bu kapsamda medikal tedaviyi şekillendirerek, klinik pratikte tanı ve takiplerin kolay bir şekilde yapılmasında fayda sağlayabilirler.

* Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için, Ufuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (karar no: 23.02.12.01/12, tarih: 12.01.2023).

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Ç., E.E., Dizayn: S.Ç., Veri Toplama veya İşleme: S.Ç., M.Ç., Analiz veya Yorumlama: S.Ç., Literatür Arama: S.Ç., A.K., M.Ç., E.E., Yazan: S.Ç., A.K.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında ve editörler kurulunda olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta: Department of Health and Human Services, CDC, 2011.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Statistics Report. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2022.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414(6865):813-820.
- Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005;128(5):3568-3571.
- Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(6):430-438.
- Spiro JR, Steeds RP. Chapter 14 - Echocardiography in Respiratory Medicine, Editor(s): Stephen G. Spiro, Gerard A. Silvestri, Alvar Agustí, Clinical Respiratory Medicine (Fourth Edition), W.B. Saunders, 2012;193-201.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-1463.
- Wiedemann HP, Matthay RA. Acute right heart failure. *Crit Care Clin* 1985;1(3):631-661.
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43(38):3618-3731.
- Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, Lilienfeld D, Rappaport KM, Reaven GM, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):318-324.
- Pugh ME, Robbins IM, Rice TW, West J, Newman JH, Hemnes AR. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(8):904-911.
- Abernethy AD, Stackhouse K, Hart S, Devendra G, Bashore TM, Dweik R, et al. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2015;5(1):117-123.
- Colalillo A, Hoffmann-Vold AM, Pellicano C, Romaniello A, Gabrielli A, Hachulla E, et al. The role of TAPSE/sPAP ratio in predicting pulmonary hypertension and mortality in the systemic sclerosis EUSTAR cohort. *Autoimmun Rev* 2023;22(4):103290.
- Bull TM, Clark B, McFann K, Moss M; National Institutes of Health/ National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(9):1123-1128.
- Kopeć G, Waligóra M, Tyrka A, Jonas K, Pencina MJ, Zdrojewski T, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and survival in pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep* 2017;7:41650.
- Jonas K, Waligóra M, Magoń W, Zdrojewski T, Stokwizewski J, Płazak W, et al. Prognostic role of traditional cardiovascular risk factors in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arch Med Sci* 2019;15(6):1397-1406.
- Hill MF. Diabetic cardiomyopathy: Cardiac changes. Pathophysiological mechanisms. Biologic markers and the available therapeutic armamentarium. In: *Cardiomyopathies - from basic research to clinical management*. Veselka J (Ed) 2012:487-512.
- Feuvray D. Cardiac metabolism in the diabetic patient. *Heart Metab* 2010;46:11-15.
- Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, Muser J, Brunner-Larocca HP, Schumann J, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2010;12(9):951-957.
- From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(4):300-305.



DOI: 10.4274/kvbulten.galenos.2023.87597

Kardiyovasküler Akademi Bülteni 2023;1(2):48-50

Hipertansif Koroner Arter Hastalığı Olan Hastanın Yönetiminde Benidipin: Olgu Sunumu

Benidipine in the Management of the Patient with Hypertensive Coronary Artery Disease: A Case Report

Saadet Aydın¹, Ömer Işık²¹Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Öz

Hipertansiyon (HT) global bir halk sağlığı sorunu olup, hedef organ hasarına sebep olmaktadır. Sebep olduğu hedef organ hasarı nedeniyle mortalite ve morbiditede artışa sebep olabilir. HT tedavisinde tansiyon regülasyonunu sağlamak bazen zor olmakla beraber hastalar çoğu zaman monoterapiye yanıt vermemektedir. Bu sebeple ikili veya üçlü kombinasyon tedavisine ihtiyaç duyulabilmektedir. Bu olguda koroner arter hastalığı olan hipertansif bir hastada kombinasyon tedavisinin etkisi sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, kalsiyum kanal blokeri, benidipin

Abstract

Hypertension is a global public health problem and causes target organ damage. It may cause an increase in mortality and morbidity due to the target organ damage it causes. Although it is sometimes difficult to regulate blood pressure in HT treatment, patients often do not respond to monotherapy, so double or triple combination therapy is needed can be heard. In this case, the effect of combination therapy in a hypertensive patient with coronary artery disease is presented.

Keywords: Hypertension, calcium channel blocker, benidipine

GİRİŞ

On sekiz yaş üstü erişkinlerde hekim tarafından yapılan klinik ölçümler ile sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon (HT) olarak tanımlanır (1).

HT kronik hastalıkların arasında en sık görülenidir. HT tüm global bir halk sağlığı sorunu olup kalp, vasküler yapılar, böbrek, beyin ve gözde hedef organ hasarı yaparak mortalite ve morbiditeyi artırır. Erken tanı ve tedavi ile hasar geri döndürülebilmekte ve yavaşlatılabilmektedir (2).

