



**T.C.**

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PERKUTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN  
KRONİK TOTAL OKLÜZYON HASTALARINDA  
SESSİZ NÖROLOJİK İSKEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. MUHAMMET UYANIK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN-2020**





T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PERKUTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN  
KRONİK TOTAL OKLÜZYON HASTALARINDA  
SESSİZ NÖROLOJİK İSKEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammet UYANIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Korhan SOYLU

SAMSUN-2020

## TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Özcan Yılmaz, Prof. Dr. Mahmut Şahin, Prof. Dr. Okan Gülel, Doç. Dr. Murat Meriç, Doç. Dr. Serkan Yüksel'e, Dr. Ömer Gedikli'ye, Dr. Murat Akçay'a, Dr. Ufuk Yıldırım'a ve Dr. Metin Çoksevrim'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince gerek bilgi ve beceri gerekse tez yazımında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Korhan Soylu'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım ve uzmanlık eğitimim boyunca mesai arkadaşlığından fazlasını geçirdiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, uzmanlığını almış olan ve asistanlığına devam eden arkadaşlarıma,

Tez yazım süreci boyunca yardımlarını hiç esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Onur Osman Şeker'e ve Dr. Özkan Vural'a

Kardiyoloji bölümündeki tüm personel arkadaşlarıma,

Bilgiye ve gençliğe olan inancıyla tanıdığım ilk andan itibaren eğitim hayatıma sonsuz katkıları nedeniyle sayın öğretmenim Hamdi Yıldırım'a,

Tüm hayatım boyunca yanımda olan anneme ve ablalarıma, asistanlık eğitimim ve tez yazım süresince fedakârlıklarıyla hep yanımda olan biricik eşim Neslihan Uyanık ve kızım Zeynep Uyanık'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Mart 2020**

**Dr. Muhammet UYANIK**

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Muhammet UYANIK

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 25.10.1989 ASARCIK / SAMSUN

**Öğrenim Durumu:** Lisans

Derece	Okul	Yıl
İlk/Orta	Amasya Merzifon Mehmetçik İlköğretim Okulu	2004
Lise	Amasya Merzifon Anadolu Lisesi	2008
Lisans/Yüksek lisans	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	2014

### Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Tabip	Samsun Asarcık İlçe Devlet Hastanesi	2014-2015
Araştırma Görevlisi	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı	2015-2017
Araştırma Görevlisi	Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı	2017-2020

### Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler :

1. Türk Kardiyoloji Derneği
2. Avrupa Kardiyoloji Derneği

## Beyan

**“Perkutan Koroner Girişim Yapılan Kronik Total Okluzyon Hastalarında Sessiz Nörolojik İskeminin Araştırılması”** başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim. Bu tez çalışması Ondokuzmayıs Üniversitesi tarafından **PYO.TIP.1904.19.004** proje numarası ile desteklenmiştir.

## ÖZET

**AMAÇ:** NSE (Nöron spesifik enolaz) nöron hücresi ve nöroendokrin dokularda bulunan intrastoplazmik bir enzimdir. Venöz kan serum düzeyi nöron hasarını gösteren sensitif bir iskemi belirteçidir. GİA (Geçici iskemik atak) ve aşikar inme kliniği yokluğunda NSE yüksekliği SNİ (sessiz nörolojik iskemi) olarak isimlendirilmektedir. SNİ kognitif fonksiyonlarda gerileme, unutkanlık, alzheimer gibi nörolojik defisitlerle ilişkilidir. Bu çalışmada kronik total oklüzyon (KTO) ve non kronik total oklüzyon perkutan koroner girişim vakalarında NSE yüksekliği olarak tanımlanan SNİ oluşumu ve etki eden faktörleri karşılaştırmayı amaçladık.

**YÖNTEM:** Çalışma popülasyonu iki gruptan oluşturuldu. İlk gruba elektif koroner girişim yapılan KTO hastaları ve ikinci gruba elektif koroner stentleme yapılan non-KTO hastaları dahil edildi. NSE düzeyleri işlem öncesi ve işlemden 12-18 saat sonra tekrar ölçüldü. Enzim cut off değeri olan 20 ng/dl üzerinde NSE yüksekliği SNİ olarak tanımlandı.

