T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN HASTALARDA DİREKT STENT İMPLANTASYONU İLE KONVANSİYONEL YÖNTEMİN (PTKA SONRASINDA STENT İMPLANTASYONU) İŞLEM SONRASI DÜZELTİLMİŞ TIMI KARE SAYISI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. MEHMET EYÜBOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN HASTALARDA DİREKT STENT İMPLANTASYONU İLE KONVANSİYONEL YÖNTEMİN (PTKA SONRASINDA STENT İMPLANTASYONU) İŞLEM SONRASI DÜZELTİLMİŞ TIMI KARE SAYISI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET EYÜBOĞLU

DANIŞMAN: DOÇ.DR.BAHRİ AKDENİZ

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji eğitimim sırasında bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ başta olmak üzere, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof.Dr. Sema Güneri, Prof. Dr. Özer BADAK, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi Kaya, Doç. Dr. Bahri AKDENİZ, Doç. Dr. Nezihi BARIŞ ve Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e teşekkür ederim.

Tez araştırması, sonuçların değerlendirilmesi ve yazım aşamasında birlikte çalıştığım tez danışmanım Doç. Dr. Bahri AKDENİZ'e ve tez yazımında desteği olan diğer hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Bugüne kadar beraber çalıştığım uzman olmuş ve uzmalık eğitimine devam eden tüm arkadaşlarıma, Anabilim dalında görevli bütün çalışanlara, koroner yoğun bakım ünitesi sorumlu hemşiresi Aylin Çandarlı başta olmak üzere tüm kardiyoloji servis, yoğun bakım, poliklinik ve anjiografi çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, sevgi ve şefkatlerini esirgemeyen anne ve babama, desteklerini daima yanımda hissettiğim kardeşlerime ve hayatımın her alanında olduğu gibi tez yapım aşamasında da sevgi ve desteğiyle daima yanımda olan değerli eşime teşekkür ederim.

Dr. Mehmet EYÜBOĞLU

İZMİR- 2012

İÇİNDEKİLER I
TABLO LİSTESİ II
ŞEKİL LİSTESİ III
KISALTMALAR IV
ÇALIŞMALAR V
ÖZET 1
SUMMARY 2
1.GİRİŞ 3
2.GENEL BİLGİLER 6
2.1.Ateroskleroz 6
2.1.1. Epidemiyoloji 6
2.1.2. Ateroskleroz patofizyolojisi 7
2.1.3. Ateroskleroz risk faktörleri 10
2.2. Koroner arter hastalığı 11
2.2.1. Koroner arter hastalığının klinik formları 13
2.3. Koroner anjiografi 14
2.3.1. Koroner anjiografi endikasyonları 16
2.4. Perkütan koroner girişim 18
2.4.1. Koroner aterektomi 18
2.4.2. Excimer lazer anjioplasti 19
2.4.3. Vasküler brakiterapi 19
2.4.4. Perkütan koroner balon anjioplasti 19
2.4.5. Güncel PTKA endikasyonları 21
2.4.6. Koroner stentler 22
2.4.6.1. İlaç kaplı stentler 24
2.4.6.2. Direk stentleme 24
2.5 TIMI akım evrelemesi ve TIMI kare sayısı 25
3. ÇALIŞMANIN AMACI 28
4. MATERYAL ve METOD 29
5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 32
6. BULGULAR 33
7. TARTIŞMA 40
8. SONUÇ……..... 43
9. KAYNAKLAR 44

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: ATP III ve TKD 2002 Kılavuzuna göre ASKH majör risk faktörleri.....11
Tablo 2: Hassas ve stabil plak özellikleri 12
Tablo 3: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Sınıflaması.....13
Tablo 4: ACC/AHA klavuzuna göre koroner anjiografi endikasyonları.....17
Tablo 5: BENESTENT ve STRESS çalışmalarının 6 aylık takip sonuçları.....23
Tablo 6: TIMI akım evrelemesi 25
Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri.....34
Tablo 8: Her iki grupta girişim uygulanmış damar tipleri ve oranları 35
Tablo 9: Lezyon tipleri 36
Tablo 10: Lezyon özellikleri-işlem öncesi ortalama TIMI kare sayıları.....36
Tablo 11: Stent tipleri.....37
Tablo 12: Düzeltilmiş TIMI kare sayısındaki azalma miktarı.....39
Tablo 13: Düzeltilmiş TIMI kare sayısının bağımlı değişken olduğu çokdeğişkenli analiz.....39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Aterom plak olşumu ve ilerlemesi.....9
Şekil 2: Aterosklerotik plak ve klinik ilerleyiş 12
Şekil 3: Koroner arter hastalığı ve klinik yansıması 14
Şekil 4: Koroner arter ostiumu kanülizasyonu 15
Şekil 5: Sol ve Sağ koroner anjiografi örnekleri.....15
Şekil 6: PTKA şematik gösterimi.....20
Şekil 7: İntrakoroner stent.....22
Şekil 8: TIMI kare sayısının belirlenmesi için proksimal marker tespiti 26
Şekil 9: LAD, CX ve RCA için distal noktaların belirlenmesi.....26
Şekil 10: Hasta Dağılımı.....33
Şekil 11: Girişim uygulanan damar tipleri.....34
Şekil 12: Düzeltilmiş TIMI kare sayısındaki değişim.....37
Şekil 13: İşlem öncesi ve sonrsı ortalama düzeltilmiş TIMI kare sayıları.....38

KISALTMALAR

1-TERİMLER

ACC: American College of Cardiology

ADP: Adenozin Difosfat

ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı

AHA: American Heart Association

ACC: American college of cardiology

AKS: Akut koroner sendrom

AMI: Akut miyokard infarktüsü

ATP: Adenozin Trifosfat

ATP III: Adult treatment panel

CK: Kreatinin kinaz

CK-MB: Kreatin kinaz-myocardial band

CRP: C-reaktif protein

CPR: Kardiyopulmoner canlandırma

CX: Circumfleks arter

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

dTKS: Düzeltilmiş TIMI kare sayısı

EF: Ejeksiyon frasiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ESC: European Society of Cardiology

FDA: Food and Drug Administration

HT: Hipertansiyon

Hs-CRP: High sensitive CRP

KAG: Koroner anjiyografi

KABG: Koroner arter by-pass greft

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KVS: Kardivasküler Sistem

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

KY: Kalp Yetersizliği

LAD: Sol ön inen arter

LBBB: Komplet sol dal bloğu

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LV: Sol ventrikül

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

MI: Miyokard İnfarktüsü

NO: Nitrik Oksit

NYHA: New York Heart Association

PAH: Periferik arter hastalığı

PKG: Perkütan Koroner Girişim

PCI: Percutaneous coronary interventions

PTKA: Perkütan translüminal koroner anjioplasti

RCA: Sağ koroner arter

RDÇ: Referans damar çapı

STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü

TIMI: Koroner akım perfüzyon derecesi

TKS: TIMI kare sayısı

ÇALIŞMALAR

FRISC: Fragmin and Fast Revascularisation during instability in Coronary artery disease

RESCUE: Randomized evaluation of rescue PCI with combined utilization endpoints

TACTICS TIMI 18: Treat Angina with aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18

STRESS: Stent restenosis study

BENESTENT: BElgian NEtherlands Stent study

DISCO: Direct coronary stenting versus stenting with balloon pre-dilation: immediate and follow-up results of a multicentre, prospective, randomized study

PREDICT: Comparison of *PRE*-Dilatation vs *D*irect Stenting *I*n *C*oronary *T*reatment Using the Medtronic AVE S670 Coronary Stent System

REACT: Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction

SHOCK: Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

ÖZET

Giriş ve Amaç: Perkütan Koroner Girişimler (PKG) giderek artan bir sıklıkta Koroner Arter Hastalığı'nın (KAH) tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde birçok merkezde Perkütan Translüminal Koroner Anjioplasti (PTKA) sonrasında stentlemeye alternatif olarak direkt stentleme işlemi de uygulanmaktadır. TIMI kare sayısı (TKS) antegrad koroner akımın değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. ST yükselmeli akut miyokard infarktüslü (STEMI) hastaların dahil edildiği küçük çaplı bir çalışmada direkt stent uygulaması ile daha düşük TIMI kare sayısı (TKS) saptanmış olup bu durum daha iyi antegrad koroner kan akımının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Stabil KAH'da ise direkt stent uygulaması ile TKS değerlendirilerek daha iyi sonuçlar elde edildiğine dair net veri yoktur. Çalışmamızda stabil KAH'da direkt stentleme ve PTKA sonrasında stentleme işlemlerinin antegrad koroner kan akımı üzerine olan etkilerini TKS'yi kullanarak karşılaştırmak amaçlanmaktadır.

Çalışma planı: Çalışmaya 30 Aralık 2011 tarihinden itibaren geriye dönük ardışık taramalarla koroner anjiografi kayıt defteri taranarak 01 Ocak 2008 tarihine kadar PKG uygulanmış ve işlem öncesi TKS normal sınırlarda olan 97 hasta alındı (55 hasta direkt stentleme grubunda 42 hasta PTKA sonrasında stentleme grubunda). Hastaların temel bilgileri ve demografik özelliklerine epikriz bilgilerinden ulaşıldı. Hastaların koroner anjiografi ünitesinde kayıtlı olan Koroner Anjiografi (KAG) ve PKG CD'leri izlenerek her hasta için işlem öncesi ve işlem sonrası TKS ve sonrasında düzeltilmiş TKS (dTKS) hesaplandı. Her iki grup işlem öncesi ve işlem sonrası dTKS ve aradaki fark açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Direkt stentleme grubunda işlem öncesi ortalama dTKS 18,7 kare/sn, işlem sonrası ortalama dTKS 16,1 kare/sn olarak saptanırken, PTKA sonrasında stentleme grubunda işlem öncesi ortalama dTKS 18,1 kare/sn, işlem sonrası dTKS 16,6 olarak saptandı. Direkt stentleme grubunda işlem sonrasında, işlem öncesine göre ortalama dTKS değerinde 2,6 kare/sn azalma saptanırken PTKA sonrasında stentleme grubunda dTKS değerindeki bu azalma miktarı 1,4 kare/sn olarak saptandı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Direkt stent uygulaması PTKA sonrasında stent uygulanması işlemi göre dTKS'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş sağlamaktadır. Bu bulgu direkt stentleme işlemi ile daha iyi antegrad koroner kan akımı elde edildiğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: PTKA, düzeltilmiş TIMI kare sayısı, Direk stentleme

SUMMARY

Aim of the study: Percutaneous Coronary Interventions (PCI) are more frequently used at the treatment of coronary artery disease. Some centers use 'direct stenting' as an alternative prosedure to 'stenting after balloon predilatation'. TIMI frame count is a parameter for the evaluation of antegrade coronary blood flow. In a small trial of patients with STEMI, it has been shown that 'direct stenting' decrease the post PCI mean cTIMI frame count, but there is no evidence in stable coronary artery disease. The aim of our study is to compare the effect of 'direct stenting' and 'stenting after balloon predilatation' , on the antegrad coronary blood flow by using TIMI frame count in patients with stable coronary artery disease.

Methods: Among patients who had undergone 'direct stenting' or 'stenting after balloon predilatation' between January 2008 and December 2011, 97 patients were enrolled in the study by screening retrospectively (55 patients in 'direct stenting' group and 42 patients in 'stenting after balloon predilatation' group). Patients' medical and demographic data were taken from our hospital's medical history records. Coronary angiography and PCI images (recorded on CDs at the coronary angiography unit) were reviewed. Than , pre and post PCI TIMI frame counts and corrected TIMI frame counts (cTIMI) were calculated for all patients. Groups were compared regarding their pre and post PCI cTIMI frame counts.

Results: In 'direct stenting' group, pre PCI mean cTIMI frame count was 18,7 fps and the post PCI mean cTIMI frame count was 16,1 fps. On the other hand, in 'stenting after balloon predilatation' group pre PCI mean cTIMI frame count was 18,1 fps and the post PCI mean cTIMI frame count was 16,6 fps. Tthe difference between post PCI mean cTIMI frame count and pre PCI mean cTIMI frame count was 2,6 fps in 'direct stenting' group. In contrast this difference was only 1,4 fps for 'stenting after balloon predilatation' group. The change of cTIMI frame count between two groups was found statistically significant ($p< 0,001$).

Conclusion: Our data showed that 'direct stenting' procedure leads to a statistically significant decrease in the post PCI mean cTIMI frame count. So that , 'direct stenting' could result in a better antegrade coronary blood flow comparing the 'stenting after balloon predilatation' procedure.

Key words: PTCA, corrected TIMI frame count, Direct stenting

1.GİRİŞ

Aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) bütün dünya genelinde en büyük mortalite ve morbidite sebebidir. TEKHARF çalışması verileri, ülkemizde Koroner Arter Hastalığı (KAH) insidansının giderek arttığını göstermektedir. Türkiyede 2008 verilerine göre 3.100.000 koroner kalp hastası bulunmakta ve bu rakama her yıl 200.000 yeni hasta eklenmektedir. Yılda 190.000 hasta ise koroner olaylara bağlı olarak hayatını kaybetmektedir.[1] A.B.D.'de ise her yıl 1 milyon kişi akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçirmektedir.[2]

KAH olarak da adlandırılan iskemik kalp hastalığının en sık görülen sebebi koroner arterlerin aterosklerozuna bağlı gelişen koroner arterlerdeki kan akımının azalmasıdır. Bu azalma, miyokard oksijen ihtiyacı ile kan akımı arasında dengesizliğe yol açarak birbiri ile yakından ilişkili sendromlara yol açar ve KAH bunların genel adıdır.[3,4] KAH'ı saptamak ve prognozu belirlemek için non invazif testler kullanılabilmekteyse de (efor testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, stres ekokardiyografi, miyokard perfüzyon MR vs.) hastalık tanısında koroner anjiografi (KAG), darlığın lokalizasyonunu ve derecesini göstermesi, risk altındaki miyokard hakkında ve koroner anatomi hakkında bilgi sağlaması ve Perkütan Koroner Girişim (PKG) yoluyla tedaviye olanak sağlaması nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedir.[3,4,5] Aterosklerotik plak, herhangi bir koroner arterde % 70 veya üzerinde darlık yaratmadığı müddetçe genellikle miyokard kan akımında kritik azalmaya yol açmaz ve bu nedenle hastalık asemptomatik kalır. Plak stenozu %70'i aştığı zaman kritik miyokard iskemisine yol açarak tipik angina pektoris semptomlarına yol açabilirler.[3,4] Miyokard oksijen ihtiyacı ile sunumu arasındaki dengesizlik sonucu meydana gelen miyokard iskemisine bağlı göğüs ağrısına angina pektoris denir.[4] Medikal tedaviye dirençli anginası olan hastalarda Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti (ACC/AHA) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarında KAG sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir.[3,5,6] Koroner anjiografi sonrasında herhangi bir koroner arterde kritik darlığı bulunan (>%70), anginal yakınması olan veya geniş bir miyokard bölümünün risk altında olduğu hastalarda ACC/AHA-ESC kılavuzlarında sınıf 1 endikasyonla revaskülarizasyon önerilmektedir.[5,6] Revaskülarizasyon işlemi PKG'ler yoluyla veya koroner arter by-pass grefti (KABG) operasyonu yoluyla uygulanabilmekte olup hastadan hastaya revaskülarizasyon seçimi değişiklik göstermektedir.[4,5,6]

Günümüzde en sık kullanılan PKG'ler; PTKA (perkütan translüminal koroner balon anjioplasti), PTKA ve sonrasında stent implantasyonu veya balon anjioplasti uygulanmadan direkt stent implantasyonudur. PTKA koroner kalp hastalığının tanısında ve tedavisinde çok

yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. 1977'de Grüntzig tarafından kullanıma sokulan PTKA, giderek gerek indikasyon, gerekse yapılma sayısı olarak hızla artıp gelişmiştir.[7] Özellikle stent uygulaması, PTKA'nın en önemli dezavantajlarını (acil by-pass operasyonu gereği, miyokard infarktüsü ve restenoz gelişimi) azaltmıştır.[8,9] Koroner arterler içine yerleştirilen stentler, genellikle paslanmaz çelik, tantalum veya nitinol gibi maddelerden yapılan, trombojenik etkinin azaltılması için üzerleri polimer kaplı protezlerdir. Koroner arter içinde kendiliğinden açılarak yerleşen veya bir balon aracılığı ile yerleştirilen, esas olarak spiral tel veya kafesli tel örgüsü şeklinde değişik tipleri mevcuttur. 1990'lı yıllarda yayınlanan iki önemli çalışmada (BENESTENT ve STRESS) stent uygulama sonuçlarının PTKA'ya göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.[9] İlk 6 aylık takipte tekrar müdahale gereği PTKA'ya göre stent grubunda %30 oranında azalmaktadır ve olumlu etkinin bir yıllık takipte de devam ettiği gösterilmiştir.[9] Bu nedenlerle günümüzde PTKA sonrasında yaygın olatak stent implantasyonu uygulanmaktadır. Stent uygulamasının restenozu (stent içinde yeniden darlık oluşması) PTKA'ya göre anlamlı düzeyde azalttığının gösterilmesinden sonra klinik uygulamada sıkça PTKA uygulanmadan direkt stent implantasyonu uygulaması başlamıştır.[10,11] Yapılan birkaç çalışmada direkt stent uygulaması ile PTKA ve sonrasında stent uygulamasına göre işlem süresi daha kısa sürmüş, restenoz oranlarında azalma saptanmış ve periprosedüral komplikasyonlara daha az rastlanmıştır.[10,11,12,13] ST yükselmeli akut miyokard infarktüslü (STEMI) hastaların dahil edildiği küçük çaplı bir çalışmada direkt stent uygulaması ile daha düşük TIMI kare sayısı (TKS) saptanmış olup bu durum daha iyi antegrad koroner kan akımının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Stabil KAH'da ise direkt stent uygulaması ile TKS değerlendirilerek daha iyi sonuçlar elde edildiğine dair net veri yoktur.[14]

