

Karotis Arter Stenozlu Hastalarda Asetilsalisilik Asit+Pentoksifilin ile Silostazol Tedavilerinin Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Effects of Acetylsalicylic Acid+Pentoxifylline with Cilostazol Treatments in Carotid Artery Stenosis Patients

Seyhan YILMAZ,^a
Serdar GÜNAYDIN^b

^aKalp ve Damar Cerrahisi AD,
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çorum

^bKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Özel Adatıp Hastanesi,
Sakarya

Geliş Tarihi/Received: 05.03.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 12.06.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Seyhan YILMAZ
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Çorum,
TÜRKİYE/TURKEY
drlabarna@gmail.com

ÖZET Amaç: İnme Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde en sık ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada olup, %80'i iskemik tiptedir. İskemik inmelerin de yaklaşık %30'u karotis arter stenozuna sekonderdir. Bu çalışmanın amacı, revaskülarizasyona uygun olmayan karotis arter stenozlu hastaların medikal tedavisinde kullanılan güncel ilaçların altı ay süreyle hastalığın prognozuna, karotis arter çapı, stenoz yüzdesi, intimal kalınlık, akım hızı, direnç artışı ve plak büyüklüğüne ve semptomatoloji üzerine etkilerinin ve bu etkilerin farklılıklarının araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya revaskülarizasyona uygun olmayan karotis arter stenozlu toplam 40 hasta dâhil edildi. Hastalar önerilen medikal tedaviye göre gruplandırıldı (silostazol 2x100 mg veya asetilsalisilik asit 1x150 mg+pentoksifilin 2x600 mg). Hastaların başlangıç parametreleri ve klinik durumları kayıt edildikten sonra önerilen medikal tedavinin altıncı ayındaki kontrol parametreleri ve klinik durumları da kayıt edildi. **Bulgular:** Medikal tedavinin altıncı ayındaki kontrollerde internal karotis arter akım hızı, stenoz yüzdesi, plak büyüklüğü ve intimal kalınlık parametrelerinde her iki grup da azalma saptandı. Silostazol grubundaki azalma miktarı aynı zamanda istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi. Kontrol internal karotis arter çapı her iki grup da artmış bulundu ve yine silostazol grubundaki çap artışı istatistiksel olarak daha anlamlı idi. Kontrol internal karotis arter direnç miktarı parametresi silostazol grubunda azalmış, asetilsalisilik asit+pentoksifilin grubunda ise artmış olarak saptandı. Bu çalışmada gözlenen kombinasyon tedavisi etkinliği, eks vivo çalışmaların sonuçlarından öngörülebilir ve yırtılma ile indüklenen platelet P-selektin ekspresyonu üzerine olan etkisi ile açıklanabilir. **Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları bize, karotis arter stenozu medikal tedavisinde risk faktörlerinin tedavisi yanı sıra silostazol tedavisinin de etkili olabileceği yönünde bulgular göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Karotis stenozu; silostazol; aspirin

ABSTRACT Objective: Stroke is the third common reason of mortality in USA. 80% of stroke cases is ischemic type and 30% of them is secondary to carotid artery stenosis. This study aims at searching the efficiency of actual medications used commonly in the treatment of carotid artery stenosis patients inappropriate for surgery for six months comparing prognosis, carotid artery diameter, percentage of stenosis, intimal thickness, flow velocity, increase in resistance, plaque diameter and impact on symptomatology. **Material and Methods:** A total of 40 patients inappropriate for revascularization surgery were randomized for medical treatment either to receive cilostazol 2x100 mg or acetylsalicylic acid 1x150 mg+pentoxifylline 2x600 mg. Data of baseline and six month after treatment were recorded. **Results:** In six-month control, internal carotid artery Vmax, percentage stenosis, plaque diameter and intimal thickness decreased in both groups. Decrease in cilostazol group was significantly better than control group. Control internal carotid artery diameter increased in both groups, but it was significantly better in cilostazol group. Control internal carotid artery resistance index parameter decreased in cilostazol group but increased in acetylsalicylic acid group. This combination therapy can be predicted from the results of activity observed in the study of ex vivo studies and explained by the effect on platelet P-selectin expression induced by tearing. **Conclusion:** This study demonstrates that cilostazol treatment may be a good alternative with control of risk factors in the follow-up of carotid artery stenosis patients inappropriate for surgery.

