

Kronik böbrek yetersizliği bulunan hastalarda antitrombosit ilaçların etkinliği ve emniyeti

Efficacy and safety of antiplatelet drugs in patients with chronic kidney disease

Dr. İbrahim Yıldız, Dr. Pinar Özmen Yıldız,[#] Dr. Oben Döven*

Osmaniye Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Osmaniye;

[#]Kadirli Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Osmaniye;

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Özet– Kronik böbrek yetersizliği (KBY) bulunan hastalarda tromboza ve kanamaya eğilim artmış olabileceğinden antitrombosit tedavinin riskleri ve faydaları değişkenlik gösterebilir. KBY antitrombosit tedaviye yanıtın azalmasıyla da ilişkili olup bu durum perkütan koroner girişim ve akut koroner sendrom sırasında önemli bir klinik sorun olarak karşımıza çıkabilir. Yeni, etkili P2Y12 inhibitörlerinin kullanımı umut verici görünmekteyse de olası kanama olaylarına özel olarak önem verilmelidir. Bu derlemede KBY bulunan hastalarda antitrombosit ilaçların faydaları ve zararları değerlendirilmiştir.

Kronik böbrek yetersizliği (KBY) bulunan hastalarda kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir.^[1] Genel nüfustaki ile karşılaştırıldığında, KBY'nin erken evrelerinde kardiyovasküler hastalık riski iki katına çıkmaktayken, diyaliz gereksinimi olan kişilerde bu risk 30-50 katına çıkmakta ve bu hastalardaki ölümün yarısından kalp damar hastalığı sorumlu tutulmaktadır.^[2-4] Hipertansiyon ve diyabet gibi bilinen risk faktörlerinin toplumdaki artan oranı, KBY'li hastaların sayısını da günden güne artırmaktadır. Antitrombosit ajanlar, trombosit agregasyonunu inhibe ederek trombüsten kaynaklanan arter tıkanmasını önlerler. Böylece arterlerdeki pıhtılaşmanın neden olduğu kalp krizi ve felce bağlı ölümleri engelleyebilirler. Ancak KBY'li hastalarda, genel popülasyona göre kardiyovasküler olaylardan aritmi ve konjestif kalp yetersizliği sıklığının artmış olması, ilaçların farmakokinetiğinin

Summary– The risks and benefits of antiplatelet treatment may be different in patients with chronic kidney disease, in whom tendency to thrombosis and bleeding hazards might be increased. Chronic kidney disease is also associated with poor response to antiplatelet therapy, and this represents a potentially important clinical problem in the setting of percutaneous coronary intervention and acute coronary syndrome. The use of new, potent P2Y12 inhibitors appears promising, although special consideration should be given to possible bleeding events. This review evaluates the benefits and harms of antiplatelet drugs in patients with chronic kidney disease.

değişiklik göstermesi ve hemostaz bozukluğu, antitrombosit tedaviden beklenen fayda ve zararın farklı olmasına neden olabilir.^[5] Palmer ve ark.,^[5] antitrombosit ilaçların plasebo veya tedavi verilmeyen kol ile veya kendi aralarında karşılaştırıldığı KBY'li 27139 hastayı içeren 50 çalışmanın sonuçlarını incelediklerinde, antitrombosit ilaçların miyokart enfarktüsü (ME) riskini azalttığını ancak tüm nedenli ölüm, kardiyovasküler ölüm veya inme riskini azaltmadığını ayrıca antitrombosit ilaçların majör ve minör kanama riskini artırdığını bildirmişlerdir. Antitrombosit tedavinin mutlak gerekli olduğu, akut koroner sendrom (AKS) geçirmiş veya

Kısaltmalar:

ADP	Adenozin difosfat
AKS	Akut koroner sendrom
ESC	European Society of Cardiology Avrupa Kardiyoloji Derneği
KBY	Kronik böbrek yetersizliği
KrKl	Kreatinin klirensi
ME	Miyokart enfarktüsü
PKG	Perkütan koroner girişim
SDBY	Son dönem böbrek yetersizliği
vWF	Willebrand faktör

Geliş tarihi: 03.12.2013 Kabul tarihi: 26.05.2014

Yazışma adresi: Dr. İbrahim Yıldız, Osmaniye Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Akyar Köyü Mevki Toprak Kale Yolu Merkez, 80000 Osmaniye.

Tel: 0850 - 222 07 24 e-posta: ibrahimyildiz79@yahoo.com

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği



perkütan koroner girişim (PKG) uygulanmış KBY'li hastalar ele alındığında ise etkinlik ve emniyet konusu daha da önemli hale gelmektedir. Çalışmalarda, AKS'li hastaların %35-40'ında KBY'nin eşlik ettiği bildirilmiştir.^[6] AKS'li hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki bozulma, kötü prognoz ve artmış kanama riski ile ilişkilidir.^[7] Hızlanmış ateroskleroz, oksidatif stres, enflamasyon, artmış trombosit agregasyonuna ek olarak antitrombosit ajanların ve invaziv işlemlerin yeterince uygulanmaması, birçok farmakolojik ajanın bozulmuş böbrek klirensi ve üremi nedeniyle trombosit agregasyon ve adezyonunda bozulma, bu sonuçların ortaya çıkışında etkili olabilir.