**BULGULAR:** Öndeğerlendirmeden sonra 120 hasta çalışma kriterlerini karşıladı. Ancak 12 hasta akut stent trombozu, ventrikül fibrilasyonu, aşikar inme, geçici iskemik atak, LMCA stentleme yapılması, inotrop gerektiren derin hipotansiyon ve bazal NSE yüksekliği nedeniyle dışlandı. Toplamda 108 hasta değerlendirildi. Ellibeş hastada (% 50,9) SNİ gelişti. SNİ insidansı KTO grubunda %59,7 non-KTO grubunda 39,1 olarak saptandı (p=0,035). SNİ hastalarında Diyabetes Mellitus, hiperlipidemi, yüksek HbA1c, toplam stent uzunluğu, işlem süresi daha yüksekti (Tablo 1). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde CTO prosedürü (odds ratio [OR] 3.129; 95% confidence interval [CI] 1.246 to 7.858; p<0.015) ve Diyabetes Mellitus varlığı (odds ratio [OR] 2.93; 95% confidence interval [CI] 1.185 to 7.291; p<0.020) SNİ'nin bağımsız prediktörleri olarak saptandı.

**SONUÇ:** Artmış kateter manüplasyonları, uzamış prosedür zamanı, ve ekipman sayısının fazlalığı KTO gibi kompleks lezyonlarda SNİ riskini daha çok artırır. Ayrıca SNİ elektif Non-KTO koroner stentlemede dahi görülebilir. Bu durum uzun dönemde serebral fonksiyonlarda gerilemeyle ilişkilidir. Özellikle diyabetik hastalarda KTO ve benzer kompleks lezyon girişimlerinde SNİ açısından dikkatli olunmalıdır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER,** koroner arter hastalığı, kronik total oklüzyon, perkütan koroner girişim, sessiz beyin infarktüsü, nöron-spesifik enolaz



## **İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)**

### **ASSESSMENT OF SILENT CEREBRAL INFARCTS IN CHRONIC TOTAL OCCLUSION PATIENTS WITH PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION**

**AIMS:** Neuron-specific enolase is a cytoplasmic enzyme and sensitive neuronal ischemia marker found in nerve cells. Elevation of Neuron Specific Enolase (NSE) in the absence of any clinically apparent stroke or transient ischemic attack, so-called silent cerebral infarcts (SCIs). SCI may be associated with neurologic deficits. In this study, we aimed to evaluate the incidence of Silent Cerebral infarcts, defined as elevated Neuron Specific Enzyme after coronary chronic total occlusion (CTO) intervention and elective coronary stenting, and procedural factors affecting silent cerebral infarcts.

**METHODS:** The study population consisted of 2 groups of patients. Group 1 included consecutive patients with elective coronary chronic total occlusion stenting; group 2 consisted of patients who underwent elective coronary stenting. NSE blood levels were measured before and 12-18 hours after the procedure. Elevation of >20 ng/ml was considered as SCI.

**RESULTS:** After pre-evaluation, 120 patients met the study criteria. and 12 of them were excluded for following reasons: 1 patient had myocardial infarction from another coronary artery within 24 hours, 1 patient had acute stent thrombosis, 1 patient had ventricular fibrillation, 1 patient had a stroke during the intervention, 1 patient had transient ischemic attack after PCI, 2 patients underwent unplanned left main coronary artery (LMCA) stenting, 1 patient had hypotension requiring inotropic agent, 4 patient had elevated baseline NSE. Finally, 108 patients were included in the study. fifty-five of 108 study patients (50,9%) had SCI after the procedure. The rate of silent brain infarction was 59.7% in the CTO group and 39.1% in the elective coronary stenting group. Patients with SCI were more likely to have Diabetes Mellitus, hyperlipidemia,

higher HbA1c, total stent length, procedural time. Multivariate logistic regression analysis demonstrated CTO procedure (odds ratio [OR] 3.129; 95% confidence interval [CI] 1.246 to 7.858;  $p < 0.015$ ), and presence Diabetes Mellitus (odds ratio [OR] 2.93; 95% confidence interval [CI] 1.185 to 7.291;  $p < 0.020$ ) as independent predictors of SCI.

**CONCLUSIONS:** Increased catheter manipulations, procedure time, and the number of equipment used may lead to an increase in the frequency of silent brain damage in complex procedures such as CTO. It can occur even in patients with elective coronary interventions. This may lead the decreased cerebral functions in the long term. CTO and similar complicated procedures, especially in diabetic patients should be careful about SCI.

