



# Stentli hasta: Kanasın mı? Tıkansın mı?

Dr. Mehmet TUĞRUL



İstanbul Üniversitesi  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ



- Stentler
- Antiplatelet ajanlar
- Perioperatif dönemde stent trombozu
- Önlemek için neler yapılabilir
- Gelecekte bir umut ışığı var mı?

- Perkütan koroner girişim yapılan hastaların yaklaşık % 5' i 1 yıl içinde non-kardiyak cerrahi geçirmektedir

- Bildirilen stent trombozu olgularının yaklaşık %40' ı perioperatif süreçte gerçekleşmektedir

- 60 yaşında erkek hasta
- HT(3 yıl), DM (2 yıldır takipsiz)
- 2006'da MI, LAD stent
- 2011'de MI, RCA'ya 2 stent
- Asemptomptomatik
- Ecopirin 100 mg
- Beloc 50 mg
- major ürolojik operasyon

ID 400 F DOB: 01.11.1960  
22.02.2013 05:38:16  
Unknown

0

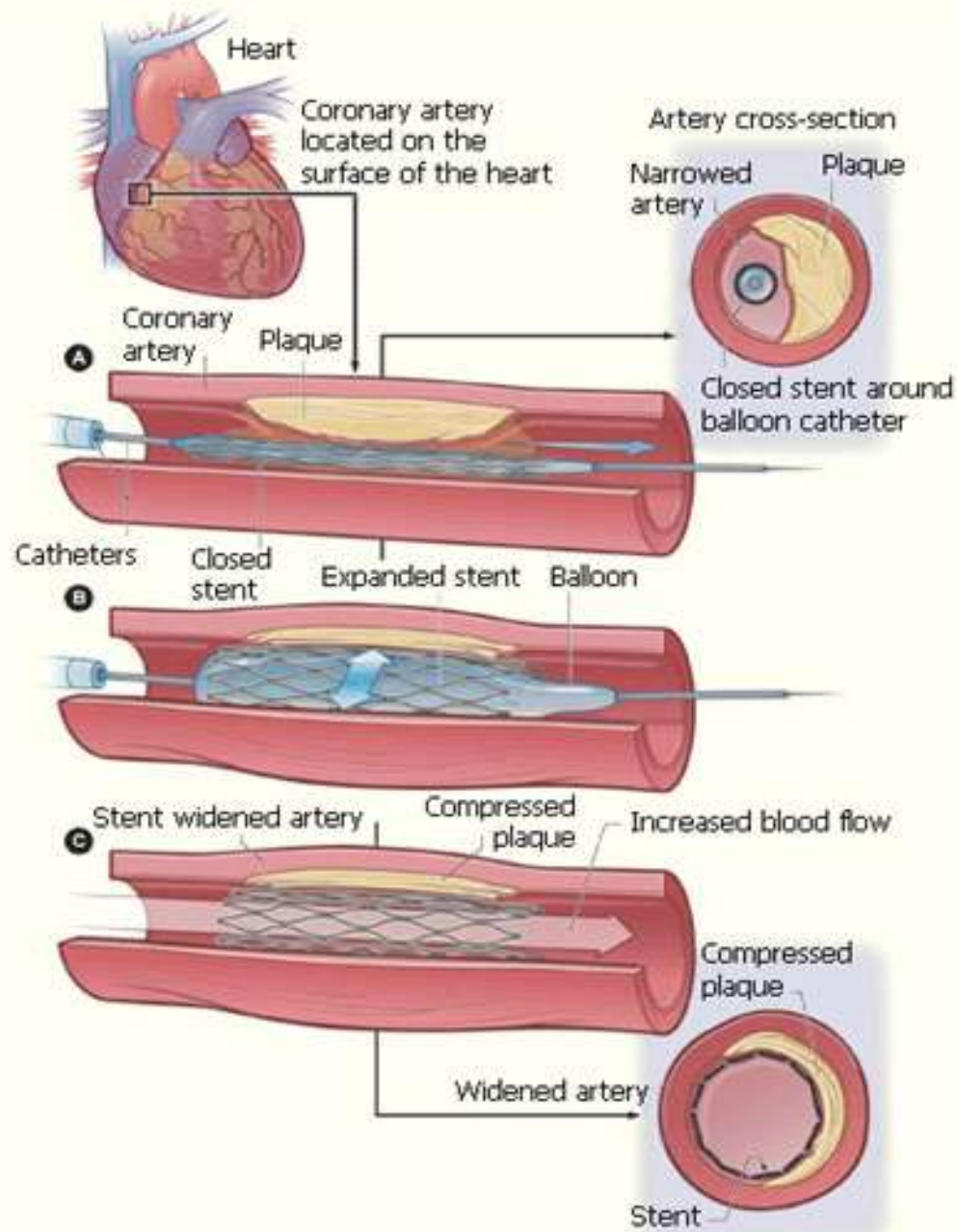
LAO 25 CAUD 5  
W:256 C:128  
TE: TR: TH: 0 LOC: 0  
CORONARY PRIMER







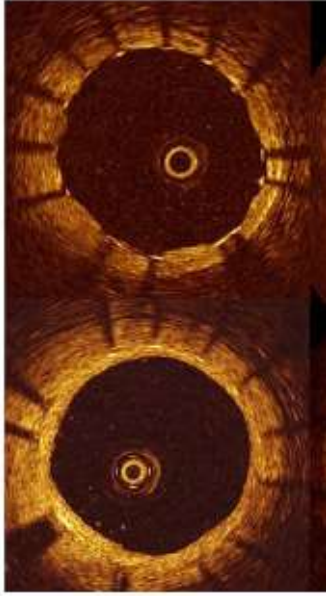




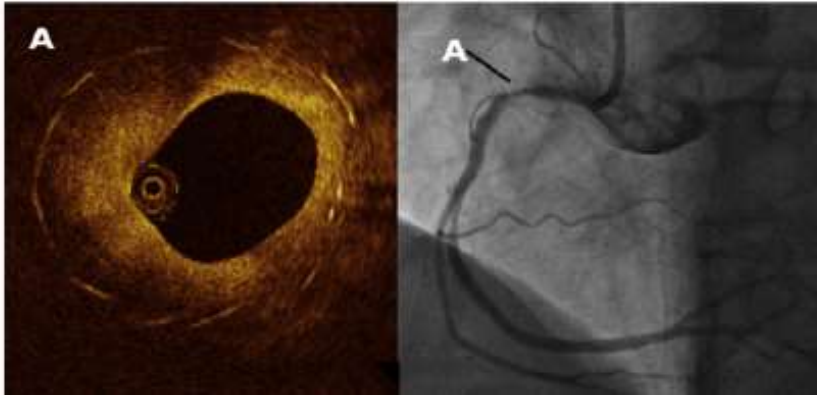
# KORONER STENTLER

- Metal stentler (BMS)
- İlaçlı stentler (DES)