Bu yazıda, antitrombosit ajanların KBY'li hastalardaki etkinliği ve emniyeti gözden geçirildi.

Kronik böbrek yetersizliğinde trombosit fonksiyon bozukluğu

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda trombosit fonksiyonlarındaki bozukluklar kanamaya eğilimi artırmaktadır. Trombositlerdeki glikoprotein Ib ve glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin ekspresyonundaki azalma ve fibrinojenin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanmasının üremik toksinler tarafından engellenmesi, trombositlerin adezyonunda ve agregasyonunda bozulmaya neden olur.^[8] Araşidonik asit metabolizmasındaki değişim, trombositlerin tromboksan A2 üretiminde azalmaya, hücre içi kalsiyum mobilizasyonunda bozulmaya, adenosin difosfat (ADP), epinefrin ve serotonin üretiminde azalmaya yol açar. Glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin von Willebrand faktöre (vWF) bağlanması sonrası oluşan aktivasyonda bozulma ve prostoglandin I2 oluşumunda artış bu hastalardaki kanamaya eğilimi arttıran diğer nedenlerdir.^[9] Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olan hastalarda genel popülasyona göre serebral kanama riski 10 kat, subdural hematoma riski 10 ila 20 kat, gastrointestinal kanama riski ise 100 kat artmıştır.^[9] Ayrıca KBY, trombosit aktivasyonuna, koagülasyon kaskadında bozukluğa ve tromboza eğilimi de artırmaktadır. Bu hastalarda trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa ve glikoprotein Ib reseptörlerinin anormal olarak aktive olmaları, vWF bozukluğu ve düzeylerinin artışı, plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerindeki artış, protein C düzeylerindeki azalma, lipoprotein (a) düzeylerindeki artış, fibrinojen düzeylerindeki artış, trombin-antitrombin kompleks düzeylerinin artışı, plazmin aktivitesindeki azalma,

üremik toksinler, anemi, hiperhomosisteinemi ve nitrik oksit sentezindeki bozukluklar bu durumdan sorumludur.^[9,10] SDBY olan hastalardaki trombotik bozukluklar Tablo 1'de özetlenmiştir. KBY'li hastalarda trombotik bozuklukların derin ven trombozunu, pulmoner emboliyi, hemodiyaliz girişim yolu trombozunu, aterosklerozla ilişkili trombotik olayları ve heparinin yol açtığı trombositopeniyi içeren geniş bir spektrumu vardır. SDBY olan hastalarda genel popülasyona göre inme riski de 6 ila 10 kat artmıştır.^[9] Ayrıca evre 3-4'deki KBY'li hastalarda, evre 1-2'de-

Tablo 1. Son dönem böbrek yetersizliğinde trombotik bozukluklar

Trombositten kaynaklanan
Artmış trombosit stimülasyonu
Bozulmuş membran reseptör ekspresyonu (Gp Ib, Gp IIb/IIIa)
Yapay dolaşım ile temas
Hiperfibrinojenemi
Diyaliz vasküler girişim yolunda intimal hiperplaziyi artırarak kan akımını azaltan büyüme faktörlerinin (PDGF) salınımı
Endotelden kaynaklanan
vWF bozukluğu ve düzeylerinin artışı
Trombomodulin düzeylerinin artışı
VCAM düzeylerinin artışı
Oksidatif stres böylece azalmış NO sentezi
PAI-1 düzeylerinin artışı
Dış etmenlerden kaynaklanan
Üremik toksinler
Anemi
Hiperhomosisteinemi
Plazmadan kaynaklanan
D-dimer düzeylerinin artışı
Protein C aktivitesinde azalma
Protrombin fragman 1 ve 2 düzeylerinin artışı
Trombin-antitrombin kompleks düzeylerinin artışı
Antitrombin III aktivitesinde azalma
Protein S düzeylerinde azalma
Doku faktör düzeylerinin artışı
Antifosfolipid antikor artışı
Plazmin-antiplazmin kompleks düzeylerinin artışı

Gp: Glikoprotein; NO: Nitrik oksit; PAI: Plazminojen aktivatör inhibitör; PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü; VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü; vWF: Von Willebrand faktör.

kilerine göre trombosit aktivasyonu ve agregasyonu artmış olup aspirin ve klopidogrel kullanımı altında yüksek trombosit reaktivitesi bu hastalarda daha sıklıkla gözlenmektedir.^[11,12]