**KEYWORDS,** coronary artery disease, chronic total occlusion, percutaneous coronary intervention, silent cerebral infarction, neuron-specific enolase

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

TEŞEKKÜRLER .....	i
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ .....	xiii
TABLolar DİZİNİ .....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Ateroskleroz .....	2
2.2 Stabil İskemik Koroner Arter Hastalığı .....	13
2.3 Kronik Total Oklüzyon PKG .....	13
2.3.1 Tanımı .....	14
2.3.2 Prevalansı .....	14
2.3.3 Skorlama .....	14
2.3.4 Patofizyoloji .....	14
2.3.5 Klinik bulgular .....	15
2.3.6 İşlem endikasyonu.....	15
2.3.7 İşlem kontrendikasyonları .....	17
2.3.8 İşlem komplikasyonları .....	17

2.4 Sessiz Nörolojik İskemi .....	18
2.4.1 Tanımı .....	18
2.4.2 Prevalansı .....	18
2.4.3 Patofizyoloji .....	18
2.4.4 Klinik bulgular .....	19
2.4.5 Klinik inme.....	19
2.5 Nöron Spesifik Enolaz .....	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	21
3.1 Hasta Seçimi ve Gruplandırılması .....	21
3.1.1 Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri .....	21
3.1.2 Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri .....	21
3.1.3 Primer sonlanım noktası.....	22
3.1.4 Sekonder sonlanım noktası .....	22
3.2 Çalışma Protokolü.....	22
3.2.1 Preop değerlendirme .....	22
3.2.2 Koroner anjiyografi ve PKG .....	23
3.2.3 Kantitatif anjiyografik inceleme .....	24
3.2.4 Elektrokardiyografi .....	24
3.2.5 Ekokardiyografi.....	24
3.2.6 Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS).....	25
3.2.7 Bazal karakteristik ve komorbid özellikler .....	25
3.3 Tanımlamalar .....	25

3.3.1 Elektif koroner stentleme .....	25
3.3.2 Kronik total oklüzyon (KTO).....	25
3.4 Medikal Tedavi .....	26
3.4.1 Antiagregan tedavi .....	26
3.4.2 Antikoagulan tedavi .....	26
3.4.3 Diğer medikal tedaviler.....	26
3.5 Nöron Spesifik Enolaz Enzimi ve Biyokimya Ölçümleri .....	26
3.5.1 Sessiz nörolojik iskemi (SNİ) .....	27
3.6 İstatistiksel Yöntem.....	27
4. BULGULAR .....	28
5.TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇLAR .....	43
7. KAYNAKÇA .....	44
8.EKLER.....	65

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiotensinojen Dönüştürücü Enzim
ACT	: Aktive Koagülasyon Zamanı
AL	: Sol Amplatz Kateter
ALT	: Alanin Transaminaz
APTT	: Aktive Protrombin Zamanı
ASA	: Asetil Salisilik Asit
AST	: Aspartat Transaminaz
CI	: Güven Aralığı
CRP	: C-Reaktif Protein
CTO	: Kronik Total Oklüzyon
Cx	: Sirkumfleks Arter
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
EBU	: Ekstra Back-Up/Destekli Kateter
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
FFR	: Fraksiyone akım rezervi
ĞİA	: Geçici İskemik Atak
GKS	: Glaskow Koma Skalası
GP IIB/IIIA	: Glikoprotein IIB/IIIA
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HsCRP	: Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
İL	: İnterlökin
KABG	: Koroner Arter Baypas Grefti
KAG	: Koroner Arter Hastalığı
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri

KMP	: Kardiyomyopati
KTO	: Kronik Total Oklüzyon
KY	: Kalp Yetmezliği
LA	: Sol Atriyum
LAD	: Sol Ön İnen Arter
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LVEDD	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
LVESD	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
n	: sayı
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
NO	: Nitrik Oksit
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti Sınıflaması
OAK	: Oral Antikoagulan
OR	: Tahmini Rölatif Risk
PKG	: Perkutan Koroner Girişim
PLT	: Platelet/Trombosit
RCA	: Sağ Koroner Arter
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SNİ	: Sessiz Nörolojik İskemi
TAVİ	: Transkateter Aort Valv İmplantasyonu
TIMI	: Miyokard İnfarktüsünde Tromboliz Araştırmacıları
UFH	: Unfraksiyone Heparin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VH-IVUS	: Sanal Histoloji-İntravasküler Ultrason
mtDNA	: Mitekondriyal DNA

## ŞEKİL DİZİNİ

ŞEKİL 1: SNİ gruplarına göre HbA1c düzeyi



## **TABLÖLAR DİZİNİ**

TABLO 1: Bazal demografik ve klinik özellikler Gruplara göre karşılaştırmalar

TABLO 2: Laboratuvar ve ekokardiyografi ölçümleri

TABLO 3: Antitrombotik tedavi

TABLO 4: Prosedürel değişkenlerin karşılaştırılması

TABLO 5: Komplikasyonlar

TABLO 6: Hastaların sessiz nörolojik iskemiye göre değerlendirilmesi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı, tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen en önemli ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1,2). Son yarım yüzyılda perkutan girişimlerde önemli ivme kazanılmış, bununla birlikte klinik bulgu veren veya akut dönemde semptomatik olmayan, sadece görüntüleme veya biyokimyasal ölçümler ile fark edilebilen komplikasyonlar da tanımlanmıştır (3,4). Bu nedenle, uzun süreli sağ kalımı sağlamak için perkutan girişim hastalarında olası yan etkiler ve uzun dönemde ortaya çıkabilecek komorbiditeler önem kazanmaktadır.