Post-  
intervention



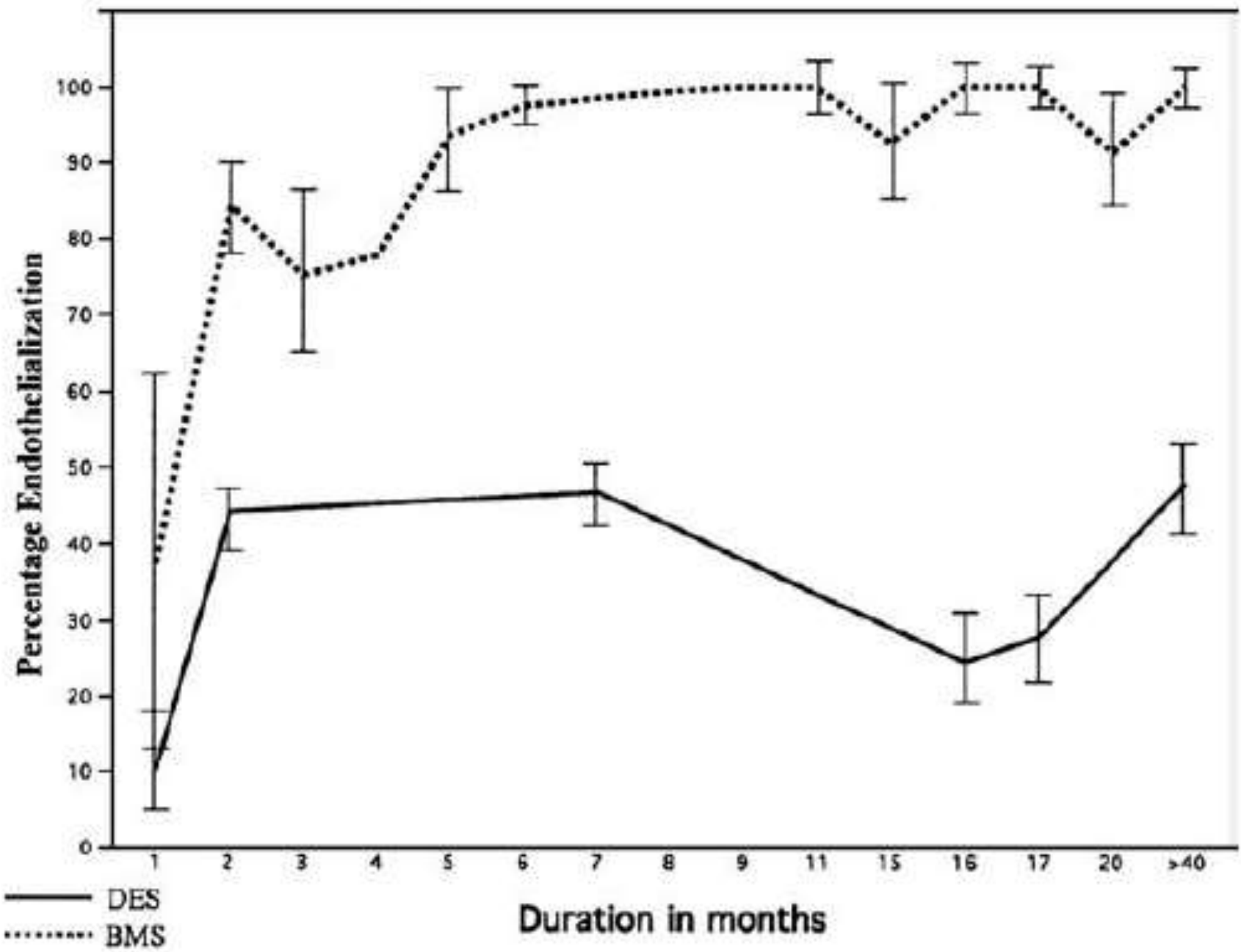
3-Month  
follow-up



- Stent yerleştirme
- Endotel hasarı-yabancı cisim algısı
- Trombojenik yüzey
- Re-endotelizasyon süreci (yatay endotelizasyon)
- Neo-intimal hiperplazi (dikey-endotelizasyon)
- Stent trombozu
- Restenoz

# Değişen Gündem

- BMS → Restenoz
- İlk jenerasyon DES → DAPT ve stent trombozu
- DES'de hedef Fonksiyonel endotelial yüzey



**aspirin ± klopidogrel**

# ANTIPLATELET TEDAVİ

- ❖ Siklooksijenaz inhibitörleri ASA (aspirin)  
NSAIDs
- ❖ ADP reseptör antagonistleri (P2Y12)
  - Klopidogrel (Plavix®)
  - Prasugrel (Effient®)
  - Cangrelor
  - Ticagrelor
- ❖ Gp IIb/IIIa reseptör antagonistleri
  - Tirofiban (Aggrastat®)
  - Abciximab (ReoPro®)
  - Ebtifibatide (Integrilin®)



# Perioperatif Dönemde Stent Trombozu

- I- Antiplatelet ajanların kesilmesi
- II- Perioperatif süreç
- III- Yetersiz re-endothelizasyon süresi



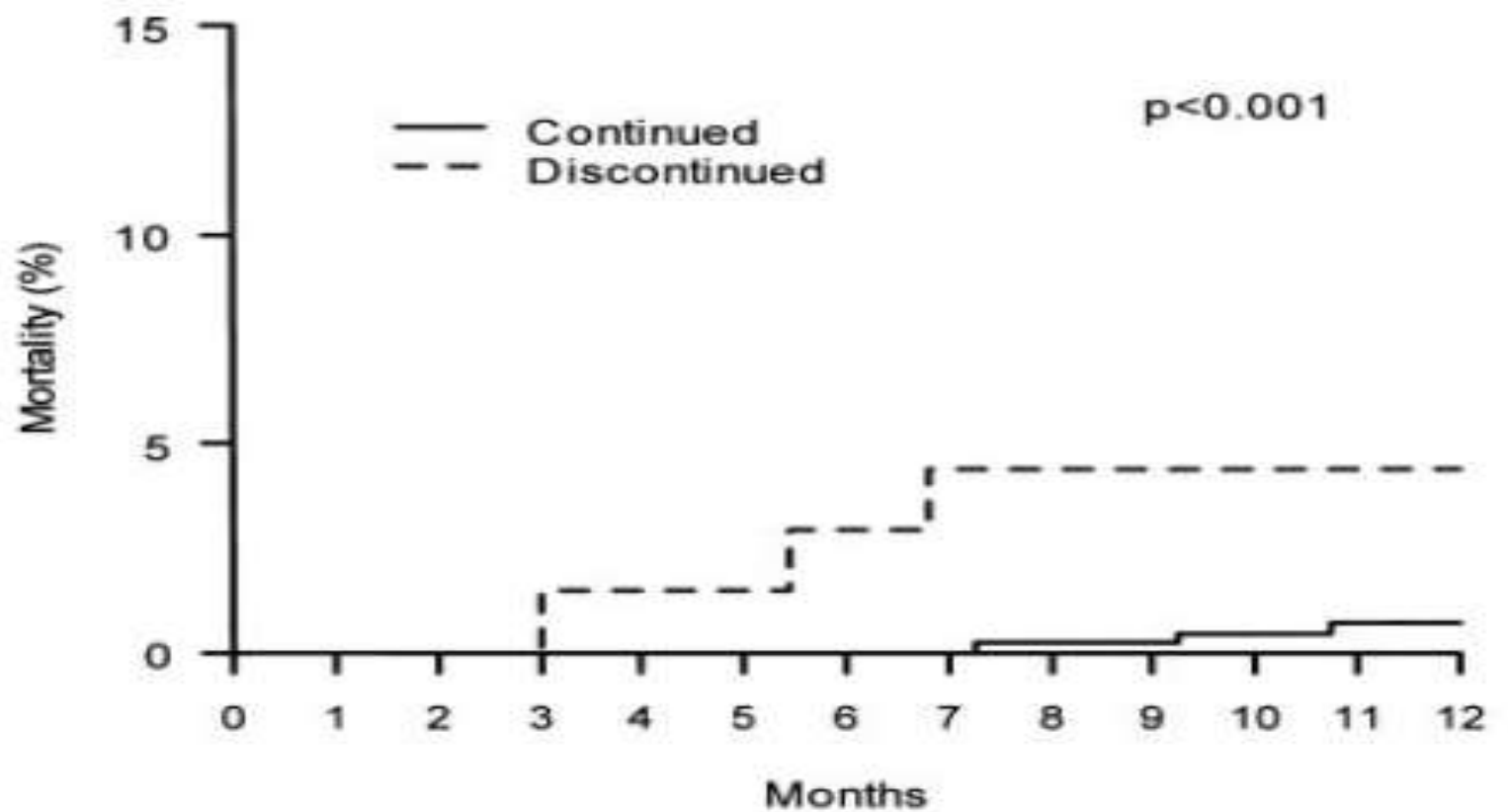
# Perioperatif Dönemde Stent Trombozu

- I- Antiplatelet ajanların kesilmesi (operasyon süreci olmaksızın)