Aspirin

Aspirin seçici ve geriye dönüşümlü bir şekilde siklooksijenaz-1'i asetiller, böylece trombositlerde tromboksan A2 oluşumunu bloke eder. Aspirin çoğunlukla karaciğerden metabolize edilirken, az miktarda da idrarla değişmemiş olarak atılır. KBY'li hastalarda böbrek kan akımının sağlanmasında prostoglandinler tarafından sağlanan vazodilatasyon önemlidir. Aspirin ile böbrekteki prostoglandinlerin sentezinin bozulması, bu hastalarda böbrek fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunabilir.^[8] Fakat UK-HARP-I çalışmasında, düşük doz aspirin (100 mg/gün) kullanımının, KBY'nin ilerlemesi ile ya da artmış majör kanama ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.^[13] Düşük doz aspirin tedavisi ile birincil koruma çalışması olan HOT çalışmasında, hipertansif normal böbrek fonksiyonlu hastalara göre hipertansif KBY'li hastalarda, majör kardiyovasküler olaylar ve mortalitede daha fazla mutlak risk azalması sağlanmıştır.^[14] Yüksek riskli hastalarda antitrombosit tedaviyi içeren randomize çalışmaların meta-analizinde, SDBY de dahil KBY'li hastalarda ciddi vasküler olayları önlemede, düşük doz aspirinin (75-160 mg) yüksek doz aspirin (325 mg) kadar etkili olduğu bildirilmiştir.^[15] Düşük doz aspirinin iskemik olayları önlemede yüksek dozlar kadar etkili olmasına rağmen majör kanama oranlarının yüksek dozlara göre daha az oranda gözükmemesi, net etkinlik ve emniyet dengesini de iyileştirmektedir.

Kardiyovasküler hastalığı olan hastaların %28'i aspirin direnci denilen durumla karşı karşıyadır.^[16] Bu hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki bozulma bu durumla ilişkilendirilmiştir. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda, VerifyNow aspirin testi ile 550 aspirin reaksiyon ünitesi üzerindeki değerler olarak tanımlanan aspirin direnci %34.8 oranında gözlenmiştir.^[17] Başka bir çalışmada da aspirin direnci hemodiyaliz uygulanan hastalarda %46.1, evre 3-4'deki KBY'li hastalarda %24.6, kontrol grubunda ise %16.9 oranında gözlenmiştir.^[11] KBY'li hastalarda aspirin direncinin klinik önemini tanımlayan ve bunun üstesinden gelecek yollar arayan çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Akut koroner sendrom ile başvuran KBY'li hastalarda aspirinin etkinliği iyi bilinmektedir. Berger ve

ark.^[18] ile McCullough ve ark.nın^[19] yaptığı iki ayrı çalışmada, akut ME ile başvuran KBY'li hastalarda, aspirinin hastane içi mortaliteyi %64.3 ile %80 oranında azalttığı bildirilmiştir. Buna ek olarak başvuru anında aspirin kullanmayan hastalarda daha fazla sıklıkta kalp yetersizliği ve kardiyojenik şok gözlenmiştir. Kreatinin klirensi (KrKl) 60 ml/dk'nın altında olan AKS'li hastalaringeriye dönük analizini yapan bir çalışmada, aspirin kullanımını ST yükselmeli ME oranlarında azalmayla ilişkili bulunmuştur.^[20] Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (European Society of Cardiology - ESC) 2012 AKS kılavuzuna göre, KBY'li hastalarda aspirin doz ayarlamasına gerek yoktur.^[21]

Klopidogrel

Tienopiridin türevi olan klopidogrel, inaktif bir ön ilaçtır. P2Y12 reseptörünün geri dönüşümsüz inhibisyonuyla trombosit agregasyonunu önler. Klopidogrelin aktif metabolitine yavaş ve değişken dönüşümü, orta derecede ve değişken trombosit inhibisyonu sağlaması ve ilaca zayıf cevabı olan kişilerde stent trombozu ve ME riskinde artışa neden olması, bu ilaçla ilgili bazı sorunlardır.^[22] Kaufman ve ark.^[23] kronik hemodiyaliz uygulanan hastalarda yaptıkları küçük bir farmakodinamik çalışmada, klopidogrelin ADP ile tetiklenen trombosit agregasyonunu normal böbrek fonksiyonlu hastalarda gözlenen kadar azalttığını ve klopidogrel kesilmesinden yedi gün sonra bu etkinin ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Deray ve ark.^[24] orta ve ciddi derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda 75 mg klopidogrel kullanımıyla oluşturulan trombosit inhibisyonunu incelediklerinde, bu hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığı sonucuna varmışlardır.

CURE çalışmasındaki hastalar, KBY'nin kardiyovasküler sonuçlarla ilişkisini değerlendirmek için incelenmiştir. Hastalar glomerüler filtrasyon hızına göre gruplandırılmıştır. Kardiyovasküler ölüm, ME ve inmeden oluşan birincil bileşik sonlanım noktası, en düşük glomerüler filtrasyon hızına sahip grupta daha sıklıkla ortaya çıkmıştır. Kanama oranları da bu grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. ST yükselmez ME'de standart tedaviye klopidogrel eklemenin yararlı etkisi, böbrek fonksiyonlarına göre ayrılmış her üç grupta da gözlenmiştir. Bu grupların her birinde klopidogrel uygulaması ile minör kanamada anlamlı artış saptanmıştır. Klopidogrel uygulaması ile majör ya da yaşamı tehdit eden kanamada