Perkutan koroner girişim esnasında serebrovasküler embolik olaylar sık görülen komplikasyonlardır (5). İstenmeyen bu olaylar kalıcı sekel veya ölümlerle sonuçlanabilecek akut gürültülü tablolardan geçici iskemik atak (GİA) gibi daha hafif semptomlara kadar geniş bir klinik skalada yer alırlar. Dahası bu hastalarda küçük emboliler sessiz seyredabilmekte ve uzun dönemde demans, unutkanlık gibi kognitif fonksiyonlarda zayıflama, yaşam kalitesinde gerilemeye sebep olmaktadır (6,7).

Perkutan koroner veya non koroner kardiyak girişimlere bağlı sessiz nörolojik inme pek çok çalışmanın konusu olmuştur (8). Kronik total oklüzyonlara yapılan perkutan koroner girişimlerde işlemin doğası gereği, serebrovasküler komplikasyon riskinin yüksek olması beklenir. Ancak bu özel işlem gurubunda klinik olarak sessiz beyin hasarı henüz araştırılmamıştır. Diğer girişimlere göre daha kompleks olan KTO vakalarında sessiz beyin hasarı/inme insidansı ve predispozan faktörlerin belirlenmesi girişim kararı ve medikal tedavi hakkında faydalar sağlayabilir.

Nöron spesifik enolaz nöron hücrelerinde bulunan ve beyin hasarında (iskemi ve infarktüsü) plazmaya serbestleşen sitoplazmik hücre içi enzimdir. Nöroradyolojik görüntüleme ile NSE periferik kan düzeyinin korelasyon gösterdiği daha önceki birçok çalışmada ispatlanmıştır (9). Bu nedenle, bu çalışma, nöron spesifik enolaz enzim ölçüm yöntemiyle KTO hastalarında sessiz beyin hasarını ve predispozan faktörleri belirlemek için tasarlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Ateroskleroz:**

Ateroskleroz koroner, serebral, periferik arter ve aort hastalığına neden olan patolojik bir süreçtir (10,11). Tüm dünyada en sık ölüm sebebi aterosklerotik hastalıklar ilişkili iken, gelişmiş ülkelerde bu oran tüm ölümlerin %50 sine kadar çıkmaktadır (1,2).

### **EPİDEMİYOLOJİ**

Aterosklerozun henüz yaşamın erken evrelerinde ikinci ve hatta ilk dekatta başladığı ve yaşlanma ile ilerlediği gösterilmiştir (12). Renal nakil ameliyatlarından elde edilen renal arter ve abdominal aort materyalleriyle yapılan bir biyopsi çalışmasında yaşamın ilk üç yılında intimal kalınlaşma, dört beş ve altıncı yaşlarda ise erken fibroateromlar hatta plak rüptürü saptanmıştır (13). İntrakoroner ultrason kullanılarak yapılan bir araştırmada, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki altı gençten birinde anormal intimal kalınlaşma olduğu görülmüştür (14). Ateroskleroz ile ortaya çıkan koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm sebebidir. İleriye dönük projeksiyonlarda orta ve ileri yaş erkeklerin yarısından fazlasında, kadınların ise üçte birinden fazlasında aterosklerotik kalp hastalığı gelişmesi beklenmektedir (1,2,15). 1990-2013 yılları arasında 240 ölüm nedeni belirlenerek yapılan bir global hastalık yükü çalışmasında 2013 yılında dünya genelinde 17,3 milyon ölümün nedeni 1990 yılına oranla %41 artışla kardiyovasküler hastalıklar olarak saptanmıştır. Kardiyovasküler alanda yapılan en uzun süreli izlem çalışması FRAMINGHAM'dan elde edilen verilere göre; 40 yaşın üzerindeki kişilerde, yaşam boyu koroner aterosklerotik hastalık gelişme riski erkeklerde yüzde 49, kadınlarda yüzde 32'dir. 70 yaşına ulaşıldığında risk erkeklerde yüzde 35, kadınlarda yüzde 24'tür. Toplam koroner olaylar için, görülme sıklığı kadınlar erkekleri 10 yıl kadar geriden takip ederken, yaşla birlikte KAH her iki cinsiyette de hızla artmaktadır. Mİ ve ani ölüm gibi koroner hastalığın daha ciddi tezahürleri için, kadınlar erkeklerin 20 yıl kadar gerisinde iken, ilerleyen yaşla birlikte özellikle post menopozal dönemde erkekler ile kadınlar arası fark azalır. 65-94 yaş arasındaki KAH sıklığı 35-64 yaşlara kıyasla erkeklerde iki kat, kadınlarda üç kat daha fazladır. Premenopozal kadınlarda, Mİ ve ani ölüm gibi koroner hastalığın ciddi belirtileri nispeten nadirdir. Menopoz

