

# Nöroendovasküler Girişimsel Tedavilerde Anti-trombotik İlaç Kullanımı

İsmail Oran , Celal Çınar 

## ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Anti-trombosit ilaçların farmakolojik ve klinik özellikleri
- Anti-trombosit ilaç direnci ve direnç testleri
- Anti-koagülan ilaçların farmakolojik ve klinik özellikleri
- Fibrinolitik ilaç kullanım özellikleri

Oran İ, Çınar C. Nöroendovasküler Girişimsel Tedavilerde Anti-trombotik İlaç Kullanımı. Trd Sem 2018; 6: 11-26.

## Pıhtı Oluşumu

Damar duvarı hasarıyla ortaya çıkan etkenler trombositleri ve dolaşımdaki pıhtılaştırma faktörlerini aktive eder. Pıhtı oluşumunda ilk basamak aktive trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile başlar. Pıhtı bu haliyle (hiperakut pıhtı) oldukça kırılabilir yapıdadır. Uygun şartlar devam ettiğinde yaklaşık 30-60 dakika sonra, ikinci basamak devreye girerek pıhtı içinde fibrin iplikçikleri oluşmaya ve artmaya başlar; böylelikle zaman ilerledikçe daha stabil bir yapıya dönüşür.

Hiperakut dönemde (ilk 30-60 dakika) (fibrinden fakir) pıhtıyı birlikte tutan tek kuvvet trombositleri birbirine bağlı tutan kuvvettir. Bu bağlantı genel anlamda GP IIb-IIIa reseptöründe fibrinogen vasıtasıyla gerçekleşir; bu yüzden GPIIb-IIIa reseptör blokörü tirofiban gibi anti-agregan ilaçlar bu dönemde “pıhtı eritici” gibi davranırlar.

Başlangıçtan 30-60 dakika sonrası (fibrinden zengin) pıhtıyı birlikte tutan asıl kuvvet fibrin iplikçikleri tarafından örülen kuvvetli yapıdır; bu yüzden bu dönemde sadece fibrin parçalayan (fibrinolitik) ilaçlar pıhtı eritici olarak görev yapabilir. Klinik kullanımda fibrinolitik ilaçların pıhtı eritici özelliği, pıhtı yaşı arttıkça giderek azalır ve 7-10 günde ortadan kalkar.

Genel anlamda anti-trombotik ilaçlar 3 grupta incelenebilir: Trombosit agregasyonunu inhibe eden anti-trombosit (anti-platelet) ilaçlar, fibrin iplikçiklerinin oluşumunu inhibe eden anti-koagulan ilaçlar ve oluşmuş pıhtıyı eriten fibrinolitik (trombolitik) ilaçlar.

## A. Anti-trombosit İlaçlar- Farmakolojik Özellikleri

Trombosit yüzeyinde ya da sitoplazmasında yer alan bazı reseptör ya da enzimleri bloke

ederek trombositlerin aktive olmasını engelleyen ilaçlardır [1, 2].

### **Aspirin (asetil salisilik asit):**

Geri dönüşümsüz olarak (irreversible) siklo-oksijenaz-1 (COX-1) enzimini (vücutta en çok bulunduğu yer trombosit sitoplazması) inhibe ederek prostoglandin ve tromboksan A2 metabolizmasını bozar. Ağızdan alındığında hızla emilir ve 30 dakikada pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Trombosit geri dönüşümsüz olarak inhibe ettiğinden (trombosit ömrü 8-10 gün) etkisi uzun sürelidir. Gastrointestinal sistem intoleransı en bilinen yan etkisidir (Tablo 1).

### **Clopidogrel**

Thienopyridine kimyasal yapısında olup trombosit üzerinde P2Y12 reseptörünü geri dönüşümsüz olarak bloke eder. Bu reseptör ADP reseptörü olarak da bilinir (ADP trombositin en kuvvetli aktivatörlerinden birisidir). Trombosit fonksiyonunda oluşturduğu inhibisyon etkisi

aspirinden daha güçlüdür. Ağızdan alındığında hızla emilir, karaciğerde metabolize edilir, ilacın aktif hali ancak birinci saatte plazmaya çıkabilir. Trombosit geri dönüşümsüz olarak inhibe ettiğinden (trombosit ömrü 8-10 gün) etkisi uzun sürelidir. **Karaciğerde metabolize olarak aktif forma döndüğünden kişiler arasında ve aynı kişide zaman içinde farklı etkinlik seviyelerinde olabilir. Aynı nedenden dolayı toplumda yüksek bir direnç oranına sahiptir.** Proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılmaları halinde, her iki ilacın karaciğerde metabolize olması nedeniyle, clopidogrel'in etkinliği azalabilir. Ülkemizde 75 mg tabletler halinde çok sayıda firma tarafından pazarlanmaktadır (Tablo 2).

### **Prasugrel**

Thienopyridine kimyasal yapısında olup trombosit üzerinde P2Y12 reseptörünü (ADP reseptörü) geri dönüşümsüz olarak bloke eder. Trombosit fonksiyonunda oluşturduğu inhibis-

**Tablo 1: Aspirin farmakolojik özellikleri**

Rutin doz	100-300 mg/gün
Tek doz yükleme	300 mg
Dual (ikili) kullanımda önerilen doz	100 mg/gün
İstenen etkinliğe ulaşım süresi	2-4 saat
Etkinlik süresi	5-7 gün
Antagonist	Trombosit infüzyonu
Toplumda direnç oranı	<%10

**Tablo 2: Clopidogrel farmakolojik özellikleri**

Rutin doz	75 mg/gün
Tek doz yükleme	450-600 mg
Dual (ikili) kullanımda önerilen doz	75 mg/gün
İstenen etkinliğe ulaşım süresi	4 saat
Etkinlik süresi	5-7 gün
Antagonist	Trombosit infüzyonu, Desmopressin
Toplumda direnç oranı	%15-35

yon etkisi hem aspirinden hem de clopidogrel'den daha güçlüdür. Ağızdan alındığında hızla emilir, karaciğerde metabolize edilir, ilacın aktif hali clopidogrel ile karşılaştırılınca çok daha çabuk plazmaya çıkar. Trombosit geri dönüşümsüz olarak inhibe ettiğinden (trombosit ömrü 8-10 gün) etkisi uzun sürelidir. **Kanama komplikasyonlarının clopidogrel'den daha yüksek olduğu unutulmamalıdır. Özellikle 65 yaş üstü hastalarda ancak clopidogrel direnci varlığında tercih edilmelidir.** Ülkemizde 10 mg tabletler halinde Effient (Daiichi Sankyo) adıyla pazarlanmaktadır (Tablo 3).

### Ticagrelor

Triazolopyrimidine kimyasal yapısında olup trombosit üzerinde P2Y12 reseptörünü (ADP reseptörü) geri dönüşümlü (reversible) olarak bloke eder. Trombosit fonksiyonunda oluşturduğu inhibisyon etkisi hem aspirinden hem de clopidogrel'den daha güçlüdür. Trombosit geri dönüşümlü olarak inhibe ettiğinden etkisi kısa sürelidir. Plazma yarılanma ömrü

kısa olduğundan günde iki defa alınmalıdır. **Günde iki defa alınması ve kesildiğinde etkinliğin hızla azalması nedeniyle ilaç uyumsuzluğu olan hastalarda kullanımını riskli hale getirir.** Kanama komplikasyonlarının clopidogrel'den daha yüksek olduğu unutulmamalıdır. Özellikle 65 yaş üstü hastalarda ancak clopidogrel direnci varlığında tercih edilmelidir. Ülkemizde 60 mg ve 90 mg tabletler halinde Brilinta (Astra-Zeneca) adıyla pazarlanmaktadır (Tablo 4).

