

Karotis arter endarterektomisine karşı karotis artere stent: Bugün nerede duruyoruz?

Carotid endarterectomy versus stenting: Where do we stand today?

Dr. Bilal Boztosun, Dr. Mehmet Mustafa Can, Dr. Gönenç Kocabay

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Özet- Karotis arter darlığı, iskemik nedenli inmelerin en önemli nedenidir ve yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Bu hastalığın tedavisi 1950'li yıllarda karotis arter endarterektomisi (KEA) ile başlamış, zamanla randomize kontrollü çalışmaların kılavuzluğunda artan deneyimler ve teknolojik gelişmeler, morbiditesi ve mortalitesi en az KEA kadar düşük olan balon anjiyoplasti ve daha sonra da karotis artere stent yerleştirilmesi (KAS) işlemlerini ön plana çıkarmıştır. Karotis arter darlığında, asıl önemli konu hasta için hangi tedavi seçeneğinin yararlı olduğuna karar vermektir. Kardiyovasküler alanda başdöndürücü teknolojik gelişmelerin yaşandığı günümüzde, hekim deneyiminin artması, hastaya gösterilen özen ve ekip çalışmasının yanısıra modern çalışmalarda elde edilen veriler karotis arter darlığı olan hastalarda en uygun tedavi yönteminin seçilmesine yardımcı olacaktır. Bu derlemede karotis arter darlığının güncel tedavi yöntemlerinin etkinliğini araştıran karşılaştırmalı çalışmaları, ilk çalışmalardan başlayarak sistematik bir şekilde sunmayı amaçladık.

Summary- Carotid artery stenosis is the major cause of the stroke associated with ischemic origin and carries increased mortality and morbidity. Since carotid artery endarterectomy (CEA) was first performed in 1950, in conjunction with the advanced technology and increased experience under the guidance of randomized controlled trials, balloon angioplasty and carotid artery stenting, which have similar mortality and morbidity, have become comparable with CEA. Determining the optimal treatment option for each patient is the most important issue in carotid artery stenosis. Today, there have been improvements in technology and recent advances in the cardiovascular sciences. Moreover, there is increased experience, increased attention to patient selection, and a team approach to find the most suitable treatment for the patient. In this review, we briefly discuss the current treatment approaches for carotid artery stenosis under the guidance of the modern studies.

Kalıcı sakatlık ve ölümün üçüncü en sık nedeni olan inmenin büyük bir kısmı iskemik kaynaklıdır.^[1] İskemik inmelerin ise yaklaşık %75'i ön sistemden kaynaklanmakta olup, üçte birinin nedeni karotis arter darlığıdır. Karotis arter darlığına bağlı inmelerin ilk yedi gün içinde tekrarlamaya riski yüksektir. Belirti veren karotis arter darlığına bağlı inmelerde ilk iki yılda tekrarlamaya oranı ilk olaydan sonra ilaçla tedavi edilenlerde %26'lara kadar varmaktadır.^[2] Karotis darlığı >%60 olup belirti vermeyen hastalarda ise yıllık inme insidansı tıbbi tedavi altında bile olsa %2.5 olarak bildirilmiştir.^[3] Karotis darlıklarında inme riskinin yüksek olmasına hipoperfüzyon ve arterden artere emboli mekanizmaları katkı sağlar. En çok darlık karotis arter bifurkasyonunda gözlenen

ve darlık derecesi (>%95) ve lezyonun özelliği (ülserasyon varlığı) inme riskini belirgin olarak artırır (%73 ve %21).

^[3] Bu kadar yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan karotis arter hastalığında çözüm arayışları, risk faktörlerinin değiştirilmesi ve tıbbi tedavi ile başlamış, 1950'li yıllarda karotis endarterektomi (KEA) uygulamaları bu alanda önemli bir çıkış açmıştır. Daha sonra teknolojideki gelişmelerin yanında yöntemlerle ilgili deneyimlerin de artmasıyla 1980'de morbiditesi ve mortalitesi en az KEA kadar düşük olan balon anjiyoplastisi, 1995 yılında karotis artere stent yerleştirilmesi (KAS) ön plana çıkmıştır. Karotis arter dar-

Kısaltmalar:

EKG	Elektrokardiyografi
KAS	Karotis artere stent
KEA	Karotis endarterektomi
MT	Tıbbi tedavi
ME	Miyokart enfarktüsü

Geliş tarihi: 17.08.2012 Kabul tarihi: 09.10.2012

Yazışma adresi: Dr. Gönenç Kocabay, Hürriyet Mah., Uzmanlar Cad., Reyhan Sok., Burcu Temel Sitesi E Blok, Da: 12 Kat 5, Yakacık, Kartal, İstanbul.

Tel: +90 216 - 500 15 00 e-posta: gonenckocabay@yahoo.com

© 2012 Türk Kardiyoloji Derneği

lığında, asıl önemli olan hasta için en uygun tedavi seçeneğine karar vermektir. Bu derlemede karotis arter darlığı olan hastalarda en uygun tedavi yönteminin seçilmesine yardımcı olacak çok merkezli karşılaştırmalı çalışmaları ve sonuçlarını ilk çalışmalardan başlayarak sunmayı amaçladık.