TKS hesaplanması, koroner kan akımını değerlendirmek için basit, tekrarlanabilir, objektif ve kantitatif bir yöntemdir.[15] Opak maddenin koroner ostiumdan belirlenmiş distal noktalara ulaşmasına kadar hesaplanan sineanjiografik kare sayısıdır. Koroner arterin orifisinin tüm genişliğini-çeperini dolduracak şekilde ve ileriye doğru opasifikasyonun başladığı ilk anda ilk kare belirlenmiş olur. Son kare ise opak maddenin damar distalinde Gibson tarafından tarif edilmiş üç koroner arter için de ayrı ayrı belirlenmiş olan standart marker noktasına ilk ulaştığı an olarak belirlenir.[15] Her üç koroner arter için ayrı ayrı hesaplama yapılarak düzeltilmiş TKS (dTKS) hesaplanmış olur. TİMİ kare sayısı hesaplanması yöntemi sayesinde antegrat koroner kan akımı, subjektif olmak yerine daha objektif ve kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir. [15,16]

Bu bilgiler ışığında amacımız PKG uygulanmış stabil KAH olan hastalarda, direkt stent uygulanmış hastalar ile PTKA sonrasında stent uygulanmış hastaları işlem sonrasındaki dTKS açısından karşılaştırmaktır. Böylece kantitatif olarak iki prosedürün antegrad koroner kan akımı üzerindeki etkisi karşılaştılabilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Ateroskleroz

Ateroskleroz, farklı damar yataklarının büyük ve orta boyuttaki arterlerinin, temel olarak intima tabakasını tutan, damar duvarı içerisinde kolesterol, yağ ve inflamatuar hücrelerin birikimi ile seyreden, yaygın ve ilerleyici bir hastalıktır. Ateroskleroz ilk yıllarda bir lipid depo hastalığı olarak yorumlanmış, ilerleyen yıllarla beraber kronik immüno-inflamatuar ve fibroproliferatif bir hastalık olduğu anlaşılmıştır.[17,18] Patogenezde temel basamağı endotel disfonksiyonu ve inflamasyon oluşturmaktadır.[19]

Ateroskleroz; koroner, karotis ve periferik arter hastalığının en sık nedenidir. Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayıp, tüm yaşam boyunca ilerlemeye devam eder. ASKH'nın kardiyak nedenli yol açtığı en önemli tablolar miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümdür. Aterosklerozun ilerleme hızı tahmin edilememektedir. Her insanın sahip olduğu yaşam tarzı, maruz kaldığı etkenler, genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir. Bugünkü bilgilerimizle bu sürecin klinik olarak anlam teşkil etmesi için uzun yıllara ihtiyaç olduğu bilinmektedir.

2.1.1 Epidemiyoloji

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olma yolunda gittikçe artan bir önem kazanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre, 2002 yılında yaklaşık olarak 17 milyon kişi kalp ve damar hastalıklarından ölmüştür. Bu ölümlerin 7.2 milyonu KAH'dan olmuştur.[20]

Yirminci yüzyılın başlangıcında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya ölçeğinde ölümlerin %10'undan azından sorumluydu. Yirmibirinci yüzyılın başlangıcında ise gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin yarıya yakını, gelişmekte olan ülkelerde ise dörtte biri KVH'a bağlıdır. 2020 yılına gelindiğinde KVH'ın yılda 25 milyon ölüm olayına yol açacağı ve dünyadaki en önemli ölüm ve sakatlık nedeni olacağı tahmin edilmektedir. Bu durumun en önemli nedenleri yaşam süresinin uzamasına bağlı aterosklerotik ve kronik hastalıkların insidansındaki artış, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklik, diyabet ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artıştır.[21,22]

ASKH sıklığı açısından dünyanın çeşitli bölgeleri arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. DSÖ verilerine göre ASKH açısından genelde gelir düzeyi yüksek, endüstrileşmiş kuzey Amerika, kuzey ve orta Avrupa ülkeleri, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi ülkeler ilk sırayı paylaşırken İtalya ve Yunanistan gibi Akdeniz ülkelerinde ASKH sıklığı

bu ülkelerdekinin yarısından daha azdır. Japonya gibi Asya ülkelerinde ise ASKH sıklığı oldukça düşüktür.[23]

Türkiye'de 1990'da yapılan bir çalışmada 20 yaş üzeri popülasyonda, KAH sıklığı erkeklerde %4,1, kadınlarda %3,5 olarak bildirilmektedir. Aynı araştırma grubunun 5 yıllık izlemi sonucunda KAH'na bağlı yıllık ölüm hızı erkeklerde binde 4,3, kadınlarda ise binde 4,0 olarak saptanmıştır.[24] TEKHARF çalışmasının 2010 verilerine göre tüm nedenli ölümler 45-74 yaş kesiminde 1990'lı yıllarda bin kişi-yılında 16,6'dan, 2000'li yıllarda 10,8'e (üçte birden yüksek bir oranda) düştü; oysa ASKH kökenli ölümler aynı dönemlerde 6,3'ten sadece 5,1'e (beşte bir oranında) geriledi.[25] Avrupa'nın hem Doğu, hem de Kuzey ülkelerinin birçoğunda, on yıl öncesine göre ASKH mortalitesinde önemli azalmalar kaydedilmiştir. Avrupa ülkelerinde ortalama olarak ASKH'na bağlı ölüm oranının halen bin kişi yılında erkekte 2,3, kadında 0,72 bulunduğu göz önüne alındığında, ülkemizdeki koroner mortalite üç kat yüksek olmaya devam etmektedir.[26,27]

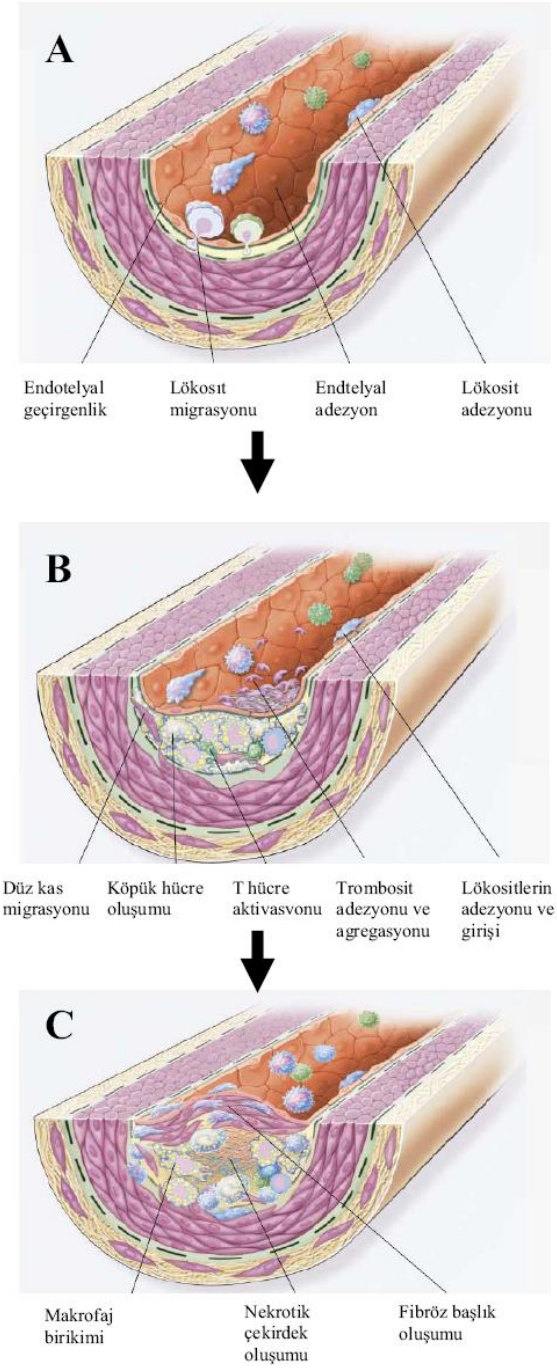
2.1.2 Ateroskleroz patofizyolojisi

Son yıllarda temel ve klinik kanıtlar aterogenez sürecinde inflamasyonun önemli bir rol taşıdığını göstermektedir.[28,29] Koroner ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı ilk kez 1966 yılında yapılan bir çalışmada aterosklerotik plak kesitlerinin histolojik incelenmesinde yoğun bir inflamasyon ve makrofaj infiltrasyonunun gösterilmesi ile anlaşılmıştır.[30]

Normal endotel anti-enflamatuar, anti-trombotik ve vazodilatatör özelliklere sahiptir. Endotel hücresi doğal veya yapay olarak uzun süreli temas sırasında kanı sıvı halde tutabilen az sayıda yüzeyden biridir. Endotel ile kan temasının bu uyumu kısmen endotel yüzeyinden heparan sülfat salgılanmasına bağlıdır. Bu molekül antitrombin III 'ün kofaktörü gibi görev yapmakta olup bu inhibitörün trombine bağlanıp onu etkisizleştirmesini sağlamaktadır.[31]. Endotel tarafından salgılanan nitrik oksit (NO) damar zedelenmesine ve trombosit agregasyonuna ve düz kas hücre proliferasyonuna karşı koruyucu bir etki sağlamasının yanı sıra endotel aracılıklı vazodilatasyonun en önemli modülatörüdür. Sağlıklı bir endotel bu etkilerinden dolayı trombozu ve inflamatuar hücre migrasyonunu engellemiş olur.[32]

Aterosklerozun oluşumunda genel olarak kabul edilen ilk ve en önemli basamak Ross tarafından ortaya konan hasara yanıt hipotezidir. Bu hipoteze göre aterosklerotik plak oluşumunda ilk basamak endotel hasarıdır.[33] Bütünlüğü bozulmuş veya aktive olmuş endotelde azalmış NO salınımı, artmış adhezyon molekülü ekspresyonu sonucu lenfomonositer hücrelerin bölgeye göçü başlar.[32,34]

Aterosklerozun öncül lezyonu olan yağlı çizgilenmeyi oluşturan köpük hücreleri hiperlipidemi ile inflamasyon arasındaki ilişkinin önemli bir göstergesidir. Damar intimasına göç ettikten sonra makrofaja dönüşen monosit hücrelerinin düşük dansiteli lipoproteini (LDL) fagosite etmesi sonucu köpük hücreleri oluşmaktadır.[35] Bu tablo oluştuktan sonra endotel hücreleri, köpük hücreleri ve diğer inflamatuvar hücreler, damar duvarına inflamatuar hücre göçünü arttıran bazı sitokinler ve büyüme faktörleri salgılarlar.[36] Yağlı çizgilenmeden stenotik lezyona gidiş sırasında inflamatuvar uyarılarla beraber düz kas hücreleri intimaya göçer ve kollajen sentezleyen bir fenotipe bürünür. Bir yandan kollajen sentezlenirken diğer yandan ortamda bulunan proteolitik enzimler mevcut kollajeni yıkar ve trombojenik açıdan zengin nekrotik bir çekirdek oluşur. Salgılanan sitokinlerle devam eden inflamasyon ve sentez sonucunda plak büyümeye ve lümende obstrüksiyona yol açmaya başlayacaktır.[37]



A: Aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında endotelde oluşan ilk değişiklikler: *Bu değişiklikler lipoprotein ve diğer plazma proteinlerinin endotel geçirgenliğinin artmasını, lökosit göçünü, endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasını ve lökosit adezyonunu içerir.*

B: Aterosklerozda yağlı çizgilenme oluşumu: *Yağlı çizgilenme lipid yüklü monosit, makrofaj (köpük hücre) ve T hücreleri içerir. Daha sonra sürece çeşitli sitokinlerin etkisiyle düz kas hücre migrasyonu, trombosit göçü ve lökosit adezyonu katılır.*

C: Komplike aterosklerotik lezyon oluşumu: *Yağlı çizgilenmenin ilerlemesiyle birlikte lezyonu lümenden ayıran fıbröz başlığın oluşumu başlar. Fibröz başlık ile lökosit lipid ve yıkım ürünlerinden oluşan nekrotik çekirdek oluşur. Nekrotik çekirdek apoptozis ve nekroz sonucunda oluşur. Makrofaj birikimi de çeşitli sitokinlerin etkisiyle devam eder. Fibröz başlık sitokin aktivasyonu ve azalmış ekstraselüler matriks yıkımının sonucudur.*

Şekil 1. Aterom plağı oluşumu ve ilerlemesi (Düzen İV. Çıplak Metal Stentler ve İlaç Salınımlı Stentlerin Perkutan Girişim Sonrası Üçüncü Ay C-Reaktif Protein Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara 2010)

2.1.3 Ateroskleroz risk faktörleri

Ateroskleroz için tanımlanmış çok sayıda risk faktörü mevcuttur. İleri yaş, diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içimi ve dislipidemi bilinen en önemli risk faktörleridir. Aterosklerozun yol açtığı koroner arter hastalıklarından ölümlerin ve geri dönüşsüz sakatlıkların oluşmasının önlenmesi, mevcut ASKH'nın tedavisinde elde edilen başarılardan çok daha önemlidir. Bu durum risk faktörlerini iyi bir biçimde ortaya koymak, bu risk faktörlerini elemine etmeye yönelik çalışmak ve yaşam tarzı değişikliğinin ön planda tutulduğu primer koruma stratejileri ile mümkün olabilir. Klinik çalışma verileri koroner olay geçiren hastaların %80-90'ında en az bir risk faktörü olduğunu gösterirken, KAH bulunmayanlarında %70'inde en az bir risk faktörü saptanmıştır. Bu durum geçerli risk cetvellerinin duyarlığını %90 yaparken, özgüllüğünü %30 düzeyinde bırakmaktadır.[38] Mevcut bu veriler risk faktörlerini saptamak ve modifiye etmek kadar yeni risk faktörlerine duyulan ihtiyacı da göstermektedir.