### Tirofiban

Trombosit üzerindeki GP IIb-IIIa reseptörünü kompetitif olarak, geri dönüşümlü inhibe eden tirozin amino asit derivativesidir. Bu reseptör aktive olmuş trombositin fibrinojen vasıtasıyla diğer aktive trombositlere bağlanmasını sağlayarak trombositlerin "agregasyonuna" (pıhtının büyümesine) yol açar. İntravenöz (IV) kullanılır. Plazma yarılanma ömrü 2 saat kadardır, kesildiğinde etkinliği hızla azalır. **Pıhtı oluşumunun çok erken döneminde (hiperakut, ilk 30-60 dakika) IV kullanıldığında tromboliti-**

EĞİTİCİ NOKTA

EĞİTİCİ NOKTA

**Tablo 3: Prasugrel farmakolojik özellikleri**

Rutin doz	10 mg/gün
Tek doz yükleme	30-60 mg
Dual (ikili) kullanımda önerilen doz	10 mg/gün
İstenen etkinliğe ulaşım süresi	2 saat
Etkinlik süresi	5-7 gün
Antagonist	Trombosit infüzyonu, Desmopressin
Toplumda direnç oranı	<%5

**Tablo 4: Ticagrelor farmakolojik özellikleri**

Rutin doz	2 X 90 mg/gün
Tek doz yükleme	180 mg
Dual (ikili) kullanımda önerilen doz	2 X 90 mg/gün
İstenen etkinliğe ulaşım süresi	2 saat
Etkinlik süresi	2-3 gün
Antagonist	Trombosit infüzyonu, Desmopressin
Toplumda direnç oranı	Yok

**Tablo 5: Tirofiban farmakolojik özellikleri**

Rutin doz	0,025 mg/kg /15-30 dakika (yükleme) 0,01 mg/kg /saat (idame)
İstenen etkinliğe ulaşım süresi	Hemen
Etkinlik süresi	4 saat

**Tablo 6: Abciximab farmakolojik özellikleri**

Rutin doz	0,15-0,3 mg/kg (bolus) 0,0075 mg/kg/saat (idame)
İstenen etkinliğe ulaşım süresi	2 saat
Etkinlik süresi	1-2 gün

**tik (pıhtı eritici) etki gösterir.** Ülkemizde 3 ayrı firma tarafından pazarlanmaktadır: Aggrastat (Chiesi), Agrablo (Tüm Ekip), Trombostat (Farma-Tek). İçinde 12,5 mg etken madde olan 50 mL flakonlar halindedirler; her 1 mL ilaç, 0,25 mg tirofiban içerir (Tablo 5).

### Abciximab

Monoklonal antikor yapısındaki bu ilaç IV kullanıldığında trombosit GP IIb-IIIa reseptörünü geri dönüşümsüz olarak bloke eder. Plazma yarılanma ömrü 30 dakikadan kısa olmasına karşın trombosit reseptörünün geri dönüşümsüz inhibisyonu nedeniyle kesildiğinde etki azalarak 4-5 günde yok olur. Ülkemizde Clotinab (Dem) adı altında 5 mL flakonda 10 mg etken madde olacak şekilde pazarlanmaktadır (Tablo 6).

### B. Anti-trombosit ilaçlar-Kullanım Özellikleri

Bu ilaç gurubu, birçok nöroendovasküler girişimsel tedavide kullanılan temel ilaçları oluşturur. Belli başlı endikasyonu supraaortik/intrakranial arteriel sisteme uygulanan stent implantasyonlarıdır.

Elektif yapılacak bir işlem öncesi anti-agregan ilaç yüklemesi yapılması ve işlem sonrası en az 1-3 aydan başlamak üzere gerekirse ömür boyu sürebilecek şekilde tedaviye günlük dozlarla devam edilmesi neredeyse bir kuraldır.

### Yükleme Şekli:

1. Günlük dozda yükleme: İşlemden en az 4-5 gün önceden itibaren hastanın ilgili ilacı günlük önerilen dozda kullanmaya başlaması.
2. Tek dozda yükleme: İşlemden en az birkaç saat önce (clopidogrel için 4 saat, prasugrel ve ticagrelor için 2 saat) ya da sabah yapılacak bir işlem için önceki gece saat 24:00'de, tek doz yükleme miktarının bir defada alınması.

Yükleme şekli hastaya ve uygulayıcıya göre değişebilir, tercih yapılırken birbirlerine göre üstünlükleri şöyle sıralanabilir:

1. Elektif yapılacak bir stenoz giderme işleminde rahatlıkla "günlük dozda yüklemeye" yapılabilir. Bu tür yüklemeye tipik olarak karotid anjioplasti-stentleme (KAS) işleminde tercih edilmelidir. Özellikle yeni semptom vermiş "kızgın" bir plak için yapılacak elektif KAS öncesi bu yüklemenin istemli olarak 3-4 haftaya uzatılması tavsiye edilir; böylelikle KAS işlemi "yatışmış" (daha stabil) bir plağa yapılacaktır.
2. Kanamamış ama akut semptomatik (bası bulguları, atipik baş ağrısı, vs.) intrakranial anevrizmanın elektif tedavisi için yüklemeye "tek doz" önerilmelidir. Şu unutulmamalıdır ki günlük doz yüklemesinde, yükleme süresi boyunca (4-5 gün) hasta anti-agregan ilaca maruz kalacak-

tır. Kanamamış ama akut semptomatik anevrizmanın kanama ihtimalindeki olması artış unutulmamalı ve bu yüzden “tek doz yükleme” tercih edilmelidir. Anevrizma üzerinde “baby anevrizma” varlığı ve ardışık görüntülemelerde anevrizma boyutunda artış saptanması durumunda da yukarıda bahsettiğimiz olasılık nedeniyle “tek doz yükleme” tercih edilebilir. Kanamamış ama insidental saptanmış düzgün duvarlı bir anevrizmanın tedavisinde her iki yükleme şekli de kullanılabilir.

3. Kanamış anevrizmada yükleme mutlak surette “tek doz yükleme” şeklinde olmalıdır. Buna tipik örnek, akım çevirici stent ile akut dönemde tedavi edilmesi planlanan kanamış karotid arter “blister” anevrizmasıdır [3].

#### Yükleme Zamanlaması:

1. Tedavi öncesi: Tüm elektif ve acil olmayan durumlarda işlemden önce yapılmalıdır. Elektif kanamamış anevrizma tedavisinde ve karotid anjioplasti-stentleme işleminde bu tür yükleme kullanılmalıdır.
2. Tedavi sırasında: Bazı özel ya da zorunlu durumlarda, ilaçlar ezilip nazogastrik tüpten verilerek anjiyografi masasında tek doz yükleme yapılabilir. Ancak bu durumda ilacın oral emilim sonrası yeterli plazma etkinlik seviyesine ulaşabilmesi için geçecek süre (clopidogrel için 4 saat, prasugrel ve ticagrelor için 2 saat), IV formda anti-agregan ilaç infüzyonu (örneğin, tirofiban) ile “köprüleme tedavisi” yapılmalıdır. Stent+koil tedavisi planlanan kanamış anevrizmaya sahip hastalar ve stent düşünülmediği halde işlem sırasında stent kullanılmak durumunda olunan hastalar bu tür yüklemenin kullanılabilmesi için iki örnektir. Metal yüklerinin ve dolayısıyla trombotik özelliklerinin diğer intrakranial stentlere göre daha fazla olması nedeniyle, akım çevirici stentlerde “tedavi sırasında” yükleme, özel durumlar haricinde, tercih edilmemelidir.
3. Tedavi sonrasında: Son yıllarda düşük profilli ve ince et kalınlığına sahip (dolayısıyla trombojeniteleri oldukça az)

intrakranial stentler kullanıma girmiştir. Bu yüzden bazen operatörler tedavi bitiminde yükleme yapmayı tercih edebilirler. Bu durumda mutlaka anti-koagülan ilaç dozları (örneğin, heparin) kontrollü olarak artırılmalıdır. Bu süreyi IV tirofiban infüzyonu ile köprüleme, işlemin güvenliğini daha da yükseltecektir. Akım çevirici stent kullanımında bu tür yüklemeler özellikle kaçınılmalıdır.