NASCET (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) darlık derecesi farklı, semptomlu karotis darlığı olan ve yakın zamanda iskemik olay geçirmiş hastalarda KEA + tıbbi tedavi (MT) ile sadece MT'yi kıyaslayan ilk çalışmadır.^[4] Çalışmanın erken döneminde (operasyonun ilk 30 günü) inme (%5.8 ve %6.7) ve ölüm riski (%2.5 ve %3.3) KEA+MT aleyhine artmış olsa da bu dezavantajlı durum operasyondan 3-6 ay sonra olumlu yönde değişerek çalışma süresi boyunca KEA+MT lehinde sonuçlar ortaya çıkmıştır. Darlık derecesi %70-99 olan hastalarda MT kolu KEA+MT ile kıyaslandığında iki yıllık aynı tarafta inme riskinin KEA ile %26'dan %9'a indiği ($p<0.001$) görülmüştür. Orta dereceli darlık grubunda (%50-69) ise KEA uygulanan grupta inme riskinde azalma oranı daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlığa erişmiştir (%22.2 ve %15.7, $p=0.045$). Darlık derecesi %50'den daha az olan grupta ise iki tedavi yöntemi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.^[4,5] Burada MT grubunda standart tedavinin optimal düzeyde olmadığını, aspirin tedavisi hastaların %96-99'una uygulanırken, antihipertansif tedavinin %68'ine, lipit düşürücü ilaçların ise hastaların sadece %40'ına verildiğini belirtmeliyiz.

Bu çalışmayı, NASCET ile benzer çalışmaya alınma kriterlerine sahip olan ESCT (The European Carotid Surgery Trial) çalışması izlemiş ve bu çalışmada da benzer klinik sonuçlar elde edilmiştir.^[6] Önemli bir nokta, ESCT çalışmasında darlık değerlendirilmesinde kullanılan kriterler NASCET çalışmasından farklıdır ve bu kullanılan kriterler, NASCET kriterlerine göre darlığın ciddiyetini daha düşük olarak değerlen-

dirmektedir. Ek olarak, ESCT çalışmasında orta dereceli darlık grubunda (%50-69) sonuçlar biraz daha karışık olup, anjiyografik sonuçlar NASCET kriterlerine göre tekrar değerlendirildiğinde, işlem çevresi dönemde ölüm ve inme riski, NASCET çalışması sonuçlarına göre, ESCT KEA+MT grubunda anlamlı olarak azalmıştır ($p=0.43$ ve $p=0.05$). Semptomuz hastaların dahil edildiği ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) çalışmasında yine benzer şekilde KEA lehinde bulgular saptanmış olup aynı taraflı inme ve ölüm, KEA grubunda %5.1 iken MT kolunda %11 olarak saptanmıştır.^[3] Amerikan Kalp Derneği (AHA) bu çalışmanın ışığında darlık derecesi yüksek ve yakınması olmayan hastalarda KEA için, perioperatif inme ve ölüm oranları %3 ve yaşam beklentisi asgari 5 yıl olmak kaydıyla A seviyesinde (level A) tavsiye kararı almıştır. Belirtisiz hastaların alındığı diğer bir çalışma olan ACST'de (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) >%60-99 darlıklı hastalarda 5 yıllık aynı yanda inme ve ölüm riski KEA kolunda %6.4, MT kolunda ise %11.8 olarak saptanmıştır.^[7] Ayrıca 75 yaş altında olup karotislerinde %70 darlık bulunan hastalarda hemen yapılan KEA, 5 yıllık inme riskini %12'den %6'ya düşürmüştür. ACST çalışmasının verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. ACAS'dan farklı olarak ACST'nin faydası ölümcül, sekelli ve sekelsiz tüm inmelerde saptanmıştır. Her iki çalışma ele alındığında, düşük perioperatif riski olanlar ve belirtisi olmayan hastalar çalışmaya alındığında KEA uygulanmasıyla yıllık inme riski %2'den %1'e düşmekte buna göre, göreceli risk azalması %50, mutlak risk azalması ise %1 olmaktadır. Bir inmeyi önlemek için yılda 100 ameliyat gerekmektedir. Bu hesaplama kar/zarar oranının da gözönüne alınmasının gerektiğini düşündürse de yakın zamanda 10 yıllık takip sonuçları yayımlanan çalışmada gösterilen yüksek risk azalması (%4.6) KEA'yı uygulanabilir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkarmaktadır.^[7] Kılavuzlar KEA seçeneğinin 30 günlük kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranlarını semptomlu hastalarda <%6, semptomuz-