sonrasında, koroner hastalık insidansı ve şiddeti aniden artmakta ve premenopozal kalan aynı yaşta kadınlara göre üç katı oranlara ulaşmaktadır. Altmış beş yaşın altında, erkeklerde tüm koroner olayların yıllık insidansı 1000'de 12, tüm diğer aterosklerotik kardiyovasküler olayların oranını 1000'de 7 bulunuştur. 65 yaşın ötesinde, koroner hastalık hâlâ baskındır. Koroner olaylar erkeklerde aterosklerotik kardiyovasküler olayların yüzde 33 ila 65'ini ve kadınlarda yüzde 28 ila 58'ini oluşturmaktadır. KAH'nın erkek baskınlığı, anjina pektoris için daha az dikkat çekicidir. Kadınlarda koroner aterosklerozun ilk semptomları anjinal yakınmalar olurken ani ölüm ve infarktüs gibi ciddi prezentasyonlar erkeklerde daha fazladır (16–18).

## **HİSTOLOJİ**

**Yağlı çizgiler;** Ateroskleroz köpük hücre adı verilen lipit yüklü makrofajların ve hücre dışı matriksin intima tabakasında birikimiyle başlar (19). Bu başlangıç evresini intimaya düz kas hücrelerinin göçü ve hücre çoğalması takip eder (20). Aterosklerotik koroner arter segmentlerinin intimalarında tespit edilen küçük bir dermatan sülfat proteoglikan olan biglikan, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler ve düşük yoğunluklu lipoprotein dahil lipoproteinleri bağlayabilir ve hapsedebilir (21). Köpük hücreler erken ateromun ilk göstergesidir. Lezyonlar genişledikçe daha fazla düz kas hücresi intimaya göç eder, yağlı çizgilerin derinindeki düz kas hücreleri apoptoza gidebilir ki bu da daha çok makrofaj göçü, kalsifiye mikroveziküller oluşumu ile sonuçlanır. Muhtemelen bu aşama yağlı çizgilerin ateroma dönüşmesi ile sonuçlanır (22).

**Fibröz cap/başlık;** Lipid çekirdek etrafının nispeten asellüler kollajenöz yapı veya düz kas hücrelerinden zengin doku ile çevrilmesinden sonra aterom “plak” adını alır (23).

**Vasa vasorum;** Vasa vasorumlar arter duvarının dış katmanlarına oksijen ve besin sağlayan ve büyük arterlerin adventisya katmanından kaynaklanan bir mikro-damar ağıdır (24). Bu damarlar aterosklerotik plaklar geliştikçe ve genişledikçe, adventisyadan medya yoluyla ve kalınlaşmış intimaya uzanan kendi mikrovasküler ağlarını kazanırlar (25). Bu ince cidarlı damarlar bozulmaya yatkındır, çabucak

rüptüre olarak plak içine kanamaya neden olur ve koroner aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur (26).

**Fibröz plak;** Tipik aterosklerotik plaklar görece fazla lipid içerirler, ancak bazı plaklar yağlı çizgiler üzerine neredeyse tamamen düz kas hücresi ve fibröz doku birikmesiyle oluşur ve fibröz plak olarak adlandırılırlar (23).

**İleri lezyonlar;** Aterosklerozun ileri aşamasında nekrotik lipid çekirdek ve kalsifiye alanlar meydana gelir. Aterom formasyonu koroner remodelling ile de ilişkilidir. Pozitif remodelling plak büyümesine karşın eksternal elastik lamina ve damar çapında kompensatuvar büyüme ile ilişkili iken, negatif remodelling damarın lümenine doğru büzülmesi ile karakterizedir. Pozitif remodelling, erken koroner arter hastalığında plak birikimine rağmen lümen kaybını önleyen telafi edici bir mekanizma görevi görür. Bununla birlikte, plak oluşumu ve genişlemesi ile sonuçlanan arteriyel yeniden şekillenme, anormal arter fizyolojisinin yanı sıra klinik semptomların gelişimi ile de ilişkilidir (27). Kararsız anjina ile başvuran hastalarda karmaşık, dengesiz plaklarla pozitif remodelling görülür, aksine negatif remodelling daha çok stabil anjinası olan hastalarda obstrüktif plaklarla ilişkilidir (27).