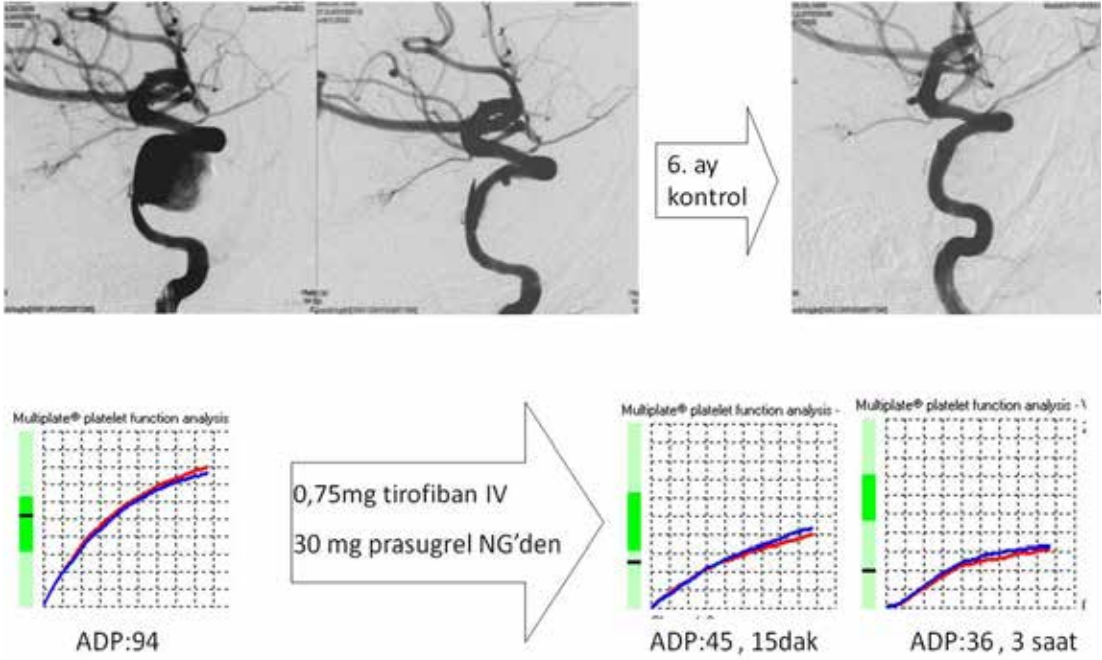
#### Tirofiban Köprüleme Tedavisi

Hastanemizde Multiplate Analyser (Roche Diagnostics) cihazı ile yaptığımız ADP ve TRAP (trombin receptor activating peptide) testleri, tam clopidogrel direnci olan ya da clopidogrel yüklemesi yapılmamış hastalarda 0,75-1 mg (3-4 mL) tirofiban infüzyonu sonrasında yeterli bir ADP reseptörü inhibisyonu elde edildiği gözlemlenmiştir [4]. Parsiyel klopidogrel direnci saptanan ya da aspirin yüklemesi de yapılmış hastalarda tirofiban dozu bir miktar azaltılmalıdır (2-3 mL/ 0,5-0,75 mg). Ancak bu etkinin yaklaşık 4 saat sonra ortadan kalkacağı unutulmamalı, hastaya aynı zamanda nazogastrik tüp vasıtasıyla mutlaka oral P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörleri yükleme dozunda verilmelidir. Oral yüklemelerde ilaç etkinlik seviyesine ilacına göre 2-4 saatte ulaşacağından (bu sürede tirofiban etkinliğini tama yakın kaybeder), tirofiban ideal bir “köprüleme” ajanı gibi durmaktadır (Resim 1).

#### Tirofiban Kurtarma Tedavisi

Nöroendovasküler tedaviler esnasında gelişen akut stent trombozları, bu tedavileri yapan operatörlerin en çekindiği durumlar arasında yer alır. Çoğu zaman işlemin gidişini görmek için elde olunan kontrol anjiyogramlar esnasında fark edilir. Fark edildiğinde trombus yaşı çoğunlukla 30-60 dakikadan kısadır. Hiperakut dönemdeki bu trombus fibrin iplikçiklerinden fakir, sadece birbirine GP IIb-IIIa reseptörleriyle tutunmuş trombositlerden ibaret kırılğan bir yapıdadır. İşlem öncesi ve işlem sırasında ampirik (tahminen) medikasyon uygulama, bu

## Multiplate Analyser ADP Testi Tedavi Penceresi: 19-46 AU



**Resim 1.** ICA kavernöz segment dev anevrizması bulunan hastada yükleme sonrası sabah yapılan test clopidogrel direncini (tedavi penceresi dışında) gösteriyor. Nazogastrik sonda vasıtasıyla prasugrel ile yeniden yükleme yapılan hastada aynı anda 0,75mg IV tirofiban ile köprüleme yapıldı; akım çevirici stent başarıyla yerleştirildi. İkinci yüklemekten 15 dakika sonra tekrarlanan testte IV tirofiban köprülemesi neticesinde sonuç tedavi penceresi içinde çıktı. İkinci yüklemekten 3 saat sonra artık tirofiban etkisi bitmiş, ancak prasugrel etkisi ortaya çıkmış durumda; test sonucu hala tedavi penceresi içinde.

komplikasyonun en önemli sebebidir. Son yıllarda ilaç etkinliğini ölçen testlerin rutine girmesi ve daha etkili yeni ilaçların kullanılmaya başlanması nedeniyle bu komplikasyonu çok daha az görür olduk.

Akut tromboz, stente ait mekanik sorunlar (tam ekspansiyon olamaması gibi) ya da yetersiz medikasyon (ilaç direnci gibi) nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonla karşılaşıldığında bir yandan stente ait mekanik sorunlar elden geldiğince giderilmeye çalışılırken, bir yandan da bazı farmakolojik önlemler hızla uygulamaya alınmalıdır. Bunlardan en önemlisine “tırofiban kurtarma tedavisi” adı verilir. Trombosit GP IIb-IIIa reseptör blokörü olan tirofiban, hiperakut trombus varlığında, trombus eritici (trombolitik) etki gösterir. Yükleme dozu (0,75-1,5 mg ya da 3-6 mL) IV olarak 15 dakikada verilmelidir (Resim 2). Doğru-

dan trombus içine intraarteriel verilmesi doğru değildir. Kanamış anevrizması olan hastalarda (koillenmiş olsa bile) dikkatli olunmalıdır; anevrizmanın yeniden kanamasına sebep olabilir. Kanamış anevrizması olan bir hastada, “tırofiban kurtarma tedavisi” gereği oluşturmayacak tüm önlemleri önceden almak (doğru zamanda endovasküler tedavi, doğru yükleme, direnç testleri, antikoagülan etki testleri, vs.) en akılcı yaklaşım olacaktır.