Tablo 1. Semptomuz karotis stenozu çalışmasının (ACST) temel bulguları

	Tıbbi (%)	Cerrahi (%)	Mutlak risk değişimi (%)
Perioperatif inme veya ölüm	0.4	3.1	+2.7
Perioperatif inme, ölüm veya aynı yanda inme	6.8	4.9	-1.9
Herhangi bir inme veya perioperatif ölüm	10.4	8.1	-2.3
Herhangi bir inme veya ölüm	23.2	20.2	-2.3

larda ise <%3 olarak bildirmektedir.^[8] Her ne kadar yapılan randomize çalışmalarda bu hedef oranlar sağlansa da gerçek dünyada bu rakamlar görüldüğü gibi değildir. ACAS ve NASCET'te 30 günlük mortalite oranları (sırasıyla, %0.1 ve %0.6 iken), 100.000'den fazla hastanın alındığı bir çalışmada işlemin sık yapılmadığı hastanelerde %1.7 gibi yüksek mortalite oranı saptanmıştır.^[9] Benzer şekilde hastane içi olaylar da NASCET (%5.8), ACAS (%2.8) ve ACST (%2.3) de düşük oranlarda saptanırken gerçek dünyada (%11.4) iki katı kadar daha yüksek oranda bulunmuştur.^[10] Eşlik eden kalp-damar ve solunum sistemi hastalıkları nedeniyle yüksek riskli olarak değerlendirilen hastaların NASCET çalışmasında dışlanmış olması, bu tür hastalarda yeni tedavi stratejilerinin araştırılması ve geliştirilmesine olanak sağlamış olup, izleyen yıllarda karotis arterine anjiyoplasti yöntemi yavaş ve emin adımlarla hedeflenen ve istenen tedavi yöntemi olarak yerini almaya başlamıştır. CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty) çalışması, endovasküler ve cerrahi tedavi karşılaştırması yapan ilk ve çok merkezli randomize çalışma olup, bu çalışmada karotis artere stent yerleştirilmesi (KAS) ve KEA tedavileri arasında sekel bırakan inme veya ölüm açısından anlamlı fark saptanmamıştır (%6.4 ve %5.9).^[11] Ancak işlem çevresi dönemde inme sıklığı NASCET ve ESCT'dekilerine kıyasla iki kat daha fazla bulunmuştur. Endovasküler tedavi grubunda serebral enfarktüse bağlı inmelerin %73'ü işlem içi dönemde olup, %14'ü anjiyoplasti öncesinde, %59'u ise balon dilatasyonu veya stent yerleştirilmesi sırasında veya hemen sonrasında görülmüştür. Bu olayların ateromatöz veya embolik materyalin distale ilerlemesi sonucu olduğu düşünülmüştür. CAVATAS çalışması sürerken stentler tedavi kolunda yerini almaya başlamış ve bu çalışmada olguların %26'sında kullanılmıştır. Stent kullanılan bu alt grubun analizinde karotis stentlerinin işlemeçi inme riskini azalttığı saptanmış olup stent yerleştirilmesinin balon anjiyoplastiye göre plak yırtılmasını, diseksiyonu ve embolik olayları azalttığı görüşü ağırlık kazanmıştır. KAS grubunda KEA'ya kıyasla kraniyal sinir felci ve hematom daha az görülmüş (%9 ve %0) olup, hastanede kalış süresi de daha kısadır (%7 ve %1). Ancak KAS grubunda, bir yıllık takipte ultrasonografik olarak saptanan restenoz oranı daha yüksektir (%20 ve %5). Ortalama 5 yıllık izleme süresi sonunda inme hızı yönünden iki yöntem arasında fark saptanmasada (%1.4 ve %1), yazarlar çalışmanın bu fikri savuna-

cak kadar kuvvetli olmadığını belirtmişlerdir.^[12]

KAS sonuçlarının sürdürülebilirliğini ve anjiyoplastinin işlem riskini sorgulama amacıyla darlık derecesi >%50 olup yakınmaları bulunan veya semptomsuz olup darlık derecesi >%80 olan ve en az bir eşlik eden hastalığı bulunan yüksek riskli hastaların dahil edildiği, nörolog, cerrah ve kardiyoloğun hastayı birlikte değerlendirdiği "KAS KEA'ye noninferior mudur?" sorusuna cevabın arandığı çok merkezli randomize SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) çalışması tasarlanmıştır.^[13] Bu çalışmada endovasküler grupta kendiliğinden genişleyebilen nitinol stent ve emboli koruma cihazı (EKC) kullanılmış olup hastaların %70'i semptomsuzdur. Otuz günlük inme ve ölüm riski KAS grubunda %3.7, KEA grubunda ise %5.3 olarak bulunmuştur. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada sonlanım noktası olarak seçilen miyokart enfarktüsü (ME) insidansı KAS grubunda %1.9, KEA'da %5.3 olarak saptanmıştır. Çalışmanın bir yıllık sonuçlarına bakıldığında, KAS grubunda inme veya ölüm riski anlamlı olarak düşük bulunmuştur (%12.8 ve %20.1, p=0.048). Bulgular KAS'ın KEA'den daha az önemli olmadığını düşündürmüştür. Ancak hastaların %70'inin semptomsuz olduğunu göz önüne aldığımızda, inme veya ölüm riskinin daha önce bildirilen çalışmalara göre yüksek saptanması, KAS veya KEA'nin yüksek riskli ve semptomsuz hastalarda yararı yönündeki kuşkuları arttırmıştır. Bu çalışmanın en önemli yararı KAS ile birlikte EKC'nin kullanılabilirliğinin gösterilmesidir.