Aterosklerozun patogenezinde enflamasyonun rolünün anlaşılmasıyla beraber enflamasyonda yer alan adhezyon molekülleri, sitokinler, fibrinojen, serum amiloid-A, CRP (C-reaktif protein), lökosit ayısı ve bunun gibi maddelerin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkilerini araştıran irili ufaklı çalışmalar yapılmıştır. Ancak 1998 yılında Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) V. Koruma Konferansı'nda, bu göstergelerin hiçbirinin tam olarak klinik kullanıma uygun olmadığı, dolayısı ile risk belirlemede kullanılmalarının gerekmediği bildirilmiştir. Neden olarak da ölçüm standardizasyonunun olmaması, son noktaları olan prospektif çalışmalarda kanıtlanmış tutarlı epidemiyolojik bulgularının bulunmaması, eldeki risk faktörleri ile sağlanan risk belirlemesinin üzerine bir katkı yaptıklarına ilişkin kanıt olmaması gösterilmiştir.[38,39]

Birkaç yıl önce sonuçları açıklanan JUPITER çalışmasının verilerine göre LDL düzeyi normal aralıkta olan sağlıklı erişkinlerde hs-CRP (high sensitive CRP) düzeyleri kardiyovasküler olayları öngörmede oldukça başarılı bulunmutur. Bu veriler hs-CRP'nin kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kullanılması konusunda önemli bilgiler sağlamaktadır.[40]

Tablo 1. ATP III ve TKD 2002 Kılavuzuna göre ASKH majör risk faktörleri

Pozitif risk faktörleri	Negatif risk faktörleri
-Yaş : Erkek >45 y **Kadın>55 y***	**-HDL > 60 mg/dl**
-Ailede ASKH:birinci derece akrabalarında miyokard infarktüsü veya ani kalp ölümü **Erkek>55 y** **Kadın>65 y**	
-Hiperkolesterolemi : **T.kolestrol >200 mg/dl** **LDL > 130 mg/dl**	
-Sigara	
-Hipertansiyon: KB > 140/90 mmhg veya antihipertansif ilaç kullanımı	
-Düşük HDL : **Erkek< 35 mg/dl** **Kadın< 40 mg/dl**	
-Diyabetes mellitus-ASKH eşdeğeri	

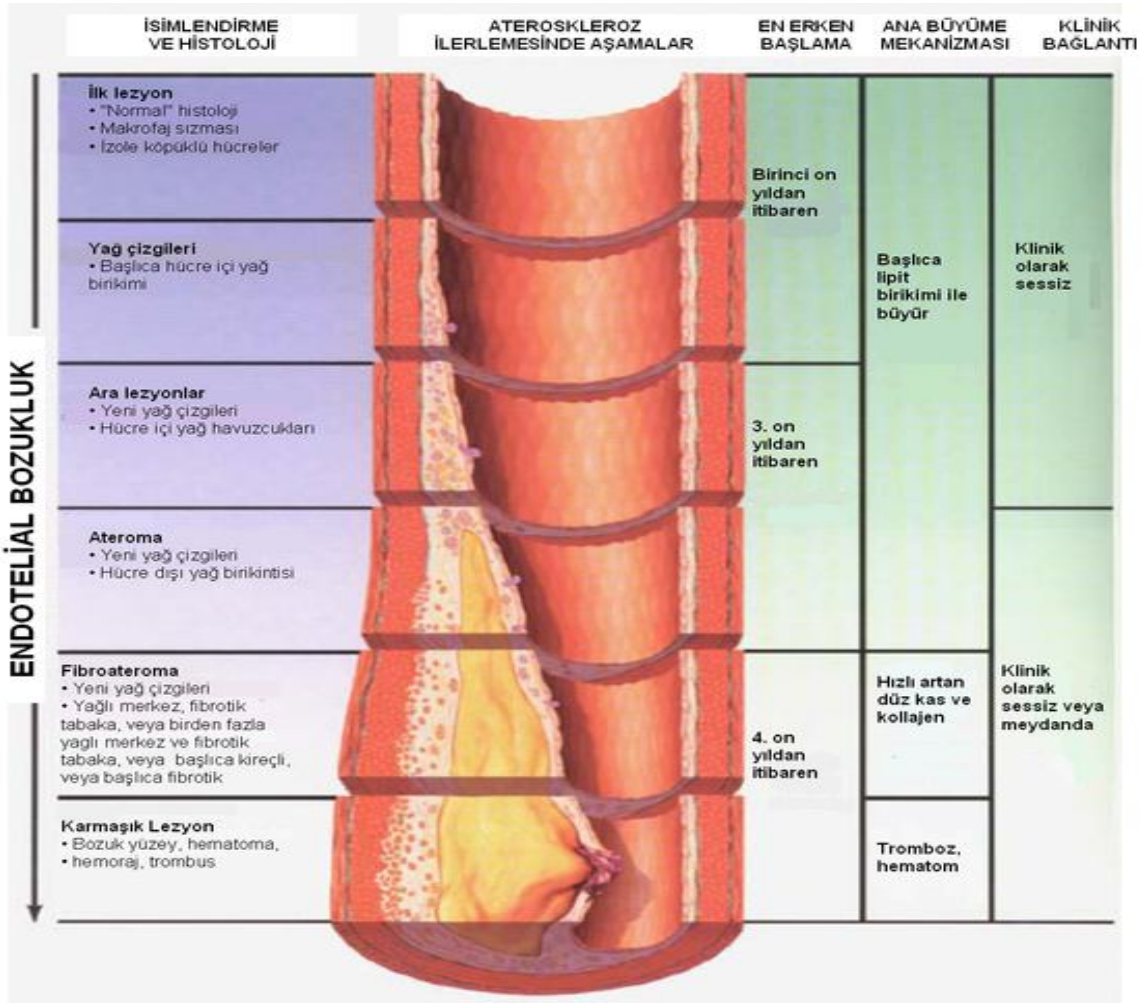
* veya erken menopoz

2.2 Koroner Arter Hastalığı

ASKH klinik pratikte KAH olarak ifade edilmektedir. KAH'da temel basamak aterosklerotik plak oluşumudur. Klinik prezentasyon aterosklerotik plağın içeriğine ve lümende oluşan stenozun derecesine bağlıdır. Plağın lipid içeriği, inflamasyon derecesi, fibröz çatı yapısı, nekrotik ve apoptotik hücre içeriği, neovaskülarizasyonu gibi özellikleri plağın hassasiyetini belirler. Aterosklerotik plak ne kadar lipidden zengin, inflamatuar komponenti fazla ve fibröz kapsülü ince olursa rüptüre olmaya ve akut koroner sendromlara (AKS) yol açma ihtimali okadar fazladır. Bu tür yırtılma ve AKS'ye yol açma ihtimali yüksek olan plaklara hassas plak adı verilir.[41,42,43] İnflamatuar hücre ve lipidden fakir, kalın fibröz kapsülü olan stabil plaklarda ise yırtılma ve AKS'ye yol açma oldukça nadir olarak görülür.

Tablo 2. Hassas ve stabil plak özellikleri

Özellik	Hassas plak	Stabil plak
Lipidden zengin	+	-
Fibröz kapsül kuvveti	-	+
İnflamasyon	+	-
Kanama	+	-
Nekroz	+	-
Apopitoz	**Çok**	**Az**
Neovaskülarizasyon	+	-
Kalsifikasyon	-	+



Şekil 2. Aterosklerotik plak ve klinik ilerleyiş (http://tr.wikipedia.org/wiki/Ateroskleroz adresinden alınmıştır)

Aterosklerotik plak sonucu koroner arter lümeninde oluşan darlığın klinik prezantasyonu, aterosklerotik plağın yol açtığı miyokardiyal oksijen arz ve talebi arasındaki dengesizliğin yol açtığı angina pektoris şeklinde oluşur. Angina pektoris göğüs ve komşu bölgelerinde miyokardiyal iskemi sonucu oluşan rahatsızlık hissidir. Sıklıkla egzersiz, soğuk hava ve/veya emosyonel stres sonrası ortaya çıkar ve hasta tarafından genellikle; 'boğazı sıkar gibi', 'ağırlık varmış gibi', 'sıkıştırır gibi' ifadelerle tanımlanır. Rahatsızlığın yeri sıklıkla retrosternal olmakla birlikte sol kolun unlar kenarına yayılması da sıktır. Bazen her iki kolun dış yanına yayılabilir. Göğüste sıkıntı hissi ile birlikte çoğu zaman epigastrik rahatsızlık hissi de bulanabilir. Mandibula üstünde ve epigastriyum altında anginal rahatsızlık çok nadirdir. Tipik angina pektoris dinlenmeyle veya nitrat kullanımıyla dakikalar içinde geçer. Eğer bu bekleme süresi 5-10 dakikayı geçerse yada angina süresi 20 dakikayı aşarsa akla ilk olarak AKS'lar gelmelidir. Anginanın sınıflandırılmasında Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti (Canadian Cardiovascular Society/ CCS) ve Braunwald sınıflaması gibi çeşitli sınıflamalar kullanılmaktadır.[44]

Tablo 3. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Sınıflaması

Sınıf I	**Yürüyüş.merdiven çıkma gibi günlük fiziksel aktiviteler anginaya neden olmaz. Ağır aktivitelerde angina ortaya çıkar.**
Sınıf II	**Günlük aktivitelerde hafif kısıtlanma vardır. Hızlı yürüyüş veya merdiven çıkma, yokuş çıkma, yemek sonrası, rüzgar veya soğukta yürüme veya yokuş çıkma, emosyonel durumlarda veya sadece uykudan uyandıktan sonraki birkaç saat içindeki günlük etkinliklerde ağrı oluşmaktadır. Normal hızda veya normal koşullarda 200 metreden fazla yürüyüş veya bir kattan daha fazla merdiven semptomsuz çıkılabilmektedir.**
Sınıf III	**Günlük fiziksel etkinliklerde belirgin kısıtlanma vardır. Normal hızda ve normal koşullarda 100-200 metre yürüyüş ve bir kat merdiven çıkışta semptom oluşmaktadır.**
Sınıf IV	**En ufak fizik etkinlikte, bazan istirahatte de semptom ortaya çıkabilmektedir.**

2.2.1.Koroner arter hastalığının klinik formları

Aterosklerotik plağın yapısal özellikleri genel olarak KAH'nın klinik prezantasyonunu belirler. KAH klinik pratikte asemptomatik miyokardiyal iskemiden AKS ve ani kardiyak ölüme kadar çok geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Kalın fibröz kapsüllü stabil bir plak sonucu genellikle kronik stabil KAH oluşurken, hassas bir plak çoğu zaman plak yırtılması ve üzerine binen trombüs nedeniyle AKS nedenidir.[45,46,47]

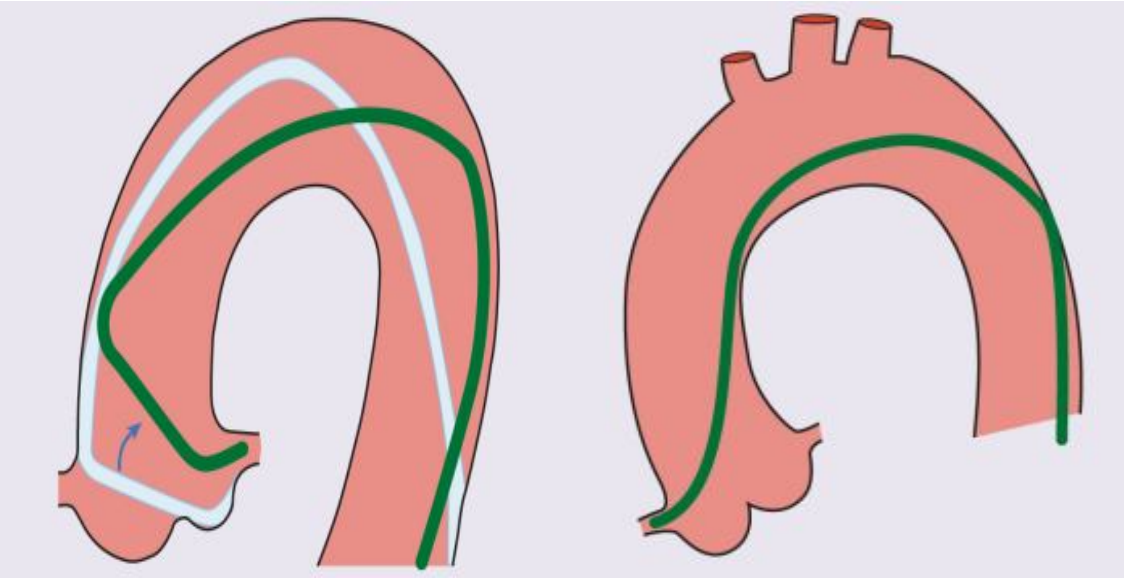


Şekil 3. Koroner arter hastalığı ve klinik yansıması

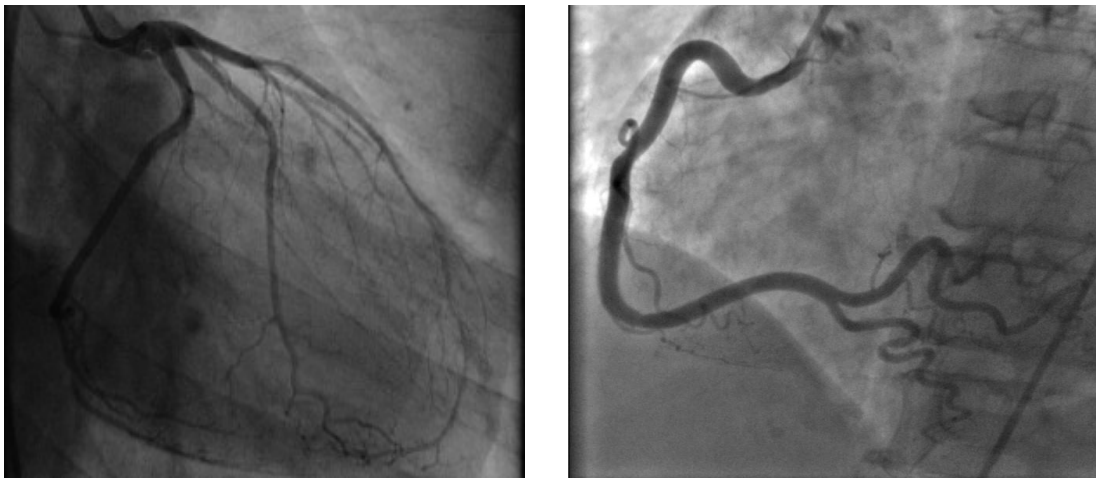
2.3.Koroner Anjiografi

KAH tanısında KAG altın standarttır. KAG ayrıca kullanılacak tedavi yönteminin belirlenmesi açısından en güvenilir anatomik bilgiyi veren yöntemdir. ABD'de her yıl yaklaşık olarak 2 milyon hastaya KAG işlemi uygulanmaktadır.[48] İşlemin amacı gerek doğal gerekse de cerrahi by-pass greftleri olmak üzere tüm koroner damarları incelemek, koroner anatomiyi ayrıntılı olarak ortaya koymakla beraber, arterlerin seyri, anatomik ve fonksiyonel patolojiler (tromboz, spazm, doğumsal anormallikler) ve kollaterallerin varlığı hakkında bilgi edinmektir. İlk kez 1959 yılında Sones tarafından uygulanan KAG daha sonra

kardiyovasküler tıpta yaygın olarak kullanılan invaziv işlemlerden biri olmuştur.[49] KAG, sıklıkla sağ veya sol femoral arterin kullanıldığı perkütan yaklaşımla koroner arter ostiumlarının kanülize edilerek doğrudan radyoopak maddenin koroner arter içine verildiği ve 35 mm'lik sinema film şeridi veya dijital yolla radyografik görüntüler kaydedilerek gerçekleştirilen bir işlemdir.[50]



Şekil 4. Koroner arter ostiumu kanülizasyonu



Şekil 5. Sol ve Sağ koroner anjiografi örnekleri (DEÜTF koroner anjiografi arşivinden)

2.3.1 Koroner anjiografi endikasyonları

Koroner anjiografi için çeşitli güncel endikasyonlar ACC/AHA'nın KAG kılavuzunda ayrıntılı bir biçimde belirtilmiştir. Genel olarak bir problemle karşılaşınca, kişisel deneyim ve uygun ortamın sağlanması, hasta ve hekim için muhtemel risklerin kabul edilebilir olması koşuluyla ve koroner anatominin görüntülenmesi bu sorunun çözümüne yardımcı olabilecekse, KAG endikedir.[51]

En sık endikasyon, koroner ateroskleroz tanısının neredeyse kesin olduğu ve koroner arter by-pass cerrahisi veya PKG ile anatomik tedavinin düşünüldüğü hastaların daha ileri incelenmesidir. Bu hastalarda koroner anatominin anjiografik olarak ayrıntılı incelenmesi en uygun tedavinin seçimi için önemli bilgiler sağlar. Bu gruba giren hastalar genellikle medikal tedaviye dirençli kararlı angina pektorisi bulunan hastalardır.[51] Non invaziv testlerde miyokardiyal iskemi saptanan asemptomatik hastalarda revaskülarizasyondan yarar görürler ve bu hastalarda da KAG endikasyonu vardır.[52] Koroner anjiografi endikasyonu olan diğer hasta grupları arasında KAH'nın varlığı ya da yokluğu kesin olarak saptanamayan ancak göğüs ağrısı olan ve non invaziv testlerde şüpheli bulguları olan hastalar, ventriküler aritmisi olan veya kalp yetersizliğinin nedeni açıklanamayan hastalar, hastane dışında ani kardiyak ölüm sonrası hayatta kalan hastalar ve AKS hastaları sayılabilir.[53] Ayrıca kapak cerrahisi uygulanması planlanan 45 yaş üstü hastalarda da birçok merkezde operasyon öncesi KAG önerilmektedir.