HT tedavisinde en sık kullanılan ilaç grupları anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), anjiyotensin reseptör blokeri (ARB),

kalsiyum kanal blokeri (KKB), diüretikler ve beta blokerlerdir. Son yayınlanan kılavuzlarda bu beş temel ilaçla oluşturulan kombinasyon tedavisinin monoterapiden üstün olduğu gösterilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2018 HT kılavuzu ve 2021 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü evre 1 HT ve yaşlı kırılğan hastalar haricinde birinci sıra tedavide renin anjiyotensin aldosteron sistem blokajı yapan bir ajan ile (ADE/ARB) ile KKB veya diüretiklerin kombine edildiği tek doz kombinasyon tedaviyi önermektedir. İkili kombinasyona rağmen tansiyon değerleri regüle edilememişse üçlü terapi önerilmektedir (3).

Elli yedi yaşında ikili kombine tedavi almasına rağmen regüle olmayan HT tanısı ve göğüs ağrısı olan bir hastanın benidipin tedavisine yanıtı incelenmiştir.



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Ömer Işık, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel/Phone: +90 553 442 23 60 **E-Posta/E-mail:** drr.omr@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3627-341X

Geliş Tarihi/Received: 15.06.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.07.2023

©Telif Hakkı 2023 Kardiyovasküler Akademi Derneği, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (CC BY-NC-ND) 4.0 Uluslararası Lisansı tarafından lisanslanmıştır.

OLGU SUNUMU

Elli yedi yaş kadın hasta, kardiyoloji polikliniğine kontrol edilemeyen HT ve beraberinde tetiklenen baskı tarzında göğüs ağrısı ile başvurdu. Hastanın 7 yıldır tip 2 diabetes mellitusu ve 6 yıldır HT olduğu öğrenildi. İki yıl önce anginal yakınmaları üzerine yapılan koroner anjiyografi çalışmasında non-kritik lezyonların olduğu bildirildi. Fizik muayenesinde tansiyon arteriyel sol kol: 165/90 mmHg, sağ kol: 160/85 mmHg olarak tespit edildi. Ambulatuvar kan basıncı ölçüm (AKBM) değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Elektrokardiyografide, ritm sinüs, sol aks, sol ventrikül hipertrofi kriterlerinin olduğu görüldü. Ekokardiyografi analizinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu: %61, sol ventrikül konsantrik hipertrofisi, evre 1 diyastolik disfonksiyonu olduğu belirlendi. Hastanın öyküsünden, daha önce kullandığı tansiyon ilaçlarına bağlı kuru öksürük şikayetinin olduğu ve son kan biyokimya analizinde kreatinin değerinin: 1,34 mg/dL ve GFR: 40,8 mL/min olduğu öğrenildi. Hastanın tam idrar tetkikinde proteinüri +1 olduğu tespit edildi. Ek olarak, göz dibi muayenesinde evre 1 hipertansif retinopati bulguları belirlendi.

Hastanın kullandığı kandesartan 32/12,5 mg tedavisine ek olarak benidipin 4 mg tablet sabah bir aksam bir olacak şekilde günde iki sefer başlandı. Tedavinin 1. haftasında, hastanın evde kan basıncı monitörizasyonu SKB ortalaması: 135,2 mmHg, diastolik kan basıncı (DKB) ortalaması: 83,4 mmHg olarak tespit edildi. Anginal yakınmalar büyük ölçüde (Canadian Cardiovascular Society angina skoru III→I) kontrol altına alındı. Birinci aya gelindiğinde SKB ve DKB 130/80 mmHg ortalama değerinin altına indiği görüldü. Hastanın 6. ay kontrolünde AKBM değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Ayrıca tam idrar tetkikinde proteinüri izlenmedi. Bu olgu sunumunun yayınlanması için hastanın yazılı onamı alınmıştır.

TARTIŞMA

Benidipin gibi dihidropiridin türevleri, L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek oluşan antihipertansif etkilerinin yanında, T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek, anjiyotensin II (A-II) ve potasyumla indüklenen aldosteron salınımını inhibe ederler. Bu özellikleri nedeniyle, A-II reseptör blokerleri veya ADE inhibitörleriyle birlikte HT kombine tedavisinde yararlı olduğu bildirilmektedir (4).