Endovasküler tedavi ile KEA'yi karşılaştıran 1998-2004 yılları arasında tamamlanmış veya erken durdurulmuş 5 adet randomize kontrollü çalışma vardır. Bu çalışmaları içeren metaanalizde 30 günlük izlemede inme veya ölüm, sekelli inme veya ölüm, ME ve ölüm açısından anlamlı bir fark gösterilememiş, ancak kullanılan güvenlik hudutlarının geniş aralıkta olması, bir tedavi lehine veya aleyhine sonuç bildirilmesini engellemiştir.^[14] Minör komplikasyonların engellenmesi endovasküler tedavi ön plana çıkmakla beraber, uygun karotis arter darlıklarında KEA'yi önermemek için yeterli kanıt yoktur. Devam eden randomize çalışmalarda KEA'ya uygun hastalara KAS önermek için 'kabul edilebilir' ifadesi konulmuştur. Fakat SAPHIRE çalışmasının uzun dönem sonuçları işlem çevresi inme, ölüm veya ME, aynı yanda inme veya ölüm gibi sonlanım noktaları bakımından KAS

ve KEA arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir (3. yılda %24.6 ve %26.9, $p=0.71$).^[5] Sonuç olarak, ciddi karotis darlığı ve birden fazla eşlik eden hastalık varlığında EKC ile birlikte KAS işlemi en az KEA kadar güvenlidir. KAS 2004 yılında Amerika Besin ve İlaç Örgütü (FDA) tarafından da onaylanmıştır.

Karotis artere stent yerleştirilmesinin, cerrahi kadar güvenilir bir yöntem olduğunun gösterilmesiyle yonteme duyulan ilginin artması fazla uzun sürmemiş, standart riske (NASCET kriterlerine göre >%50 darlıklı tüm hastalar) sahip hastaların alındığı ve çalışmaya katılmak için operatör deneyimine (en az 20 işlem yapmış olma) de gerek görülen SPACE (Stent Protected-Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) çalışmasının sonuçları bu yönden cesaret kırıcı olmuştur.^[15] Bu çalışmada iki yılın sonunda inme hızı, her iki tedavi kolunda benzer olsa da, ilk 30 günlük dönemde KAS'ın en az KEA kadar güvenilir olduğu gösterilememiştir (aynı yanda inme veya ölüm riski KAS ve KEA'da sırasıyla %6.8 ve %6.3). Ayrıca iki yılın sonunda, anlamlı karotis arter darlığının (>%70) tekrarlama riski KAS grubunda daha yüksek bulunmuştur (%11.1 ve %4.6).^[16] KEA sonuçları, NASCET ve ESCT'de elde edilenlere benzerlik göstermektedir. Bu çalışmanın en çok eleştirilen yönü EKC kullanımının zorunlu olmaması ve hastaların sadece %26'sında kullanılması olsa da alt grup analizinde EKC kullanılan ve kullanılmayan grupta inme hızı bakımından farklılık saptanmamıştır. Ancak bu alt grubun analizi ve kısıtlılıkları çalışmada ayrıntılı bir şekilde açıklanmamıştır. SPACE çalışmasında 75 yaş üzerindeki hastalarda inme veya ölüm riski daha yüksek bulunmuştur ve risk, KAS grubunda daha fazladır. SPACE çalışması sonucunda semptomlu ve >%50 karotis arter darlığı olan hastalarda 'KAS'yi KEA'ya tercih etmeyi gerektirecek bir bulgu yoktur' düşüncesi öne çıkmıştır. EKC'nin zorunlu olmayıp isteğe bağlı olarak kullanıldığı, operatör deneyiminin farklılık gösterdiği diğer bir çalışma da EVA-3S (Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) çalışmasıdır.^[17] Çalışma, birinci ay (%9.6 ve %3.9, $p=0.01$) ve altıncı ay (%11.7 ve %6.1, $p=0.02$) verilerinde KAS aleyhine yüksek inme veya ölüm oranları saptanması nedeniyle erken sonlandırılmıştır. KAS grubunda inmelerin büyük bir kısmı (yaklaşık %70'i) işlem günü olmuştur. Ancak işlemle ilişkisinin kesin olmadığı bildirilmiştir. Çalışmanın alt grup analizinde EKC kullanan grupta (%7.9 ve %25, $p=0.03$) daha az inme veya ölüm oranının saptanması

EKC kullanımının yararını bir kez daha destekleyen bir bulgu olmuştur. Ortalama 3.5 yıllık izlem sonuçlarının yayımlanmasıyla beraber KAS grubunda yüksek inme veya ölüm oranının (%11.2 ve %6.2, $p=0.03$) devam ettiği görülmüştür. Bununla birlikte işlem-den bağımsız ölüm veya inme oranları her iki kolda benzer ve daha düşük saptanmıştır (%4.49 ve %4.94, risk oranı 1.02).^[17] Erken dönemde KAS grubundaki yüksek inme oranının stent uygulama riskiyle ilişkili olduğu vurgulanması yapılmıştır. SAPPHIRE, SPACE ve EVA-3S çalışmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