Tablo 4. ACC/AHA 1999 klavuzuna göre koroner anjiografi endikasyonları

	Sınıf I	**Sınıf IIa**	**Sınıf IIb**
Asemptomatik veya stabil angina	**Medikal tedaviye karsın CCS sınıf III-IV angina, invaziv olmayan testlerde yüksek risk grubuna girenler, basarılı resüsitasyon sonucu dönen ani kardiyak ölüm olguları ile birlikte sürekli monomorfik ventriküler tasikardi veya süreksiz polimorfik ventriküler tasikardi.**	**Sınıf III-IV anginanın medikal tedavi ile sınıf I-II'ye gerilemesi, invaziv olamayan testlerde kötülesme, risk stratifikasyonu açısından yüksek risk tasıyan anginalı hastalar, medikal tedaviyi tolere edemeyen sınıf I-II hastalar**	**Sınıf I-II anginası olan ancak invaziv olmayan testlerde yüksek risk grubuna girmeyen olgular, invaziv olmayan testlerde düsük risk grubuna giren veya KAH bulunmayan ancak ikiden fazla risk faktörü bulunan Asemptomatik erkek veya postmenapozal kadınlar.**
Kararsız angina	**Medikal tedaviye dirençli prognoz açısından orta veya yüksek risk grubundaki hastalar baslangıç tedavisinden sonra stabilize olan yüksek veya orta riskli hastalar, süpheli prinzmetal angina.**	**Yok**	**İnvaziv olmayan testlerde yüksek risk kriterleri olan hastalar**
Revaskülarizasyon sonrası iskemi	**PKG sonrası akut veya subakut tromboz süphesi olanlar PKG sonrası ilk 9 ayda yineleyen anginası olanlar veya noninvaziv testlerde yüksek risk saptanan hastalar.**	**KABG sonrası 12 ay içinde rekürren semptomatik iskemi, ilaçla rekürren anginaları kontrol edilemeyenler, KABG sonrası invaziv olmayan testlerde yüksek risk grubuna girenler**	**PKG sonrası invaziv olmayan testlerde yüksek risk grubuna girmeyen asemptomatik hastalarda ilk aylarda restenoz kuskusu olanlar,postoperatif birinci yıl içinde invaziv olmayan testlerde yüksek risk grubuna girmeyen rekürren anginası olanlar, KABG sonrası invaziv olmayan testlerde kötüleştiği saptanan asemptomatik hastalar.**

Miyokard infarktüsü sonrası	**Spontan veya minimal eforla indüklenen iskemi, persistan hemodinamik bozukluk, mekanik komplikasyon gelisen olgular da cerrahi öncesi (Ventriküler septal rüptür, akut mitral yetersizligi, gerçek ya da yalancı anevrizma)**	**Koroner emboli, arterit, travma, metabolik hastalık veya koroner spazma baglı oldugu düsünülen miyokard infarktüsü LVEF<%40, kalp yetmezligi gelisenler, malign ventriküler aritmisi olanlar, PKG veya koroner arter bypass greft (KABG) öyküsü olanlar.**	**İnfarkt ile iliskili arterde oklüzyon kuskusu olan hastalarda gecikmis PKG için risk stratifikasyonu yapılmadan sol ana koroner lezyonu veya üç damar hastalıgını saptamak için, Q dalgası olmayan tüm miyokard infarktüsü olguları, devam eden iskemi olmaksızın antiaritmik tedaviye dirençli ventriküler aritmisi.**
Nonspesifik göğüs ağrısı	**Non invaziv testlerde yüksek risk kriterlerinin varlığı**	**Yok**	**Yok**

*****ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. Journal of the American College of Cardiology.1999:1756-1824

2.4 Perkütan Koroner Girişim

Koroner arterlerin aterosklerozu, koroner kan akımında kısıtlayıcı darlıklara ve miyokard iskemisi ve/veya enfarktüsü gibi klinik sonuçlara yol açabilir. KAH'nın perkütan yolla tedavisi son 30 yıl içinde hızlı bir şekilde gelişmiştir. İlk kez 1977'de Gruntzig ve arkadaşları tarafından uygulanan PTKA yönteminden beri PKG'lerin alanı, kullanılan ekipmanlar, stratejiler ve eşlik eden ilaç tedavilerindeki süregelen yenilikler nedeniyle giderek genişlemiştir.[54]

2.4.1. Koroner Aterektomi

Transkateter aterektomi ilk kez 1980'li yıllarda balon anjioplastinin 'damar dilatasyonuyla plak yer değiştirmesi' prensibinin getirdiği sınırlılıklara karşılık 'tıkayıcı dokunun kesilerek çıkarılması' şeklindeki yeni bir görüşün Simpson tarafından ortaya atılmasıyla başlandı. 1990 yılında da koroner arter girişimlerinde kullanılan aterektomi cihazları Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay aldı.[55] Rotasyonel aterektomi

ve Direksiyonel aterektomi olmak üzere iki farklı yöntem mevcuttur. Günümüzde stent implantasyonun yaygın olarak kullanılması nedeniyle aterektomi işlemleri oldukça nadir kullanılmaktadır.[54]

2.4.2. Excimer Lazer Anjioplasti

Koroner lazer anjioplasti girişimsel kardiyolojide plak yükünün azaltılması amacıyla kullanılan önemli yöntemlerden birisidir. Yıllar içerisinde lazer anjioplasti kateter sistemlerinin dizaynında gelişmeler olmasına rağmen lazer anjioplasti ile restenoz oranları balon anjioplastinin altına çekilememiştir. Diğer mekanik tedavi yöntemlerine üstünlüğünün olmaması ve lazer sistemi kurulumunun yüksek maliyeti onu bir ana tedavi yöntemi olarak kullanılmaktan ziyade plak yükü fazla olan lezyonlarda stentleme öncesi ve stent içi restenozlarda plağı temizlemek amacıyla daha seyrek kullanılan yardımcı bir teknik haline dönüştürmüştür.[56,57]

2.4.3. Vasküler Brakiterapi

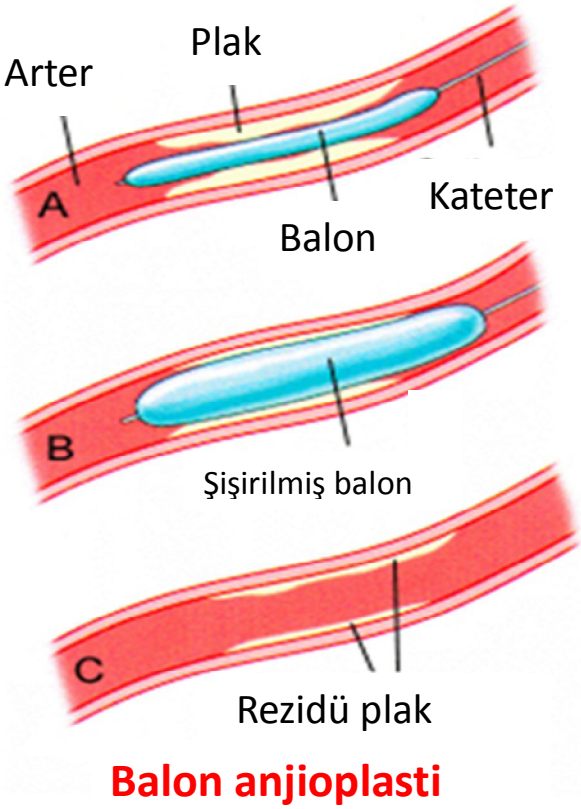
Koroner stent içi restenozun tedavisinde etkinliği yeterince kanıtlanmış önemli bir tedavi yöntemi vasküler brakiterapi olarak kabul edilmektedir. Temel mekanizması, koroner arter içerisine belirli bir süre için radyoizotop ile uygulanan radyasyonun koroner arter içerisinde neo-intimal doku gelişimini aktif olarak inhibe etmesine dayanır.[58]

2.4.4. Perkütan Koroner Balon Anjioplasti

Dotter ve Judkins ilk kez 1964 yılında translüminal anjioplasti kavramını, stenotik damar lümeninin bir kateter tekniği ile genişletilmesi olarak öne sürmüşlerdir. Esnek bir kılavuz tel ile aterosklerotik arteryel darlığı geçmişler ve bu teli bırakarak damar lümenini genişletmek için kullanılacak olan daha geniş çaplı sert dilatatörleri kılavuz telin üzerinden geçirmişlerdir. Dotter tekniğinin periferik arterlerde etkili olduğu kanıtlanmıştır ama arteryel girişim yerine daha geniş çaplı sert dilatatörlerin yerleştirilme ihtiyacı klinik uygulamayı kısıtlamıştır.[59]

1974 yılında Gruentzig, sert dilatatörlerin yerine daha küçük kateter gövdesi üzerine yerleştirilmiş şişirilebilen, elastomer olmayan balonu önermiştir. Balon kateterin ucu perkütan olarak yerleştirilir, en küçük çapta iken (şişirilmemiş) vasküler stenozdan geçilir ve ardından stenotik lümeni genişletmek için yeterli olan güç ile şişirilir.[60] Gruentzig, hayvanlarda, kadavralarda, periferik arterlerde ve by-pass cerrahisine gidecek hastaların koroner arterlerinde yaptığı bir dizi deneyler sonucu balon anjioplastiyi kullanılabilir bir klinik araç

haline getiren ilk kişidir ve bu girişim 1977 yılında stenotik koroner arterin ilk PTKA'si ile sonuçlanmıştır.[61] Balon anjioplasti, aterosklerotik plak ile damar duvarını gererek ve yırtarak, daha az oranda da aterosklerotik plağı uzun eksenine doğru iterek, yeniden şekillendirerek (kumdaki ayak izleri) koroner lümeni genişletir. Koroner anjioplasti işlemi, kateterlerin lokal anestezi altında perkütan olarak girilmesinden ötürü tanısal kardiyak kateterizasyonla yüzeysel bir benzerliğe sahiptir. Ama anjioplasti koroner arterlerin kılavuz tel ve balon kateterle süperselektif kanülasyonunu, antegrad koroner akımın geçici olarak oklüzyonunu ve ayrıca sorumlu aterosklerorik lezyonun balon şişirilmesi ile manipulasyonunu gerektirdiğinden tanısal kateterizasyonla karılaştırıldığında çok daha komplike ve daha fazla risk taşıyan bir işlemdir.[62]



Şekil 6. PTKA şematik gösterimi (http://www.saglikfrm.com/kat/hastalıklar)

2.4.5 Güncel PTKA Endikayonları

Koroner anjioplastinin hızlı gelişimi ile birlikte bu işlemin doğru kullanımını özetleyen birçok yayın yapılmıştır. ACC/AHA anjioplasti kılavuzunu ilk olarak 1988 yılında yayınlamış ve en son 2004 yılında tekrar gözden geçirmiştir. ESC son olarak 2010 yılında PKG kılavuzunu yayınlamıştır.

Lezyonun anjoplastiye uygunluğu ve PKG'in olası yararları işlem öncesi ele alınması gereken en önemli iki konudur. Güncel olarak en iyi kanıtlar, herhangi bir koroner arterde hemodinamik olarak önemli bir lezyon varlığıyla birlikte revaskülarizasyonun aşağıdaki temellere dayalı olarak haklı gösterilebileceğini ortaya koymaktadır:

1-) Semptomatik zeminde, optimal medikal tedaviye rağmen devam eden kısıtlayıcı semptomları (angina veya angina eşdeğeri) olan hastalar

2-) İskeminin objektif bir kanıtı varsa, orta yada geniş canlı miyokard bölgesini besleyen bir yada iki koroner arterde hemodinamik olarak önemli lezyonlar varsa ve PKG için morbidite ve mortalite riski düşük, başarı şansı yüksek ise stabil anginası olan yada asemptomatik olan hastalar PKG için aday olarak gösterilirler.[6,63]

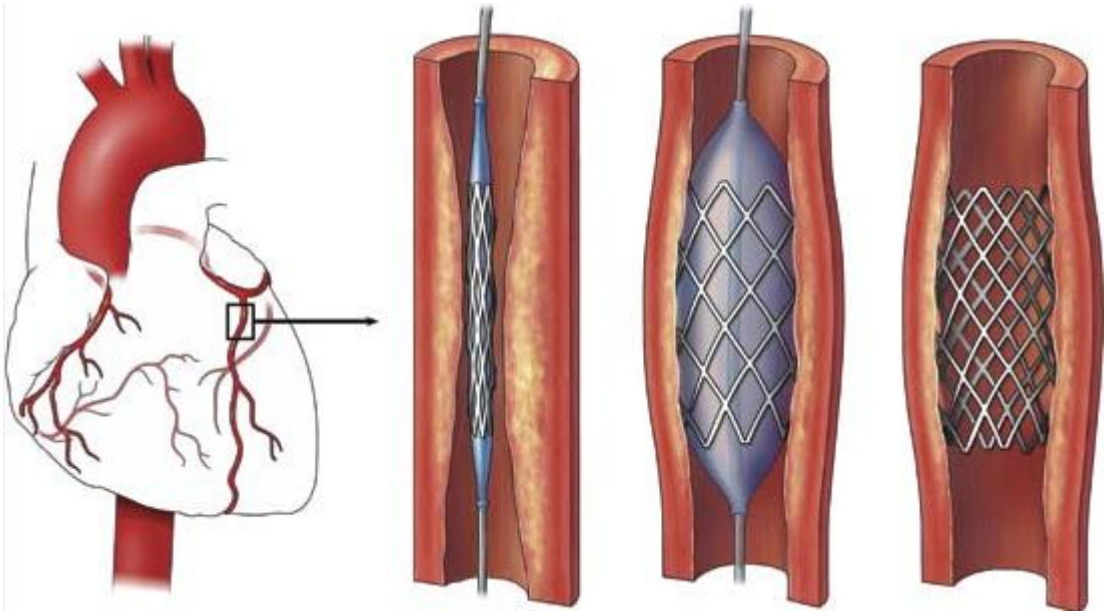
Orta yada geniş canlı miyokard alanına hakim bir yada daha fazla ciddi lezyonu olan ve morbidite ve mortalite riski düşük, başarı şansı yüksek, PKG'e uygun lezyonları olan kararsız angina ve ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTEMI) hastalarında da PKG önerilmektedir. ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom hastalarında, glikoprptein IIb-IIIa antagonistlerinin ve stentlerin kullanıldığı FRISC II çalışmasında konservatif stratejiye göre PKG uygulanmış hastalarda, 6 ayda ölüm ve MI'da %22 azalma ve hastaneye tekrar başvuruda %50 azalma gösterilmiştir. Klinik olaylarda benzer faydalar TACTICS TIMI 18 çalışmasında da izlenmiştir.[62,63,64]

Günümüzdeki PKG klavuzları , semptom başlangıcından 12 saat içerisinde başvuran STEMI hastalarında eğer uygun laboratuvar koşullarında tecrübeli hekimlerce zamanında (kapı-balon süresi <90 dakika) yapılırsa primer PKG yapılması gerektiğini önermektedir. Primer PKG, semptom başlangıcından sonraki 12-24 saat içerisinde başvuran ciddi konjestif kalp yetmezliği, hemodinamik yada elektriki olarak stabil olmayan iskemik semptomların devam ettiği hastalarda da uygulanabilir.[62,63,64]

RESCUE çalışması ile, trombolitik tedavi sonrasında reperfüzyonun başarısız olduğu STEMI hastalarında semptom balangıcından sonraki ilk sekiz saatte yapılan kurtarıcı PKG'in hastane içi ölüm, kombine ölüm, konjestif kalp yetmezliği oranını bir yıla kadar sürede azaltarak faydalı olduğu gösterilmiştir.[65]

2.4.6. Koroner Stentler

Balon anjioplastinin mekanizması kısmen damarın uzun ekseni boyunca plağın redistribisyonu olduğu kadar, eksternal elastik laminanın genişlemesi ile medyanın içine doğru plağın çatlamasını (disseksiyon) içerir. Bu akut yarar erken dönemde değişik derecelerdeki elastik geri çekilme, geç dönemde neointimal hiperplazi (düz kas hücre proliferasyonu, göçü ve ekstrasellüler matriks üretimi) ve uygulama bölgesindeki kronik vasküler negatif remodeling tarafından azaltılır. Bu etkiler % 3 oranında akut damar tıkanması ve % 30 oranında geç restenoza neden olur. Koroner stent, disseksiyonları yapıştırıp tespit edebilen , belirgin geniş lümen yaratan, erken geri çekilme ve geç vasküler remodelinge karşı koyarak balon anjioplastinin hem erken hem de geç sonuçlarını iyileştiren kalıcı lümen içi protezlerdir.[66]



Şekil 7. İntrakoroner Stent
(http://www.drmehmeteminkorkmaz.com/incele.php?id=MjQ=adresinden alınmıştır.)