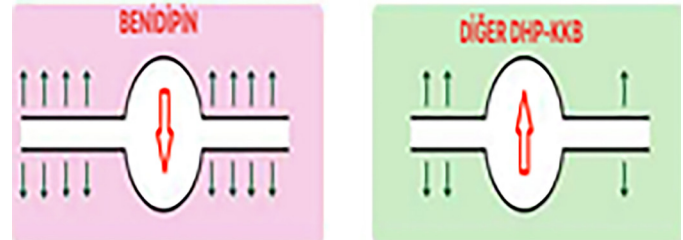
Benidipinle refleks taşikardi oluşma riski, nifedipinin yarısı kadardır (5). Hem sıkı kan basıncı kontrolü hem de efferent arter dilatasyonu proteinüriyi azaltmada kritik öneme sahiptir ve bu da kan basıncını düzenlemeye yardımcı olur. Benidipin afferent arteriyol ile birlikte efferent arteriyolde de dilatasyona neden olur. N tipi kanallar glomerül basıncın kontrolünde önemli olup, benidipin L-, T- ve N- olmak üzere, her üçü kalsiyum

kanalını da bloke ederek renal protektif etki de gösterir (Şekil 1). Benidipin, amlodipin gibi L tipi baskın KKB'lerine kıyasla artan etkinlik potansiyeline sahiptir. İlaç, tuza duyarlı HT'de üstünlük kazandıran diüretik etkiye de sahiptir (6). Benidipinin kan basıncını ve proteinüriyi azaltmada amlodipinden daha fazla etkin olduğuna dair literatür bilgileri mevcuttur (7). Bir başka çalışmada, hipertansif renal hastalığın ilerlemesinde benidipin, nifedipine göre daha üstün bulunmuştur (8).

Benidipin koroner, serebral ve renal damarların güçlü bir vazodilatördür. Hem *in vitro* hem de *in vivo* deneyler, benidipinin vasküler seçiciliğinin oldukça yüksek olduğunu ve nifedipin veya amlodipine göre daha seçici olduğunu göstermiştir. Bu nedenle vazospastik angina prognozu üzerinde diğer KKB'lerinden daha fazla etki gösterir (9).

Benidipin kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak, tiazid diüretiklerle, ARB ve ADE'leri ile ve beta blokörler ile birlikte rahatlıkla kullanılabilir. Kombinasyon tedavisi ile inme ve diğer kardiyovasküler olumsuz sonuçlanımlarda belirgin azalma bildirilmiştir (10).

Bu olguda kontrol altında olmaya tansiyon arteriyel değerlerinin benidipin eklenerek oluşturulan kombinasyon tedavisi ile kısa sürede kontrol altına alınmasının yanında,



Şekil 1. Benidipin ile afferent ve efferent arteriolde vazodilatasyon ile glomerül içi basınç düşüşü ve renoprotektif etkiler

Tablo 1. Ambulatuvar KB monitörizasyonu (benidipin tedavisi öncesi)

	Sistolik kan basıncı	Diyastolik kan basıncı
Gündüz	166,4	92,2
Gece	132,5	76,5
Ortalama	157,6	89,5

KB: Kan basıncı

Tablo 2. Ambulatuvar KB monitörizasyonu (benidipin tedavisi sonrası 6. ay)

	Sistolik kan basıncı	Diyastolik kan basıncı
Gündüz	126,2	73,3
Gece	116,5	67,5
Ortalama	125,6	71,5

KB: Kan basıncı

proteinüri gibi kardiyovasküler sonlanımlar açısından olumsuz yönde öngördürücü bir parametrenin kısa sürede kontrol altına alınması literatürle uyumludur. Aynı zamanda angina pektoris gibi hem hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerini bozan hem de olumsuz kardiyovasküler sonlanımlarla ilişkili bir parametrenin de kontrol altına alınması, benidipinin çok yönlü etkinliği açısından örnek teşkil etmektedir.

Sonuç olarak, benidipin hem mono hem de kombine terapinin bir parçası olarak, etkin kan basıncı kontrolü, renal protektif etkileri, güçlü antianginal özellikleri, düşük yan etki profili ve de üstün hasta uyumu ile literatüründe belirttiği üzere HT ve kronik koroner arter hastalarının tedavisinde önemli bir seçenek olarak durmaktadır.

* Etik

Hasta Onayı: Bu olgu sunumunun yayınlanması için hastanın yazılı onamı alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.A., Ö.I., Dizayn: S.A., Ö.I., Veri Toplama veya İşleme: S.A., Ö.I., Analiz veya Yorumlama: S.A., Ö.I., Literatür Arama: S.A., Ö.I., Yazan: S.A., Ö.I.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu 2019 [2019 Turkish Hypertension

Consensus Report]. Turk Kardiyol Dern Ars 2019;47(6):535-546.

2. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. J Hypertens 2002;20(7):1307-1314.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39(33):3021-3104.
4. Akizuki O, Inayoshi A, Kitayama T, Yao K, Shirakura S, Sasaki K, et al. Blockade of T-type voltage-dependent Ca²⁺ channels by benidipine, a dihydropyridine calcium channel blocker, inhibits aldosterone production in human adrenocortical cell line NCI-H295R. Eur J Pharmacol 2008;584(2-3):424-434.
5. Canbolat S, Nurulloğlu Atalık KE. Pleiotropic Effects of Calcium Channel Blockers. Kafkas J Med Sci 2019;9(2):125-131.
6. Tomino Y. Renoprotective effects of the L-/T-type calcium channel blocker benidipine in patients with hypertension. Curr Hypertens Rev 2013;9(2):108-114.
7. Ohishi M, Takagi T, Ito N, Terai M, Tataro Y, Hayashi N, et al. Renal-protective effect of T-and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients: an Amlodipine-to-Benidipine Changeover (ABC) study. Hypertens Res 2007;30(9):797-806.
8. Inoue S, Tomino Y. Effects of calcium antagonists in hypertensive patients with renal dysfunction: a prospective, randomized, parallel trial comparing benidipine and nifedipine. Nephrology (Carlton) 2004;9(5):265-271.
9. Kitakaze M, Karasawa A, Kobayashi H, Tanaka H, Kuzuya T, Hori M. Benidipine: A New Ca²⁺ Channel Blocker with a Cardioprotective Effect. Cardiovascular Drug Reviews 1999;17(1):1-15.
10. Umamoto S, Ogihara T, Matsuzaki M, Rakugi H, Ohashi Y, Saruta T, et al. Effects of calcium channel blocker benidipine-based combination therapy on target blood pressure control and cardiovascular outcome: a sub-analysis of the COPE trial. Hypertens Res 2017;40(4):376-384.



Karotis Arter Stentleme İşlemi Sırasında Gelişen Derin Bradikardi ve Hipotansiyona Yaklaşım: Olgu Sunumu

Management of Deep Bradycardia and Hypotension Developed During Carotid Artery Stenting: A Case Report

Hayrudin Alibasic¹, Nedret Ülvan², Ajar Koçak³

¹Özel Yüzüncü Yıl Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Karotis arter darlıkları iskemik inme için önemli risk faktörlerindedir. Perkütan tekniklerle stentleme işlemleri bu tür lezyonların tedavisinde cerrahi endarterektomiye alternatif olarak rutin olarak uygulanmaktadır. Bu tür işlemlerde, perioperatif ve postoperatif hayatı tehdit edici, birtakım hemodinamik bozukluklar görülebilmektedir. İşleme bağlı komplikasyonlar yeterli teorik bilgi ve tecrübe ile artan öğrenim eğrisi sergilemektedir. Bu olgu sunumunda karotis arter stentlenmesi yapılan bir hastada, gelişen derin bradikardi ve hipotansiyona uygulanan tedavi yaklaşımı anlatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Karotis arter stentleme, bradikardi, hipotansiyon

Abstract

Carotid artery stenosis is an important risk factor for ischemic stroke. Stenting with percutaneous techniques is routinely applied as an alternative to surgical endarterectomy in the treatment of such lesions. In such procedures, perioperative and postoperative life-threatening hemodynamic disorders can be seen. Procedural complications show an increasing learning curve with adequate theoretical knowledge and experience. In this case report, the treatment approach for deep bradycardia and hypotension developing in a patient who underwent carotid artery stenting is described.

Keywords: Carotid artery stenting, bradycardia, hypotension

GİRİŞ

İskemik serebrovasküler olayların en önemli sebeplerinden biri internal karotis arter (İKA) stenozudur. İKA stenozunun invaziv tedavisinde iki yöntem uygulanmaktadır. Bunlardan ilki karotis arter endarterektomisi (KAE), diğeri ise perkütan olarak yapılan karotis arter stentleme (KAS) tekniğidir. KAS tekniğinin daha az invaziv bir yöntem olması sebebi ile; inme, akut miyokard enfarktüsü, pulmoner tromboemboli, kranial sinirlerin paralizisi gibi ciddi komplikasyonlar ve mortalite insidansları daha düşük olarak bildirilmektedir. Aynı zamanda hastanede yatış süresinin

kısalması gibi avantajlara da sahip olduğu görülmektedir (1,2). Bu olgu sunumunda İKA stenozu stentleme tedavisi yapılan bir hastada perioperatif gelişen derin bradikardiye dikkati çekerek, benzer durumlarda uygulanabilecek yaklaşımları tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Altmış altı yaşında, kadın hastanın, gözde kararma ve baş dönmesi şikayeti ile nöroloji polikliniğine başvurduğu bildirildi. Öyküsünden 10 yıldır tip 2 diabetes mellitus olduğu ve 35



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Hayrudin Alibasic, Özel Yüzüncü Yıl Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: +90 505 404 62 09 **E-Posta/E-mail:** dr.halibasic@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0009-0003-2696-6460

Geliş Tarihi/Received: 01.08.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.08.2023

©Telif Hakkı 2023 Kardiyovasküler Akademi Derneği, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