**Plak içi kanama;** Plak içi kanama genellikle neovaskülarizasyon ve artmış damar geçirgenliğinin bir sonucudur (28). İlerlemiş aterosklerotik lezyonun, kararsız plak progresyonunun ve iskemik vasküler olayların göstergesidir (29).

## **PATOGENEZ**

Koroner arter hastalığı aterosklerozun önemli bir göstergesidir. Gerçekten de aterosklerozun epidemiyolojik verilerinin tamamına yakını koroner arter hastalığı araştırmalarından gelmektedir. Dislipidemi, enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve sigara gibi birçok değiştirilebilir risk faktörleri ve yaş, cinsiyet, genetik gibi değiştirilemez/yapısal risk faktörleri rol oynar (23). Burada etiyolojik faktörlerden güncel bilgiler ışığında kısaca bahsedilecektir.

### **Endotel Disfonksiyonu;**

Endotel kan elemanları ile trombojenik subendotelyal doku arasında aktif biyolojik bariyer işlevi görür. Aynı zamanda dolaşım sistemindeki hemostaz, büyüme, inflamasyon gibi aktiviteleri modüle eder. NO (nitrik oksit) kaybıyla

başlayan endotelial vazodilatör disfonksiyon aterosklerozun ilk adımını oluşturur (30). Predispozan faktörler aynı zamanda aterosklerozun da geleneksel risk faktörleridir. Bunların başında diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara içimi gelir. Özellikle, endotel disfonksiyonu okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) tarafından indüklenir ve bazı açılardan aterosklerozun son ortak yolu olarak düşünülebilir (31). Hiperlipidemiye düzeltmek için NO biyoyaralanımını artırma, ACE-İ (anjiotensinojen dönüştürücü enzim inhibitörleri), Statinler, C vitamini ve flavonoidlerden zengin antioksidan diyet önerilebilir (32,33). Ancak en önemli klinik fayda statinlerle gösterilmiştir (34).

### **İnflamasyon;**

Aterosklerozu oluşturan merkezi mekanizmada inflamasyonun rolü olduğu en eski histolojik çalışmalarda dahi saptanmıştır (35). Oksitlenmiş LDL fagosite eden makrofajlar birçok sitokin salgılar. Eksprese edilenler arasında: MCP-1 (monosit kemoatraktan protein); ICAM-1 (hücreler arası yapışma molekülü-1); makrofaj ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörler; CD40 ligandı; İL-1 (interlökin-1), İL-3, İL-6, İL-8 ve İL-18; ve TNF-Alfa (tümör nekrozis faktör) bulunur (36–40). IL-6'nın rolü ayrıca tartışmaya değerdir, zira artan İL-6 CRP (c-reaktif protein) üretimini indükler, böylece özellikle akut koroner hadiselerde akut faz reaktan artışı anlaşılabilir. 2017 yılında yayınlanan CANTOS çalışması inflamatuvar bir sitokin olan IL-1 beta inhibitörü canakinumab'ın serum kolesterol seviyesinden bağımsız olarak tekrarlayan kardiyovasküler olayları %15 azalttığı gösterilmiştir (41).

**Serum yüksek duyarlı CRP (hsCRP);** hsCRP, güncel inflamatuvar belirteçlerden biridir. Genetik veriler nedensel bir risk faktörü olarak işlevini desteklememesine rağmen, kolesterol seviyesinden bağımsız olarak artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (42). Vasküler inflamasyonu artmış bireyleri tanımlamak için yararlı bir belirteç olarak kabul edilebilir (43).

**Lp-PLA2 (Lipoprotein-ilişkili fosfolipaz A<sub>2</sub>);** Plak içerisinde inflamasyon alanındaki makrofajlardan salgılanan bir enzimdir. Artmış seviyeleri MI ve inme riskini %40 ila %400 artırdığı gösterilmiştir. Ancak Lp-PLA2 inhibitörleri ile yapılan tedavilerde klinik fayda sağlanamamıştır (44).

**Sitokinler;** İL-4 ve İL-10 gibi sitokinler, antiaterojeniktir. Diğerleri ise İnterferon-gama gibi, deneysel aterogenezi indükleyebilir. İL-1 Beta ve TNF-Alfa gibi proinflamatuvar sitokinler aterosklerotik plak oluşumunda rol oynarlar. Hayvan deneyi çalışmaları proinflamatuvar sitokin olan İL-1 beta inhibisyonunun aterosklerotik plak gelişiminin baskılanmasına olumlu sonuçları olduğunu göstermiştir (45). Pro-inflamatuvar sitokinler ICAM-1, VCAM-1, CD40 ve endotel, düz kas ve makrofajlar üzerindeki selektinler gibi hücre yüzeyi moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Ayrıca hücre proliferasyonunu indükler, reaktif oksijen moleküllerinin üretimine katkıda bulunur, matris metaloproteinazlarını uyarır ve doku faktörü ekspresyonunu indükleyebilir. Tüm bu faktörlerin birleşimi ile plak formasyonuna katkı sunabilirler.