orta derecede bir artış gözlenmiştir. Ancak bu artış böbrek fonksiyonları en bozuk olan grupta en fazla olarak karşımıza çıkmamıştır. Bu çalışmaya göre, hafif derecede KBY bile ST yükselmesiz ME prognozunu kötüleştirse de KBY olan ve olmayan hastalarda klopidogrel güvenli ve etkili bulunmuştur.^[25] Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar, klopidogrel tedavisi alan KBY'li hastalarda, trombosit inhibisyon cevabının yetersiz olduğunu göstermiştir.^[26-29] Park ve ark.^[26] tarafından yapılan ileriye dönük, randomize bir çalışmada, günlük 75 mg klopidogrel kullanımıyla, KBY'li hastaların normal böbrek fonksiyonlarına göre daha yüksek trombosit reaktivitesi gösterdiği, klopidogrelin günlük 150 mg'a çıkılması halinde de bunun değişmediği bildirilmiştir. Angiolillo ve ark.^[27] aspirin ve klopidogrel ile tedavi gören diyabetik koroner arter hastalarında yaptıkları çalışmada, orta ve ciddi derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, normal böbrek fonksiyonlu ve hafif derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olanlara göre artmış trombosit reaktivitesi gözlendiğini bildirmişlerdir. Dasgupta ve ark.^[30] bilinen aterosklerotik hastalığı veya aterosklerotik hastalık için çoklu risk faktörleri olan CHARISMA çalışmasındaki 15603 hastayı incelemiştir. Bu hastalar diyabeti olmayan, diyabeti olup nefropatisi olmayan ve diyabetik nefropatisi olan gruplara ayrılmıştır. Bu çalışmada, aspirin tedavisi ile aspirine ek klopidogrel tedavisi karşılaştırılmıştır. Klopidogrel tedavisi alan nefropatili hastalarda kanama açısından fark gözlenmezken, kardiyovasküler ve toplam mortalitede anlamlı artış saptanmıştır. Diyabeti olmayan, diyabeti olup nefropatisi olmayan hastalarda ise toplam mortalite, kardiyovasküler mortalite ve kanama açısından klopidogrel alan ve almayan gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Best ve ark.^[31] CREDO çalışmasındaki elektif PKG yapılan 2002 hastayı incelemiştir. Hastalar, 300 mg klopidogrel yüklemesini takiben bir yıl boyunca 75 mg/gün klopidogrel tedavisi alan bir grup, plasebo yüklemesini takiben 28 gün 75 mg/gün klopidogrel ve ardından toplam tedavi süresi bir yıla tamamlanacak şekilde kalan sürede plasebo tedavisi alan bir grup şeklinde rastgele ayrılmıştır. Hastalar, K_{Cr} göre normal (>90 ml/dk), hafif (60-89 ml/dk) ve orta (<60 ml/dk) KBY olan hastalar olarak gruplandırılmıştır. Normal böbrek fonksiyonlu hastalarda, klopidogrel plaseboya göre ölüm, ME ve inme bileşik son noktasını azaltmasına rağmen (%10.4'e karşı %4.4, p<0.001) hafif ve orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu ya-

rar gözlenmemiştir (hafif için %12.8'e karşı %10.3, p=0.30; orta için %13.1'e karşı %17.8, p=0.24). Bu çalışmada, böbrek fonksiyonları ile klopidogrelle bağlı kanamadaki göreceli risk artışı ilişkili bulunmamıştır. Sonuç olarak, CHARISMA ve CREDO çalışmalarının post-hoc analizlerinde, azalan böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak klopidogrel hem zarar hem de daha az yarar ile ilişkili bulunmuştur. PKG uygulanan 440 hastanın incelendiği bir çalışmada, vazodilatörle uyarılan fosfoprotein fosforilasyon testi uygulanarak, hastalar düşük klopidogrel yanıtlılar ve normal klopidogrel yanıtlılar olarak sınıflandırılmıştır. Dokuz aylık takipte, düşük klopidogrel yanıtlı KBY'li hastalarda, normal klopidogrel yanıtlılara göre daha yüksek oranda tüm nedenli ölüm, kardiyak ölüm ve olası stent trombozu gözlenmiştir (%25'e karşı %2.8, %23.5'e karşı %2.8, %19.6'ya karşı %2.7, sırasıyla). Böbrek fonksiyonları korunmuş hastalarda ise düşük klopidogrel yanıtı sonuçları etkilememiştir.^[28] Evre 3-5'deki KBY'li hastaların %41'ini oluşturduğu PKG uygulanan 1567 hasta geriye dönük incelendiğinde, evre 3-5 KBY'nin ve trombosit agregasyon testi uygulanarak değerlendirilmiş olan düşük klopidogrel yanıtının ME, iskemik inme ve ölüm birincil bileşik son noktası için bağımsız birer belirleyici oldukları saptanmıştır.^[29] Bu sonuçlara göre, KBY'li hastalarda PKG sonrası kardiyovasküler mortalite, P2Y₁₂ trombosit reseptörlerinin yetersiz inhibisyonu ile ilişkili gözükmektedir. Cuisset ve ark.^[12] PKG uygulanan ST yükselmesiz ME hastalarında yaptıkları başka bir çalışmada, 600 mg klopidogrel yüklemesi sonrası 150 mg/gün klopidogrel idame tedavisi verilmesi halinde, akut olarak ve 30. günde klopidogrel ile sağlanan trombosit agregasyonu inhibisyonuna KBY'nin etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Kılavuz önerisi olmamakla birlikte, bu çalışmada, yüksek riskli KBY'li hastalarda düşük klopidogrel yanıtının üstesinden gelmek için klopidogrelin yüksek dozda kullanımı veya prasugrel ve tikagrelor gibi alternatif ajanların kullanımı önerilmiştir.^[12] ESC'nin 2011 ve 2012 AKS kılavuzlarına göre, KBY'li hastalarda klopidogrel dozu ayarlamasına gerek yoktur.^[21,32]