---

Cumulative stent thrombosis		
Premature antiplatelet therapy discontinuation	89.78 (29.90-269.60)	<.001
Renal failure	6.49 (2.60-16.15)	<.001
Bifurcation lesion	6.42 (2.93-14.07)	<.001
Diabetes	3.71 (1.74-7.89)	.001
Left ventricular ejection fraction per 10% decrease	1.09 (1.05-1.13)	<.001

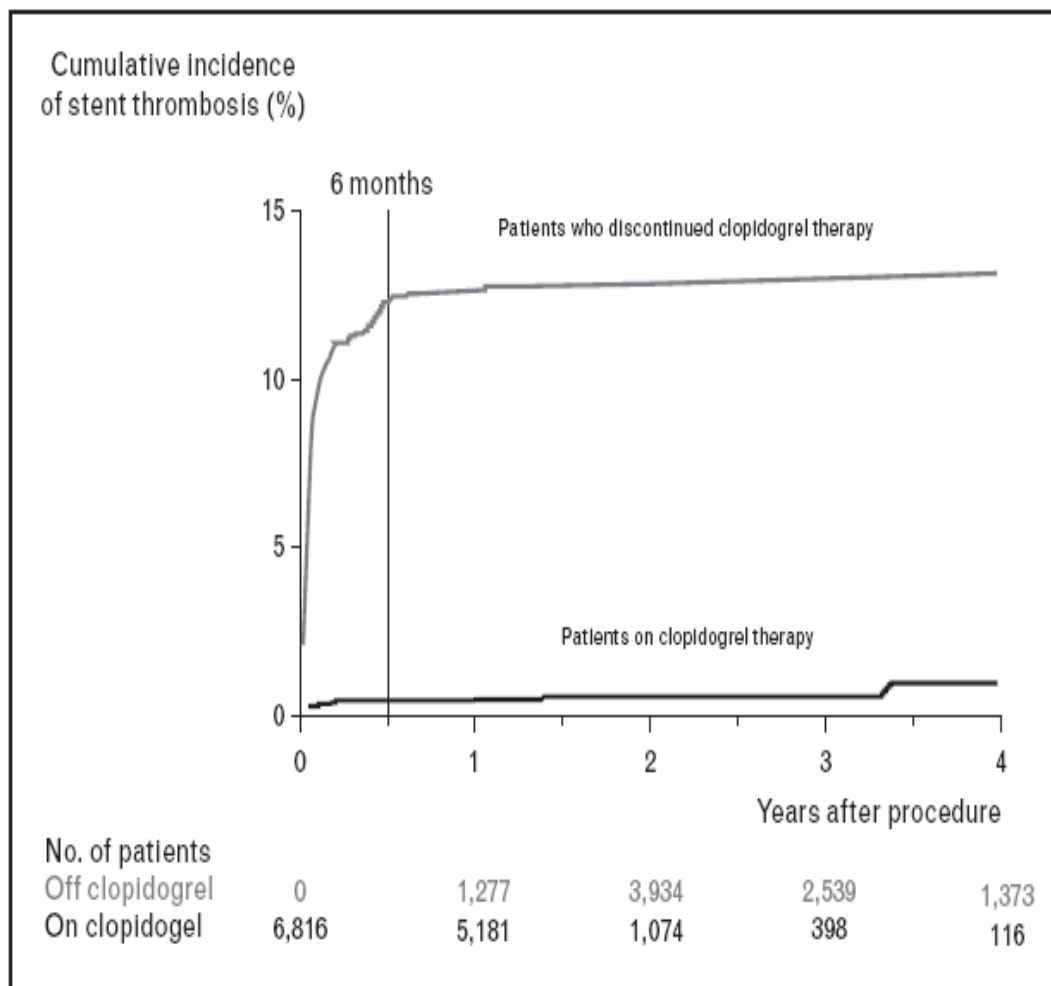
---



N at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Continued	431	431	431	431	431	431	431	430	429	429	429	429	420
Discontinued	68	68	68	67	67	66	66	65	65	65	65	65	62

**Figure 2.** Kaplan-Meier curves of mortality from 1 to 12 months after MI among those who continued and those who discontinued thienopyridine therapy at 1 month after MI. The Kaplan-Meier mortality plots show the rate of death for those who continued thienopyridine therapy (solid line) and those who did not (dashed line). The origin is at the time of the patient's MI, but the lines begin at the 1-month assessment point.

**Figure 1 Cumulative incidence of stent thrombosis after discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period**



# ASA rebound

- İnflamatuvar protrombotik süreç
  - TXA2 aktivitesinde artış
  - Endotelden NO salınımında azalma
  - Trombosit adhezyon ve aggregasyonunda artış

- ASA kesildikten sonra
  - Koroner olay gelişmesi ortalama 8.5 gün
  - Serebral olay gelişmesi 14 gün sonra
  - Periferik vasküler olay gelişmesi 26 gün sonra

# Perioperatif Dönemde Stent Trombozu

I- Antiplatelet ajanların kesilmesi  
(operasyon süreci olmaksızın)