Key Words: Carotid stenosis; cilostazol; aspirin

doi: 10.5336/cardiosci.2015-44802

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2015;27(2):61-7

Dünya toplumlarında kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü sıradaki en sık ölüm nedeni olan serebrovasküler hastalıklar (SVH) birçok risk faktöründen etkilenerek gelişmekte olup, %80'i iskemik tiptedir. İskemik inmelerin de yaklaşık %30'u karotis arter stenozuna sekonderdir.¹ Tüm ekstrakraniyal karotis arter lezyonlarının %90'ı ateroskleroza bağlıdır ve internal karotis arter (ICA)'in stenoz veya oklüzyonunda ortaya çıkan klinik belirtiler çok farklı olabilmekte birlikte, tüm hastaların yaklaşık %75'i asemptomatiktir.²⁻⁶

Karotis renkli Doppler ultrasonografi (USG) incelemesinde karotis stenozları çap olarak %50'yi, alan olarak da %70'i aştığında hız değişiklikleri görülmeye başlamaktadır.⁷ Amerikan Vasküler Cerrahi Derneğinin yayımladığı 2008 tarihli karotis arter hastalıkları tedavisi kılavuzunda, hastaların semptomatik olup olmadığına göre, semptomatik hastada >%50 darlık varsa karotis endarterektomi (KEA) ile birlikte etkin medikal tedavi; ≥%50 darlık varsa ve perioperatif risk yüksekse karotis stentlemenin tedaviye alternatif olabileceği; asemptomatik hastada ≥%60 darlık varsa ve perioperatif risk düşükse KEA+etkili medikal tedavi önerilmektedir.² KEA ile ilgili yapılan çalışmalarda, risk faktörlerinin ve ilaç tedavisinin önemi üzerinde durulmuş olup, antiplatelet ve lipid düşürücü tedavi inme riski olan hastalarda kullanılmalıdır.^{8,9}

Trombositlerin adezyon, agregasyon veya sekresyon fonksiyonlarını bloke eden antiagregan ilaçlardan en çok kullanılmakta olan asetilsalisilik asit (ASA), iskemik inmeli hastalarda uzun dönemde risk ve nöks oranlarını en fazla azaltan ve sağkalım süresini uzatan ilaçtır, fakat yüksek riskli intraserebral hemorajide uygulanamamaktadır. İlacın herkeste aynı etkiyi yapmadığını gösteren klinik çalışmalar mevcuttur.¹⁰⁻¹²

Oral kullanımının "ankle-brakial" indeksi artırdığı ve koroner stentleme sonrasında trombotik komplikasyonların önlenmesinde klopidogrel kadar etkili ve güvenli olduğu bildirilen, bir selektif fosfodiesteraz-3 inhibitörü olan silostazolün, platelet agregasyonunu irreversibl olarak inhibe ettiği, inflamasyonu, endotelial disfonksiyonu, inti-

mal hiperplaziyi ve düz kas hücre proliferasyonunu azalttığı ve vazodilatör etkilere sahip olup; ateroskleroz başlangıcını engellediği ve iskemik inmeli hastalarda majör vasküler riski azalttığı gösterilmiştir.^{10,13,14} Ayrıca, diyabetli hastalarda karotis intima-media kalınlığı (İMK)'ni azalttığı, inmenin sekonder korunmasında etkili olduğu ve semptomatik intrakraniyal arteriyel stenozlu hastalarda stenotik kısmın progresyonunu önlediği bildirilmiştir.^{12,15}

Değişik kılavuzlarda, inme tedavisinde kullanılan antiagregan ilaçlar ve doz önerileri ülkelere göre farklılıklar göstermektedir (Tablo 1).¹¹

Bu çalışmamızda, 2009-2011 yılları arasında, karotis arter stenozu saptanmış ve cerrahi veya girişimsel tedavi planlanmayan hastalarda, ASA ile silostazol tedavilerinin hastalığın klinik seyri ile ICA'daki stenoz yüzdesi, çap boyutu, akım hızı (V_{max}), gelişen direnç miktarı (RI), İMK ve plak büyüklüğü üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz kalp ve damar cerrahisi bölümüne 2009-2011 yılları arasında karotis arter stenozu nedeni ile başvuran ve cerrahi veya girişimsel tedaviye uygun olmadığı (ileri yaş, ciddi komorbiditelerin varlığı veya stenoz oranının semptomatik hastada <%50, asemptomatik hastada <%60 olması) için medikal tedavi uygulanması planlanan 40 hasta çalışmaya dâhil edildi ve altı ay süreyle takip edildi. Bu hastaların, fizik muayene ve anamnez bilgileri ile karotis renkli Doppler USG ve laboratuvar tetkiki sonuçları elde edildi. Tüm hastalara, polikliniğimize ilk başvurdukları tarihte yapılacak olan

TABLO 1: İskemik inme tedavisinde kılavuzlarda yer alan antiagregan ilaç önerileri.