**Akut stent trombozu meydana geldiğinde, tirofiban ile birlikte heparin de verilmek istenirse, mutlak surette unutulmaması gereken şey, heparinin tirofiban infüzyonu bittikten sonra verilmesi gereğidir.** Heparin IV verildikten dakikalar sonra GP IIb-IIIa reseptörü üzerinden trombosit aktivasyonu yapar. Ancak bu reseptör daha önce tirofiban ile bloke edilirse, heparinin trombosit aktive etme özelliği ortadan kalkar [5].



**Resim 2. A, B.** ICA paravertebral segment anevrizmasının stent+coil ile embolizasyonu sırasında akut stent trombozu (A). Toplamda 1mg tirofiban 15 dakika içinde IV infüzyonu sonrasında hiperakut trombusun tamamen eridiği izleniyor (B).

## İlaç Seçimi

Kardiyoloji literatüründe yeni P2Y12 reseptör inhibitörleri (prasugrel, ticagrelor) hakkında yeterli bilgi birikimi oluşmuş, bu ilaçlar zamanla ilk seçenek haline gelmiştir. Ancak nöroendovasküler tedavi literatüründe bu ilaçların kullanımı ile ilgili henüz yeterli bilgi toplanmamıştır [6]. Trombotik komplikasyonları önlemede etkili oldukları tartışmalıdır. Ancak var olan az sayıda çalışma hemorajik komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Güncel kabullere göre, nöroendovasküler girişimsel tedavilerde clopidogrel halen birinci sırada önerilmektedir, yeni anti-agregan ilaçlar ancak clopidogrel direnci saptanan olgularda kullanılmalıdır [7]. Bununla birlikte kardiyoloji literatüründeki bilgi birikimi göz önünde bulundurulduğunda aşağıdaki önerilerde bulunulabilir:

1. Yeni P2Y12 reseptör inhibitörleri (prasugrel, ticagrelor), daha yüksek kanama komplikasyonuna yol açıyor gibi durmaları nedeniyle, 65 yaş üstü hastalarda ve KBY/DM varlığında doğrudan tercih edilmemelidirler. Bu hasta grubunda clopidogrel ilk tercih edilecek ilaçtır [8].
2. Clopidogrel tercih edildiğinde, toplumdaki yüksek direnç oranı nedeniyle (en az dörtte bir oranında), tedaviden önce

mutlaka ilaç duyarlılığı testi yapılmalı, direnç varlığında ilaç değiştirilmelidir.

## İlaç Kombinasyonu

1. Dual terapi: Clopidogrel tercih edildiyse hem yüklemde hem de idame tedavide mutlak surette aspirin ile birlikte kullanılır.
2. Mono terapi: Yeni P2Y12 reseptör inhibitörlerinin (prasugrel, ticagrelor) hem yüklemde hem de idamede tek başlarına kullanılabilir. Ancak hiç olmazsa yüklemde aspirin ile beraber “dual” kullanılması tercih edilmelidir, idame mono terapi olarak devam ettirilebilir. Hem yüklemde hem de idamede aspirin ile beraber “dual” kullanımı kararı dikkatli verilmeli, bu yeni ilaçların (prasugrel, ticagrelor) kanama komplikasyonlarının clopidogrel ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu unutulmamalıdır.

## İlaç Direnci

Aspirin ve P2Y12 reseptör inhibitörleri için hasta başında kolayca kullanılabilen direnç testleri geliştirilmiştir. İlaç yüklemesi yapıldıktan sonra girişimsel tedavinin hemen öncesin-

de bir defa yapılması önerilir. Direnç çıkıp ilaç değişikliği yapıldıysa bu yeni ilaç için de test tekrarlanabilir. Özel durumlar hariç idame tedavisi sırasında direnç testi önerilmez.

1. Clopidogrel ile yükleme yapıldıysa işlemden önce mutlaka ilaç direncine bakılmalıdır; toplumun en az dörtte birinde bu ilaca tam ya da kısmi direnç vardır.
2. Prasugrel direnci %5'in altındadır. Bu ilaca karşı direnç testinin rutin kullanımı konusunda henüz yeterli bilgi oluşmamıştır. Düşük oranda da olsa prasugrel direnci olduğu unutulmamalıdır.
3. Ticagrelor için direnç söz konusu değildir, test yapmaya gerek yoktur.
4. Aspirin direnci ile %10'dan az karşılaşılmaktadır. Sadece aspirine direnç testi yapılması önerilmez, ancak clopidogrel ya da prasugrel için test yapılırken aspirin direncine de bakılabilir.

### Direnç Testleri

Direnç testi olarak tanımlanan bu cihazlar aslında birer trombosit fonksiyonu ölçüm testleridir. Kabaca trombositteki reseptör ya da enzimlerinin etkinlik seviyelerini ölçer. Bu etkinlik, spesifik agonistin kan örneğine eklenmesi sonrasında aktive olan trombositlerin cihazdaki sensör yüzeyine adezyon/agregasyonu sonrasında meydana gelen sinyal değişikliği ile ölçülür. İlaç kullanan kişide uygun agonist kan örneğine eklenince, o ilacın bloke ettiği reseptör/enzimin etkinliği, ilacı kullanmayanlara göre daha az çıkacaktır. P2Y12 reseptör etkinliğini (clopidogrel direnci) değerlendirmede agonist olarak ADP, COX-1 enzimi etkinliğini (aspirin direnci) değerlendirmede agonist olarak Arachidonic acid kullanılır.

Bu tür testler “laboratuvar ortamında” ve “hasta başında” kullanılanlar olarak iki gruba ayrılabilir. Light Transmission Aggregometry (LTA) ve Vasodilator-stimulated Phosphoprotein (VASP) Assay iyi bilinen ancak laboratuvar ortamında kullanılabilen, zaman alıcı, pahalı ve karmaşık testlerdir. Dünyada kabul görmüş hasta başında kullanılabilen ve ülkemizde ulaşılabilecek iki test Multiplate analy-

ser ve VerifyNow' dur. Bir üçüncü test olan PFA-100, yapısal nedenlerden dolayı P2Y12 reseptör etkinliğini gösterme sınırlı bir başarıya sahiptir.

### Test Çalışma Prensipleri

Multiplate Analyser (Roche Diagnostic, Almanya): Pipet kullanılarak, yarı yarıya sulandırılan tam kan 0,6 mL hacmindeki test hücreesine alınıp ilgili agonist örneğe eklenir. Test hücresi manyetik olarak 6 dakika boyunca karıştırılırken, aktive trombositlerin iki metal elektrod yüzeyine adezyon ve agregasyonu gerçekleşir. İki elektrod arasındaki empedans ölçülerek sayısal bir değer oluşturulur.

Pipetleme gerektirmesi, bu testin en önemli dezavantajıdır. Bununla birlikte tüm dünyadaki cihazların yaklaşık dörtte biri anjiyografi salonlarında bizzat burada görevli sağlık personeli tarafından kullanılmaktadır (doğrudan bilgi, Andreas Calatzis, Roche Diagnostics, Münih, Almanya). Hastanemizdeki cihaz anjiyografi salonlarımızdan birinde konsol odasında durmakta ve hemşirelerimiz tarafından kullanılmaktadır.