Stent kelimesi ilk defa Londra'lı diş hekimi Charles Stent tarafından geliştirilen dental protezden gelir ve günümüzde sabitleyici, genişletici ve gerdirici olarak kullanılan bütün cihazları ifade etmektedir.[67] 1964 yılında Charles Dotter primer olarak elastik geri çekilmenin üstesinden gelmek ve disseksiyonları yapıştırmak için damar içi metalik bir protezi önerdi fakat insanda ilk perkütan arteryel stentleme girişimleri, disseke aort anevrizmalı üç hastada kendiliğinden genişleyen sarmal coil stent implante eden Maass ve arkadaşlarınca yapıldı.[68,69] İnsanda koroner arterlere ilk defa stent uygulaması, 1986 yılında Sigwart, Puel ve arkadaşları tarafından sekiz hastada periferik ve koroner arterlere

kendiliğinden genişleyen metalik ağ şeklindeki kılıflı Wallstent yerleştirilmesi ile yapıldı. Wallstent ile yapılan çok merkezli bir çalışmada subakut trombozu olmayan hastalarda 6 aylık anjiografik restenoz oranları sadece %14 idi ve bu, ilk kez stentlemenin klinik sonuçları iyileştirdiğini gösterdi.[70,71]

Yine aynı dönemlerde Cesare Gianturco ve Gary Roubin paslanmaz çelik telin sarmalanmasıyla oluşan, balon ile açılabilen sarmal (coil) Gianturco-Roubin stenti geliştirdiler.[72] 1984 yılında Julio Palmaz, ince duvarlı paslanmaz çelikten, altındaki taşıyıcı balonu şişirildiğinde elmas biçiminde pencereler halini alan balonla açılan tüp stenti geliştirdi.[73] Richard Schatz iki adet 7 mm'lik rijit segment arasına 1 mm'lik köprü eklemi ekleyerek Palmaz-Schatz stenti geliştirdi ve insanda ilk Palmaz-Schatz stent implantasyonu 1987 yılında Brezilya'da implante edildi.[74]

1989 yılında başlayan ve 1994 yılında yayınlanan çok merkezli, randomize iki çalışma (STRESS ve BENESTENT I) balon anjioplasti ile Palmaz-Schatz stentlemenin sonuçlarını karşılaştırmayı hedefledi. Bu çalışmaların her biri konvansiyonel balon anjioplasti ile mukayese edildiğinde klinik ve anjiografik restenozdaki % 20-30'luk bir azalma olduğu kadar, daha düşük oranda subakut damar tıkanması, daha az rezidüel disseksiyon ve daha büyük işlem sonrası lüminal çap ile birlikte başlangıç anjiografik sonuçların iyileştiğini belirgin bir şekilde göstermiştir. İlk 6 aylık takipte tekrar müdahele gerekliliği konvansiyonel balon anjioplastiye göre stent grubunda % 32 oranında azalmış ve bu olumlu etkinin bir yıllık takipte devam ettiği gösterilmiştir. Bu sonuçlarla FDA 1994 yılında 3-4 mm çapındaki nativ koroner arterlerdeki fokal de novo lezyonların elektif tedavisinde Palmaz-Schatz stenti onaylamıştır.[9,75,76]

Tablo 5. BENESTENT ve STRESS çalışmalarının 6 aylık takip sonuçları[9,76]

	BENESTENT			**STRESS**		
	PTCA	**STENT**		**PTCA**	**STENT**	
Restenoz %	**32**	**22**	**P<0.001**	**42.1**	**31**	**P<0.005**
HLR %	**27**	**18**	**P<0.005**	**22**	**14**	**P<0.005**

HLR: Hedef Lezyon Revaskülariasyonu

2.4.6.1. İlaç Kaplı Stentler

Çıplak metal stentler damardaki akut ve kronik geri çekilmeyi (recoil) önleyerek balon anjioplastiye kıyasla restenozu azaltmaktadır. Bununla birlikte çıplak metal stentlerin damar duvarında oluşturduğu zedelenmeye cevap olarak oluşan neointimal hiperplazi restenozun önemli bir sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. İlaç kaplı stentler (DES) neointimal hiperplazi aracılı restenozu önlemek amacıyla üretilmiştir**.**

DES'ler üç bölümden oluşmaktadır. Neointimal hiperplaziyi azaltan biyoaktif ajan, ilacın lokal taşınması ve lokal dozunu kontrol etmek için ilaç taşıyıcı araç ve lümene iskelet desteği oluşturmak ve ilacın damar duvarına uygun dağılımını sağlamak amacıyla stent platformu. DES'lerde kullanılmakta olan ilaçlar, hücre siklusunun değişik fazlarına etki ederek hücre proliferasyonunu inhibe ederler. Böylelikle neointimal hiperplazi teorik olarak engellenmeye çalışılmaktadır. Yapılan birçok randomize çalışmada ilaç kaplı stentlerin, uygun endikasyonla kullanıldığında çıplak metal stentlere göre restenozu azalttığı gösterilmiştir. Günümüzde sık olarak FDA onayı mevcut olan zotarilmus, everolimus, sirolimus ve paklitaksel salınımlı DES'ler kullanımlaktadır.[66]

2.4.6.2. Direkt Stentleme

Direkt stent implantasyonun yararını saptamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Direkt stent uygulaması ile balon anjioplasti sonrasında stent implantasyonunu karşılaştıran yaklaşık 400 hasta ile yapılmış olan DISCO ve PREDICT çalışmaları incelendiğinde, direkt stent uygulamasının güvenilir bir yöntem olduğu, benzer restenoz ve anjiografik sonlanımlara rağmen direkt stentleme ile daha az floroskopi zamanı ve daha kısa işlem süresi sağlandığı saptanmıştır.[77,78] Her iki çalışmada da kantitatif anjiografik sonuç olarak minimal lümen çapı kullanılmış ve her iki grup arasında fark saptanmamıştır. 24 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde direkt stentleme ile daha düşük miyokard infarktüsü oranı saptanmış ancak restenoz oranlarında farklılık saptanmamıştır.[79] Paklitaksel salınımlı stentlerin kullanıldığı bir çalışmada DES kullanımı ile çıplak metal stentlerin kullanıldığı çalışmalara benzer bulgular elde edilmiştir.[80]

2.5 TIMI akım evrelemesi ve TIMI kare sayısı

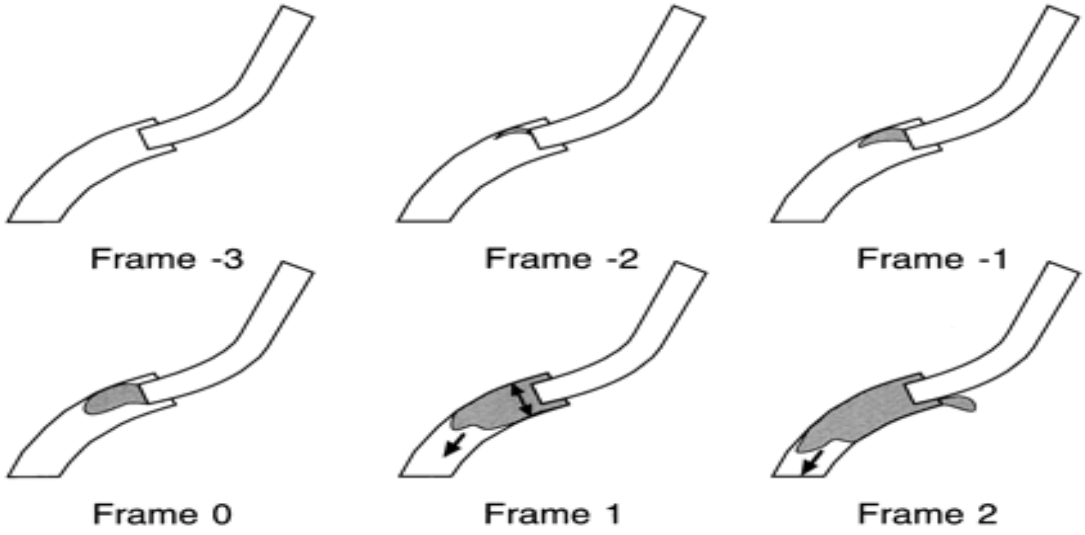
1985 yılında TIMI (Trombolysis In Myocardial Infarction) çalışma grubu araştırmacıları reperfüzyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için anjiografik koroner akım hızlarının basit ve kalitatif derecelendirilme metodu olan TIMI akım evrelemesini ortaya koymuşlardır.[81]

Tablo 6. TIMI akım evrelemesi[15,16]

TIMI grade 0 akım→İnfarkt arterinde tam tıkanma. Antegrad akımı gösteren kontrast madde, tıkanmanın ötesine hiç penetre ve perfüze olamıyor**.**
TIMI grade 1 akım→Kontrast madde darlık yapan lezyon noktasından öteye biraz penetre olabilmekte, ancak distal koroner yatakta kontrast madde opasifikasyonu (perfüzyon) yok.
TIMI grade 2 akım→Kontrast madde distal koroner yatağı tamamen doldurmakta, ancak kontrast maddenin koroner arteri doldurma ve boşalma (temizlenme) hızı normalden daha yavaş olmaktadır.
TIMI grade 3 akım→Tam perfüzyon, antegrad akım normal koroner arterdeki gibi canlı olarak dolup boşalmaktadır**.**

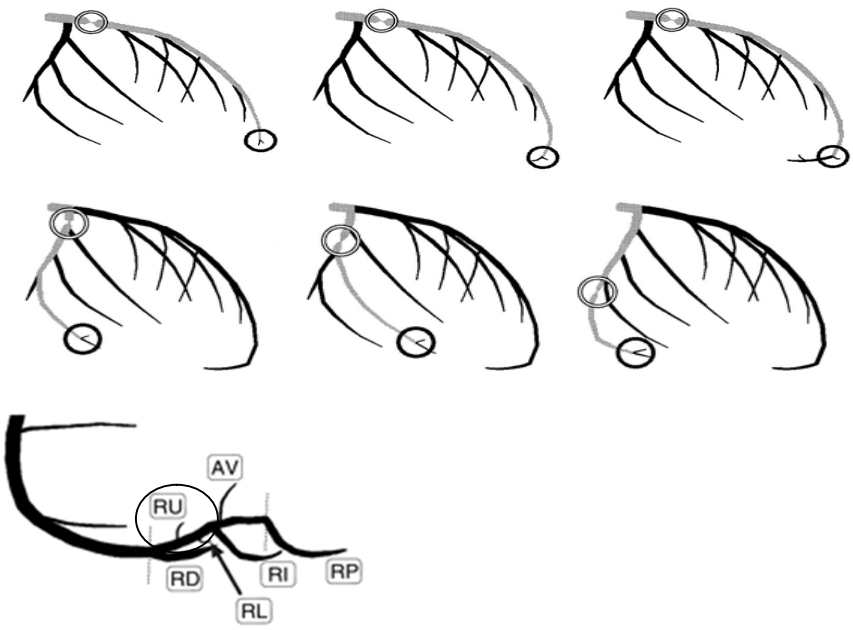
TIMI akımının kantitatif bir metodu ise TKS'dir. İlk defa Gibson ve arkadaşları tarafından koroner kan akımının ölçülmesinde standart bir indeks olarak basit, verimli, objektif ve kantitatif bir ölçüm tekniği olan bu yöntemi ortaya koymuşlardır.

TKS'yi belirlemek amacıyla opak madde verildikten sonra koroner arterin ostiumu ile distaline kadarki olan seviyenin boyandığı süre içindeki sineanjiyografik karelerin sayısı toplanır. Koroner arterin orifisinin tüm genişliğini-çeperini dolduracak şekilde ve ileriye doğru opasifikasyonun başladığı ilk anda ilk kare belirlenmiş olur.



Şekil 8. TIMI kare sayısının belirlenmesi için proksimal marker tespiti[16]

Son kare ise boyanın damar distalinde Gibson tarafından tarif edilmiş üç koroner arter için de ayrı ayrı belirlenmiş olan standart marker noktasına ilk ulaştığı an olarak belirlenir. Marker noktaları: LAD (Left anterior descending artery) için distal bifurkasyondaki dallanma yeri (bifurkasyon yerindeki "balina kuyruğu görünümü"), Cx (Circumflex artery) için lezyon sonrası arterin en uzaktaki opasifiye olduğu yerdeki distal bifurkasyondan ayrılan dalcık ve RCA (Right coronary artery) için posterior desenden arter sonrası posterolateral dalcığın doluş anı olarak belirlenmiştir.[16]



Şekil 9. LAD , CX ve RCA için distal noktaların belirlenmesi[16]

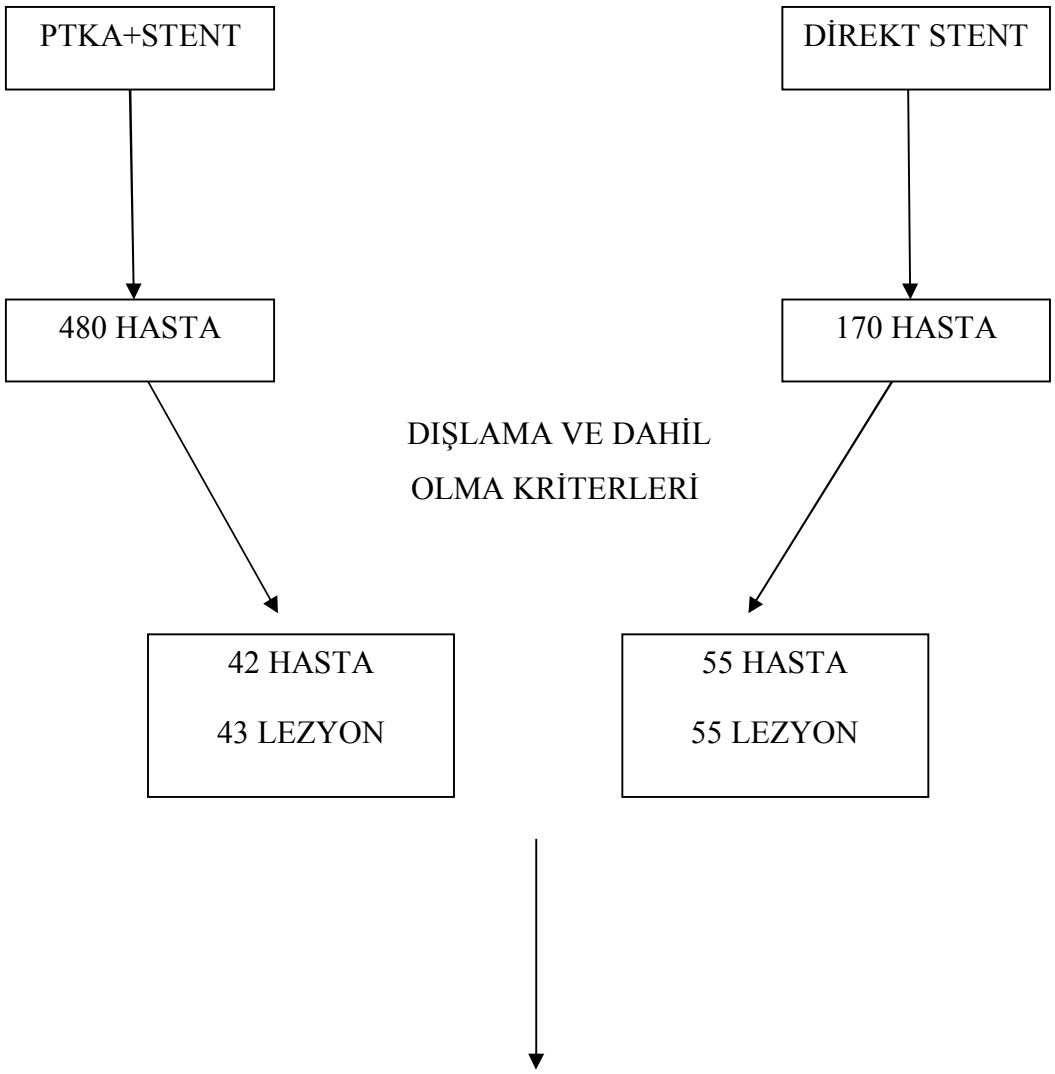
TKS , LAD arterinin uzunluğunun diğer iki büyük arterle karşılaştırarak normalize edilmesiyle düzeltilebilir. Böylece düzeltimiş TKS (dTKS) diğer arterlere kıyasla boyanın LAD 'de kat etmek zorunda olduğu uzunluğu hesaba katar. Ortalama LAD uzunluğu 14,7 cm , RCA uzunluğu 9,8 cm ve CX uzunluğu 9,3 cm dir. dTKS boyanın her üç arterde de kat ettiği yolu standardize etmek için LAD'deki TKS'yi 1,7 ile böler. Gibson ve arkadaşları TKS için referans değerleri RCA için 20,4 ± 3,0 (16-26) , LAD için (dTKS) 21,1 ± 4,1 (18,8-24,1), CX için 22,2 ± 4,1 (16-31) olarak belirtmekte olup açık artere rağmen yüksek dTKS değerlerinin mikrovasküler disfonksiyonla ilişkili olabileceğini ve 20'nin altındaki dTKS'nın normal mikrovasküler fonksiyonu gösterdiğini belirtmişlerdir.[16,82]

3.ÇALIŞMANIN AMACI

Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan PKG'lerden direkt stent uygulamasıyla konvansiyonel yönteme göre daha az floroskopi süresi ve daha kısa işlem süresi elde edildiği bilinmektedir. Çalışmamızın amacı KAH'da PTKA sonrasında stent uygulaması ile direkt stent uygulamasının antegrad koroner akım üzerindeki etkisini TKS'nı kullanarak karşılaştırmaktır. Böylece direkt stent uygulaması ile daha iyi antegrad koroner akım sağlanıp sağlanamadığı değerlendirilebilecektir. ST yükselmeli akut miyokard infarktüslü (STEMI) hastaların dahil edildiği küçük çaplı bir çalışmada direkt stent uygulaması ile daha düşük TIMI kare sayısı (TKS) saptanmış olup bu durum daha iyi antegrad koroner kan akımının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Stabil KAH'da ise direkt stent uygulaması ile TKS değerlendirilerek daha iyi sonuçlar elde edildiğine dair net veri yoktur. Direkt stent uygulaması ile TKS'nın daha düşük saptanması koroner antegrad akımın daha iyi olduğunu göstererek, direkt stent uygulamasının konvansiyonel yöntemin yerini almasını sağlayabilecektir. Bu durumda daha iyi bir koroner akım, daha kısa süreli bir işlemle, daha az alınan radyasyon miktarıyla ve daha ucuz maliyetle sağlanmış olabilecektir.