SAPPHIRE çalışmasıyla cesaretlenen ancak EVA-3S ve SPACE çalışmalarıyla şevki kırılan araştırmacılar, operatör deneyiminin irdelendiği, modern görüntüleme ve tedavi yöntemlerinin de katıldığı daha güçlü çalışmalar tasarlamıştır. International Carotid

Tablo 2. Karotis endarterektomi veya karotis anjioplasti / stent yapılan çalışmalar

	Karotis endarterektomi		Karotis anjioplasti/stent	
	n	(%)	n	(%)
SPACE	607		589	
30 günlük				
Aynı yanda inme	31	5.1	39	6.6
Mortalite	5	1	6	1
2 yıllık				
Aynı yanda inme	43	7	49	8.3
Mortalite	32	5.2	28	4.7
EVA 3-S	262		265	
30 günlük				
İnme	9	3.4	24	9.1
Mortalite	1	0.5	1	0.5
4 yıllık				
Aynı yanda inme	15	5.7	30	11.3
Diğer inme	4	1.5	4	1.5
Mortalite	34	13	36	13.6
SAPPHIRE	167		167	
1 yıllık				
Aynı yanda inme	8	4.8	7	4.2
Mortalite	21	12.6	12	7.2
3 yıllık	117		143	
Aynı yanda inme	9	10.5	11	7.6
Diğer inme	9	10.5	5	3.5
Mortalite	35	29.9	31	21.7

Stenting Study (ICSS)^[18] ve Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST) gibi geniş ölçekli randomize çalışmalarla sorulara yanıt aranmıştır.

ICSS 2001-2008 yılları arasında, semptomlu 1713 hastanın (855 KAS, 858 KEA) alındığı, EKC kullanımının zorunlu olmadığı, sonlanım noktası olarak 120 günlük inme, ölüm ve ME oranlarının kullanıldığı çok merkezli uluslararası bir çalışmadır.^[18] KAS grubunda sonlanım noktaları (inme, ölüm ve işlem çevresi ME) KEA'ye göre anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmüştür (%8.5 ve %5.2, p=0.006). Sekelli inme oranları (%1.7) benzerlik göstermekle beraber, sekelsiz inme oranları KAS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Stent grubunda hepsi ölüm ile sonuçlanan üç işlem çevresi ME gözlenirken, endarterektomi yapılan grupta hiçbiri ölümcül olmayan dört hasta saptanmıştır. Elektrokardiyografi (EKG), kreatin kinaz ve troponin gibi kardiyak belirteçler işlem öncesi ve sonrası takip edilmediğinden bildirilen ME oranlarının gerçekte daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.

Semptomlu hastalarda 30 günlük inme veya ölüm insidansı KEA grubunda daha önce belirtilen çalışmalardan daha iyi olup, KAS grubunda da sonuçlar NASCET'teki sonuçlara benzer bulunmuştur. Otuz günlük toplam inme, ölüm veya ME riski KAS için %7.4, KEA için ise %4'tür. Beklenildiği gibi kraniyal sinir felci ve boyun hematomu oranları da KEA grubunda daha yüksek saptanmış olup, hastanede kalış süresi ve maliyet KAS grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. ICSS yazarları bu çalışmanın sonucunda, semptomlu ciddi karotis arter darlığı olan ve cerrahiye uygun hastalarda KEA'nın seçilecek tedavi olması gerektiğini savunmuşlardır. Bu çalışmanın kısa dönem sonuçları semptomlu karotis darlıklarında KEA'nın KAS'a göre daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmanın diğer önemli bir katkısı da, beş merkezde manyetik rezonans (MR) görüntülemesi kullanılmasıdır. Bu altgrupta, erken dönemde (işlemden 1 ile 3 gün sonra) akut iskemiyi araştırmak için difüzyon ağırlıklı MR, geç dönemde (işlemden 3 ile 6 hafta sonra) ise FLAIR yöntemi ile kalıcı beyin hasarı araştırılmıştır. Yeni iskemik olaylar KAS grubundaki hastaların %46.3'ünde bulunurken KEA grubunda bu oran %14.1 olarak tespit edilmiştir.^[19] Hastaların çoğu semptomsuz kalmıştır. Dört-altı haftalık izlemenin sonunda FLAIR incelemede KAS grubu hastalarının %30'unda anormallik saptanırken, bu

oran KEA grubunda %8 olarak bulunmuştur. Özellikle KAS grubunda görülen yoğun küçük iskemik odakların ileride demans gibi nörolojik sorunlara yol açmayacağı tartışma konusudur.

EVA-3S, SPACE ve ICSS çalışmalarını da içeren 3433 hastayı kapsayan Carotid Stenting Trialists Collaboration (CSTC) metaanalizinde KAS grubunda girişimsel ölüm riski KEA'ya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%8.9 ve %5.8).^[20] Yaşla ilgili analiz yapıldığında 70 yaş altı hastalarda KAS ile KEA'nın aynı riske sahip oldukları (%5.8 ve %5.7) saptanmış ve genç bireyler için KAS'ın KEA kadar güvenli bir girişim olduğu belirtilmiş, uzun dönem sonuçlarının beklenmesine ihtiyaç duyulduğu da vurgulanmıştır.