Prasugrel

Tienopiridin türevidir olan prasugrel, inaktif bir ön ilaçtır. P2Y₁₂ reseptörünün geri dönüşümsüz inhibisyonuyla trombosit agregasyonunu önler. Klopidogrel ile kıyaslandığında trombositler üzerinde daha belir-

gin ve tutarlı inhibitör etkisi vardır. Small ve ark.^[33] prasugrel'in farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini normal böbrek fonksiyonlu, orta derecede böbrek yetersizlikli ve son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda karşılaştırdıklarında, prasugrel'in aktif metabolit seviyelerinin orta derecede böbrek yetersizliğinden etkilenmediğini, ancak son dönem böbrek yetersizliğinde %40 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Ancak üç grup arasında trombositleri inhibe edici etki açısından fark bulunmamıştır. TRITON-TIMI 38 çalışmasında, PKG uygulanan AKS'li hastalarda, klopidogrel ile daha düşük ME ve stent trombozu oranları sağlanırken, majör kanama oranlarında artış gözlenmiştir.^[34] Ölümcül olmayan ME, ölümcül olmayan inme, kardiyovasküler nedenli ölümden oluşan birincil bileşik son noktada prasugrel ile klopidogrel göre sağlanan yarar KBY'nin varlığından bağımsız bulunmuştur.^[34] Bu çalışmada, evre 3-4'deki KBY'li hastalarda, böbrek fonksiyonları normal veya daha az bozulmuş hastalara göre birincil sonlanım noktasında daha fazla mutlak (%2.4'e karşı %2.1) risk azalması bildirilmiştir. Fakat, evre 3-4 KBY'li 1490 hastada bu fark anlamlılığa ulaşmazken (%15.1'e karşı %17.5), böbrek fonksiyonları normal veya daha az bozulmuş 11890 hastada bu fark prasugrel lehine anlamlılığa ulaşmıştır (%9'a karşı %11.1). ESC 2011 ve 2012 AKS kılavuzlarına göre, SDBY olan hastalar da dahil olmak üzere KBY'li hastalarda prasugrel doz ayarlamasına gerek yoktur.^[21,32]

Tikagrelor

Klopidogrel göre daha hızlı, daha fazla, daha tutarlı P2Y12 reseptör inhibisyonu sağlayan bir siklo pentil triazoloprimidin olan tikagrelor, oral, geri dönüşümlü ve doğrudan etkili bir P2Y12 reseptör antagonistidir.^[35] Tikagrelorun metabolizması ve atılımı böbrek fonksiyonlarına çok az bağımlıdır.^[36] Çok merkezli, çift kör, randomize bir çalışma olan PLATO çalışmasında, AKS'li 18624 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, tikagrelor ile klopidogrel göre 12 aylık takiplerde kardiyovasküler ölüm, ME, inme bileşik son noktasında anlamlı azalma sağlanmıştır (%9.8'e karşı %11.7, p<0.001).^[22] Bu çalışmaya, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardan sadece diyaliz gereksinimi olan SDBY'li hastalar alınmamıştır. Çalışmanın Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplanmış K_{Cr}l'si 60 ml/dk'nın altında olan KBY'li 3237 hastayı içeren alt grup analizinde, tikag-

relorun klopidogrel göre birincil sonlanım noktasında anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (%17.3'e karşı %22).^[37] Bu azalma normal böbrek fonksiyonlu hastalarda gözlenenden daha büyüktür. KBY'li hastalarda, tikagrelor ile klopidogrel göre birincil bileşik son noktada sağlanan mutlak risk azalması %4.7, göreceli risk azalması %23, total mortalitede sağlanan mutlak risk azalması %4 ve göreceli risk azalması %28 olarak belirlenmiştir. Normal böbrek fonksiyonlu hastalarda, tikagrelor ile klopidogrel göre birincil bileşik son noktada sağlanan mutlak risk azalması %1, göreceli risk azalması %10, total mortalitede sağlanan mutlak risk azalması %0.5 ve göreceli risk azalması %11 olarak belirlenmiştir.^[37] Normal böbrek fonksiyonlu hastalarda ve KBY'li hastalarda, klopidogrel ve tikagrelor grupları arasında majör kanama açısından fark saptanmamıştır.^[37] Dispne ve ventrikül duraklamaları, tikagrelorun adenozin aracılıklı yan etkileri olup, böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda bu etkilerin arttığı gözlenmemiştir. KBY'li hastalarda, tikagrelor klopidogrel göre belirgin yarar sağlamaktadır. Bu yarar artan böbrek fonksiyon bozukluğu ile belirginleşmektedir.^[37] ESC'nin 2011 ve 2012 AKS kılavuzlarına göre, KBY'li hastalarda tikagrelor dozu ayarlamasına gerek yoktur.^[21,32] Ayrıca kılavuzlarda, tikagrelorun böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda artan yararı vurgulanmıştır. Diyaliz hastalarında kullanımı için bilgi yoktur.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri

Absiksimab, retikuloendotelial sistem tarafından dolaşımdan hızlıca temizlenmektedir.^[8] Fakat evre 4'deki KBY'li hastalarda bu ilacın kullanımına bağlı kanama riski artmaktadır.^[8] Frilling ve ark.^[38] absiksimabın etkinliğini PKG uygulanan normal böbrek fonksiyonlu ve KBY'li hastalarda karşılaştırmış, klinik sonuçlar açısından gruplar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. KBY'li hastalarda majör kanama epizotları daha fazla gözlenirken (%4.5'e karşı %0.6, p=0.003), minör kanama ve trombositopeni epizotları bakımından fark gözlenmemiştir. Pinkau ve ark.^[39] PKG uygulanan KBY'li hastalarda aspirin ve klopidogrel absiksimab eklemenin 30 günde iskemik komplikasyonlarda azalma sağlamaksızın kanama riskini artırdığını bildirmişlerdir. ESC'nin 2011 ve 2012 AKS kılavuzlarında, absiksimab için böbrek yetersizliğinde doz ayarlamasına ilişkin herhangi bir özel öneride bulunulmamıştır. İlacı kullanmadan önce

kanama riskinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.^[21,32]

Tirofibanın eliminasyonunda böbrekten atılım önemli rol oynar.^[8] Alam ve ark.^[40] KBY'li hastalarda tirofibanın trombosit agregasyonunun inhibisyonuna etkisini *in vitro* olarak değerlendirdikleri bir çalışmada, KırKl 60 ml/dk'nın altında olan hastalarda, normal böbrek fonksiyonlu hastalardaki standart etkili dozun üçte biri dozda bile %10'un altında trombosit agregasyonu olduğunu bildirmişlerdir. PRISM-PLUS çalışmasının alt grup analizi, majör ve minör kanama bileşik son noktasında, böbrek fonksiyonlarındaki kötüleşmeyle ($p=0.004$) ve tirofiban kullanımıyla ($p=0.04$) anlamlı artış olduğunu göstermiştir.^[41] TARGET çalışmasının alt grup analizinde, KırKl düşüğe iskemik ve kanama olaylarının arttığı bildirilmiş, sonuçlar üzerine absiksimab veya tirofibanın etkilerinin farklı olmadığı belirtilmiştir.^[42] ESC'nin 2011 ve 2012 AKS kılavuzlarında, KırKl 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda, tirofiban bolus ve infüzyon dozunun %50 oranında azaltılması önerilmektedir.^[21,32]

Evre 3-4'deki KBY'li hastalarda eptifibatidin temizlenmesi %50 oranında azalmıştır, kararlı durum plazma değerleri yaklaşık ikiye katlanmıştır.^[8] ESPRIT çalışmasında, eptifibatid ile böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak tedaviden fayda gözlendiği ve bu faydanın hafif böbrek yetersizliği olan hastalarda daha büyük olduğu bildirilmiştir.^[43] PROTECT-TIMI 30 çalışmasında eptifibatidin fazla dozda uygulanması ile kanama riskinde artış olduğu, böbrek yetersizliği olan hastalarda bu riskin daha da arttığı bildirilmiş olup bu ajanın kullanımından önce KırKl hesaplanmasının önemi vurgulanmıştır.^[44] ESC'nin 2011 ve 2012 AKS kılavuzlarında, KırKl 30-50 ml/dk arasında olan hastalarda, eptifibatid bolus dozunun değişmeyeceği, infüzyon dozunun 1 µg/kg/dk şeklinde düşürülmesi gerektiği ve KırKl 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda ise kontrendike olduğu belirtilmektedir.^[21,32]

Renal replasman tedavisi alan hastalarda anti trombosit tedavi yaklaşımı

Trombotik bozukluklar, KBY'nin her evresinde görülebilmekle birlikte renal replasman tedavisi alanlarda ve bunlardan da özellikle hemodiyaliz hastalarında daha fazla gözlenmektedir. Trombotik bozukluklardan en sık gözükene, hastaların %45'inde