VerifyNow (Accumetrics, USA): Tam otomatik bir sistemdir; tek kullanımlık kartuş tam kanı otomatik olarak ilgili hazneye alır. Burada ilgili agonist ile karşılaşan trombositler aktive olur. Aynı haznedeki üzeri fibrinojen ile kaplı mikrokürecikler aktive trombositleri bağlayarak aglütüne olurlar; böylelikle şeffaf hazne içindeki kan örneğinin ışık geçirgenliğinde artış meydana gelir, bu artış sayısal bir değere dönüştürülür.

Tam otomatik bir sistem olması en önemli avantajıdır. Anjiyografi salonunda görevli sağlık personelleri tarafından rahatlıkla kullanılabilir.

### Test Kullanımındaki Tartışmalar

Hasta başı bu testleri, altın standart test kabul edilen Light Transmission Aggregometry (LTA) ile karşılaştıran klinik araştırmalar yapılmıştır. VerifyNow, altın standart testle (yani LTA) daha iyi korelasyon göstermektedir. Aslında bu sürpriz olmamalıdır, çünkü hem



LTA hem de VerifyNow aynı prensip üzerinden çalışmaktadır (tek fark LTA trombositin zengin plazmada, VerifyNow ise tam kanda çalışmaktadır). VerifyNow çalışma prensibinin altın standart testle aynı olması ve ayrıca tam otomatik çalışması nedeniyle dünya üzerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

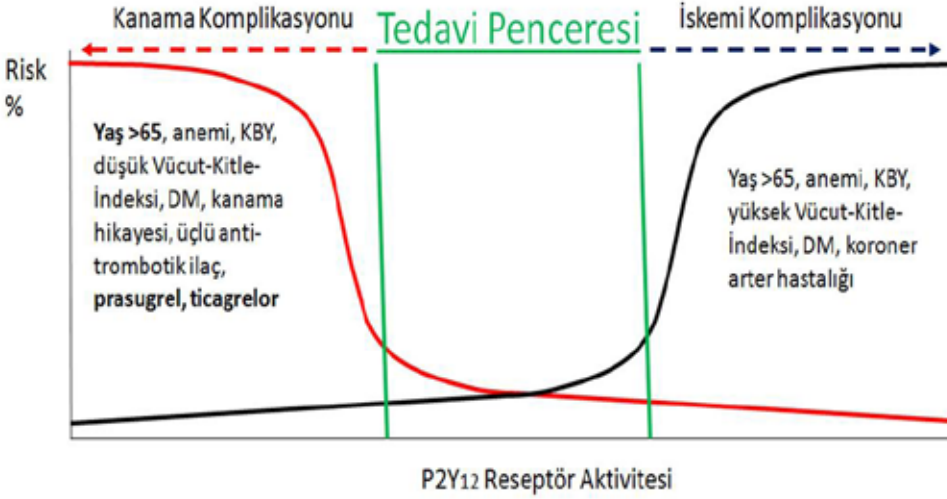
İlaç farmakolojisi ve trombosit fonksiyon testleriyle ilgili bunca bilgi birikimine karşın, kardiyoloji literatüründe koroner endovasküler girişimlerde testlerin rutin kullanımı konusunda bir fikir birliği (konsensüs) oluşmamıştır. Benzer bir çelişki nöroendovasküler literatürde de dikkati çekmektedir [6, 9]. Hepsi VerifyNow kullanılarak yapılan çok merkezli kontrollü klinik çalışmalarda, test yaparak (direnc arayarak) düzenlenen medikasyonun, testsiz medikasyona üstünlüğü konusunda birbirini tutmayan sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda test tartışmaları yerini, direnci az ya da hiç olmayan (test gerektirmeyen!) ancak belirgin ölçüde pahalı olan prasugrel ve ticagrelor gibi ilaçların doğrudan kullanılması tartışmalarına bırakmış, böylelikle clopidogrel gözden düşmeye başlamıştır.

Kardiyoloji literatüründe birbiriyle çelişen araştırmaların ortaya çıkması VerifyNow testinin sonuçlarını olumsuz olarak etkileyebilecek kaçınılmaz yapısal eksikliklerin olabileceğini akla getirmektedir. Bu testin çalışma prensibi, aktive olan trombositlerin üzeri fibrinojen kaplı mikroküreciklere fibrinojen reseptörü (GP IIB-IIIa) üzerinden bağlanması, böylelikle trombosit ve küreciklerin aglütüne olarak ışık geçirgenliğinin artması şeklindedir. Yani bu testte sonucu oluşturan değişken, trombosit ile kürecik arasındaki bağlanma hızı/kuvvetidir. VerifyNow cihazında, bunu etkileyerek test sonucunu bozabilecek bazı kaçınılmaz durumlar şöyle sıralanabilir;

- a. Dolaşımda normal fibrinojen seviyesi 150-400 mg/dL arasındadır. Dolaşımdaki serbest fibrinojen, aktive trombositin fibrinojen (GP IIB-IIIa) reseptörünü bloke ederek, trombosit ile kürecik arasındaki bağlanmayı yavaşlatır (kompetitif inhibisyon) ve test sonucunu bozabilir [10].

- b. Serum fibrinojen seviyesi çok bilindik bir “akut faz reaktanı” olarak kabul edilir. Akut inflamasyon ve akut doku hasarı varlığında (örneğin miyokard iskemisi) seviyesi ortalama 1,5-3 kat artar. Kardiyoloji literatüründe VerifyNow testi kullanılarak yapılan tüm çalışmalar koroner endovasküler girişime alınan akut koroner sendromlu hastalarda gerçekleştirilmiştir. Bu hastalarda miyokard iskemisi nedeniyle artmış olan serum serbest fibrinojen seviyesi VerifyNow testi sonuçlarını olumsuz olarak etkiliyor olabilir.
- c. Kardiyoloji literatüründe VerifyNow testi kullanılarak yapılan tüm çalışmalar koroner endovasküler girişime alınan akut koroner sendromlu hastalarda gerçekleştirilmiştir. Subkutan ya da IV heparinizasyon bu tür hastalar daha hastaneye girer girmez rutin başlanan bir tedavidir. Heparin, trombosit GP IIB-IIIa reseptörü ile etkileşime girerek, bu reseptörün fibrinojen’e afinitesini (yani trombosit aktivitesini) artırır [5]. Dolayısıyla, heparinize edilmiş bu hastalarda koroner endovasküler girişimin hemen öncesi yapılan testlerde, mikrokürecikler ve trombositler birbirleriyle daha hızlı/kuvvetli bağlanarak, VerifyNow test sonucunu bozuyor olabilir.
- d. Eritrosit yüzeyi çok sayıda GP IIB-IIIa-like reseptöre sahiptir; bu reseptör vasıtasıyla eritrosit ve fibrinojen birbiriyle bağlanır. Eritrosit-fibrinojen bağlanması, tıpkı trombosit-fibrinojen bağlanmasında olduğu gibi eptifibatide ile bloklanmaktadır [11]. VerifyNow tam kanda çalışılır, örnekteki eritrositler fibrinojen kaplı mikrokürecikleri bloke ederek, buralara trombositlerin yapışıp aglütinasyon meydana gelmesini engelleyerek test sonucunu bozabilir. Nitekim hematokrit ve hemoglobin düzeyleri azaldıkça testte okunan PRU değerlerinin artmakta olduğu, bu yüzden anemik ya da düşük hematokritli hastalarda sonuçlarda azaltma yönünde bir düzeltme yapılması gerektiği bilinmektedir [12].