Burada şunu belirtmek gerekir; karotis arter darlıklarında yapılan birçok randomize çalışmanın bazı eksik yönleri vardır. SAPHIRE çalışmasında tecrübeli girişimciler ve EKC kullanımı lehine bir sonuç elde edilse de, CAVATAS'da EKC kullanılmaması ve stent uygulanma oranının düşük olması; SPACE'de EKC'nin çok az oranda kullanılması; EVA-3S'de endovasküler tecrübesi yüksek hekim oranının sadece %39 olması KAS'nin başarısını gölgelemiştir. CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy ve Stenting Trial) çalışması, hastanın tercihi, hekimlerin işlem deneyimleri ve hastaların risk profilinin dikkate alındığı semptomlu veya semptomsuz hastalarda KAS ve KEA'nin hangisinin daha iyi bir tedavi seçeneği olduğunu saptamak için yapılan randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmadır.^[21,22] Bugüne kadar yapılan randomize kontrollü çalışmalardaki en düşük risk gelişme oranına sahip bu çalışmada stent grubu ile KEA arasında birincil sonlanım noktaları (inme + ölüm + ilk 30 günde ME ve aynı yanda inme) açısından 4 yıl sonunda anlamlı fark saptanmamıştır (%7.2 ve %6.8). Hastaların semptomlu olup olmaması veya cinsiyete göre de birincil sonlanım noktaları açısından fark ortaya çıkmamıştır. Tüm olgular için dört yıllık inme/ölüm oranları KAS için %6.4, KEA için %4.7 (p=0.03) olup, semptomlularda bu oranlar sırasıyla %8 ve %6.4; semptomsuzlarda ise %4.5 ve %2.7'dir. Ölüm oranı, stent grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (%0.7 ve %0.3, p=0.18). İşlem çevresi dönem sonrası, aynı yanda inme insidansı her iki tedavi kolunda da düşük saptanmıştır (%2 ve %2.4). İlginç olarak, CREST çalışmasında <70 yaş olan hastalar KAS'dan fayda görürken, >70 üzeridekilerde ise KEA yararlı bu-

lunmuştur. Bu bulgular yaşlı hastalarda artmış damar tortuozaitesi ve kalsifikasyonunun KAS işlemini daha riskli hale getirdiği yorumuna yol açmıştır. CREST çalışması sonucunda;

i) tecrübeli kişilerce yapılan karotis revaskülarizasyonunun etkin ve güvenilir olduğu,

ii) KAS ve KEA'nın benzer sonlanım noktaları olduğu,

iii) KAS yapılan hastalarda inme riskinin, KEA yapılan hastalarda ise ME riskinin daha fazla olduğu,

iiii) genç hastalarda KAS'ın, yaşlı hastalarda ise KEA'nın daha az olayla ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

CREST çalışmasının diğer bir önemli yönü ise daha önceki çalışmalara göre hem KAS kolunda hem de KEA kolunda anlamlı olarak daha az olayla karşılaşılmış olmasıdır. Semptomlu hastalarda stent uygulanan grupta saptanan %6'luk inme veya ölüm oranı, SPACE çalışmasında %6.8; EVA-3S çalışmasında %9.6, ICSS çalışmasında ise %7.4 olarak bulunmuştu. Benzer olarak CREST çalışmasında, KEA yapılan grupta %3.2 inme ve ölüm oranına rastlanırken, SPACE çalışmasında bu oran %6.3; EVA-3S çalışmasında %3.9; ICSS çalışmasında ise %3.4 olarak saptanmıştır. Semptomlu hastalara bakıldığında hem KAS hem de KEA grubundaki inme ve ölüm oranları (%2.5 ve %1.4) ACAS ve ASCT çalışmalarından daha düşüktür. Her iki tedavi kolunda önceki çalışmalara göre daha iyi sonuçların elde edilmesinin nedenleri, teknolojiye paralel olarak stentler ve emboli koruma cihazlarındaki yenilikler, artan hekim deneyimi hasta seçiminde risk faktörlerinin göz önüne alınarak işlemin seçilmesi gibi faktörlerdir. Sonuç olarak, girişimsel yöntemle cerrahi yöntem karşılaştırıldığında özellikle son iki büyük çalışmada (CREST ve ICSS) ölüm ve majör inme yönünden fark yoktur. Ancak minör inmeler katıldığı zaman cerrahi daha iyi iken; kalp krizi ve laringeal sinir felci, yara yeri enfeksiyonu, hematoma, kan transfüzyon ihtiyacı, hastanede yatış süresi göz önüne alındığında endovasküler yöntem bir adım öne geçmektedir. Sonuç olarak, CREST çalışmasında karotis endarterektomi grubunda ME komplikasyonu yüksek iken, stent grubunda ise nörolojik komplikasyon oranı yüksektir. Ek olarak, CREST çalışmasında ME tanısı yalnız klinik olarak değil enzim ölçümü de yapılarak konmuştur. CREST çalışmasına alınan hastalarda, kardiyak biyobelirteçler ve EKG, hem işlemlemeden sonra hem de kli-