II- Perioperatif süreç

# Perioperatif süreçte koagülasýona eğilim

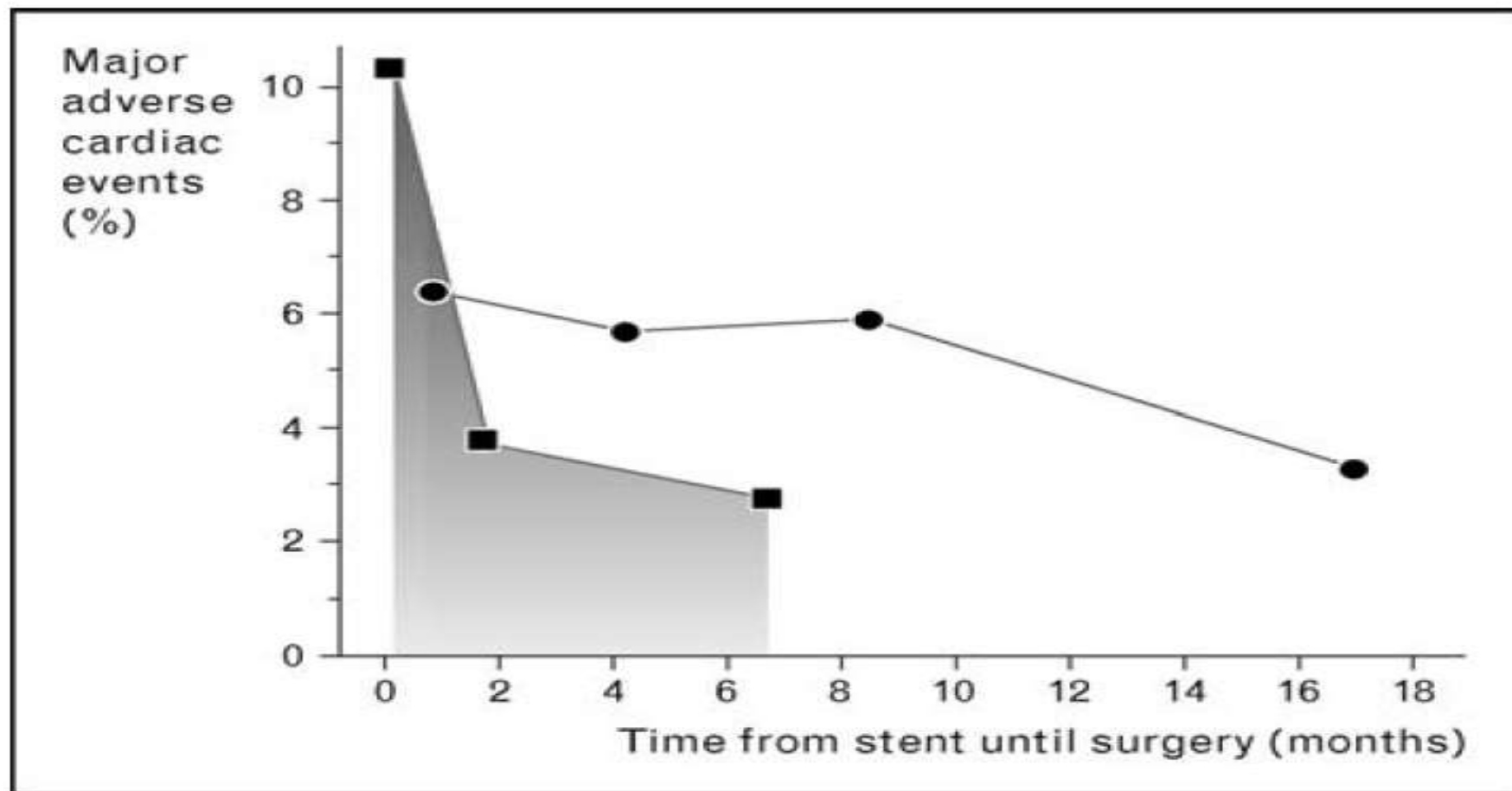
- Sempatik sistem aktivasyonu
- Trombosit aktivasyonu, adhezyon artışı
- Fibrinoliz azalması (PAI-1 artışı)
- Prokoagülan faktörlerde artış (FVII, X, trombin)
- Sitokin ve inflamatuvar medyatörlerde artış
- Vazospazm



# Perioperatif Dönemde Stent Trombozu

- I- Antiplatelet ajanların kesilmesi (operasyon süreci olmaksızın)
- II- Perioperatif süreçte antiplatelet ajanların kesilmesi
- III- Yetersiz re-endotelizasyon süresi

**Figure 3 Rate of major adverse cardiac events in relation to time elapsed from stent insertion to noncardiac surgery**



The figure suggests a high incidence of MACEs when noncardiac surgery occurs in the first 2 months after bare metal stent placement, whereas for drug-eluting stents, the incidence of MACEs remains elevated even after 1 year after coronary intervention (previously published *Anesthesiology* Cover October 2008;109). MACEs, major adverse cardiac events. (■) Bare metal stents, (●) drug-eluting stents.

# Preoperatif süreçte ne yapılabilir??

- Stent yerleştirmemek
- Balon anjioplasti, BMS, CABG
- En riskli dönemde elektif operasyonları ertelemek
- Hastanın mevcut antiplatelet tedavisine devam etmek
- Kanama ve tromboz risklerini ekipçe iyi değerlendirmek
- Hasta ve yakınlarını karar aşamasına dahil etmek

# Stent Trombozu Risk Faktörleri

- **Hastaya Bağlı Faktörler**
  - İleri yaş
  - DM
  - Böbrek yetmezliği
  - Kötü sol ventrikül fonksiyonu
  - Obezite

# Stent Trombozu Risk Faktörleri

- **Stent ve yerleşimine bağlı faktörler**
  - Tipi
  - Uzunluğu
  - Sayısı
  - Çapı
  - Bifürkasyonda yer alması
  - Sol ana koroner ve LAD' de bulunması
  - Akut koroner sendrom sırasında yerleştirilmesi
  - Gelişen restenoz
  - Intrakoroner radyasyon (Brakiterapi)

Hasta kardiyak açıdan *Orde* riskle opere olabilir

Öneriler: (İşaretlenmiş önerileri dikkate alınız lütfen)

HCT > 30 5 > K > 4 olması; işlem sonrası kan basıncı, nabız, EKG, elektrolit kontrolü yapılması önerilir.

( ) Hastaya kontraendikasyon yoksa işlem öncesi dozu kan basıncı ve nabza göre titre edilerek (müsaade ederse artırılarak) kalp hızı 60-70/dk olacak şekilde başlanması ve işlem sonrası devam edilmesi önerilir.

Koroner arter hastalığı olan hastaların mümkünse asetilsalisilikasit (ASA) altında opere olması önerilir, eğer kesilecek olursa mümkün olan en yakın zamanda yeniden başlanması önerilir.

( ) Hastaya işlem sonrası fazla sıvı yüklenmemesi ve gereğinde i.v. diüretik yapılması önerilir.

( ) Postop yoğun bakım takibi önerilir. (Yakın hemodinamik takip amacıyla)

( ) Hastaya işlemden en az 1 hafta önce statin başlanması önerilir.

( ) Pacemaker ve ICD'si olan hastalarda mümkün olduğunca işlem yerinden uzak çalışılması ve bipolar koter kullanılması önerilir. İşlemden birgün önce pil firmasına haber verilmesi önerilir (Hastanın pil kartında numarası vardır, Medtronic marka cihazlar için 31423'ü arayabilirsiniz.)

( ) Romatizmal kalp hastalığı olan veya protez kapağı olan hastalar için işlemden önce infektif endokardit profilaksisi yapılması önerilir.

( ) Hastaya Clexane x1 başlanması önerilir.

( ) Hastanın coumadin tedavisinin kesilmesi ve INR < olunca hastaya Clexane x1 başlanması önerilir.

( ) AF'si olan hastaların ilk aşamada hedef kalp hızı < 110'dür.

( ) Hasta taburcu olduğunda kardiyoloji polikliniğine başvurması önerilir.

Gereğinde rekonsültasyonu uygundur.