Kılavuzlar	1. tercih ilaç	2. tercih ilaç
AHA 1999 (ABD)	ASA 50-325 mg	ASA+Dp/Tp/Cp
Japonya 2004	ASA 75-150 mg Tp 200 mg	Silostazol
ESC 2004 (Avrupa)	ASA 75-150 mg	Cp
İngiltere 2004	ASA 50-300 mg	ASA+Dp/Cp

ASA: Asetilsalisilik asit; Dp: Dipiridamol; Tp: Tiklopidin; Cp: Klopidogrel.

çalışmanın amacı ve kapsamı anlatıldı ve hastaların çalışmayı kabul ettiklerine dair hasta onam formu imzalatıldı. Hastanemizde bulunan etik kuruldan bu prospektif çalışmanın başlaması ve devamı için onay alındı (25.06.2009,164).

Hastaların polikliniğimize ilk başvurdukları tarihte genel fizik muayeneleri, hemogram ve biyokimya tahlilleri yapıldı, kullandıkları ilaçlar gözden geçirildi, şikâyetleri ve yandaş hastalıkları sorgulandı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanım hikâyeleri, kullanılan ilaçlar, semptom mevcudiyeti, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi ek hastalıklarının olup olmadığı, aile öyküsü, daha önce geçirilmiş olan operasyonlar, kalıcı nörolojik disfonksiyon varlığı ve de hastaların tedavi başlamadan önce yapılan karotis renkli Doppler USG tetkikleri takip parametreleri (ICA lümen çapı, ICA plak boyutu, ICA V_{max} , RI değerleri, ICA stenoz yüzdesi, ICA İMK ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve glukoz değerleri) yönünden incelenerek tüm bu demografik veriler kayıt edildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara karotis renkli Doppler USG tetkiki amacıyla hastanemiz radyoloji bölümü ile irtibat kurularak randevu ayarlandı ve çalışmaya 40 hasta ile devam edildi. Hastaların karotis renkli Doppler USG tetkiki randevuları hastaların uygun zamanları ve çalışmada yer alan doktorların çalışma saatleri göz önüne alınarak ortak kararlar belirlendi ve randevu tarihlerinde hastanemiz radyoloji bölümünde incelemeleri yapıldı.

Hastalar kullanmaları gereken antiplatelet ajana göre Grup 1: silostazol 2x100 mg (PO) tedavisi uygulanacak 20 hasta ve Grup 2: ASA 1x150 mg (PO) + pentoksifilin 2x600 mg (PO) tedavisi uygulanacak 20 hasta olarak gruplandırıldı ve antiagregan tedavi yanı sıra diğer ek hastalık ve risk faktörlerine yönelik tedaviler başlandı.

Hastaların üç ve altı ay sonra kontrol fizik muayeneleri, semptomlarının durumu ve kullanmakta oldukları ilaçların sorgulaması yapıldı. Hemogram ve biyokimya tahlilleri ile kontrol karotis renkli Doppler USG tetkikleri yapıldı. Bu tetkik, radyoloji bölümünde her hastaya aynı Doppler ci-

hazı (Logiq 9 Colour Dupplex-scan General Electrics ABD) ile ve de aynı radyoloji uzman ve asistan ekibi tarafından uygulandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 17.0 paket programı (Statistical Package for Social Sciences for Windows, 17.0 Inc., ABD) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile; sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu araştırmak için tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal değişim göstermeyen değişkenler için grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon sıra toplam testi kullanılırken, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için grup içi karşılaştırmalarda; bağımlı örneklem için t-testi kullanılırken, gruplar arası karşılaştırmalarda; bağımsız çift örneklem t-testi kullanıldı. Bağlı zaman dilimine göre ölçülmüş değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında; yüzde değişim ve fark skoru kullanılmış ve bu değerler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada genel olarak $p < 0,05$ değeri istatistiki anlam düzeyi olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 40 hastanın yaş ortalaması $63,57 \pm 25$ (40-84 yaş aralığında) yıl olup, hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