**Lökosit aktivasyonu;** Lökositler (dolaşımdaki monositler ve daha az oranda T lenfositler), erken aterosklerotik lezyonda birikerek lokal inflamasyona katkı sunarlar. Mİ geçirmiş 524 hasta ve 628 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki lökositlerin mRNA profilleri incelenmiş ve Mİ geçirmiş hastalarda inflamatuvar mRNA profilinin arttığı gösterilmiştir (30).

**Toll-like reseptör 4;** İnflamasyondaki rolü ile ilgili kanıtlar, Gram negatif patojenlere ve diğer ligandlara inflamatuvar cevapta farklılıklar yaratan Toll-like reseptör 4 genindeki polimorfizm çalışmasından gelir (46). Bu genin spesifik bir polimorfizmi olan Asp299Gly, italyan popülasyonunun yüzde 7'sinde bulunur, reseptör döngüsünü azaltır ve gram-negatif patojenlere azalmış inflamatuvar yanıtla ilişkilidir.

Asp299Gly polimorfizminin taşıyıcıları, CRP, adezyon molekülleri ve İL-6 dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar belirteçlerin dolaşım seviyelerini düşürdüğü ve karotis aterosklerozu insidansını azalttığı ultrasonografi ile tespit edilmiştir (46). Tabii olarak azalmış inflamatuvar yanıt nedeniyle bu popülasyonda ciddi bakteri enfeksiyonu oranlarında artış vardır.

**PAPP-A (Gebelikte ilişkili plazma proteini-A);** PAPP-A, yüksek moleküler ağırlıklı, çinko bağlayıcı bir metaloproteinazdır ve aterosklerotik plakların koruyucu fibröz başlığının bütünlüğünü koruyan proteinlerin yapısını bozduğu düşünülmektedir (47). PAPP-A osteoblastlar, fibroblastlar, endotel, vasküler düz kas

hücreleri ve monositler/makrofajlar tarafından üretilebilir ve kararsız koroner plaklarda gösterilmiş ancak stabil koroner plakları olan hastalarda tanımlanmamıştır (48).

### **Dislipidemi**

Lipid anomalileri ateroskleroz gelişiminde kritik rol oynamaktadır. Yüksek kolesterol diyeti ile yapılan erken hayvan deneyleri ile artmış ateroskleroz gösterilmiştir. Dünyanın dört bir yanındaki ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, serum kolesterol konsantrasyonları 150 mg/dL'nin (3.9 mmol/L) üzerinde olduğunda ateroskleroz insidansının arttığını göstermiştir (49).

**LDL;** Kolesterol, lipid yüklü makrofajlarda (köpük hücreleri) ve aterosklerotik plaktaki lipit çekirdeğinde birikir (50). LDL'nin oksidasyonu toksik etkiler gösterir, bu toksik ürünlerin fagositozu için makrofaj göçü (çöpçü reseptör makrofajlar dahil) artar (51). LDL kolesterolün makrofajlar tarafından alımı, başlangıçta LDL'nin neden olduğu endotel hasarını önleyen adaptif bir cevap olabilir. Ancak, köpük hücrelerinde kolesterol birikmesi, hücresel proteazların, inflamatuvar sitokinlerin ve protrombotik moleküllerin serbest salınımıyla birlikte, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, apoptoz ve nekroze yol açar (52). Son 50 yıldaki birikmiş kanıtların büyük bir kısmı, LDL-C'nin düşürülmesinin kardiyovasküler olayları azaltabileceğini ve elde edilen düşük LDL-C seviyelerinin daha iyi bir klinik sonuç ile ilişkili olduğunu göstermiştir (53).

**HDL;** LDL'nin tersine endotel fonksiyonlarının devamı, trombozise karşı koruması, tersine kolesterol taşınması gibi antiaterojenik olduğu varsayılan özellikleri nedeniyle plazma HDL-K düzeyi ile kardiyovasküler risk arasında ters ilişki vardır. HDL-K düzeyi 75mg/dl üzerinde olduğunda uzun yaşam süresi ile ilişkilidir. FRAMİNGHAM değerlendirmesine göre 60 mg/dl üzerindeki değerler negatif risk ile ilişkilidir (54). Ancak genetik çalışmalar, düşük HDL düzeyleri ile aterosklerotik olay riskinin artması arasındaki nedensel ilişki konusunda şüphelidir. Bir mendelian randomizasyon çalışması bazı genetik mekanizmalar yoluyla artmış plazma HDLkolesterol seviyelerinin düşük Mİ riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir (55). HDL-Kolesterolün makrofajlarda ters kolesterol taşıma kapasitesinin araştırıldığı bir çalışmada, ters kolestrol (atreosklerotik plaklardaki makrofajlarda alınıp HDL-K'a