Saygılarımla

Dr. J. M. L. ENDOSON

*[Handwritten signature]*

**Perkütan koroner girişim sonrası  
cerrahi işlem gereksinimi**



**Elektif**

Balon anjioplasti 2-3  
hafta

BMS 1-3 ay

DES 6-12 ay

**Acil**

Riski değerlendir

Hastayı ve ailesini  
bilgilendir

<b>Kanama Riski</b>	<b>Tromboz Riski</b>	<b>Tedavi Yaklaşımı</b>
<b>Düşük</b> Cilt lezyon eksizyonu Katarakt, endoskopik girişimler	Orta	İkili antiplatelet tedaviye devam
	Yüksek	İkili antiplatelet tedaviye devam
<b>Orta</b> Diğer tüm operasyonlar	Orta	Klopidogreli 5 gün önce kes, ASA devam, ikili tedaviye en erken zamanda başla
	Yüksek	İkili antiplatelet tedaviye devam, değilse klopidogreli 5 gün önce kes, ASA devam, ikili tedaviye en erken zamanda başla veya "köprüleme" yap
<b>Yüksek</b> (Beyin ve MS operasyonları, retina cerrahisi) (aort anevrizması, prostat, akciğer, karaciğer operasyonları)	Orta	Mümkünse ASA ile devam, değilse ikili antiplatelet tedaviyi kes ve en erken zamanda başla
	Yüksek	"Köprüleme" yap

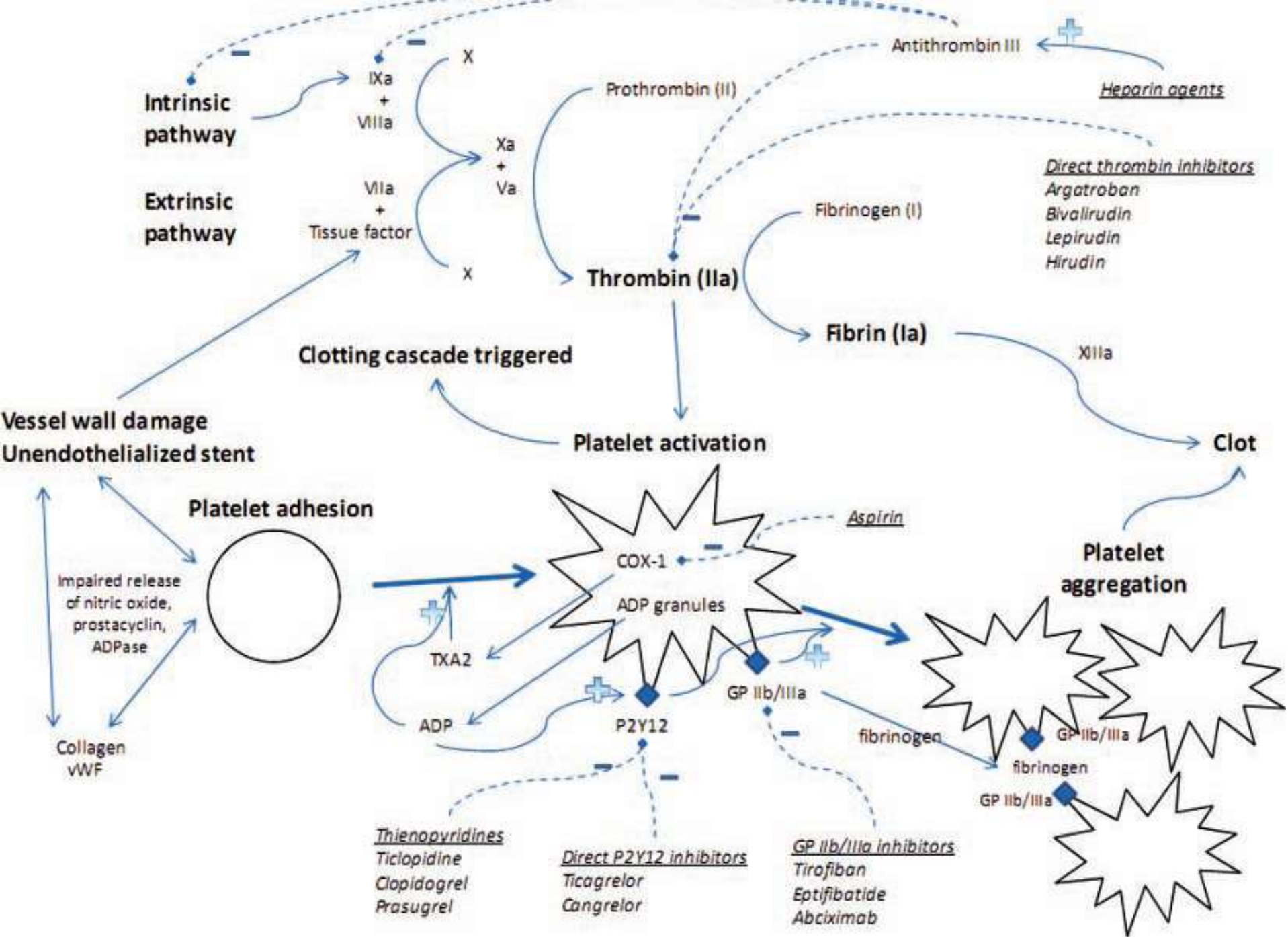


# Riskli pencere ve köprüleme

- Heparin, DMAH
- Tirofiban (Aggrastat)
- Ticagrelor (Brilinta)
- Flurbiprofen (2x50 mg) 24 st önce kes

# Heparin veya LMWH

- İyi bir köprüleme ajanı mıdır?
- Faydası gösterilebilmiş midir?
- Zararlı olabilir mi?



Perioperative in-stent thrombosis after lung resection performed  
within 3 months of coronary stenting<sup>†</sup>

Pierre-Yves Brichon<sup>a</sup>, Philippe Boitet<sup>b</sup>, Antoine Dujon<sup>c</sup>, Jérôme Mouroux<sup>d</sup>,  
Christophe Peillon<sup>e</sup>, Marc Riquet<sup>f</sup>, Jean-Francois Velly<sup>g</sup>, Hans-Beat Ris<sup>h,4</sup>

- Son 3 ayda BMS yerleştirilmiş 32 akciğer rezeksiyonu yapılan hasta
- Bütün hastalarda 7-10 gün önce klopidogrel kesilmiş
- 11 hastada aspirin de kesilmiş
- Bütün hastalara LMWH verilmiş
- 3 hastada (%9) stent trombozu

J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 10(4):273–280, 2005

# **Heparin Therapy Leads to Platelet Activation and Prolongation of PFA-100 Closure Time**

Marlene S. Williams, MD, and Ladina S. Ng'alla, BSc

# Heparin veya LMWH

- İyi bir köprüleme ajanı mıdır?
- Faydası gösterilebilmiş midir?
- Zararlı olabilir mi?
  - Trombositleri aktive eder
  - 'heparin rebound' LMWH antikoagülan etkisi sonlandıktan sonra trombosit aktivasyonu etkisi devam eder

# Guidelines for Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management for Noncardiac Surgery (JCS 2008)

– Digest Version –

JCS Joint Working Group

## **Table 4. Recommendations Regarding PCI and Patient Management Prior to Noncardiac Surgery**

7. When patients with DES must discontinue thienopyridine therapy for surgical procedures, they should continue aspirin therapy whenever possible, and should resume thienopyridine therapy promptly after surgery. When all antiplatelet agents must be discontinued, it is preferable that patients be treated with heparin. However, there is no evidence of prevention of in-stent thrombosis by heparin therapy in patients receiving DES or bare metal stents, and heparin therapy is empirically conducted in many institutions in Japan.



Hasta kardiyak açıdan *Orde* riskle opere olabilir

Öneriler: (İşaretlenmiş önerileri dikkate alınız lütfen)

HCT > 30 5 > K > 4 olması; işlem sonrası kan basıncı, nabız, EKG, elektrolit kontrolü yapılması önerilir.

( ) Hastaya kontraendikasyon yoksa işlem öncesi dozu kan basıncı ve nabza göre titre edilerek (müsaade ederse artırılarak) kalp hızı 60-70/dk olacak şekilde başlanması ve işlem sonrası devam edilmesi önerilir.

Koroner arter hastalığı olan hastaların mümkünse asetilsalisilikasit (ASA) altında opere olması önerilir, eğer kesilecek olursa mümkün olan en yakın zamanda yeniden başlanması önerilir.

( ) Hastaya işlem sonrası fazla sıvı yüklenmemesi ve gereğinde i.v. diüretik yapılması önerilir.