TABLO 2: Hastaların demografik özellikleri.	
Yaş (yıl)	63,57± 25 (40-84)
Kadın cinsiyet (n, %)	19 (47,5)
Takip süresi (ay)	6 ay
Hipertansiyon (n, %)	26 (65)
Diabetes mellitus (n, %)	13 (32,5)
Hiperlipidemi (n, %)	23 (57,5)
Koroner arter hastalığı (n, %)	5 (12,5)
Periferik arter hastalığı (n, %)	17 (42,5)
Geçirilmiş inme (n, %)	6 (15)
Sigara içiciliği (n, %)	15 (37,5)
Semptom mevcudiyeti (n, %)	33 (82,5)

Hastaların %82,5'inde medikal tedavi öncesinde belirgin semptomlar olmakla birlikte bu semptomlar hastalar tarafından; baş dönmesi ve denge-sizlik (30), stroke (6), senkop (15), amaurosis fugax (8) olarak tanımlanmıştır.

Tedavi gruplarındaki Grup 1, (n=20); Grup 2, (n=20) hastaların başlangıç klinik özellikleri birbirleriyle benzer olup, her iki gruptaki hastaların başlangıçtaki klinik özelliklerine ait veriler Tablo 3'te görülmektedir.

İzlem parametreleri olan ICA lümen çapı, ICA plak boyutu, ICA V_{max} , RI değerleri, ICA stenoz yüzdesi, ICA İMK ve LDL ve glukoz değerleri başlangıç döneminde her iki grupta da benzerdi. Has-

taların başlangıç dönemindeki klinik özellikler Tablo 4'te görülmektedir.

Altı aylık takip periyodunda her iki gruptaki hastalarda da, yeni inme, "transient ischemic attack" (TİA), miyokard infarktüsü (Mİ) ve ölüm gibi klinik olaylar gözlenmedi. Kontrol döneminde semptom görülme sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı; sırasıyla Grup 1'de ve Grup 2'de stereotipik semptomlar (8,13), A. fugax (2,3), kontralateral hemiparezi (1,3), sefalji (12,8) olarak bulundu. İzlem süresince her iki grubun arteriyel tansiyonları medikal tedavi ile kontrol altında tutuldu. Her iki grubun altı aylık kontrollerinde kanama da dâhil önemli yan etki gözlemlenmedi. Hastaların altı aylık medikal tedavi uygulanması sonrasında izlem parametrelerindeki değişiklikleri gösteren değerler Tablo 5'te ve Şekil 1, 2'de görülmektedir.

TABLO 3: Hastaların başlangıç klinik özellikleri.

Değişken	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
Yaş	61,55 (40-76)	65,6 (45-84)
Erkek cinsiyet	11 (%55)	10 (%50)
Risk faktörleri		
Diabetes mellitus	6 (%30)	7 (%35)
Hipertansiyon	12 (%60)	14 (%70)
Hiperlipidemi	12 (%60)	11 (%55)
Koroner arter hastalığı	3 (%15)	2 (%10)
Periferik arter hastalığı	11 (%55)	6 (%30)*
Geçirilmiş inme	3 (%15)	3 (%15)
Senkop	7 (%35)	8 (%40)
Amaurosis fugax	4 (%20)	4 (%20)
Stereotipik semptomlar	14 (%70)	16 (80)
Kontralateral hemiparezi	2 (%10)	3 (%15)
Sigara içiciliği	9 (%45)	6 (%30)

*: p<0,05.

TABLO 4: Hastaların başlangıç izlem parametreleri değerleri.