nik olarak iskemi varlığında ölçülmüştür. Bu çalışmada, ME tanısı için biyobelirteçlerin yükselmesine ek olarak ya göğüs ağrısı ya da iskeminin EKG göstergeleri araştırıldı. Ancak, ek olarak, göğüs ağrısı ve EKG değişikliği olmadan biyobelirteçlerde yükselme de kayıtlı edildi. Çalışma sonunda hem ME hem de sadece biyobelirteç yüksekliği KAS grubunda daha yüksek bulundu. Ayrıca, CREST çalışmasında ilk planda semptomlu hastaların randomize edilmesi planlanırken, daha sonra semptomsuz hastaların da çalışmaya alınması çalışmanın verilerini gölgelemektedir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) 2011 yılında yayımladığı periferik arter hastalığı tanı ve tedavi kılavuzuna göre, semptomsuz karotis arter hastalığında her hastaya uzun dönem antitrombotik ve statin tedavisine ek olarak, hastanın yaşam beklentisinin 5 yıldan fazla ve mevcut darlığın %60'dan fazla olması durumunda ve perioperatif inme ve ölüm riskinin %3'den düşük olduğu durumlarda KEA (sınıf 2a ve kanıt A düzeyinde) önerilmektedirken, KAS işlemi ise aynı şekilde ölüm veya inme oranının %3'den az olduğu yüksek sayıda işlem yapılan merkezlerde KEA'ya seçenek olarak bildirilmektedir (sınıf 2b, düzey B).^[23]

Semptomlu karotis arter hastalığının tedavisinde ise, yine hastalara uzun dönem antitrombotik ilaç ve statin tedavisine (sınıf 1) ek olarak, internal karotis arterde %70-99 darlık olması durumunda tekrarlayan inmenin önlenmesi için KEA önerilir (sınıf 2a, düzey A). Darlığın %50-69 olmasında ise, hastanın özel durumlarına bağlı olarak tekrarlayan inmenin önlenmesi için KEA önerilirken (sınıf 2a, düzey A), bu hastalarda revaskülarizasyon işlemi yüksek cerrahi risk taşıyorsa, KAS bu hastalar için seçenek olabilir (sınıf 2a, düzey B). Karotis revaskülarizasyonu gereken semptomlu hastalarda, ölüm ve inme oranının %3'den az olduğu yüksek işlem yapılan merkezlerde KAS, KEA'ya alternatif olarak kullanılabilir (sınıf 2a, düzey B).^[23]

CaRESS metaanalizinde geniş tabanlı çok sayıda merkezin verileri taranmış, KAS ve KEA sonuçları inme ve ölüm oranları karşılaştırılmıştır. İki uygulama arasında 30 günlük ve 1 yıllık takiplerde anlamlı fark bulunmamıştır.^[24] Bu çalışmada özellikle yüksek riskli olarak belirlenen grup için KAS önerilmektedir. Bu yüksek risk grubu için belirlenen kriterler Tablo-3'de gösterilmiştir.

Yukarıdaki çalışmaların ve kılavuzun ışığı altında ve kendi klinik deneyimize dayanarak; hastaların se-

Tablo 3. Yüksek riskli grup için belirlenen ölçütler

1. Yaş >80
2. NYHA sınıf II I-IV konjestif kalp yetersizliği
3. Sol ventrikül EF <%30
4. Kararsız anjina pektoris
5. Geçirilmiş miyokart enfarktüsü
6. Son dönem böbrek yetersizliği
7. Ciddi akciğer hastalığı
8. Daha önce KEA uygulanmış kişide restenoz
9. Radyoterapi uygulanmış olması
10. Trakeostomi
11. Yüksek seviyede internal karotis arter stenozu
12. Klavikula altında ana karotis arter stenozu
13. Kontralateral karotis arter darlığı
14. Kontralateral laringeal sinir felci

NYHA: New York Heart Association; EF: Ejeksiyon fraksiyonu;
KEA: Karotis endarterektomi.

çiminde ekip halinde hareket edilmesi (nörolog, radyolog, cerrah ve işlemi yapacak girişimsel doktor) ve bu ekibin hem tedavi yönteminin seçiminde hem de takibinde birlikte karar vermeleri durumunda işlem başarısının artacağı, aynı zamanda komplikasyon oranının da azalacağını söyleyebiliriz. Birçok çalışmada gözlenen sıkıntılardan bazıları komplikasyon tarifindeki farklılıklarıdır. Bazı çalışmalarda hastaları işlem öncesinde ve işlem sonrasında nörolog değerlendirdiğinde düşük komplikasyon oranları tespit edilmişken, sadece işlem sonrası nörolog hastayı değerlendirdiğinde daha yüksek komplikasyon oranı saptanmıştır. Bu durum iki şekilde açıklanabilir.

i) hasta işlem öncesi iyi hazırlanmamış, ve tedavi yöntemi seçiminde isabetli davranılmamıştır,

ii) hasta işlem öncesi nörolog tarafından değerlendirilmediği için işlem öncesi var olan komplikasyonlar işleme bağlı yeni komplikasyonlar olarak değerlendirilmiştir.