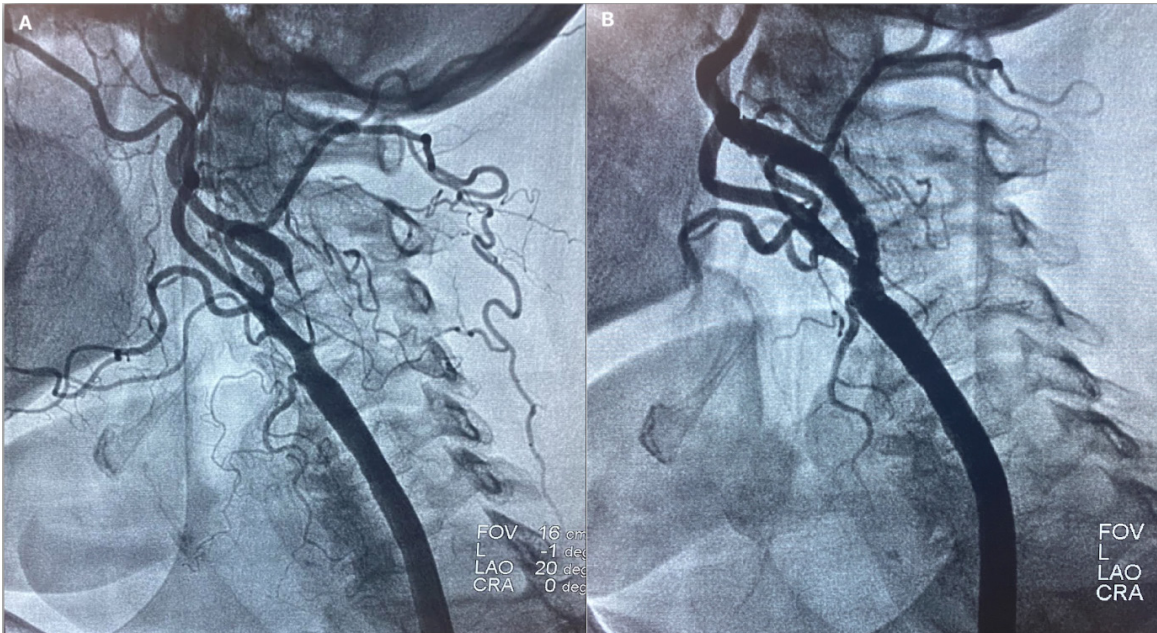
Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (CC BY-NC-ND) 4.0 Uluslararası Lisansı tarafından lisanslanmıştır.

paket/yıl sigara içtiği öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde, sol boyun karotis bölgesinde üfürüm oskulte edildi. Çekilen karotis ve vertebral arter renkli Doppler ultrasonografi incelemesinde sol ana karotis arterde diyastol sonu akım izlenmemiş ve İKA lümeninde akım sinyali alınamadığı bildirilmiştir. Beyin manyetik rezonans (MR) incelemesinde sol parietal lobda iskemik gliotik odaklar ile uyumlu T2A'da hiperintens görünüm tespit edildi. Beyin bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografisi normal olarak bildirdi. Daha sonra çekilen karotis arter BT anjiyografi tetkikinde sol subklavian arter çıkımında %50-60 darlık, sol vertebral arter hipoplazisi, sol İKA çıkımında 24 mm'lik segment boyunca >%90 preokluziv darlığa neden olan yumuşak plak bildirildi. Ek olarak, sağ karotis ve vertebral arter sisteminde non-kritik darlıklar rapor edildi. Nöroloji-Kardiyoloji konseyi sonrasında hastanın diyagnostik karotis-vertebral anjiyografisine karar verildi. İşlemden 5 gün önce günlük 300 mg asetil salisilik asit ve 75 mg klopidogrel şeklinde dual antiplatelet tedavi başlandı. İşlemden 1 gün önce hastaya 1000 cc IV %0,9 izotonik sodyum klorür ile hidrasyon yapıldı ve işlemde hemen önce sedasyon amacıyla 3 mg IV midazolam yapıldı. Prilokain hidroklorür ile lokal anestezi yapılarak, sağ femoral arterden Judkins yöntemi ile işlem yapıldı. Eş zamanlı yapılan koroner anjiyografi görüntülemesinde non-kritik darlıklar belirlendi. Karotis-vertebral sistem görüntülemelerinde ise, sol İKA ostiumundan başlayan uzun segment %99 darlık, bilateral vertebral arterlerde %70-70 darlıklar ve sol subklavian arterde %80 darlık tespit edildi. Daha sonra, aynı seansta, sağ femoral 6F kısa sheath, 7F 90 cm uzun sheath ile değiştirildi. Yedi bin beş yüz ünite heparin işlem sırasında IV olarak yapıldı. Kılavuz tel üzerinden İKA lezyonu geçildi ve distal koruma filtresi yerleştirildi. Daha sonra 3,0x15