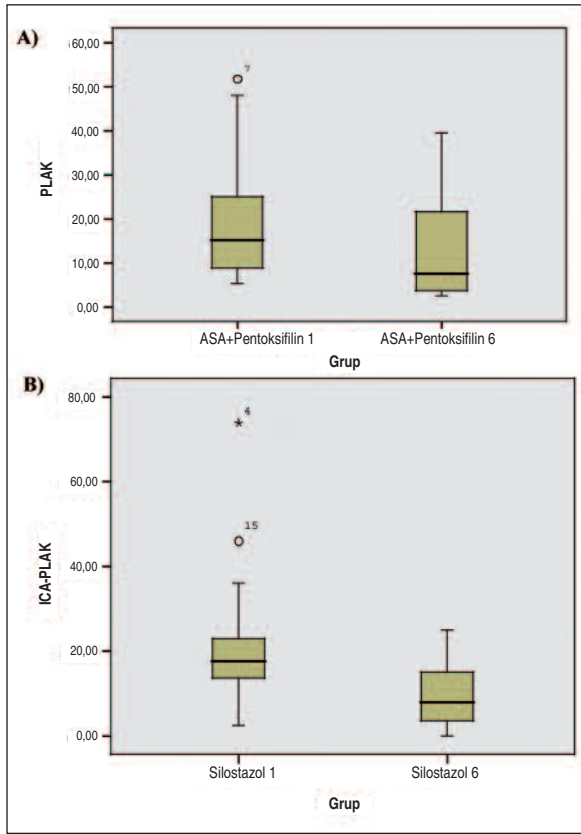
Değişken	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
ICA V_{max} (cm/sn)	59,35±19,89	60,40±21,84
ICA RI	64±7,93	66,10±7,98
ICA İMK (mm)	0,94± 0,25	0,91±0,25
ICA lümen çapı (mm)	5,09	5,35
ICA stenoz yüzdesi (%)	27,5	23,20±9,5
ICA plak büyüklüğü (mm ²)	21,49	21,78
Glukoz (mg/dL)	139,05	121,43
LDL (mg/dL)	131,68±32,71	109,81

ICA: İnternal karotis arter; İMK: İntima media kalınlığı; RI: Direnç miktarı; V_{max} : Akım hızı; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

TABLO 5: Hastaların başlangıç ve medikal tedavinin 6. ayındaki takip parametrelerine ait değerler.

Değişken	Grup 1 (n:20)				Grup 2 (n:20)			
	Başlangıç	6. ay kontrol	Değişim yüzdesi	p	Başlangıç	6. ay kontrol	Değişim yüzdesi	p
ICA İMK (mm)	0,94±0,25	0,82±0,14	%12,7	0,009	0,910±0,25	0,89±0,22	%2	0,924
ICA plak boyutu (mm ²)	21,49	11,98	%44,2	0,000	21,78	14,19	%34,8	0,039
ICA lümen çapı (mm)	5,09	5,37	%5,5	0,026	5,35	5,67	%5,9	0,139
ICA stenoz yüzdesi (%)	27,9	14,35	%48,5	0,000	23,2±9,5	16,15±10,9	%30	0,004
ICA V_{max} (cm/sn)	59,35±19,8	51,15±17,6	%13,8	0,064	60,4±21,8	55,35±20,1	%8,3	0,237
ICA RI	63,6±7,9	62,67±6,6	%1,4	0,332	66,1±7,9	68,9±26,0	%4,2	0,654
LDL (mg/dL)	131,68±32,7	82,07±25,8	%37,6	0,000	109,81	93,15	%15	0,115
Glukoz (mg/dL)	139,05	120,6	%13,2	0,327	121,43	114,5	%5,7	0,959

ICA: İnternal karotis arter; İMK: İntima media kalınlığı; RI: Direnç miktarı; V_{max} : Akım hızı; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.



ŞEKİL 1: İzlem döneminde asetilsalisilik asit+pentoksifilin (A) ve silostazol (B) gruplarının internal karotis arter plak boyutlarındaki değişim.