Bazı çalışmalar ortaya çıktıktan 24 saat sonra devam eden komplikasyonları kaydederken, bazı çalışmalar 48-76 saat, bazıları ise bir haftadan sonra devam eden komplikasyonları kaydetmişlerdir. Hastaların ameliyata hazırlanması bakımından da çalışmalarda standardizasyon yoktur. Stent uygulaması sonrasında önemli ilaçlar olan klopidogrel ve aspirinin kullanımı her çalışmada farklıdır. Karotis artere stent uygulaması elektif bir işlem olduğundan, akut koroner

sendromlarda olduğu gibi yükleme dozu verilip işlem yapılmamalıdır. Lezyon ve hasta ekipce değerlendirildikten sonra en az 3 gün klopidogrel ve aspirin birlikte kullandıktan sonra işlem yapılmalıdır. Kliniğimizde karotise stent yerleştirme işlemini, semptomlu hastalarda en az beş gün klopidogrel ve aspirin kullanımından sonra yapmaktayız. Çalışmaların diğer bir problemi stent uygulayacak girişimcilerin yeterli deneyimde olmamalarıdır. Deneyimli merkezlerde ve deneyimli girişimcilerle cerrahiye eşit sonuçlar elde edilebilmektedir. Deneyim hem hasta seçiminde hem de işlem sırasında önemlidir. Örnek olarak, iki karotis arterinde darlığı olan hastada özellikle hiperperfüzyon sendromu riski nedeniyle önce semptomu neden olan karotise müdahale edilmeli, en az 15 gün beklendikten sonra diğer taraf lezyonuna girişim yapılmalıdır.

Diğer bir önemli nokta ise, tıbbi tedavi grubunun güncel modern ilaçların etkin koruma sağlaması nedeniyle tekrar değerlendirilmeye ihtiyaç duymasıdır. Özellikle semptomsuz hastalarda yüksek doz statin, uygun anti-hipertansif tedavi ve ikili anti-trombosit tedaviyi içeren agresif tıbbi tedavi, cerrahi ve girişimsel tedavi ihtiyacını azaltmaktadır.

Damarın anatomik yapısı diğer önemli noktadır. Bazı hastalar %50 darlıkla semptom tanımlarken, bazıları %95 darlığa rağmen semptomsuz kalabilmektedirler. Burada lezyonun ülser olması dışında Willis poligonunun komplet olup olmaması da önem arz etmektedir. Toplumun yarısında Willis poligonu komplet durumdadır. Ek olarak, distal embolik koruma cihazları dışında proksimal koruma cihazları da özellikle uygun vakalarda düşük komplikasyon oranları nedeniyle akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, büyük çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak uygun olgularda, yeterli ve uygun tıbbi tedaviye ek olarak, deneyimli girişimcilerin ellerinde, uygun donanım ile karotis arterlere stent uygulama işleminin güvenle yapılabileceğini söyleyebiliriz.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Gresham GE, Fitzpatrick TE, Wolf PA, McNamara PM, Kannel WB, Dawber TR. Residual disability in survivors of stroke-the Framingham study. N Engl J Med 1975;293:954-6.
2. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. Stroke

- 1999;30:1751-8.
3. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-8.
 4. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
 5. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
 6. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP; European Carotid Surgery Trialists' Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2003;34(2):514-23.
 7. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84.
 8. Carotid angioplasty and stent: an alternative to carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 1997;40:344-5.
 9. Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD, Bredenberg CE, Fisher ES. Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: trial hospitals, volume, and patient characteristics. *JAMA* 1998;279:1278-81.
 10. Chaturvedi S, Aggarwal R, Murugappan A. Results of carotid endarterectomy with prospective neurologist follow-up. *Neurology* 2000;55:769-72.
 11. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-37.
 12. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:898-907.
 13. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-501.
 14. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke* 2005;36:905-11.
 15. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-47.
 16. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893-902.
 17. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albuquer JF, Rousseau H, Viguier A, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:885-92.
 18. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-97.
 19. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9:353-62.
 20. Bonati LH, Fraedrich G; Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Age modifies the relative risk of stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis--a pooled analysis of EVA-3S, SPACE and ICSS. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:153-8.
 21. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
 22. Sheffet AJ, Roubin G, Howard G, Howard V, Moore W, Meschia JF, et al. Design of the Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST). *Int J Stroke* 2010;5:40-6.
 23. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-906.
 24. CARESS Steering Committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CARESS): phase I clinical trial. *J Endovasc Ther* 2003;10:1021-30.
- Anahtar sözcükler:** Karotis arter/cerrahi; endarterektomi; vasküler cerrahi işlemler.
- Key words:** Carotid artery/surgery; endarterectomy; vascular surgical procedures.