4.MATERYAL VE METOD

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı KAG kayıt defteri 2011 yılından itibaren başlanarak 2008 yılına kadar geriye dönük taramalarla taranmıştır. Direkt stentleme işlemi uygulanmış olan ardışık 170 hasta ve PTKA sonrasında stent uygulanmuş olan ardışık 480 hasta taranmış olup çalışmaya dahil olma ve dışlama kriterleri değerlendirildikten sonra, çalışmaya direkt stentleme işlemi uygulanmuş 55 hasta (55 lezyon) ve PTKA sonrasında stent uygulanmış olan 42 hasta (43 lezyon) alınmıştır. Dışlama ve dahil olma kriterleri birlikte değerlendirildiğinde, taranmış olan 650 hastadan 97 hastanın çalışmaya dahil edilebilmesinde en önemli faktör çalışmaya dahil edilmeyen hastaların büyük çoğunluğunda TKS'nın hesaplanmaması olmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastalar TKS hesaplanabilen bilen hastalar olmuş olup TKS ve dTKS hesaplaması bağımsız iki kardiyolog tarafından yapılmıştır.



Çalışmanın resmi izni Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından alındı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri :

1- 18 yaş üstü hastalar
2- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilimdalına herhangi bir nativ koroner arterine direkt stent ve/veya PTKA sonrasında stent işlemi uygulanmış hastalar
3- Hastane kayıt sisteminden epikriz bilgilerine ulaşılabilen hastalar
4- Koroner anjiografi ve PKG işleminin kayıtlı CD'sine ulaşılabilen hastalar
5- Koroner anjiografi ve perkütan koroner girişm CD'sinde TKS hesaplanabilen hastalar

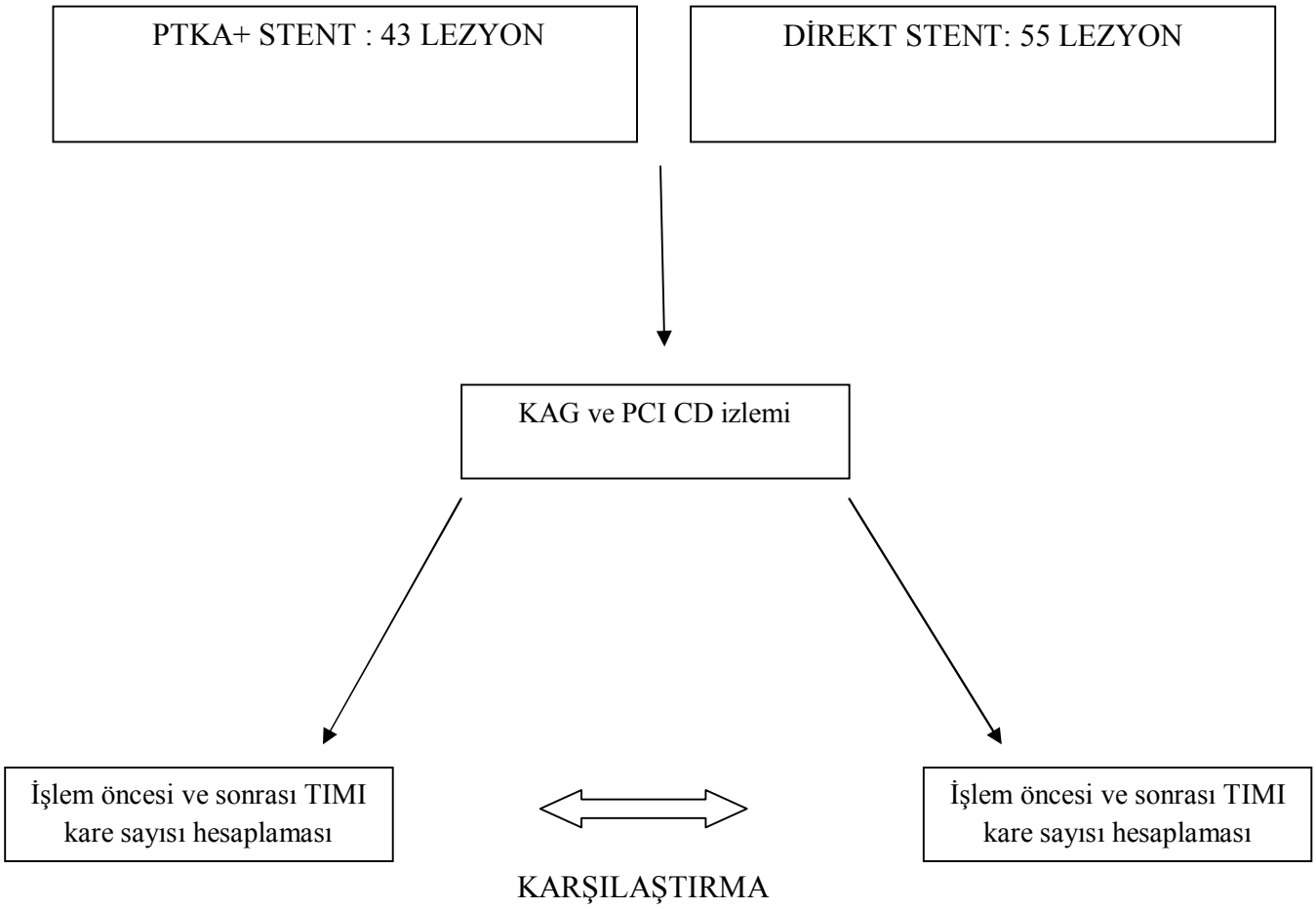
Çalışmanın dışlama kriterleri :

1- Koroner arter by-pass operasyonu uygulanmış hastalar
2- 18 yaş altı hastalar
3- KAG ve PKG CD'sine ulaşılamayan hastalar
4- Epikriz bilgilerine ulaşılamayan hastalar
5- İşlem öncesi yavaş koroner kan akımı olanlar
6- İşlem öncesi TKS normal sınırlarda olmayan hastalar
7- Son 2 gün içinde akut MI geçirmiş hastalar
8- Girişim yapılan koroner arterde trombüslü lezyonu olanlar
9- TKS hesaplanamayan hastalar

Koroner anjiografi kayıt defterinden dosya bilgilerine ulaşılan hastaların demografik özelliklerine epikriz bilgilerinden ulaşıldı. Hastaların koroner anjiografi ünitesinde kayıtlı olan koroner anjiogarafi CD'leri izlenerek, her hasta için ayrı ayrı işlem öncesi ve işlem sonrası TKS hesaplandı. Dijital anjiyogramlar bağımsız iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. Farklı cihazlarda ve farklı kare sayıları ile yapılan çekimler 30 kare/sn hızına göre eşitlendi ve ölçümler 30 (frame/sn) kare/sn hızında hesaplandı. Koroner arter başından

itibaren kan akımı değerlendirilerek damar distalindeki Gibson tarafından belirlenmiş markerlere göre TKS hesaplandı. İlk kare olarak arter lümeninin antegrad akımla ilk kolonun tamama yakın veya en az %70'inin dolduğu an, son kare olarak da arterin distal sonlanım noktasına opağın vardığı an kabul edildi. İki nokta arasındaki kare değerlerinin farkı TKS olarak hesaplandı. LAD için hesaplanan TKS 1.7'ye bölünerek dTKS hesaplandı. Her iki grup işlem öncesi ve işlem sonrası TKS ve TKS'ındaki değişim açısından karşılaştırıldı.

Çalışma planı:

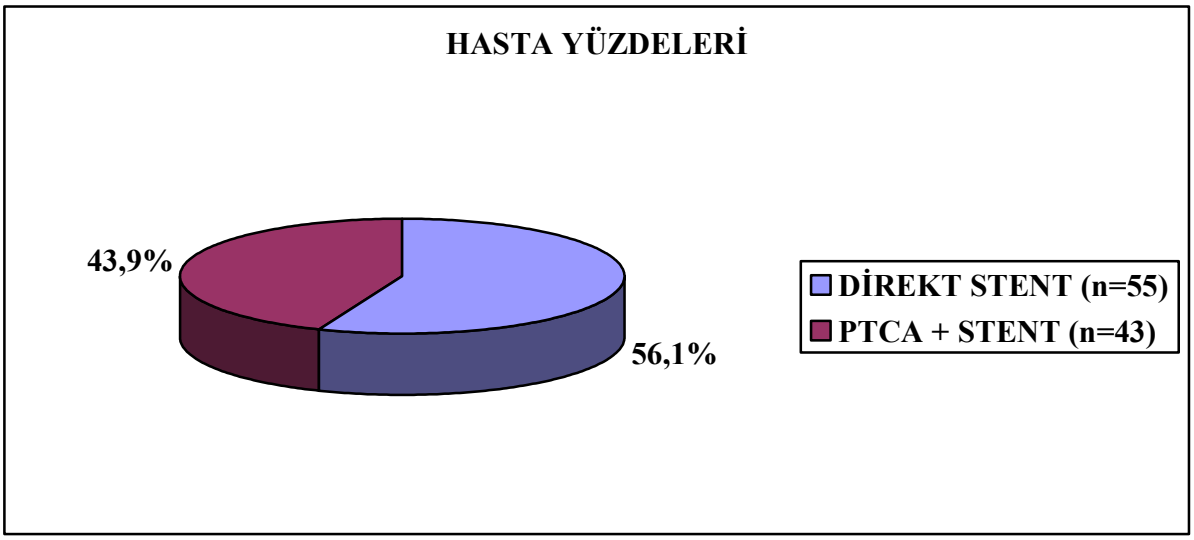


5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler SPSS 15.0 paket programına girildi. İstatistiksel analizlerde gruplar arasında parametrik sürekli değişkenlerin analizi için Student t test, kategorik değişkenler için ise Kİ-Kare testi kullanıldı. İşlem öncesi ve sonrası TKS karşılaştırılması bağımlı grupların arasındaki student t testi ile hesaplandı. İşlem sonrası ve öncesi TKS farklarının karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda student t testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Bağımlı değişkenin dTKS olduğu, anlamlı bulunan değişkenlerin de katıldığı çok değişkenli analiz yapıldı.

6. BULGULAR

Çalışmamıza direkt stentleme işlemi uygulanmış 55 hasta (55 lezyon) ve PTKA sonrasında stentleme işlemi uygulanmış 42 hasta (43 lezyon) alındı.



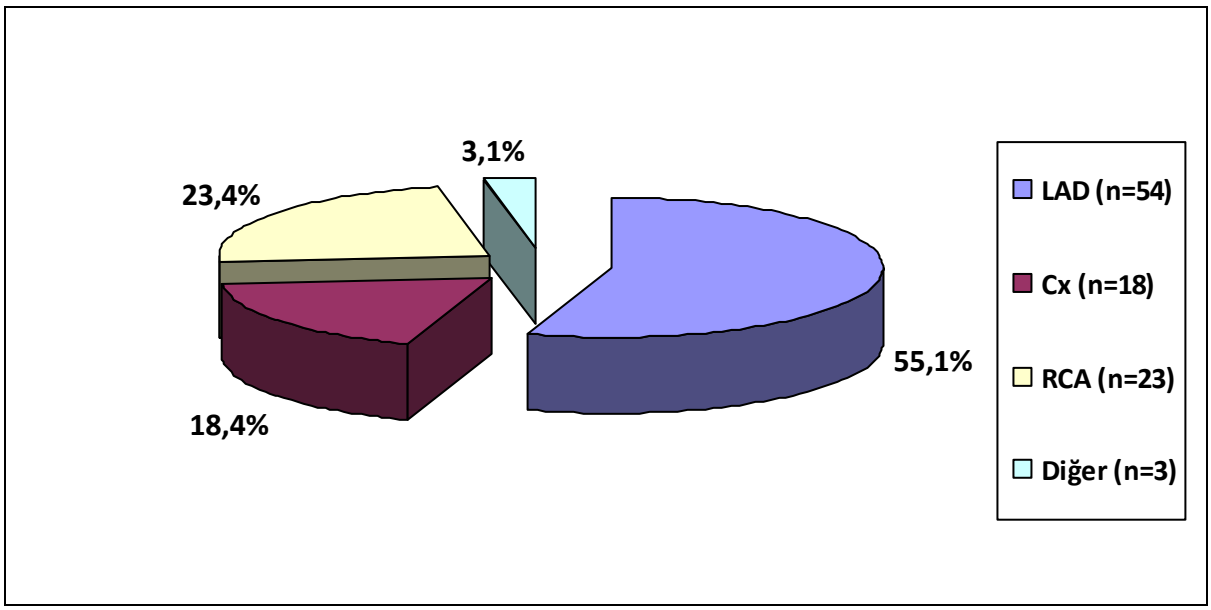
Şekil 10. Hasta dağılımı

Direkt stentleme grubundaki hastaların yaş ortalaması 60,4 yıl, PTKA sonrasında stetleme grubundaki hastaların yaş ortalaması 62,3 yıl olarak saptandı (p= 0,377). DM, HT, sigara içimi, önceki KAH varlığı ve sigara içimi direkt stentleme grubunda daha sık görülürken aile öyküsü PTKA sonrasında stentleme grubunda daha sık olarak saptandı. Ancak risk faktörleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri

	Direkt stent (n=55)	**PTCA+stent (n=43)**	**P**
Yaş (yıl)	60,4	62,3	0,377
D.mellitus	14 (% 25,5)	10 (% 23,3)	0,802
Cinsiyet (E/K) %	81,8/18,2	60,5/39,5	0,02
Hipertansiyon	40 (%72,7)	27 (%64,3)	0,373
Sigara	24 (%43,6)	19 (%44,2)	0,907
Hiperlipidemi	33 (%60,0)	19 (%44,2)	0,120
Aile öyküsü	7 (%12,7)	11 (%25,6)	0,103
Önceki KAH	29 (%52,7)	19 (%44,2)	0,401

Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde 54 hastada LAD lezyonuna, 23 hastada RCA lezyonuna, 18 hastada CX lezyonuna ve 3 hastada majör epikardiyal arterlerin kendisine değil, yan dallarına (iki hastada LAD arterinin diagonal dalına ve bir hasta CX arterinin obtus marginalis dalına) girişim uygulandığı saptandı.



Şekil 11. Girişim uygulanan damar tipleri

İki hasta grubu girişim uygulanan damar açısından karşılaştırıldığında LAD ve RCA lezyonuna girişim uygulanan hasta sayısı direkt stent grubunda daha fazla, CX lezyonuna girişim uygulanan hasta sayısı ise PTKA sonrasında stent grubunda daha fazla olarak saptandı.

Tablo 8. Her iki grupta girişim uygulanmış damar tipleri ve oranları

Damar Tipi	**Direkt stent (n=55)**	**PTCA+stent (n=43)**	**p**
LAD	32 (%58,2)	22 (%51,2)	**0,022**
CX	5 (%9,1)	13 (%30,2)	
RCA	17 (%30,9)	6 (%14,0)	
Diğer (diagonal, OM vb.)	1 (%1,8)	2 (%4,7)	

Lezyon tipleri değerlendirildiğinde, PTKA sonrasında stentleme uygulanmış hasta grubunda Tip C lezyonu olan hasta yokken direkt stentleme uygulanmış hasta grubunda 5 (%9,1) hastanın girişim uygulanan lezyonu Tip C lezyon olarak saptandı. Direkt stentleme grubunda 6 (%10,9) hastada Tip A lezyona girişim uygulanırken PTKA sonrasında stent grubunda Tip A lezyona girişim uygulanan hasta sayısı 3 (%7,0) olarak saptandı. Direkt stentleme grubunda Tip B1 lezyona girişim uygulanmış hasta sayısı 37 (%67,3) iken PTKA sonrasında stentleme grubunda bu sayı 32 (%74,4) olarak daptandı. Tip B2 lezyona girişim uygulanmış hasta sayısı ise direkt stentleme grubunda 7 (%12,7) iken PTKA sonrasında stentleme grubuna 8 (%18,6) olarak saptandı. Tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde iki grup arasında girişim uygulanmış lezyon tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,169).