19 Multiplate-AU 46  
85 VerifyNow-PRU 208



**Resim 3.** P2Y12 (ADP) reseptör etkinliğine göre "tedavi penceresi" kavramı [8]. Pencerenin alt sınırından daha küçük değerler söz konusu ise hemorajik, üst sınırından daha büyük değerler varsa iskemik komplikasyonlar artmakta. Yeni anti-agregan ilaçların (prasugrel, ticagrelor) hemorajik komplikasyonları arttıran etkenler arasında yer aldığına dikkat ediniz.

### Endovasküler Perspektife Göre Hangi Test?

Gerçek senaryoya en yakın trombosit fonksiyon testinin, en doğru sonuca varacağı bir gerçektir. Endovasküler perspektiften bakıldığında akut stent trombozunda, aktive olan trombositlerin "shear stress" (kan akımı) altında stent metal yüzeyine adezyonu ve ardından agregasyonu gerçekleşir [13]. Yani agonistle aktive edilen trombositlerin, shear stress altında (manyetik karıştırıcı) metal yüzeye (gümüş kaplı bakır elektrodlar) yapışması ve sonuçta elektrodlar arası artan empedansın sayısal veriye dönüştürülmesi şeklindeki çalışma prensibi, Multiplate Analyser testini endovasküler tedaviler için teoride daha doğru test yapmaktadır.

Hastanemizde yaptığımız bir çalışmada, intrakranial arterlere akım çevirici stent yerleştirilerek tedavisi yapılan hastalarda Multiplate Analyser testi kullanıldı. Test yapıp direnç araştırdığımız ve direnç saptadığımızda ilaç değiştirdiğimiz grupla, ilaçları ampirik olarak

(testsiz) verilen grup işlem komplikasyonları açısından karşılaştırıldı. Testli grupta hiç trombotik komplikasyon meydana gelmedi (istatistiksel olarak anlamlı), hemorajik komplikasyonlar her iki grupta fark oluşturmadı. Sonuç olarak, Multiplate Analyser, intrakranial akım çevirici stent tedavisi öncesi dirençli hastaları ortaya koyup bunlarda ilaç değişikliği yapılmasına olanak tanıyarak trombotik komplikasyonların azaltılmasında etkin ve güvenilir bir test gibi durmaktadır [4].

### Tedavi Penceresi Kavramı

Koroner endovasküler tedavi literatürü ilk zamanlar trombotik komplikasyonları azaltmada "ilaca direnç" kavramı üzerine yoğunlaşmıştı. Ancak zaman içinde tamamlanan ve binlerce hastadan oluşmuş çok sayıda klinik çalışma ilaca aşırı hassasiyet olarak isimlendirilebilecek ikinci bir kavramı ortaya çıkardı. Buna göre direnç trombotik komplikasyonları arttırırken, aşırı cevap da hemorajik komplikasyonları art-

**Tablo 7: Heparin farmakolojik özellikleri**

Rutin yükleme doz	60-100 U/kg IV
İdame doz	1000 U/saat IV
İstenen etkinliğe ulaşım süresi	Hemen
Etkinlik süresi	1-2 saat
Antagonist	Protamin (bire bir oranda)
Direnc	Hamilelik

tırmaktadır. Böylelikle trombosit P2Y12 reseptör etkinliğinin sayısal olarak alt ve üst sınırları yukarıda bahsedilen testlerce belirlenen hem trombotik hem de hemorajik komplikasyonların en az seviyede seyrettiği “tedavi penceresi” kavramı doğmuştur. **Buna göre ideal trombosit P2Y12 reseptör inhibisyonu ancak 19-46 AU (Multiplate) ve 85-208 PRU (VerifyNow) değerleri arasında iken gerçekleşmektedir (Resim 3) [8].** Kardiyoloji literatüründeki bu güncel konsensüs hem prasugrel hem de ticagrelor’u (clopidogrel ile karşılaştırınca) kanama komplikasyonlarını arttıran etkenler arasında görmektedir.

Akım çevirici stent ile tedavi edilen intrakranial anevrizma hastalarında %5 civarında bir oranda geç dönem anevrizma kanamaları gerçekleşmektedir. Tam nedeni aydınlatılamamıştır, ama büyük anevrizmalarda daha çok görülmektedir. Elimizde objektif literatür bilgisi bulunmamakla birlikte, bu tür kanamalar anti-agregan ilaca aşırı cevap ile ilgili olabilir. Özellikle anti-agregan ilaca aşırı cevaplı (hiperrespond) hastalarda, eldeki trombosit fonksiyon testleri rehberliğinde ilaç azaltımına gitmek mümkün olabilir.

### C. Anti-koagulan İlaçlar- Farmakolojik Özellikleri

Pıhtılaşma faktörleri üzerinden inhibisyon etkisiyle trombus oluşumunu engellerler [1, 2].

#### Heparin

Molekül ağırlığı 5-30 kDalton arasında mukopolisakkarid yapısında kompleks bir mo-

leküldür. IV verildiğinde antitrombin III ile birleşip aktivitesini arttırarak trombinin dolaylı yoldan inhibe etmekte ve pıhtı oluşumunu engellemektedir. Trombin dışında diğer pıhtılaşma faktörlerini de inhibe eder. 100 U/kg dozunda verildiğinde plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde yarılanma ömrü uzar. Antitrombin III azlığı ya da faktör VIII yüksekliği bir çeşit “heparin rezistansı” oluşturur; bu durum daha yüksek doz heparin kullanılarak aşılabılır. Heparin rezistansı ile karşılaşılabilir en tipik klinik durum “hamilelik” varlığıdır. İntraarteriel ve subkutan verilmesi önerilmez. Ülkemizde 5 mL flakonlar halinde her 1 mL’de 5.000 U heparin olacak şekilde birçok firma tarafından pazarlanmaktadır (Tablo 7).

#### Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Mukopolisakkarid yapıdaki heparin moleküllü zincirlerinin gereksiz kısımlarının kesilmesi sonucu molekül ağırlığı 4-6,5 kDalton olan DMAH molekülleri oluşturulur. IV olarak da verilebilmesine karşın, klinik uygulamada tercih edilen günde bir ya da iki defa subkutan yoldur. Subkutan uygulamadan 3-4 saat sonra maksimum etki seviyesine ulaşırlar. Heparinin aksine, diğer kan proteinlerine, kan hücrelerine ve hatta endotele bağlanmadığında uzun bir plazma yarılanma ömrüne (3-6 saat) sahiptir. Trombin üzerindeki inhibisyon etkisi heparine göre daha azdır. Etkinliğini ölçebilecek pratik bir testi ve uygun bir antidodu olmaması en önemli dezavantajlarıdır. Buna rağmen vücuttan eliminasyon hızının dozdan bağımsız ol-

ması bu dezavantajlarına karşın klinik pratikte güvenle kullanılmasına olanak tanımaktadır. Ülkemizde kendi enjektörü içinde tek kullanıma uygun dozlar halinde birçok firma tarafından pazarlanırlar. Farklı adlarla pazarlanan bu preparatların (örneğin, enoxoparin, nadroparin, deltaparin) her biri küçük de olsa diğerinden farklı etkinlik süresine ve dozaja sahiptir. Örneğin bazıları günde iki defa uygulanmalı iken bazıları için günde tek uygulama yeterlidir. Bu yüzden bu preparatların her birinin özellikleri okunarak öğrenilmeli ve hasta dozları buna göre ayarlanmalıdır.