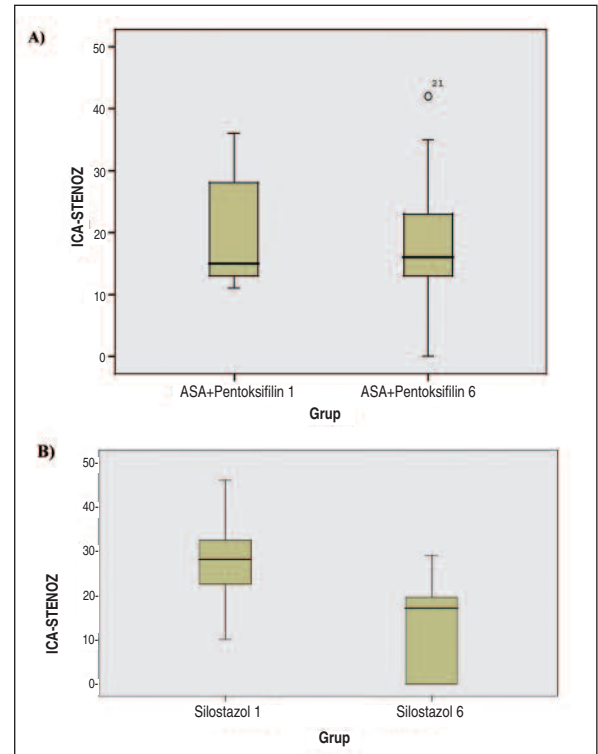
TARTIŞMA

Literatürde karotis arter stenozu medikal tedavisi sonuçları ile ilgili yapılan birçok çalışma mevcut olup, bunlardan iki tanesi olan “North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial” (NASCET) ve “European Carotid Surgery Trial” (ECST) en kapsamlıdır.

Silostazolün kladikasyonlu hastalarda yürüme mesafesini artırmadaki etkinliği ispatlanmış olup, bu çalışmalarda silostazolün platelet aktivasyonu üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır.¹⁰⁻¹² Çeşitli populasyonlarda, ASA ve silostazolün platelet aktivasyon belirteçleri üzerine etkileri daha önceden çalışılmış olup, silostazolün koroner ve serebrovasküler hastalığı olan hastalarda sekonder kardiyovasküler korumada faydaları gösterilmiştir.¹³ Silostazol ile kombinasyon tedavisinin antiplatelet etkisi iskemik kalp hastalıklı vakalarda çalışılmış ve ASA ile silostazol tedavisinin platelet

agregasyonunu ASA monoterapisinden daha fazla inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Çalışmamızda ise silostazol tedavisi ASA+ pentoksifilin tedavisi ile kıyaslanmış ve karotis arter stenozlarının medikal tedavisinde faydalı etkilerinin olabileceği gözlenmiştir.

Silostazolün sağlıklı kişilerle, koroner arter ve periferik arter hastalarından elde edilen kanda çeşitli agonistlere agregasyon yanıtını inhibe ettiği gösterilmiştir. Benzer etkiler ASA ile de açıklanmış olup, silostazolün platelet yüzey P-selektin ekspresyonu üzerine olan etkisi daha önce in vitro ve in vivo olarak çalışılmıştır. Egzersiz ile indüklenen platelet aktivasyonu hâlâ bir tartışma konusudur. Muhtemelen iskemi-reperfüzyon hasarı, stenotik lezyonlardan geçen kanın yarattığı yırtılma stresi ve katekolamin salınımının bir kombinasyonu olup, eks vivo çalışmalar, silostazolün yırtılma stresi ile indüklenen P-selektin ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir.^{12,14} Çalışmamızda klinik belirtiler açısından silostazol ve ASA+pentoksifilin kullanan hastalar arasında ista-



ŞEKİL 2: İzlem döneminde asetilsalisilik asit+pentoksifilin (A) ve silostazol (B) gruplarının internal karotis arter stenoz yüzdelilerindeki değişim.

tistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da ilaçların semptomatoloji üzerine etkileri benzer olarak saptanmakla birlikte, yine silostazol grubunda semptomlardaki azalma daha fazla bulunmuş ve silostazolün radyolojik olarak yararı ortaya konulmuştur. Klinik belirtiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir yararın gösterilememesini çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının azlığına bağlamak mümkün olabilir.

Trombositleri etkileyerek agregasyon yeteneklerini azaltan pentoksifilin, teofilin benzeri ksantin türevi bir ilaç olup, klinikte esas olarak vasküler yetmezliği olan hastalarda mikrovasküler dolaşımı iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır ve bunun eritrosit içinde fosfodiesterazın inhibisyonuna bağlı cAMP düzeyinin artmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, pentoksifilinin doku oksijenizasyonunu ve kapiller dolaşımı iyileştirici özelliklerinin yanı sıra ksantin oksidazı inhibe ederek süperoksit (SO) ve hidroksil (OH) radikalleri oluşumunu engellediği düşünülmektedir.¹⁶ Çalışmamızda, karotis arter stenozlu hastaların medikal tedavisinde kontrol grubu olarak pentoksifilin seçilmiş ve klasik bütünleyicisi ASA ile kombine edilmiştir.