( ) Postop yoğun bakım takibi önerilir. (Yakın hemodinamik takip amacıyla)

( ) Hastaya işlemden en az 1 hafta önce statin başlanması önerilir.

( ) Pacemaker ve ICD'si olan hastalarda mümkün olduğunca işlem yerinden uzak çalışılması ve bipolar koter kullanılması önerilir. İşlemden birgün önce pil firmasına haber verilmesi önerilir (Hastanın pil kartında numarası vardır, Medtronic marka cihazlar için 31423'ü arayabilirsiniz.)

( ) Romatizmal kalp hastalığı olan veya protez kapağı olan hastalar için işlemden önce infektif endokardit profilaksisi yapılması önerilir.

( ) Hastaya Clexane x1 başlanması önerilir.

( ) Hastanın coumadin tedavisinin kesilmesi ve INR < olunca hastaya Clexane x1 başlanması önerilir.

( ) AF'si olan hastaların ilk aşamada hedef kalp hızı < 110'dür.

( ) Hasta taburcu olduğunda kardiyoloji polikliniğine başvurması önerilir.

Gereğinde rekonsültasyonu uygundur.

Saygılarımla

Dr. J. M. L. ENDOSON  
*[Signature]*

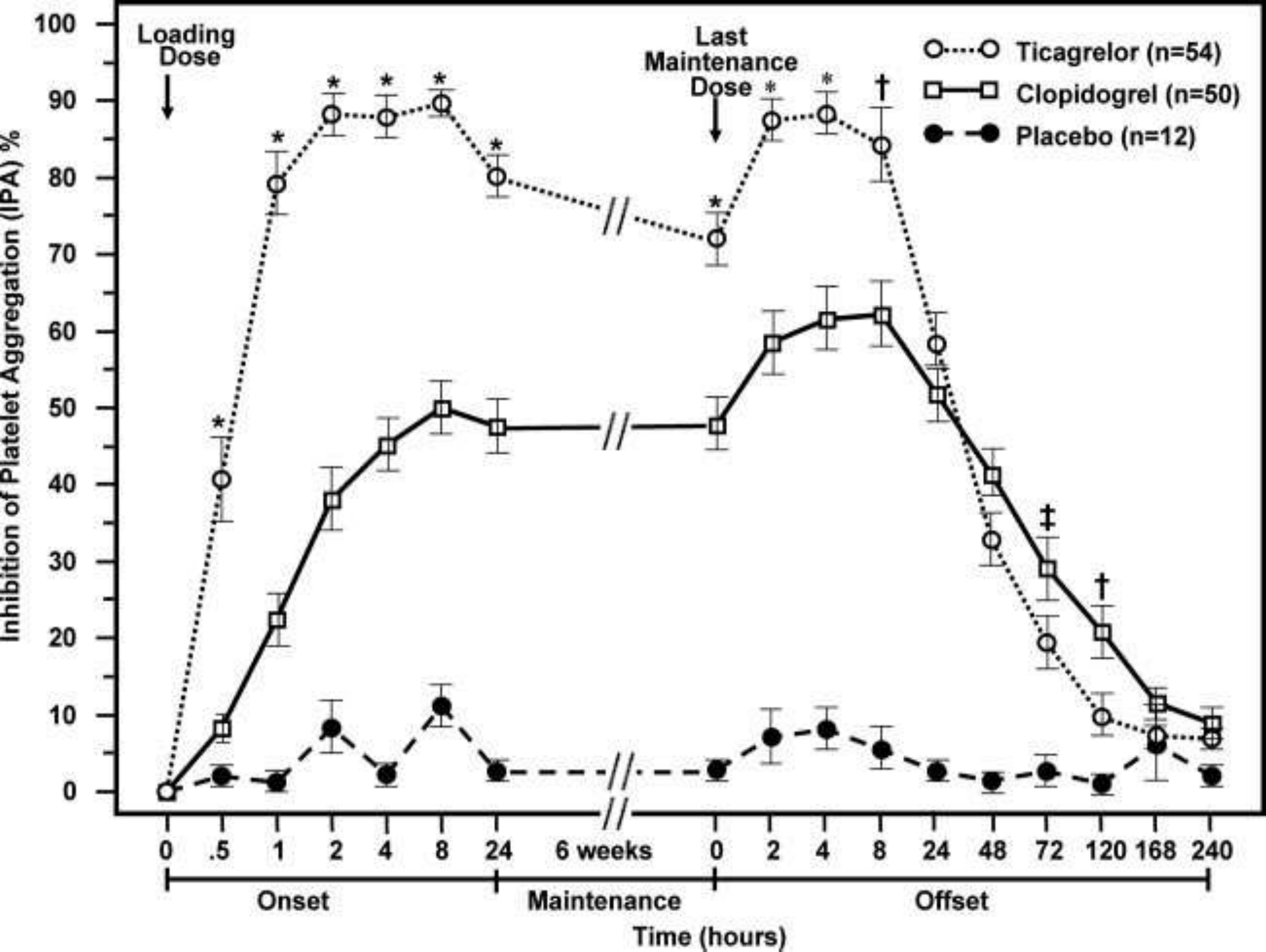


# Riskli dönem-Köprüleme

- Heparin, DMAH
- Ticagrelor (Brilinta)
- Tirofiban (Aggrastat)
- Flurbiprofen (2x50 mg) 24 st önce kes

# Yeni ADP reseptör antagonistleri

Ticagrelor - PO, yarı ömrü 9-12 saat,  
reversibl- direkt etki



# Riskli dönem-Köprüleme

- Heparin, DMAH
- Ticagrelor (Brilinta)
- Tirofiban (Aggrastat)
- Flurbiprofen (2x50 mg) 24 st önce kes

---

CARDIOVASCULAR

---

**Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of ‘bridging’ antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel**

S. Savonitto<sup>1\*</sup>, M. D’Urbano<sup>3</sup>, M. Caracciolo<sup>1</sup>, F. Barlocco<sup>3</sup>, G. Mariani<sup>4</sup>, M. Nichelatti<sup>2</sup>,  
S. Klugmann<sup>1</sup> and S. De Servi<sup>3</sup>

- 30 acil hastaya tirofiban ile köprüleme
  - Son 6 ay içinde DES
  - Son 1 yıl içinde DES + yüksek risk
- Klopidogrel 5 gün önce kesiliyor
- 1 gün sonra hasta yatırılarak tirofiban inf (ilk 30 dak 0.4 g/kg/dk, sonra 0.1 g/kg/dak) başlanıyor, ameliyattan 4 saat önce sonlandırılıyor

- Tirofiban inf. aynı rejimle ameliyattan 2 saat sonra başlanıyor, klopidogrel hasta oral alınca 300 mg dozda başlanıyor ve 6 saat sonra tirofiban inf kesiliyor
- Hiçbir hastada kardiyak olay, MI görülmemiş, reoperasyon gerektiren kanama da olmamış