bildirilmiş olan arteriyovenöz diyaliz girişim yolu trombozudur.^[45] Trombosit aktivasyonu, bu durumun bir nedeni olarak büyük ölçüde suçlandığı için bu hastalarda antitrombosit ajanlar büyük ölçüde kullanılmıştır. Ancak hemodiyaliz hastaları için antitrombosit tedavi ile majör ve minör bir kanama epizodu yaşama riski hemodiyaliz hastası olmayanlara göre sırasıyla iki ve beş kat daha fazladır.^[46] Bir çalışmada, hemodiyaliz uygulanan hastalarda antitrombosit tedavi uygulaması, hemodiyaliz için kullanılan heparinin kesilmesini gerektiren hemoraji insidansında artışla sonuçlanmıştır.^[47] DOPPS çalışmasında, diyaliz uygulanan hastalarda düşük doz aspirin (100 mg/gün) kullanımının majör kanamayı artırmadığı, ancak kardiyovasküler olay riskini de azaltmadığı belirtilmiştir.^[48] Bir başka çalışmada, hemodiyaliz uygulanan hastalarında antitrombosit tedavi mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur.^[49] Diyaliz vasküler girişim yolu trombozu ve açıklığına antitrombositlerin etkisi net değildir. Sreedhara ve ark.^[50] hemodiyaliz uygulanan hastalarında yaptıkları çalışmada, yeni arteriyovenöz greft trombozunu sadece dipiridamol kullanımı kolunda %17, sadece aspirin kullanımı kolunda ise %50 düzeyinde gözlemlemişlerdir. Öncesinde greft trombozu gözlenen hastalarda ise her iki kolda da tromboz oranları yüksek seyretmiştir. Dixon ve ark.^[51] hemodiyaliz uygulanan hastalarına yeni bir arteriyovenöz greft yerleştirimi sonrası dipiridamol ve aspirin kombinasyonunu plasebo ile karşılaştırdıklarında, bir yılda greft açıklığı kombinasyon kolunda plaseboya göre daha fazla bulunmuştur (%23'e karşı %28, $p=0.03$). Grefti olan ve hemodiyaliz uygulanan 24 hastanın ileriye dönük incelendiği küçük bir çalışmada, klopidogrel ile tedavi gören kolda sadece bir trombotik olay gözlenirken, antitrombosit tedavi almayan kolda 11 olay bildirilmiştir.^[52] Randomize, çift kör, plasebo kontrollü 877 hastayı içeren bir çalışmada, klopidogrelin arteriyovenöz fistüllerin erken tromboz sıklığını anlamlı olarak azalttığı, ancak açık fistüllerin oranını artırmadığı bildirilmiştir.^[53] Randomize, kontrollü ve hemodiyaliz uygulanan 200 hastayı içeren bir çalışmada, 325 mg aspirinin 75 mg klopidogrel ile birlikte verilmesi halinde, arteriyovenöz greft trombozunu önlemede iki yılda plaseboya göre bir üstünlüğünün olmadığı bildirilmiştir.^[54] Ayrıca bu çalışma aktif tedavi kolundaki anlamlı kanama riski artışı nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Palmer ve ark.^[5] yakın zamanda yaptıkları bir meta-analizde, antitrombosit ilaçların arteriovenöz fistüllerin olgun-

laşmasını ya da diyaliz için uygunluğunu iyileştirmedini belirtmişlerdir.

Sonuç

Kronik böbrek yetersizliği özellikle de SDBY, trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olarak tromboza yatkınlığı artırmaktadır. Yapılan çalışmaların birçoğunda, KBY'li hastaların çalışma dışı bırakılması kesin tedavi önerilerinde bulunulmasını güçleştirmektedir. KBY'li hastalarda daha sık gözlenen aspirin ve klopidogrel direnci nedeniyle bu antitrombosit ajanlar trombotik olayların önlenmesinde yetersiz kalmaktadır. KBY'li hastalardaki trombotik olayların önlenmesinde, yeni ve güçlü P2Y12 inhibitörleri olan prasugrel ve tikagrelorun kullanımı umut verici gözükürken, AKS'li hastaların tedavisinde tikagrelor bir adım daha öne çıkmaktadır.

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

KAYNAKLAR

- Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, et al. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006;48:739-51. [CrossRef](#)
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305. [CrossRef](#)
- de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782-9. [CrossRef](#)
- Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;325:163-7. [CrossRef](#)
- Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008834.
- Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-80. [CrossRef](#)
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-95. [CrossRef](#)
- Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2012;125:2649-61. [CrossRef](#)
- Harmon JP, Zimmerman DL, Zimmerman DL. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with chronic kidney disease: risks versus benefits review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:624-8. [CrossRef](#)
- Alexopoulos D, Panagiotou A. Oral antiplatelet agents and chronic kidney disease. *Hellenic J Cardiol* 2011;52:509-15.
- Tanrikulu AM, Ozben B, Koc M, Papila-Topal N, Ozben T, Caymaz O. Aspirin resistance in patients with chronic renal failure. *J Nephrol* 2011;24:636-46. [CrossRef](#)
- Cuisset T, Frere C, Moro PJ, Quilici J, Pons C, Gaborit B, et al. Lack of effect of chronic kidney disease on clopidogrel response with high loading and maintenance doses of clopidogrel after Acute Coronary Syndrome. *Thromb Res* 2010;126:e400-2. [CrossRef](#)
- Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:473-84. [CrossRef](#)
- Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956-65. [CrossRef](#)
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86. [CrossRef](#)
- Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195-8. [CrossRef](#)
- Geara AS, Azzi N, Bassil C, El-Sayegh S. Aspirin resistance in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2012;44:323-5.
- Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:201-8. [CrossRef](#)
- McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2002;144:226-32. [CrossRef](#)
- Sciahbasi A, Arcieri R, Quarto M, Pendenza G, Lanzillo C, Summaria F, et al. Impact of chronic aspirin and statin therapy on presentation of patients with acute myocardial infarction and impaired renal function. *Prev Cardiol* 2010;13:18-22.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.