Katakami ve ark. 2010 yılında yayımlanan, silostazol tedavisinin Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda karotis aterosklerozuna etkilerini inceleyen çalışmalarında, silostazol tedavisi uygulanmış hastalarda LDL kolesterol değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir iyileşme saptadıklarını (117 ± 33 mg/dL'den 109 ± 31 mg/dL'ye, $p=0,009$) fakat ASA uyguladıkları hastalarda LDL kolesterol değerlerindeki iyileşmenin başlangıç değerlerine kıyasla önemli ölçüde olmadığını ($p=0,054$) saptadıklarını bildirmişlerdir.¹⁷ Bizim çalışmamızda da karotis arter stenozu medikal tedavisi nedeni ile silostazol kullanan hastalarda LDL kolesterol değerlerindeki iyileşmenin ($p=0,000$) ASA+pentoksifilin kullanan hastalarınkine oranla daha fazla olduğu saptanmıştır.

Aynı çalışmada, silostazol tedavisi uygulanan hastalarda, maksimum ve ortalama common karotis arter İMK (CCA-İMK) değerlerinde tedavi başlangıcına oranla anlamlı iyileşme saptandığı, ASA

tedavisi uygulanan hastalarda ise CCA-İMK değerlerinde başlangıç değerlerine oranla anlamlı bir iyileşme gözlenmediği ve bu iki tedavi grubunun istatistiksel olarak karşılaştırılmasında, ASA ile karşılaştırıldığında silostazolün maksimum ve ortalama CCA-İMK artışını anlamlı olarak inhibe ettiğinin ortaya konulduğu bildirilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızın sonuçlarında da silostazol tedavisi kullanan hastaların ICA-İMK değerlerindeki başlangıç değerlerine göre iyileşmenin ($0,94\pm 0,25$ mm'den $0,82\pm 0,14$ mm'ye, $p=0,009$) ASA+pentoksifilin tedavisi kullanan hastalardaki iyileşmeden ($0,91\pm 0,25$ mm'den $0,89\pm 0,22$ mm'ye, $p=0,924$) orantısız ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, revaskülarizasyona uygun olmayan karotid arter stenozlu hastaların medikal tedavisinde kullanılan güncel ilaçların altı ay süreyle hastalığın prognozuna, karotis arter çapı, stenoz yüzdesi, intimal kalınlık, akım hızı, direnç artışı ve plak büyüklüğüne ve semptomatoloji üzerine etkilerinin ve bu etkilerin farklılıklarının araştırılması olup, çalışmamızın her iki medikal tedavi grubundaki hastalarda da Mİ, inme ve ölüm gibi komplikasyonlar gözlenmemiştir.

Asemptomatik ICA stenozunun ilerleme oranının, popülasyona ve stenoz ilerlemesinin tanımına bağlı olarak yıllık %5,4-16 arasında olduğu bildirilmektedir.¹⁸ Kato ve ark., 2012 yılında yayımlanan, karotis arter stentleme yapılmış ve kontralateral karotis arterlerinde asemptomatik stenozu olan hastaların stenozlarını inceledikleri çalışmalarında, silostazol kullanan hastalarda stenoz progresyonu gözlenen hasta sayısının (2/27) ASA kullanan hastalardan (16/46) daha az olduğunu saptadıklarını bildirmişlerdir.¹⁸ Yine aynı çalışmada, karotis arter stenozu progresyonu gözlenen hasta sayısının, silostazol kullananlarda silostazol kullanmayanlara oranla daha az saptandığı bildirilmektedir ($p=0,03$).¹⁸ Bizim çalışmamızın sonuçlarında da silostazol kullanan hastaların stenoz yüzdesindeki azalmanın (%48,5, $p=0,000$) ASA+pentoksifilin kullanan hastalardan (%30, $p=0,004$) oransız ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır.

Bu sonuç, silostazolün literatürdeki karotis arter stenozu progresyonu üzerine etkilerini araştıran yayınlarla uyumludur.