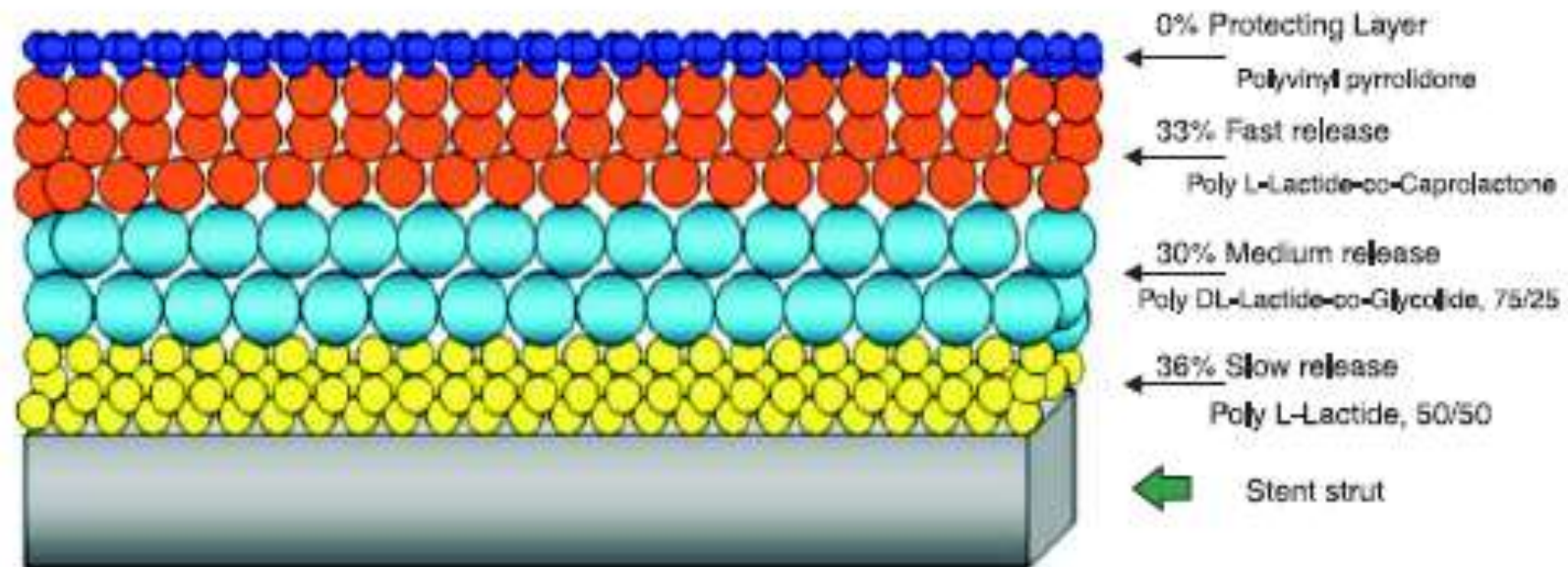
# Kanasın mı?

- Tek başına ASA kanama miktarını %2-20 arttırabilir
- İkili antiplatelet tedavi ile kanama riski daha yüksek (%30-50)
- Transfüzyon miktarı artabilir
- Cerrahi sonuç ve mortaliteye etki yok



# Tıkanmış mı?

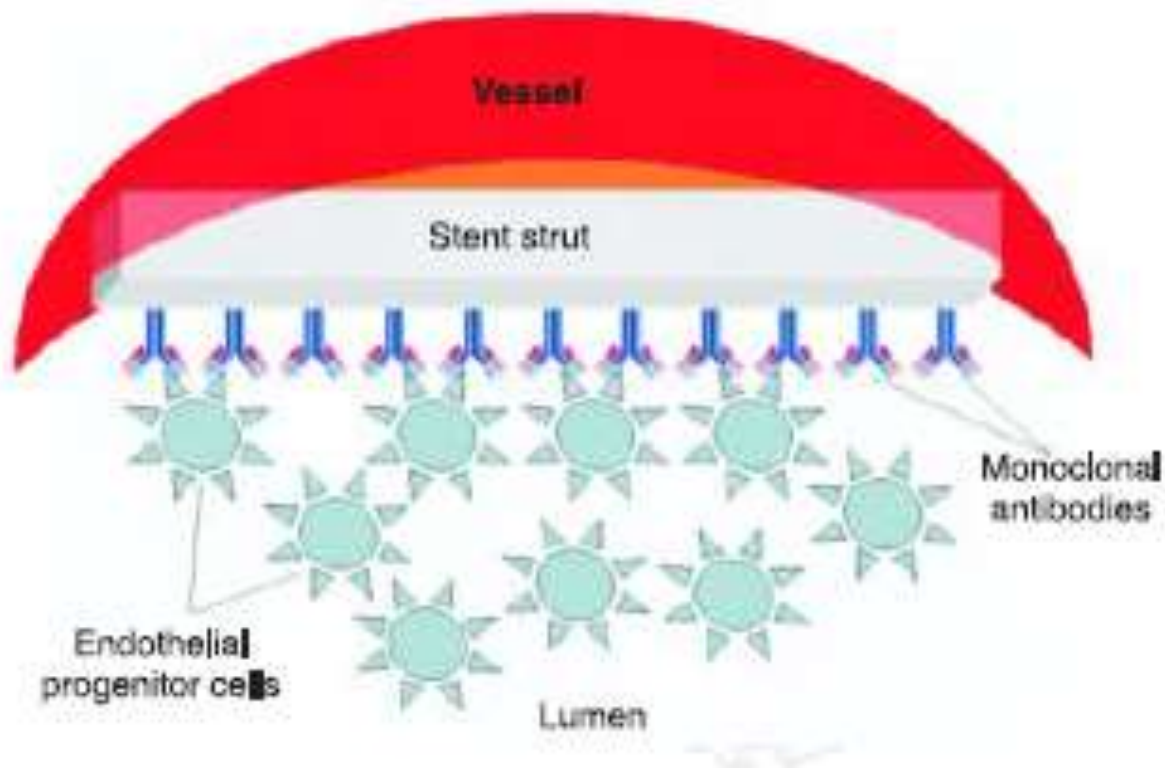
- Stent trombozu %40' a yakın sıklıkta perioperatif süreçte
- Stent trombozuna bağlı MI mortalitesi %65' e yakın



# Stent teknolojisindeki gelişmeler

- I.jenerasyon (sirolimus, paclitaxel)
- II.jenerasyon (zotarolimus, everolimus)
- III.jenerasyon
  - Çatı (kobalt-krom, titanyum, eriyebilir stentler)
  - Polimer (polimer içermeyen, ince, eriyebilir)
  - İlaç
    - Biolimus, supralimus
    - Salınım süresinin kısalması
    - Endotel koruyucu

# Endotel koruyucu stentler



## Two-Week Interval Optical Coherence Tomography: Imaging Evidence on Neointimal Coverage Completion After Implantation of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent

Makoto Nishinari, MD, PhD, Takao Shimohama,\* MD, PhD, Taiki Tojo, MD, PhD,  
Takaaki Shiono, MD, PhD, Hisahito Shinagawa, MD, PhD, Ryo Kameda, MD,  
Naoyoshi Aoyama, MD, PhD, and Tohru Izumi, MD, PhD