### Warfarin

Karaciğerde faktör II, VII, IX ve X'un yapımını azaltan oral kullanıma uygun bir ilaçtır. Etkinin başlaması için 3-4 gün geçmelidir. Bu süre heparin ya da DMAH ile geçilmelidir. Çok sayıda ilaç ve farklı besinler warfarin etkisini etkileyebilir, bu yüzden sık aralıklarla INR takibi gerektirir. Normalin 2-3 katı (yani INR: 2-3) olması hedeflenir. Günlük doz 2-10 mg arasında değişiklik gösterir. Taze donmuş plazma ve K vitamini bilinen antidotudur. Ülkemizde 5 ve 10 mg tabletler halinde pazarlanır.

Son yıllarda oral yolla kullanılmaya başlanan, doğrudan trombin inhibitörü Dabigatran, ve faktör Xa inhibitörü, Rivaroxaban, Apixaban gibi ilaçların nöroendovasküler girişimlerde rutin kullanımı konusunda yeterli bilgi birikmemiştir.

### D. Anti-koagülan ilaçlar- Kullanım Özellikleri

Anti-koagülasyon nöroendovasküler işlemlerin tümünde medikasyonun mutlak bir parçasıdır. Bu etki tipik olarak işlemin hemen başında uygulanan IV heparinizasyon ile elde edilir.

#### IV Heparinizasyon:

1. Tipik olarak yükleme dozunun ampirik olarak (örneğin, 5000 U ya da 7.500 U gibi) IV bolus şeklinde verilmesiyle gerçekleştirilir. Etki dakikalar içinde başlar. Yüksek kilolu olanlarda, sigara içenlerde,

KOAH hastası olanlarda ve hamilelerde ampirik doz daha yüksek seçilebilir.

2. İdame doz için saatlik 1000 U infüzyon önerilmekle birlikte takibi zordur, belli aralarla 1000 U ya da 2.500 U IV bolus dozlar tercih edilebilir.

### IV Heparinizasyon Takibi

**İşlem Sırasında Takip:** Girişimsel tedavinin 3-4 saatten fazla sürmeyeceği düşünüldüğünde, işlem sırasında heparin takibi için hasta başında kullanıma uygun, activated clotting time (ACT) değerini ölçen cihazlar önerilir. Kullanımı kolay ve pratik cihazlardır. Heparinizasyon ile ACT değerinin 200-300 sn arasında olması istenir. Ancak ideal değerlendirmede başlangıç (heparin öncesi) ACT değerinin heparin sonrasında 2-2,5 katına ulaşması hedeflenmelidir. Her saatte test tekrarlanarak, başlangıç ACT değerini 2-2,5 katında tutacak idame bolus heparin dozları verilir. Yüksek kilolu olanlarda, sigara içenlerde, KOAH hastası olanlarda ve hamilelerde test tekrarlama süreleri daha kısa tutulmalıdır.

**İşlem Sonrasında Takip:** Girişim sonrası 4-6 saati aşan heparinizasyon takiplerinde tercih edilmesi gereken takip yöntemi aPTZ değeridir. Unutulmamalıdır ki, ACT değeri heparinizasyonun ilk 4-6 saatinde aPTZ değerine göre daha doğru sonuçlar verir. Ancak ilk 4-6 saatten sonra ACT hassasiyetini kaybederken, bu sefer aPTZ testi daha hassas hale gelir. Bu testin normal süresi 25-35 sn arasındadır. aPTZ takibinde de hedef normalin (ya da başlangıç seviyesinin) 2-2,5 katı seviyesine ulaşmaktır.

Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) heparinin en bilinen yan etkisidir. Kullanılmaya başlandıktan birkaç gün sonra olan tip I formunda trombosit seviyesi 100.000-150.000/mikrolitre seviyesine kadar düşebilir, heparin kesmeye gerek yoktur. Başlangıçtan 10-15 gün sonra immün mekanizmalar sonrası çıkan tip II'de trombosit sayısı 100.000/mikrolitre'den aşağıya düşer, vücutta yaygın kanama ve tromboz oluşumu söz konusudur.

Subkutan antikoagülasyon uygulanacaksa, bunun etkinliği ölçen bir test yoktur, buna ihtiyacın da olmadığı kabul edilir.

## Oral Anti-koagülasyon

Eski ya da yeni oral anti-koagülan ilaçların supraaortik bölgede yerleştirilen stentlerin tabibinde yeri yoktur. Bir iki çalışmada dural sinüslere yerleştirilen stentlerde oral anti-koagülan kullanılmış olsa da, intrakranial venöz stentlerde dual anti-agregan medikasyon yeterli gibi durmaktadır [14].

## Girişim Öncesi Oral Anti-koagülanlar Kesilmeli midir?

Perkütan (non-vasküler) girişimsel tedaviler öncesinde warfarin en az 5 gün önce, yeni oral anti-koagülan ilaçlar 2-3 gün önce kesilmelidir. Vasküler girişimsel tedaviler öncesinde de genel olarak operatörlerin zihninde bu ilaçların kesilmesiyle ilgili bir fikir oluşmaktadır; en korkulan komplikasyon girim yeri/retroperitoneal kanamadır. Kardiovasküler endovasküler tedavi görece hastalarda bu tür ilaçların kesildiği ve kesilmediği grupları karşılaştıran çok sayıda kontrollü ve randomize çalışma bulunmaktadır. Bunları toplayan son meta analizde, arteriel girişimlerde warfarin tedavisini kesme gereğinin olmadığı, ancak venöz girişim yapılacaksa kesilmesinin iyi olacağı belirtilmektedir [15].

Nöroendovasküler tedavi alacak hastalar genel olarak işlem sırasında hem anti-koagülan hem de anti-agregan ilaçlarla, işlem sonrasında ise sadece anti-agregan ilaçlarla takip edilmektedir. İşlem sırasında çoğunlukla anti-agregan etkinin de var olması nedeniyle, anti-koagülasyonun oral değil IV yapılması daha doğru olacaktır. IV antikoagülasyon hem daha kısa sürelidir, hem de gerektiği durumlarda iyi bir antidod ilacı vardır. Dolayısıyla nöroendovasküler tedaviden önce oral anti-koagülan tedavisi altındaki bir hastada bu ilaçlar uygun zaman önce kesilerek yerine subkutan ya da IV heparin tedavisi başlanması önerilmelidir.

## E. Fibrinolitik (Trombolitik) İlaçlar

Geçmiş yıllarda bu başlık altında Streptokinaz ve Ürokinaz vardı, günümüzde neredeyse sadece doku plazminojen aktivatörü (t-PA) kullanımdadır.

## Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA)

Endotel hücreleri tarafından salgılanan bir glikoproteindir. Rekombinant olarak üretilerek ilaç olarak kullanılır. Plazmada yaklaşık 10 dakikalık bir yarılanma ömrüne sahiptir. Dolaşımdaki plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrin iplikçiklerinden zengin pıhtıyı eritici (fibrinolitik) etki gösterir.

Bilindik uygulaması akut embolik inmede ilk 3 saat içinde IV t-PA tedavisidir: total dozun %10'u başlangıçta IV bolus şeklinde uygulanmak üzere, 60 dakika boyunca infüze edilen 0,9 mg/kg'dır (en fazla 90 mg).

Geçmiş yıllarda akut embolik inmede ilk 6 saat içinde intraarteriel olarak da kullanılmış olmakla birlikte, son yıllarda aynı amaç için daha çok mekanik trombektomi/aspirasyon yöntemi tercih edilir olmuştur. İntraarteriel kullanılacaksa, kanama riskini en azda tutmak için yavaş infüzyonla toplamda 20-25 mg dozu geçmemek önerilir. Alteplaz etken maddesiyle çözücüsü ile birlikte 50 mg ve 20 mg flakonlar halinde Actilyse (Boehringer-Ingelheim) adıyla pazarlanır.