balon ile lezyon predilate edildi. Akabinde 8,0x60 mm x135 cm self expandable stent lezyonda açıldı. Stent implantasyonu sırasında hastanın kan basıncında hafif düşme izlendi (tansiyon arteriyel: 100/60 mmHg, nabız: 65/dk). Semptomatik olmayan hastanın stent içi indente alanlarına 4,5x15 mm N/C balon ile 3 sn postdilasyon yapıldı ve tam açılma sağlandı (Şekil 1). Balon dilatasyonu sırasında derin bradikardi (23/dk) ve hipotansiyon (60/- mmHg) gelişmesi üzerine işlem durduruldu. Hemen 0,5 mg Atropin IV yoldan yapıldı. Antecubital venden hızla 500 cc IV %0,9 izotonik sodyum klorür verildi. İşlemin durdurulup, balonun indirilmesine rağmen bradikardi ve hipotansiyon 20 sn süresince devam etti. Hastaya kuvvetli öksürme manevrası uygulandı. Ek 0,5 mg atropine yapılması ve hidrasyon ile nabız 70/dk'ye, kan basıncı ise 110/65 mmHg'ye yükseldi. Hastaya; vagolizis amacıyla kullanılan toplam 1 mg atropine ve 500 cc IV %0,9'luk izotonik sodyum klorüre ek olarak farmakolojik müdahale uygulanmadı. Hastanın işlem sonrası koroner yoğun bakım gözleminde, vital bulguları normal sınırlarda devam etti. Bir gün sonra, girişim bölgesinde komplikasyon olmaması, kan basıncı ve nabız ortalamalarının normal olması nedeni ile hasta taburcu edildi. Bir ay sonraki poliklinik kontrolünde genel durumun iyi olduğu, ek problem olmadığı görüldü. Hastadan onam formu alınmıştır.

TARTIŞMA

Karotis arter darlığı tedavisinde perkütan olarak yapılan KAS tekniği, daha az invaziv olması, giderek artan tecrübe nedeniyle komplikasyon oranlarının gittikçe azalması gibi nedenler ile cerrahi KAE'ye iyi bir alternatif olarak son yıllarda sıkça



Şekil 1. A) İşlem öncesi sol İKA ostiumundan başlayan uzun segment %99 darlık, B) Perkütan karotis stent işlemi sonrası tam açılma
İKA: İnternal karotis arter

uygulanan bir yöntem olmuştur (3). Avrupa Kardiyoloji Derneği Periferik Arter Hastalıkları Kılavuzuna göre; orta düzeyde cerrahi riskli asemptomatik %60-99 stenoza olan hastalarda, geç ipsilateral inme riskinde artışla ilişkili olabilecek klinik ve/veya daha fazla görüntüleme özelliği varlığında, perioperatif inme/ölüm oranlarının $<3\%$ ve hastanın yaşam beklentisi >5 yıl olması koşuluyla KAE önerilmektedir (sınıf IIa, kanıt düzeyi B). Aynı durumda olan, ancak cerrahi açıdan yüksek riske sahip hastalarda KAS tekniği iyi bir alternatif olarak görülmektedir (sınıf IIa, kanıt düzeyi B). Yine aynı kılavuza göre, son 6 ay içerisinde geçirilmiş geçici iskemik atak veya inme nedeni semptomatik olan bir hastada Doppler ultrasonografi, BT veya MR'de %70-99 kritik darlık tespit edilirse, optimal medikal tedavi ile birlikte cerrahi KAE sınıf I, kanıt düzeyi A endikasyonda önerilmektedir. Cerrahi açıdan yüksek riskli hastalarda ise optimal medikal tedaviye ek olarak, KAS sınıf IIa, kanıt düzeyi B öneri düzeyi ile iyi bir alternatif olarak görülmektedir (4).

Bununla birlikte, işleme bağlı olarak geçici iskemik atak ve inme gibi çeşitli derecelerde nörolojik sorunlar, ölüm, ciddi kan basıncı düşüşü, derin bradikardi ve asistoli gibi çeşitli komplikasyonlar da literatürde bildirilmektedir (5,6). Literatürle uyumlu olarak, bizim hastamızda da atropin ve serum fizyolojik tedavisi ile stabilize edilen ciddi hipotansiyon ve derin bradikardi gelişmiştir.

KAS işlemi esnasında ve sonrasında gelişebilen hipotansiyon, esas olarak baroreseptör uyarılmasına bağlı gelişmektedir. Literatürde bu durumun önlenmesinde işlem öncesi ve sırasında, hemodinamik ihtiyaca göre IV kristaloid veya kolloid mayi verilmesi önerilmektedir. Zaman zaman dopamin ve norepinefrin gibi IV inotropikler ve uzun dönemde p.o. midodrinde bu durumun tedavisinde önerilmektedir (7-9). Biz de işlem öncesinde ve sırasında IV %0,9 NaCl vererek hipotansiyon durumunun ilerlemesini engelledik.