Tablo 9. Lezyon tipleri

	Direkt stent (n=55)	**PTCA+stent (n=43)**	**p**
Tip A	6 (%10,9)	3 (%7,0)	0,169
Tip B1	37(%67,3)	32(%74,4)	
Tip B2	7 (%12,7)	8 (%18,6)	
Tip C	5 (%9,1)	0 (%0,0)	

Ortalama lezyon uzunluğu değerlendirildiğinde iki grup arasında lezyon uzunluğu açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=0,883). Direkt stentleme grubunda ortalama lezyon uzunluğu 15,2 mm olarak saptanırken PTKA sonrasında stent grubunda ortalama lezyon uzunluğu 15,3 mm olarak saptandı. Referans damar çapı açısından iki grup karşılaştırıldığında direkt stentleme grubundaki referans damar çapının PTKA sonrasında stentleme grubuna göre daha geniş olduğu saptandı. Direkt stentleme grubunda RDÇ:2,9 mm olarak saptanırken PTKA onrasında stentleme grubunda RDÇ:2,7 mm olarak saptandı (p=0,001). Her iki grubun işlem öncesi ortalama dTKS karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,074). Direkt stentleme grubunda işlem öncesi ortalama dTKS 18,7 olarak saptanırken PTKA sonrasında stentleme grubunda ortalama işlem öncesi TIMI kare sayısı 18,1 olarak saptandı.

Tablo 10. Lezyon özellikleri- işlem öncesi ortalama TIMI kare sayıları

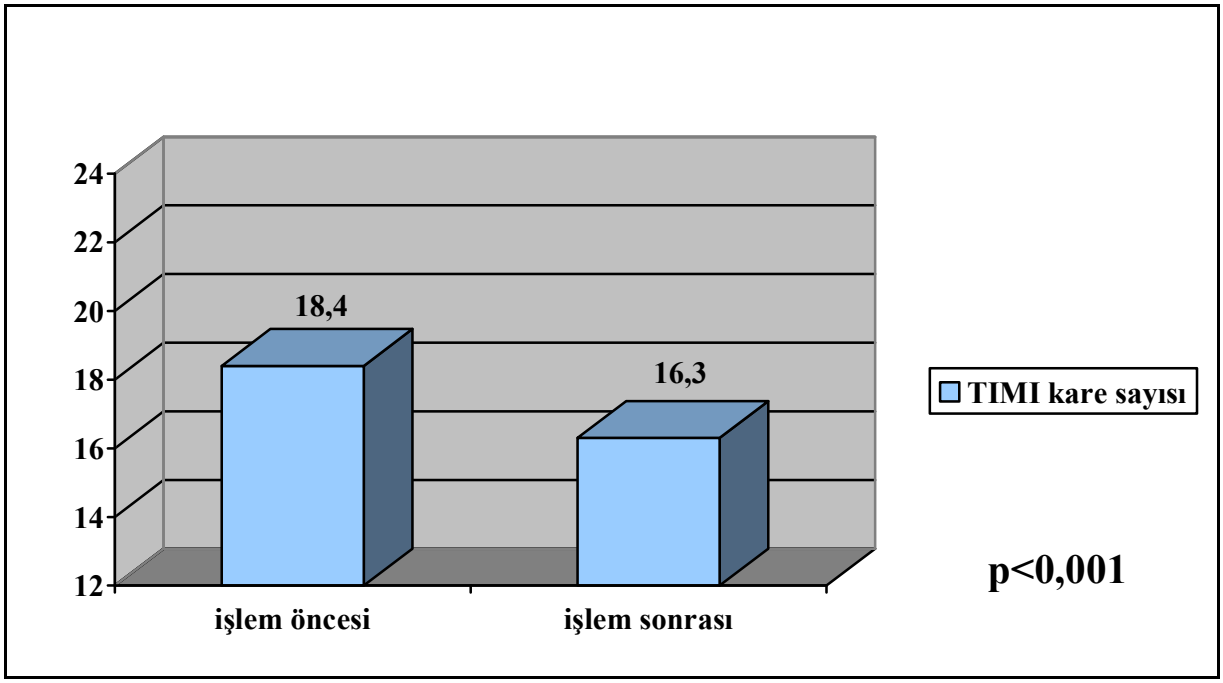
	Direkt stent (n=55)	**PTCA+stent (n=43)**	**p**
Lezyon uzunluğu (mm)	15,2 ± SD	15,3 ± SD	0,883
Referans damar çapı (mm)	2,9 ± SD	2,7 ± SD	**0,001**
İşlem öncesi TIMI kare sayısı	18,7 ± SD	18,1 ± SD	0,074

Girişim sırasında kullanılan stent tipleri karşılaştırıldığında direkt stent grubunda 23 (%41,8) hastada BMS kullanılırken bu sayı PTKA sonrasında stentleme grubunda 21 (%48,8) olarak saptandı. DES implante edilmiş hasta sayısı direkt stentleme grubunda 32 (%58,2) olarak saptanırken PTKA sonrasında stentleme grubunda 22 (%51,2) olarak saptandı. İmplante edilmiş stent tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,488)

Tablo 11. Stent tipleri

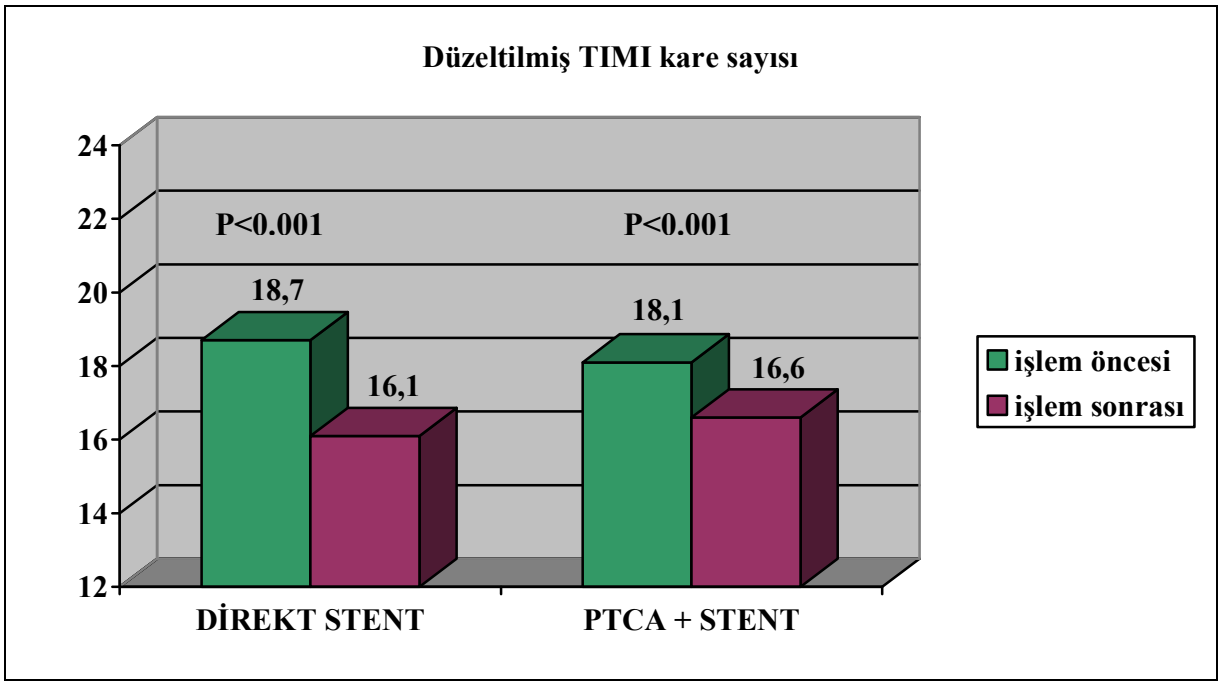
	Direkt stent (n=55)	**PTCA+stent (n=43)**	**p**
BMS	23 (%41,8)	21 (%48,8)	0,488
DES	32 (%58,2)	22 (%51,2)	

Bütün hastalar birlikte değerlendirildiğinde işlem öncesi ortalama dTKS 18,46 kare/sn, işlem sonrası ortalama TIMI kare sayısı ise 16,33 kare/sn olarak saptandı. İşlem sonrası dTKS'da ortalama 2,12 kare/sn azalma olurken, bu azalma miktarı istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,001).



Şekil 12. Düzeltilmiş TIMI kare sayısındaki değişim

Direkt stentleme grubunda işlem öncesi ortalama dTKS 18,72±1,50 kare/sn, işlem sonrası ortalama dTKS sayısı 16,12±1,50 kare/sn olarak saptanırken, PTKA sonrasında stentleme grubunda işlem öncesi ortalama dTKS 18,13±1,50 kare/sn, işlem sonrası dTKS 16,63±1,50 olarak saptandı.



Şekil 13. İşlem öncesi ve sonrası ortalama düzeltilmiş TIMI kare sayıları

Direkt stentleme grubunda işlem sonrasında, işlem öncesine göre ortalama dTKS'da 2,6 kare/sn azalma saptandı. Bu azalma miktarı istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi ($p<0,001$). PTKA sonrasında stentleme grubunda dTKS'daki bu azalma miktarı 1,4 kare/sn olarak saptandı. Bu azalmayı da istatistiksel olarak anlamlı saptadık ($p<0,001$). Direkt stentleme yapılan grup ile PTKA sonrasında stentleme yapılan gruplar kendi aralarında dTKS'daki azalma miktarı bakımından karşılaştırıldığında, direkt stentleme yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla azalma saptandı ($p<0,001$) (tablo 12).

Tablo 12. Düzeltilmiş TIMI kare sayısındaki azalma miktarı

	Direkt stent (n=55)	**PTCA+stent (n=43)**	**p**
cTIMI kare sayısındaki ortalama azalma miktarı	2,6 ± 1,43	1,4 ± 1,36	**<0,001**

Çokdeğişkenli analiz: PTKA+stent ve direkt stentleme yapılan gruplar arasında anlamlı fark olan RDÇ ve işlem yapılan damar tipi ile birlikte hasta yaşını ve cinsiyetini bağımsız değişken olarak çokdeğişkenli analize dahil ettik. Bağımlı değişken olarak dTKS alındı. Sonuçlar tablo 13'de gösterilmektedir. RDÇ, işlem tipi, yaş, cinsiyet anlamlı bulunmazken, işlem tipini istatistiksel olarak anlamlı bulduk (p<0,001).

Tablo 13. Düzeltilmiş TIMI kare sayısının bağımlı değişken olduğu çokdeğişkenli analiz

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	B için 95% Güven Aralığı	
	B	Std. Error	Beta			Alt sınır	Üst sınır
Sabit değer	,905	1,715		,52	,599	-2,502	4,312
İşlem tipi	1,287	,311	,426	4,1	,000	,670	1,904
Cinsiyet	,426	,342	,127	1,2	,217	-,254	1,106
Yaş (yıl)	-,004	,014	-,028	-	,774	-,033	,024
Damar tipi	,023	,158	,014	,14	,886	-,291	,337
Referans damar çapı	-,385	,486	-,081	-	,431	-1,350	,580

a Bağımlı değişken: dTKS fark

7. TARTIŞMA

Aterosklerotik KAH'nın prevelansının giderek artması ve PKG tekniklerindeki yenilikler ve gelişmeler, PKG'lerin bütün dünya genelinde giderek daha da yaygınlaşmasına ve önem kazanmasına yol açmıştır. BENESTENT ve STRESS çalışmalarıyla koroner stentlemenin PTKA 'ya göre restenozu anlamlı düzeyde azalttığının gösterilmesinden sonra koroner stentleme işlemi giderek daha yaygın kullanılmaya başlamış ve çeşitli stentleme yöntemleri oluşturulmuştur.[9,75]

Çalışmamız retrospektif çalışma esaslarına dayanmakta olup, stabil KAH'nda direkt stentleme yöntemi ile PTKA sonrasında stentleme yöntemine göre daha iyi antegrad koroner kan akımı sağlanıp sağlanamayacağı test edilmek istenmiştir. Teorik olarak öncesinde balon diltasyonunun olmaması direkt stentleme ile daha az damar hasarı oluşumunu sağlamakla birlikte restenoz oranında kısmen de olsa azalma sağlaması muhtemeldir. Klinik ve gözlemsel veriler daha az damar hasarının daha az instent restenozla ilişkili olduğunu göstermiştir.[83,84] Nitekim 1603 hastayla yapılmış bir çalışmada her ne kadar MACE açısından farklılık saptanmasa da direkt stentleme ile koroner diseksiyon gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir.[85] Bu amaçla daha önceki benzer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda antegrad koroner akımı değerlendirmek üzere dTKS kullanılmıştır. STEMI hastalarında direkt stentleme ve konvansiyonel yöntemi karşılaştırmak için dTKS'nın kullanıldığı çalışmalar mevcut olup stabil KAH'ında ise bu veriler oldukça sınırlıdır. STEMI hastalarını kapsayan bir çalışmada direkt stentleme ile konvansiyonel yönteme göre işlem sonrasında dTKS istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmış olup bu durum daha iyi antegrad koroner kan akımı ile ilişkilendirilmiştir.[14] Çalışmamızda bu durumu stabil KAH'nda göstermek amaçlanmıştır. Direkt stentleme ve PTKA sonrasında stentleme yöntemlerini karşılaştıran çalışmaların büyük çoğunlunda direkt stentleme ile daha az opak madde kullanımı, daha kısa floroskopi zamanı ve daha az kateter kullanımı saptanmış olup kullanılan anjiografik parametreler genel olarak erken dönemde minimal lümen çapı ve geç lümen kaybı, geç dönemde ise stent restenozu olmuştur.[77,78] Çalışmamızda önceki çalışmalardan elde edilen verilere ek olarak, direkt stentleme ile konvansiyonel yönteme göre dTKS'ında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma sağlanmış ve bu durum daha iyi antegrad koroner kan akımı ile ilşkilendirilmiştir.

Direkt stentleme ve PTKA sonrasında stentleme işlemlerini karşılaştıran çalışmalara genelde kalsifik olmayan Tip A ve Tip B lezyonlar alınmış olup, çalışmamızda da lezyonların % 9,2 ' sini Tip A lezyonlar ve % 70 'ini Tip B1 lezyonlar oluşturmaktadır. Tip C lezyonlar hastaların sadece % 5'inde mevcuttu. Çalışmamız bu bakımdan daha önce yapılmış

olan randomize çalışmalara benzerlik göstermektedir.[86,87] Yine benzer şekilde 2,25 mm altında ve 3,5 mm'nin üzerinde RDÇ olan lezyonlar çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmamız retrospektif olduğundan kayıt sistemi taraması yapılmıştır. Hastaların Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji anabilim dalında kayıtlı KAG CD'leri izlenerek veriler elde edilmiştir. Çalışma hastalarımızdan PKG işlemi sırasında kantitatif olarak RDÇ ve lezyon uzunluğu hesaplanmış olan hastalar için kantitatif olarak hesaplanmış bu değerler kullanılmış olup, PKG sırasında kantitatif ölçüm yapılmamış olan hastalarda ise stent çapı ve kalitatif yöntemler kullanılarak RDÇ ve lezyon uzunluğu hesaplanmıştır. Çalışmamızda RDÇ direkt stentleme grubunda 2,9 mm ve PTKA sonrasında stentleme grubunda ise 2,7 mm idi. Direkt stentleme ve PTKA sonrasında stentleme yöntemlerini minimal lümen çapı, geç lümen kaybı ve restenoz oranlarını kullanarak karşılaştıran çalışmalardan PREDICT çalışmasında ortalama RDÇ bizim çalışmamıza benzer şekilde 2,9 mm olarak belirtilmiştir. Hastaların yaklaşık % 90'nında RDÇ 3-3,5 arasında olarak belirtilen DISCO çalışmasında ise bizim çalışmamızdan daha geniş ortalama RDÇ vardır.