Ayrıca, bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, karotis arter stenozu medikal tedavisi olarak silostazol kullanan hastalardaki ICA plak boyutu iyileşmesinin (%44,2, p=0,000), ASA+pentoksifilin kullanan hastalardakinden (%34,8, p=0,039) oransal ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır ve literatürdeki çalışmalardan farklı olarak silostazolün plak boyutuna etkisi ortaya konabilmiştir. Yine medikal tedavinin altıncı ayındaki kontrollerde ICA çapı her iki grupta artmış olarak bulunmuş olup, silostazol grubundaki çap artışı istatistiksel olarak daha anlamlı idi. Bu sonuçlar, silostazolün literatürdeki karotis

arter stenozu progresyonu üzerine etkilerini araştıran yayınlarla uyumludur.

SONUÇ

Çalışmamızın tek-merkezli çalışma olması, hasta sayısının azlığı ve izlem süresinin kısalığı gibi sınırlamaları mevcut olup, bu çalışmanın sonuçları bize karotis arter stenozu medikal tedavisinde risk faktörlerinin tedavisi yanı sıra silostazol tedavisinin etkili olabileceği yönünde bulgular göstermiştir. Cerrahi veya girişimsel tedavi uygulanması düşünülmeyen karotis arter stenozlu olgularda silostazolün tek başına veya kombinasyon tedavisi şeklinde kullanımının alternatif medikal tedavi seçeneklerinden biri olarak akılda bulundurulabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stoke Data Bank: Design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1998;19(5):547-54.
- Bozkurt AK. [Carotid artery stenosis]. *Türk Kalp Damar Cerrahisi Demeği Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Kılavuzu*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008. p.74-80.
- Cheng KS, Mikhailidis DP, Hamilton G, Seifalian AM. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Res* 2002;54(3):528-38.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(3):312-8.
- Altıntaş A. Atherosclerosis and immunity. *Turk J Immunol* 2003;8(1):7-10.
- Kempczinski RF. The chronically ischemic leg: an overview. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. p.917-27.
- Jacobs NM, Grant EG, Schellinger D, Byrd MC, Richardson JD, Cohan SL. Duplex carotid sonography: criteria for stenosis, accuracy, and pitfalls. *Radiology* 1985;154(2):385-91.
- Mattos MA, Hodgson KJ, Londrey GL, Barkmeier LD, Ramsey DE, Garfield M, et al. Carotid endarterectomy: operative risks, recurrent stenosis, and long term stroke rates in a modern series. *J Carovasc Surg (Torino)* 1992;33(4):387-400.
- Moore WS, Kempczinski RF, Nelson JJ, Toole JF. Recurrent carotid stenosis: results of the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *Stroke* 1998;29(10):2018-25.
- Hankey GJ. Cilostazol shows promise as an alternative to aspirin for patients with ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2008;7(6):469-70.
- İnce B. [Treatment of atherothrombotic stroke]. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Ateroskleroz; Koroner, Serebral, Periferik Arter Tutulumu Sempozyum Dizisi No: 52*. 2006. p.89-95.
- Kai Y, Watanabe M, Morioka M, Hirano T, Yano S, Ohmori Y, et al. Cilostazol improves symptomatic intracranial artery stenosis-Evaluation of cerebral blood flow with single photon emission computed tomography. *Surg Neurol Int* 2011;2:8.
- Ahn CM, Hong SJ, Park JH, Kim JS, Lim DS. Cilostazol reduces the progression of carotid intima-media thickness without increasing the risk of bleeding in patients with acute coronary syndrome during a 2-year follow-up. *Heart Vessels* 2011;26(5):502-10.
- Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, et al; Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention cooperation investigators. As an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008;7(6):494-9.
- Ameriso SF, Lagos R, Ferreira LM, Fernández Cisneros L, La Mura AR. Cerebrovascular effects of cilostazol in patients with atherosclerotic disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15(6):273-6.
- Kılıç F, Tunalı G. [The examination of the effects of Pentoxifylline in acute ischemic stroke by serial somatosensorial evoked potentials]. *OMÜ Tıp Dergisi* 2001;18(4):283-94.
- Katakami N, Kim YS, Kawamori R, Yamasaki Y. The phosphodiesterase inhibitor cilostazol induces regression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus: principal results of the Diabetic Atherosclerosis Prevention by Cilostazol (DAPC) study: a randomized trial. *Circulation* 2010;121(23):2584-91.
- Kato T, Sakai H, Takagi T, Nishimura Y. Cilostazol prevents progression of asymptomatic carotid artery stenosis in patients with contralateral carotid artery stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(7):1262-6.