Kerotis arter bifurkasyonunun hemen üzerinde, karotis sinüsü olarak adlandırılan bölgede, her iki İKA'nın duvarlarında baroreseptörler bulunmaktadır. Baroreseptörlerden gelen uyarılar, medulladaki vazokonstriktör merkezi inhibe ederken; vagal merkezi uyarır. Bu nedenle periferik dolaşımdaki venler -arteriyollerde vazodilatasyon, kalp hızında ve kontraksiyonunda azalma meydana gelir. Bu nedenle baroreseptörlerin arter basıncı ile uyarılması, refleks olarak hem periferik dirençte hem de kalp debisinde azalma oluşturur. Netice olarak, kan basıncında ve nabız sayısında azalma görülür. Mlekusch ve ark. (10) elektif 471 KAS hastasının sadece 34'ünde (%7) bu durumun görüldüğünü, yaşlı ve erkek hastalarda daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Tersine düşük kan basıncı, refleks olarak basıncın yükselmesine veya normal seviyesine dönmesine sebep olmaktadır (11). KAS sırasında meydana gelebilen derin bradikardinin en önemli nedeni stent/balon yerleştirilmesi sırasında baroreseptörlerin

mekanik olarak uyarılmasıdır (12). Baroreseptörler, karotis arterlerin geniş segmentindeki karotis sinüste bulunurlar. Karotis sinüsten çıkan impulslar, 9. kranial sinir boyunca iletilerek, medulladaki nükleus traktus solitarusa ulaşır. Karotis sinüsteki baroreseptörlerin stimülasyonu, nükleus traktus solitarustaki sempatik nöronları inhibe ederek, periferik vasküler yataktaki sempatik tonusu azaltır, bunun neticesi olarak sistemik kan basıncında düşme meydana gelmektedir. Karotis arterde bulunan baroreseptörler, aort kavsi duvarındaki baroreseptörlerle birlikte vasküler hacim, kardiyak debi ve periferik damar direncinde meydana gelen ani değişiklikler durumlarında, kan basıncında kısa süreli regülasyon yapmaktadır (13).

KAS işlemi sırasında gelişebilecek vazovagal ve vazodepresör yanıtlar, kullanılan vazodilatör ve betablokör ajanlarla artış gösterebilir. Aynı zamanda karotis bulbus kalsifikasyonunda ek risk yaratır. Literatürde kadın hastalar, stent ile aynı taraf stenoz yüzdesi yüksek olanlar, işlem öncesi antihipertansif medikasyon kullananlar, işlem öncesi böbrek fonksiyonları bozuk olanlar, genel anestezi kullanılması ve geniş çaplı femoral giriş kılıfı kullanılanlar bradikardi ve hipotansiyon gelişimi açısından daha riskli olarak bildirilmişlerdir. Özellikle bu tip hastalar, KAS işlemi sonrası ve sonrası kan basıncında düşme ve bradikardi açısından dikkatli monitörize edilmelidirler. Bu sebeplerle, işlem sabahı antihipertansif ilaç kullananlarda sabah dozunun atlanması ve işlem öncesi iyi hidrasyon yapılması önerilmektedir. Bradikardik hastalarda işlem sırasında IV atropin yapılması ve/veya geçici pacemaker kullanımında düşünülebilir (14,15).

Serebral hiperperfüzyon sendromu, perkütan karotis anjiyoplasti işlemleri ve endarterektomi işlemlerinden sonra oluşabilen, kafa içi kanama potansiyeli olan, nadir ancak yüksek morbidite ve mortalite riski taşıması sebebiyle dikkat edilmesi gereken bir komplikasyondur. Emboli önleyici stratejilerdeki gelişmeler stent ve endarterektomi uygulamaları sonrasında iskemik inme gelişme riskini anlamlı bir şekilde azaltmış, ancak bu işlemler sonrasında nadir de olsa gelişebilen hiperperfüzyon sendromu ve/veya kafa içi kanama önemli bir sorun olarak görülmeye başlamıştır. Bu sendrom düşük basınç ile uzun süredir perfüze olan serebral dokuda kan akışının aniden artışı sonucu serebral ödem ve/veya kanama oluşması ile gelişmektedir. KAS ile tedavi edilen 13.492 hastada genel prosedürel serebral hiperperfüzyon sendromu riski %3,5 olarak rapor edilmiştir. Ancak farklı çalışmalar arasında önemli ölçüde değişiklikler bildirilmektedir. Hiperperfüzyon sendromunun bir sonucu olarak inmenin, hiperperfüzyon gelişen hastaların %47'sinde meydana geldiği ve bunların yarısından fazlasının (%54) mortalite ve morbidite ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Bozulmuş serebrovasküler rezervi veya asemptomatik stenozu olan hastalarda KAS sonrası serebral hiperperfüzyon sendromu gelişme riski daha yüksek olarak bulunmuştur. Her iki karotis

arterin aynı işlemde stentlenmemesi, karotis stentleme işleminin hemoraji/inme sırasında yapılmaması gibi önlemlerle serebral hiperperfüzyon sendromu gelişme riski düşürülebilmektedir. Ayrıca işlem sonrası dönemde hastanın arteriyel tansiyon seviyeleri, işlem öncesi düzeylerine benzer şekilde ayarlandığında hiperperfüzyon sendromu riski azalacaktır (16).