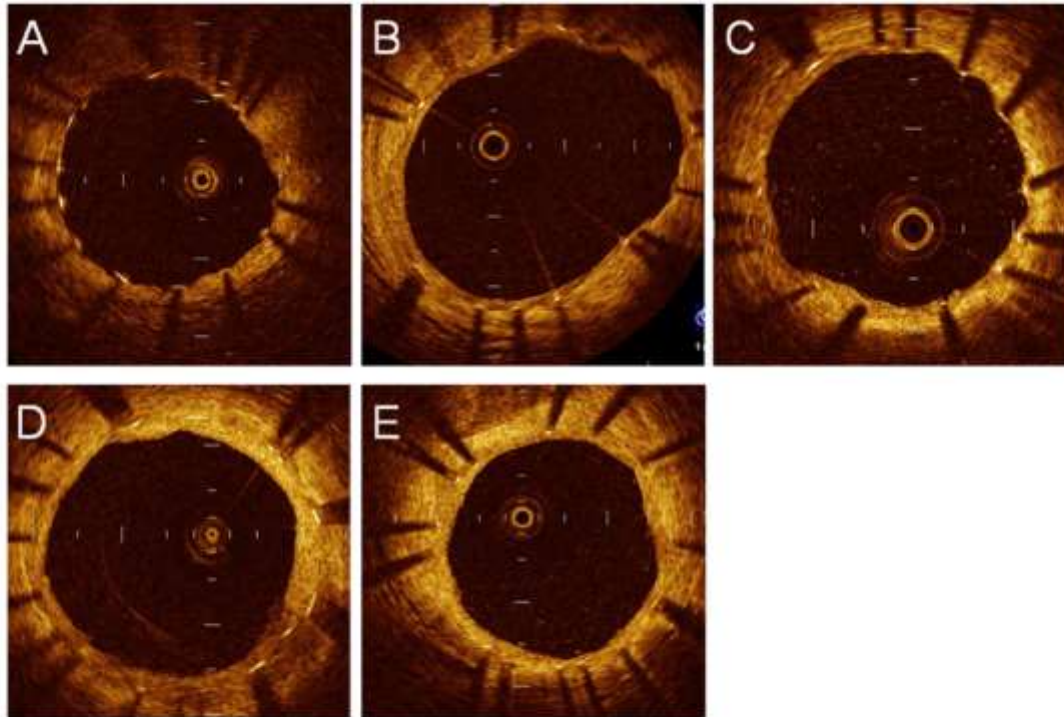
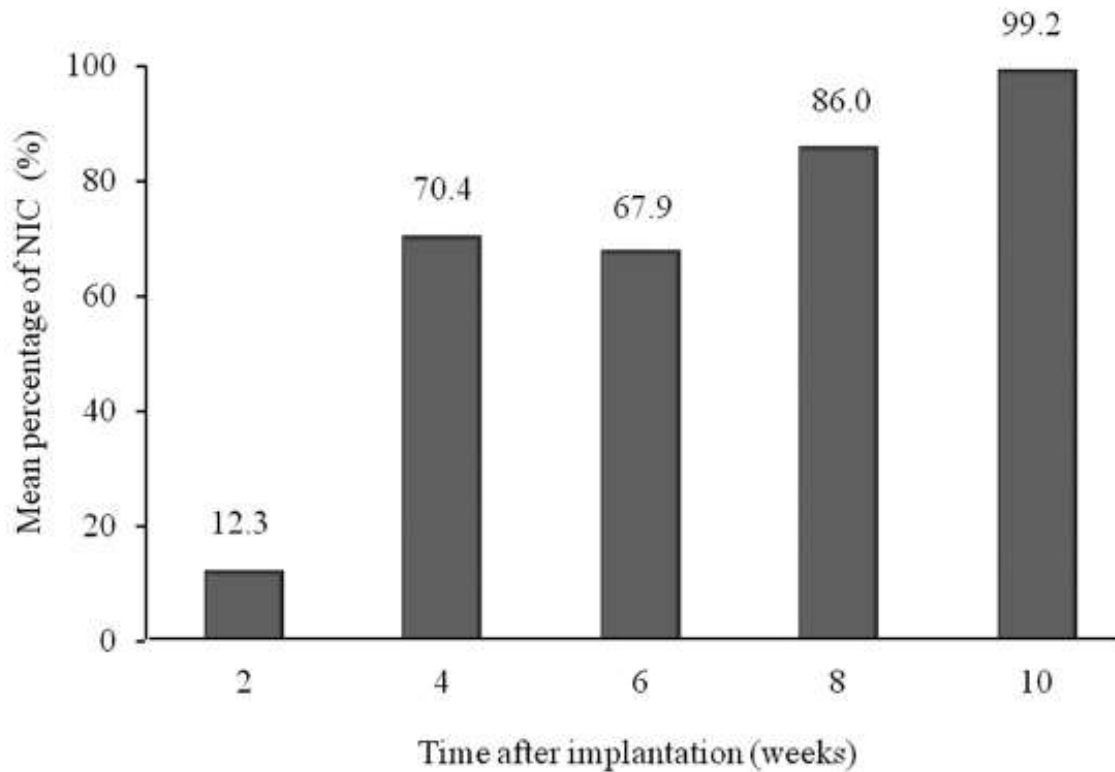


Fig. 4. Representative images of optical coherence tomography. Panel A: At week 2 after E-ZES implantation, a few stent struts were covered with the neointima. Panel B: At week 4 after E-ZES implantation, half of its struts were covered with the very thin neointima. Panel C: At week 6 after E-ZES implantation, the E-ZES struts are still covered with the thin

neointima as observed at 4 weeks. Panel D: At week 8 after E-ZES implantation, two-thirds of its struts were covered with the thinner neointima. Panel E: At week 10 after E-ZES implantation, its struts were almost completely covered with the high-signal neointima.



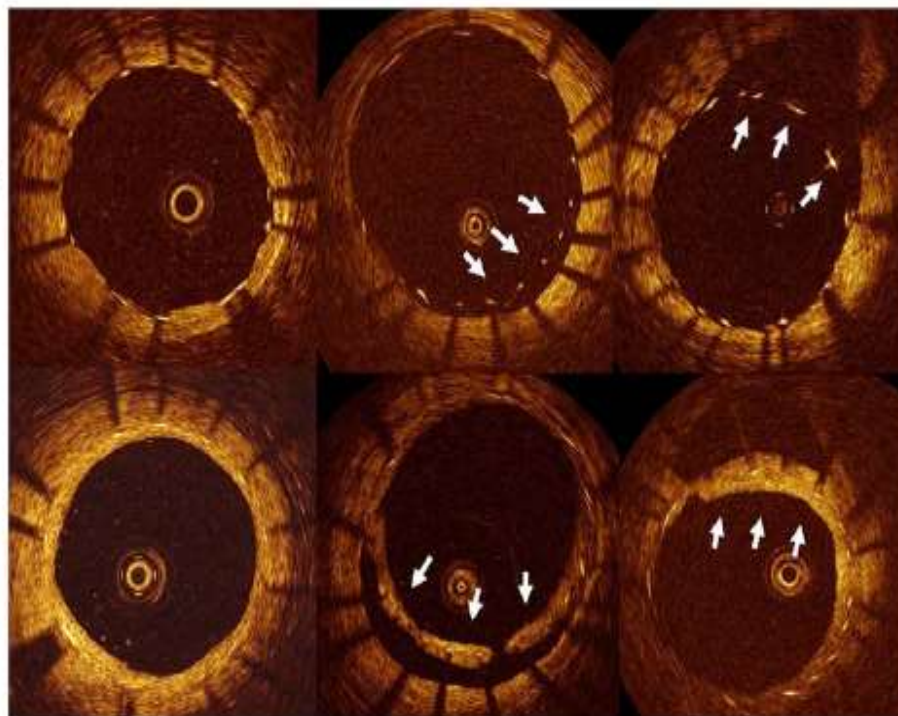
**Fig. 3.** Time-course changes in the mean percentages of stent strut coverage.

## Evaluation in 3 Months Duration of Neointimal Coverage After Zotarolimus-Eluting Stent Implantation by Optical Coherence Tomography

The ENDEAVOR OCT Trial

Post-  
intervention

3-Month  
follow-up



**Figure 2.** Representative Serial Optical Coherence Tomography Images

Neointima were covered at well-apposed struts (**left**), malapposed struts (**middle**), and struts at bifurcation (**right**).