Yine çalışmamızda direkt stentleme grubunda ortalama lezyon uzunluğu 15,2 mm PTKA sonrasında stentleme grubunda ise 15,3 mm, DISCO ve PREDICT çalışmalarında ise sırasıyla yaklaşık olarak 15 mm ve 12 mm olarak belirtilmiştir. Her iki randomize çalışmada da çalışmamıza benzer biçimde girişim yapılmış damar büyük oranda LAD olmuş ve lezyon tiplerinin çoğunluğunu Tip A ve Tip B1 lezyonlar oluşturmuştur.[77,78]

Çalışmamızda ayrıca dTKS 30 kare/sn hızında hesaplanmıştır. DEÜTF Kardiyoloji anabilim dalında KAG ve PKG sırasında çekimler 13 kare/sn ve 25 kare/sn hızında yapılmakta, operatörün tercihine göre ayrıca 30 kare/sn hızında çekimler yapılabilmektedir. Çalışmamıza 30 kare/sn hızında yapılmış çekimler aynen alınmış olup 13 kare/sn ve 25 kare/sn hızında yapılmış çekimler 30 kare/sn hızına düzeltilmiştir.

Çalışmamızda gruplar arasında demografik özellikler ve risk faktörleri bakımından fark yoktu. Ancak direkt stentleme yapılan grupta RDÇ'nı PTKA yapılan gruba göre anlamlı olarak daha geniş bulduk. RDÇ genişliği işlem sonrası dTKS'da saptadığımız olumlu sonuca etkisi olabilir. Aynı şekilde işlem yapılan damarlar da gruplar arasında farklı idi. Direkt stentleme yapılan grupta LAD ve RCA ağırlıkta iken PTKA+stent kolunda Cx ağırlıkta idi. Kullanılan stent tipine bakıldığında DES ve BMS oranları iki grup arasında farklı değildi. Yine direkt stentleme kolunda erkek cinsiyet oranı daha belirgin idi. Bu farklılıkları ve kafa karıştırıcı etmenleri gidermek için çokdeğişkenli analiz yaptık. Çok değişkenli analiz sonucunda bağımlı değişken olarak dTKS alındığında yalnızca işlem tipi için istatistiksel

olarak anlamlı fark saptandı. Çok değişkenli analizde RDÇ, damar tipi ve cinsiyet için düzeltme yapıldıktan sonra da istatistiksel olarak anlamlı farklılık devam etti.

Direkt stentleme ve konvansiyonel yöntemi antegrad koroner kan akımı üzerine olan etkilerini karşılaştırmak için DES kullanılan 68 hastada FFR (Fraksiyone Flow Reserve-Fraksiyone Akım Rezervi) yöntemi bile kullanılmıştır.[88] dTKS kolay, tekrarlanabilir ve ek maliyet gerektirmeyen non invaziv bir yöntemdir, bu bakımdan diğer yöntemlere göre uygulanabilirlik açısından bariz bir üstünlüğü mevcuttur. TKS hesaplamasında en önemli etken koroner anjiografideki çekim kalitesi ve yapılan çekimde TKS hesaplanabilirliğidir. Optimal TKS hesaplaması için opak maddenin belirtilmiş olan distal noktaya ulaştığı ana kadar çekimin devam ettirilmesi gerekmektedir. Pratik uygulamada, KAG çekimlerinin bir kısmında, operatör yapılan çekimin kendisine yeterli bilgiyi verdiğini düşündüğü anda çekimi sonlandırabilmekte ve böylece opak madde distal noktaya ulaşmadan işlem sonlandırılmış olabilmektedir. Bu durum TKS hesaplamsındaki başlıca zorluğu oluşturmaktadır.

Çalışmamız retrospektif olduğundan kayıt sistemi taraması yapılmıştır. Taramış olduğumuz birçok hastanın KAG'si TKS hesaplamasına uygun çekim tekniği ile yapılmamıştı. Dolayısıyla 650 hastadan sadece 97'sini çalımaya alabildik. Bu çalışma sonuçlarının stent yapılmış geniş bir KAH hastası populasyonuna yansıtılması konusunda kısıtlılık getirmektedir. Geriye yönelik KAG çekimlerinin değiştirilememesi nedeniyle çalışmanın retrospektif olması da bir başka kısıtlılığı oluşturmaktadır. Yapılmış olan KAG çekimlerinden bir kısmı 13 kare/sn ve 25 kare/sn hızında çekilmiş olup kayıt sistemi taraması ve CD izlemi sırasında 30 kare/sn hızına düzeltme yapılmıştır. Girişim uygulanan damar tipi her iki grup arasında bir miktar farklılık göstermekteydi. Direkt stentleme yapılan grupta LAD ve RCA ağırlıkta iken PTKA+stent kolunda Cx ağırlıkta idi. Direkt stentleme grubunda RDÇ PTKA sonrasında stentleme grubuna anlamlı düzeyde daha geniş olarak saptandı. Erkek cinsiyette hasta oranı da direkt stentleme grubunda daha fazla idi. Ancak tüm bu değişkenlerin dahil edildiği çokdeğişkenli analizde, bu değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra da iki grup arasında dTKS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık devam etti.

8.SONUÇ

KAH hastalarında hem direkt stentleme hem de PTKA sonrasında stentleme teknikleri ile TKS'ında iyileşme olmaktadır. Koroner perfüzyon düzelmektedir. Bu düzelme direkt stentleme yapılan grupta daha belirgin olmaktadır. Direkt stentleme yapmanın diğer avantajlarının yanında bu özelliğini de bu çalışma ile saptadık. Koroner perfüzyonu daha başarılı olarak iyileştirmesi restenoz oranının daha düşük olmasına neden olabilir.

9. KAYNAKLAR

1- Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevelansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. TEKHARF 2009:19-26

2- Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the tree main challenges: presented at the 71th scientific session on the american heart association Dallas, Texas. Circulation 1999;99:1132-1137

3- Fox K, Ardissino D, Buszman P, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology European Heart Journal doi: 10.1093/eurheartj/eh1002

4- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th edition. Saunders, An imprint of Elsevier 2007:1167-1441

5- Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal 2010;31:2501-2555

6- Smith SC, Feldman TE, Morrison DA, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol 2006;47:e1-e121 do.:10.1016/j.jacc.2005.12.001

7- King SB, Schlumpf M. Ten year follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. J Am Coll Cardiol 1993;22:353-360

8- Fıschman DL, Leon BM, Baim DS, et al. A Randomized Comparison of Coronary Stent Placement and Balloon Angioplasty in the treatment of Coronary Artery Disease. N Engl J Med 1994;331:496-501

9- Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow up of BENESTENT trial. J Am Coll Cardiol 1996;27:255-261

10- Martinez-Elbal L, Ruiz-Nodar JM, Zueco J, et al. Direct coronary stenting versus stenting with balloon pre-dilation: immediate and follow up results of a multicentre, prospective, randomized study. The DISCO trial. European heart journal 2002;23:633-640

11- Webwe F, Schneider H, Warzok F, et al. Randomized comparison of direct and provisional stenting in de novo coronary artery lesions: the RADICAL study. Z Kardiol 2003;92:173-181

12- Moses JW, Weisz G, Mishkel G, et al. the SIRIUS-DIRECT trial: A multi-center study of direct stenting using the sirolimus eluting stent in patients with de novo native coronary artery lesions. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2007;70:505-512

13- Miketic S, Carlsson J, Tebbe U. Clinical and angiographic outcome after conventional angioplasty with optional stent implantion compared with direct stenting without predilation. Heart 2002;88:622-626

14- Özdemir R ,Sezgin AT, Barutcu I, et al. Comparison of direct stenting versus conventional stent implation on blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Angiology 2006;57(4):453-458

15- French JK, Ellis CJ, White HD. The corrected TIMI frame count. The new gold standard? Aus N Z J Med. 1998;28:569–573

16- Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al for the TIMI-4 Study Group. TIMI frame count a quantitative method of assessing coronary artery flow. Circulation 1996;93:879-888

17- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. Cell 2001;104:503-516

18- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002;420:868-874

19- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105:1135-1143

20- WHO. The World Health Report 2002. 2002. Geneva, WHO/OMS

21- World Health Report 2002:reducing risks,promoting healty life.Geneva,World Health Organization, 2002. www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf adresinden 20.03.2012 tarihinde erişilmiştir.

22- Murray CJL,Lopez AD: The Global Burden Of Disease.Canbridge,MA, Harvard school of public Health. Science 1996;274(5288):740-743

23- Tunstall PH, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation 1994;90:583-612

24- Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, et al. Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5 yıllık takibi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1996;24:8-15

25- Onat A, Murat SN, Çiçek G, ve ark. Türkiye'de ölüm ve koroner hastalık insidansının bölgesel dağılımları: TEKHARF 2010 taraması sonuçları. Türk Kardiyol Dern Arş 2011; 39:263-268
26- Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. Eur Heart J 2006;27:107-113
27- Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, et al. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. Eur Heart J 2008;29:1316-1326
28- Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Circ Res 2002; 91:281
29- Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al: Innate and acquired immunity in atherogenesis. Nat Med 2002;8:1218
30- Freidman M, Van den Bovenkamp G. The pathogenesis of a coronary trombus. Am J Pathol 1966;48:19-31
31- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Çeviri ED: Aslanger E, Şirinoğlu I). Braunwald Kalp Hastalıkları Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2007;35:922-923
32- Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. J Am Coll Cardiol 2006;48-78
33- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. Nature 1993;362:314-488
34- Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. Am J Med 1999;107:85-97
35- Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, RheeJS, Silverstein R, Hoff HF, Freeman MW. Scavenger receptors class AI/II andCD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified lowdensity lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. J Biol Chem.2002;277:49982-49988
36- Huo Y, Weber C, Forlow SB, Sperandio M, Thatte J, Mack M, Jung S, Littman DR, Ley K. The chemokine KC, but not monocyte chemoattractant protein-1, triggers monocyte arrest on early atherosclerotic endothelium. J Clin Invest. 2001;108(9):1307-1314
37- Ross R. Cell Biology Of Atherosclerosis. Annual Review Of Physiology 1995 Vol. 57: 791-804
38- Yılmaz Y, Ongen Z, Lipid dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2009;37 (4):7-13

39- Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, D'Agostino RB, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the highrisk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I. Circulation 2000;101:E3-E11.

40- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359(21):2195-2207

41- Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., et al: Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1262-1275

42- Kolodgie FD, Burke AP et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes, Curr Opin Cardiol 2001;16:285-292

43- Van Der Wal A, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture – pathologic basis of plaque stability and instability. Cardiovasc Res 1999;41:334-344

44- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Çeviri ED: Aslanger E, Şirinoğlu I). Braunwald Kalp Hastalıkları Cilt 3 . Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2007;50:1281-1289

45- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Çeviri ED: Aslanger E, Şirinoğlu I). Braunwald Kalp Hastalıkları Cilt 3. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2007;46:1141-1154

46- Schoenhagen P, et al. Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1895–2008

47- Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ, Chesebro JH. Acute coronary syndromes. Lancet 1999;353(suppl II):5-9

48- Bashore TM, et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on Cardiac Catheterization Laboratory Standarts. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2001:37:2170-2214

49-King SB, Angioplasty from bench to bedside to bench. Circulation 1996;93:1621-1629

50- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Çeviri ED: Aslanger E, Şirinoğlu I). Braunwald Kalp Hastalıkları Cilt 1. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2007;18:423-430

51-Baim DS (Çeviri ED: Şahin M). Grossman Kardiyak Kateterizasyon, Anjiografi ve Girişim. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2007;4(11):187-194

52-Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow up:outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. Circulation 1997;95:2037

53-Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A, et al. AHA/ACC guidelines for coronary anjiography.A report of the ACC/AHA task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 1999;33:1756

54- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Çeviri ED: Aslanger E, Şirinoğlu I). Braunwald Kalp Hastalıkları Cilt 3. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2007;52:1367-1386

55-Simpson JB, How atherectomy began; A personal history. Am J Cardiol 1993;72:3E-5E

56- Gülbaran M, Öztürk S. Günümüzde excimer lazerin anjioplastideki yeri. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Girişimsel Kardiyoloji Özel Sayısı-I 2004;17 (4):214-7.

57- Baim DS (Çeviri ED: Şahin M). Grossman Kardiyak Kateterizasyon, Anjiografi ve Girişim. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2007;7(23):476-479

58- Yavuzgil O, Türkoğlu C. Vasküler brakiterapi. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Girişimsel Kardiyoloji Özel Sayısı-II 2004;17(4):245-51

59-Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction:description of a new technique and a preliminary report of its application.Circulation 1964;30:654

60-Gruentzig A, Kumpe DA. Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Gruentzig balloon catheter. AJR Am J Roentgenol 1979;132:547

61-Gruentzig A, Senning A, Siegenthaler WE. Non-operative dilatation of coronary artery stenosis – percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979;301:61

62- Baim DS (Çeviri ED: Şahin M). Grossman Kardiyak Kateterizasyon, Anjiografi ve Girişim. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2007;7(22):438-463

63-Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Kardiyotorasik Cerrahisi Derneği (EACTS) Miyokardiyal Revaskülarizasyon Görev Grubu, Türk Kardiyol Dern Arş 2010, Suppl 3*:* 19-78

64-Long-term low-molecular-mass heparin in unstabte coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study.Fragmin and Fast Revascularisation during instability in Coronary artery disease.Investigators. Lancet 354:701-707

65-Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM et al. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction : insights from the RESCUE I , RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. Am Heart J 2000;139:1046-1053

66- Baim DS (Çeviri ED: Şahin M). Grossman Kardiyak Kateterizasyon, Anjiografi ve Girişim. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2007;7(24):492-534

67-Mulliken JB, Goldwyn RM. Impressions of Charles Stent. Plast Reconstruct Surg 1978;62:173-176

68-Dotter CT. Transluminally placed coil spring arterial tube grafts: long-term patency in canine popliteal artery. Invest Radiol 1969;4:329-332

69-Maass D, Zollikofer CHL, Largiader F, et al. Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprostheses: an experimental study using expanding spirals. Radiology 1984;152:659-663

70-Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1987:316:701-706

71-Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. N Engl J Med 1991;324:13-17

72-Roubin GS, Robinson KA, King SB, et al. Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. Circulation 1987;76:891-897

73-Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Radiology 1985;156:723-726

74-Schatz RA, Baim DS, Leon MB, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent.Initial results of a multicenter study. Circulation 1991;83:148-161

75-Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 1994;331:496-501

76-Kimura T, Abe K, Shizuta S, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. N Engl J Med 2002;105:2986-2991

77-L. Martinez-Elbal, J.M. Ruiz-Nodar, J. Zueco, et al. Direct coronary stenting versus stenting with balloon pre-dilation: immediate and follow-up results of a multicentre, prospective, randomzed study. The DISCO trial. Europen Heart Journal 2002;23: 633-640

78- DS. Baim, Flatley M, Caputo R, et al. Comparison of pre-dilatation vs direct stenting in coronary treatment using the Medtronic AVE S670 coronary stent system (The PREDICT trial). Am J Cardiol 2001;88:1364-1369

79-Piscione F, Piccolo R, Cassese S et al. Is direct stenting superior to stenting with predilation in patients treated with percutaneous coronary intervention ? results from a meta-analysis of 24 randomised controlled trials. Heart 2010;96:588-594

80-Kocum T, Yurtdas M, Ozcan T, et al. Direct stenting versus predilatation and stenting technique when using paclitaxel eluting stents. Int Heart J 2008;49:545-552

81-The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI study group . New Engl J Med 1985;312:932-936

82- Baim DS, Grossman Kardiyak Kateterizasyon, Anjiografi ve Girişim. (Çeviri ED: Şahin M) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2007;6(18):335-367

83- Rogers C, Karnovsky MJ, Edelman ER. Inhibition of experimental neointimal hyperplasia and thrombosis depends on the type of vascular injury and the site of drug administration. Circulation 1993;88:1215–1221

84- Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. J Am Coll Cardiol 1992;19:267-274

85- Alidoosti M, Salarifar M, Kassaian SE et al. In-hospital and mid-term adverse clinical outcomes of a direct stenting strategy versus stenting after predilatation
for the treatment of coronary artery lesions. Cardiovascular Journal Of Africa Vol 19, No. 6, November/December 2008

86- Danzi GB, Capuano C, Fiocca L, et al. Stent implantation without predilation in patients with a single, noncalcified coronary artery lesion. Am J Cardiol 1999;84:1250-1253

87- Le Breton H, Boschat J, Commeau P, for the Stent Without Ballon Predilation (SWIBAP) study group. Randomized comparison of coronary stenting with and without balloon predilatation in selected patients. Heart 2001;86:302-308

88- Balachandran KP, Singh B, Sandilands A, et al. Functional result following direct coronary artery stenting with drug eluting stents in chronic stable angina is similar to stenting after balloon predilatation. International Journal of Cardiology 2008;128:374-377