## Kaynaklar

- [1]. Altenburg A, Haage P. Antiplatelet and anticoagulant drugs in interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 30-42. [CrossRef]
- [2]. Jaffe TA, Raiff D, Ho LM, Kim CY. Management of anticoagulant and antiplatelet medications in adults undergoing percutaneous interventions. *AJR* 2015; 205: 421-8. [CrossRef]
- [3]. Cinar C, Oran I, Bozkaya H, Ozgiray H. Endovascular treatment of ruptured blister-like aneurysms with special reference to the flow-diverting strategy. *Neuroradiology* 2013; 55: 441-7. [CrossRef]
- [4]. Oran I, Çınar C, Bozkaya M, Korkmaz M. Tailoring platelet inhibition according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of thrombotic complications after intracranial flow diverting stent implantation. *J Neurointerv Surg* 2015; 7: 357-62. [CrossRef]
- [5]. Gao C, Boylan B, Fang J, Wilcox DA, Newman DK, Newman PJ. Heparin promotes platelet responsiveness by potentiating GP IIb-IIIa mediated outside-in signaling. *Blood* 2011; 117: 4946-52. [CrossRef]
- [6]. Taylor LI, Dickerson JC, Dambrino Rj, et al. Platelet testing in flow diversion: a review of the evidence. *Neurosurg Focus* 2017; 42: E5. [CrossRef]
- [7]. Kim KS, Fraser JF, Grupke S, Cook AM. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing neuroendovascular procedures. *J Neurosurg* 2017; 1: 1-16. [CrossRef]

- [8]. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ. et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2261-73. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Comin J, Kalmes DF. Platelet-function testing in patients undergoing neurovascular procedures: Caught between a rock and a hard place. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 730-4. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Dobrovolsky AB, Laguta PS, Guskova EV, Yarovaya EB, Titaeva EV, Storozhilova AN. Effect of fibrinogen on platelet reactivity measured by the VerifyNow P2Y12 assay. *Biochemistry (Mosc.)* 2016; 81: 539-44. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Carvalho FA, Connell S, Miltenberger-Miltenyi G, Pereira SV, Tavares A, Ariëns RA, et al. Atomic force microscopy-based molecular recognition of a fibrinogen receptor on human erythrocyte. *ACS Nano* 2010; 4: 4609-20. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Kakouros N, Kickler TS, Laws KM, Rade JJ. Hematocrit alters VerifyNow P2Y12 assay results independently of intrinsic platelet reactivity and clopidogrel responsiveness. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1814-22. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Robaina S, Jayachandran B, He Y, Frank A, Moreno MR, Schoepfoerster RT, et al. Platelet adhesion to simulated stented surfaces. *J Endovasc Ther* 2003; 10: 978-86. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Xu K, Yu T, Yuan Y, Yu J. Current status of the application of intracranial venous sinus stenting. *Int J Med Sci* 2015; 12: 780-9. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Shahi V, Brinjikji W, Murad MH, Asirvatham SJ, Kallmes DF. Safety of uninterrupted warfarin therapy in patients undergoing cardiovascular endovascular procedures: A systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2016; 278: 383-94. [\[CrossRef\]](#)

## Nöroendovasküler Girişimsel Tedavilerde Anti-trombotik İlaç Kullanımı

İsmail Oran, Celal Çınar

### Sayfa 12

Karaciğerde metabolize olarak aktif forma döndüğünden kişiler arasında ve aynı kişide zaman içinde farklı etkinlik seviyelerinde olabilir. Aynı nedenden dolayı toplumda yüksek bir direnç oranına sahiptir.

### Sayfa 13

Kanama komplikasyonlarının clopidogrel'den daha yüksek olduğu unutulmamalıdır. Özellikle 65 yaş üstü hastalarda ancak clopidogrel direnci varlığında tercih edilmelidir.

### Sayfa 13

Günde iki defa alınması ve kesildiğinde etkinliğinin hızla azalması nedeniyle ilaç uyumsuzluğu olan hastalarda kullanımını riskli hale getirir.

### Sayfa 13

Pıhtı oluşumunun çok erken döneminde (hiperakut, ilk 30-60 dakika) IV kullanıldığında trombolitik (pıhtı eritici) etki gösterir.

### Sayfa 16

Akut stent trombozu meydana geldiğinde, tirofiban ile birlikte heparin de verilmek istenirse, mutlak surette unutulmaması gereken şey, heparinin tirofiban infüzyonu bittikten sonra verilmesi gereğidir.

### Sayfa 21

Buna göre ideal trombosit P2Y12 reseptör inhibisyonu ancak 19-46 AU (Multiplate) ve 85-208 PRU (VerifyNow) değerleri arasında iken gerçekleşmektedir.

## Nöroendovasküler Girişimsel Tedavilerde Anti-trombotik İlaç Kullanımı

İsmail Oran, Celal Çınar

1. Clopidogrel direnci saptanan bir hastada hangisi önerilmez?
  - a. Clopidogrel 150 mg/gün (2 tablet/gün)
  - b. Ek ilaç olarak aspirin başlanması
  - c. Prasugrel 10 mg/gün
  - d. Ticagrelor 2x90 mg/gün
  - e. Coumadin 2x5 mg/gün
2. Özel durumlar dışında “rutin” anti-agregan ilaç yüklemesi ile ilgili hangisi yanlıştır?
  - a. Aspirin 300 mg tek doz
  - b. Clopidogrel 600 mg tek doz
  - c. Clopidogrel 75 mg/gün 5 gün
  - d. Prasugrel 10 mg/gün 5 gün
  - e. Tirofiban IV 1 mg/15 dakika
3. Clopidogrel yüklemesi ile ilgili hangisi yanlıştır?
  - a. Clopidogrel 75 mg/gün 5 gün boyunca
  - b. Clopidogrel 600 mg işlemden 1 saat önce
  - c. Clopidogrel 600 mg bir gün önce gece yarısı (işlemden 8 saat önce)
  - d. Clopidogrel 600 mg nazogastrik tüp içinden işlemin başında
  - e. Clopidogrel 600 mg nazogastrik tüp içinden işlemin sonunda
4. SAK geçiren ve supraklinoid karotid arter ön yüzde 3 mm “blister” anevrizma saptanan hastada “ertesi gün” akım çevirici stent tedavisi yapılmaya karar verildi. En uygun anti-agregan ilaç yüklemesi nasıldır?
  - a. Aspirin 3x100 mg/gün ve clopidogrel 2x75 mg/gün 1 gün
  - b. Aspirin 100 mg ve clopidogrel 75 mg entübasyondan hemen önce
  - c. Aspirin 100 mg ve clopidogrel 600 mg 4 saat önce
  - d. Tirofiban IV 0,01 mg/kg/saat 8 saat boyunca
  - e. Prasugrel 10 mg 2 saat önce
5. IV heparinizasyon ile ilgili hangisi doğrudur?
  - a. Başlangıç dozu olarak 1000Ü IV bolus yeterlidir.
  - b. Sigara içen/KOAH hastalarda doz azaltılmalıdır.
  - c. Embolizasyon işlemi sırasında ACT değerinin 200-300 sn olması istenir.
  - d. Standart heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin de kullanılabilir.
  - e. Uzun süreli heparinizasyon takibinde INR değeri kullanılır.