23. Kaufman JS, Fiore L, Hasbargen JA, O'Connor TZ, Perdriset G. A pharmacodynamic study of clopidogrel in chronic hemodialysis patients. *J Thromb Thrombolysis* 2000;10:127-31.
24. Deray G, Bagnis C, Brouard R, Necciari J, Leenhardt AF, Raymond F, et al. Clopidogrel activities in patients with renal function impairment. *Clin Drug Investig* 1998;16:319-28.
25. Keltai M, Tonelli M, Mann JF, Sitkei E, Lewis BS, Hawken S, et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:312-8. [CrossRef](#)
26. Park SH, Kim W, Park CS, Kang WY, Hwang SH, Kim W. A comparison of clopidogrel responsiveness in patients with versus without chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2009;104:1292-5. [CrossRef](#)
27. Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D, Vivas D, Sabaté M, Ferreiro JL, et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1139-46. [CrossRef](#)
28. Morel O, El Ghannudi S, Jesel L, Radulescu B, Meyer N, Wiesel ML, et al. Cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients undergoing percutaneous coronary intervention is mainly related to impaired P2Y12 inhibition by clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:399-408. [CrossRef](#)
29. Htun P, Fateh-Moghadam S, Bischofs C, Banya W, Müller K, Bigalke B, et al. Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD patients undergoing coronary intervention. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:627-33. [CrossRef](#)
30. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol* 2009;103:1359-63. [CrossRef](#)
31. Best PJ, Steinhubl SR, Berger PB, Dasgupta A, Brennan DM, Szczech LA, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2008;155:687-93. [CrossRef](#)
32. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054. [CrossRef](#)
33. Small DS, Wrishko RE, Ernest CS 2nd, Ni L, Winters KJ, Farid NA, et al. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:585-94. [CrossRef](#)
34. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15. [CrossRef](#)
35. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038-47. [CrossRef](#)
36. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009;27:259-74. [CrossRef](#)
37. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056-67. [CrossRef](#)
38. Frilling B, Zahn R, Fraiture B, Mark B, Dönges K, Becker T, et al. Comparison of efficacy and complication rates after percutaneous coronary interventions in patients with and without renal insufficiency treated with abciximab. *Am J Cardiol* 2002;89:450-2. [CrossRef](#)
39. Pinkau T, Ndrepepa G, Kastrati A, Mann JF, Schulz S, Mehilli J, et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with abciximab during percutaneous coronary interventions increases the risk of bleeding in patients with impaired renal function. *Cardiology* 2008;111:247-53. [CrossRef](#)
40. Alam M, Gonzalez R, Delarosa A, Bobek J, Dokainish H, Lakis N. In vitro inhibition of platelet aggregation in response to increasing concentrations of tirofiban in patients with significant renal insufficiency. *Am Heart Hosp J* 2009;7:17-20.
41. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97. [CrossRef](#)
42. Berger PB, Best PJ, Topol EJ, White J, DiBattiste PM, Chan AW, et al. The relation of renal function to ischemic and bleeding outcomes with 2 different glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: the do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome (TARGET) trial. *Am Heart J* 2005;149:869-75. [CrossRef](#)
43. Reddan DN, O'Shea JC, Sarembock IJ, Williams KA, Pieper KS, Santoian E, et al. Treatment effects of eptifibatid in planned coronary stent implantation in patients with chronic kidney disease (ESPRIT Trial). *Am J Cardiol* 2003;91:17-21.
44. Kirtane AJ, Piazza G, Murphy SA, Budiu D, Morrow DA, Cohen DJ, et al. Correlates of bleeding events among moderate- to high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with eptifibatid: observations from the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2374-9.
45. Casserly LF, Dember LM. Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2003;16:245-56. [CrossRef](#)

46. Hiremath S, Holden RM, Fergusson D, Zimmerman DL. Antiplatelet medications in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1347-55. [CrossRef](#)
47. Daimon S, Terai H. Influence of antiplatelet medications on bleeding events in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2011;15:454-9. [CrossRef](#)
48. Ethier J, Bragg-Gresham JL, Piera L, Akizawa T, Asano Y, Mason N, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007;50:602-11. [CrossRef](#)
49. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:872-81.
50. Sreedhara R, Himmelfarb J, Lazarus JM, Hakim RM. Antiplatelet therapy in graft thrombosis: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Kidney Int* 1994;45:1477-83. [CrossRef](#)
51. Dixon BS, Beck GJ, Vazquez MA, Greenberg A, Delmez JA, Allon M, et al. Effect of dipyridamole plus aspirin on hemodialysis graft patency. *N Engl J Med* 2009;360:2191-201. [CrossRef](#)
52. Trimarchi H, Young P, Forrester M, Schropp J, Pereyra H, Freixas E. Clopidogrel diminishes hemodialysis access graft thrombosis. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c128-32. [CrossRef](#)
53. Dember LM, Beck GJ, Allon M, Delmez JA, Dixon BS, Greenberg A, et al. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:2164-71. [CrossRef](#)
54. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, Cronin RE, Fiore LD, Ganz MB, et al. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2313-21. [CrossRef](#)

Anahtar sözcükler: Antitrombosit ilaçlar; aspirin; böbrek yetersizliği, kronik; klopidogrel; prasugrel; tikagrelor.

Key words: Antiplatelet drugs; aspirin; kidney failure, chronic; clopidogrel; prasugrel; ticagrelor.