Sonuç olarak, bu olguda görüldüğü gibi perkütan karotis stentleme işlemi sırasında muhtemel karotis baroreseptör uyarılması sonucunda meydana gelen bradikardi ve ciddi hipotansiyon durumlarında, IV atropin ve serum fizyolojik uygulamaları hastaların hemodinamik olarak stabilizasyonu açısından zaman zaman gerekli olabilmektedir. Aynı zamanda, işlem sabahı antihipertansiflerin ve bradikardi riski yaratacak medikal tedavilerin atlanması da uygun olacaktır. Bu işlemler sırasında meydana gelebilen çeşitli komplikasyonlara karşı, gerekli ve yeterli önlemlerin alınması, işlem başarısı kadar önemlidir. Hastaların işlem sonrasındaki dönemde izlemleri için ise, yakın monitörizasyon ve takibin yapılabileceği koroner yoğun bakım ünitelerinin kullanımı yerinde bir yaklaşım olacaktır.

* Etik

Hasta Onayı: Hastadan onam formu alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.A., Konsept: H.A., Dizayn: H.A., Veri Toplama veya İşleme: H.A., Analiz veya Yorumlama: H.A., Literatür Arama: H.A., N.Ü., A.K., Yazan: H.A., N.Ü., A.K.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Faries PL, Chaer RA, Patel S, Lin SC, DeRubertis B, Kent KC. Current management of extracranial carotid artery disease. *Vasc Endovascular Surg* 2006;40(3):165-175.
2. Selcuk İ, Selcuk N, Can MF, Yılmaz AT, et al. Comparison of Mid-, and Late- Term Morbidity and Mortality Results of Surgical Endarterectomy Versus Endovascular Stent Implantation in Carotid Artery Stenosis. *GKDA Derg* 2021;27(2):155-160.
3. Brown MM. Should carotid stenting replace carotid endarterectomy in routine clinical practice? *Pract Neurol* 2008;8(1):39-45.

4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71(2):111.
5. Dangas G, Laird JR Jr, Satler LF, Mehran R, Mintz GS, Larrain G, et al. Postprocedural hypotension after carotid artery stent placement: predictors and short- and long-term clinical outcomes. *Radiology* 2000;215(3):677-683.
6. Howell M, Krajcer Z, Dougherty K, Strickman N, Skolkin M, Toombs B, et al. Correlation of periprocedural systolic blood pressure changes with neurological events in high-risk carotid stent patients. *J Endovasc Ther* 2002;9(6):810-816.
7. Erden İA, Turgut HC, Pamuk AG, Aypar Ü. Bradycardia and asistole during carotid artery stenting. *Anestezi Dergisi* 2009;17(3):168-170.
8. Sharma S, Lardizabal JA, Bhambi B. Oral midodrine is effective for the treatment of hypotension associated with carotid artery stenting. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13(2):94-97.
9. Nandalur MR, Cooper H, Satler LF, Nandalur KR, Laird JR Jr. Vasopressor use in the critical care unit for treatment of persistent post-carotid artery stent induced hypotension. *Neurocrit Care* 2007;7(3):232-237.
10. Mlekusch W, Schillinger M, Sabeti S, Nachtmann T, Lang W, Ahmadi R, et al. Hypotension and bradycardia after elective carotid stenting: frequency and risk factors. *J Endovasc Ther* 2003;10(5):851-859.
11. Mangin L, Medigue C, Merle JC, Macquin-Mavier I, Duvaldestin P, Monti A, et al. Cardiac autonomic control during balloon carotid angioplasty and stenting. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81(10):944-951.
12. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Janardhan V, Lopes DK, Khan J, et al. Frequency and determinants of post procedural hemodynamic instability after carotid angioplasty and stenting. *Am J Cardiol* 1998;82:1077-1081.
13. Berne RM, Levy MN. The peripheral circulation and its control. In: Berne RM (ed). *Physiology*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1993:478-493.
14. Cengiz F, Şahin H, Gökçe M. Karotis arter stentleme sonrası hipotansiyon gelişen hastaların demografik özellikleri ve olası risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2022;28(2):110-118.
15. Karimova I, Kratovska A, Ponomorjova S, Buce I, Silovs A, Ligers A, et al. Prolonged hemodynamic instability with hypotension and bradycardia following carotid artery stenting: A case report. *International Neuropsychiatric Disease Journal* 2023;20(1):1-8.
16. Huibers AE, Westerink J, de Vries EE, Hoskam A, den Ruijter HM, Moll FL, et al. Editor's Choice - Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Carotid Artery Stenting: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;56(3):322-333.