bağlanarak) taşınması azalmış koroner ve karotis plak kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur (56). Rohatgi ve ark. (57) yaptığı benzer bir çalışmada kardiyovasküler risk azalmasının HDL-K yüksekliğiyle değil de kolesterol taşıma kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu veriler kan HDL-K düzeyinden ziyade kolesterol taşıma kapasitesinin ateroskleroz yavaşlatılmasında daha önemli etken olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, HDL düzeyi, bir risk markeri olarak hizmet verebilir, ancak kanıtlar henüz HDL-kolesterolün değiştirilebilir bir risk faktörü olduğunu net olarak göstermemektedir.

60608 hastanın alındığı bir analizde kalıntı kolesterol (=tokluk total kolesterol-hdl-ldl) iskemik kalp hastalığı ve inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur (58,59).

LDL, kalıntı lipoproteinler ve fosfolipid içeren okside lipoproteinlerin, endotel hücre yüzeyinin bozulmasına neden olduğu ve makrofajlardan sitokin salınımı, azalmış kolesterol taşınması yoluyla inflamatuvar olduğu ve aterosklerozun gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (60–63).

**Trigliserid;** Hipertrigliseridemi açlık serum trigliserid düzeyinin 150 mg/dl'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Trigliserid bakımından zengin kalan lipoproteinler, arter duvarına nüfuz edebilir, böylece kolesterol bileşenlerinden dolayı ateroskleroza neden olabilir (64,65). Ancak ateroskleroz etiyojisindeki rolü bu hastaların çoğunda insülin direnci olması, insülin direncinin lipoprotein lipaz aktivitesinde azalmaya ve VLDL gibi trigliseridden zengin lipoproteinlerin kandan temizlenmesini yavaşlatması nedeniyle karmaşık ve belirsizdir (64,65). Güncel genetik kanıtlar ve epidemiyolojik çalışmalar trigliseridden zengin lipoproteinlerin ki apolipoprotein C3 içerirler, ateroskleroz ile nedensel ilişkisi olduğunu desteklemektedir (66).

**Lp (a);** Lp (a) 'nın LDL kısmı, ateroskleroza teşvik ederken, plazminojen benzeri apo (a) molekülü, fibrinolyze müdahale ederek trombüs birikimini destekler (67,68). Ek olarak Lp (a), makrofajlar ve vasküler endotel hücrelerde hücre fenotipinde ve gen ekspresyonunda proaterojenik değişikliklere neden olan sinyal yollarını başlatılmasını sağlar (69). Lp (a)'nın makrofajlara bağlanması, köpük hücre oluşumuna ve Lp (a) 'nın aterosklerotik plaklarda birikmesine yol açabilir. Lp (a), JUPITER ve AIM-HIGH'de artmış rezidüel kardiyovasküler olay riski ile

ilişkilidir; bu, Lp (a) 'nın agresif LDL-kolesterol düşürücü alan hastalarda dahi risk faktörü olarak kalmaya devam ettiğini de göstermektedir (69,70).

### **Hipertansiyon:**

Hem Framingham hem de uluslararası diğer çalışmalar (THE INTERHEART STUDY) hipertansiyonun özellikle koroner ve serebral ateroskleroz gelişiminde mayor risk faktörü olduğunu göstermiştir (71,72). HT arteriyel duvar sertliğini artırır, endotel tamir mekanizmalarını bozar ve anevrizma oluşumu için potansiyel risk taşır (10).

### **Sigara:**

Mayor aterosklerotik risk faktörlerinden biridir. Endotel disfonksiyonundan trombotik akut klinik olaylara kadar rol alabilir. Sigara maruziyeti azalmış endotel vazodilatasyonu ve NO üretimi ile ilişkilidir (73). CRP, İL-6, TNF-Alpha gibi enflamatuar sitokinleri artırır (74). Platelet kaynaklı NO alımını azaltır, platelet NO duyarlılığını azaltır, fibrinojeni artırır ve fibrinolizi azaltır (75–77). LDL oksidasyonunu artırır, LDL oksidasyonuna karşı etki eden paraoksanaz enzim aktivitesini azaltır (78). Sigara içenlerde insülin resistansı ile ilişkili olduğu düşünülen trigliserid ve HDL-K bozuklukları da görülür (79).

### **Diyabet:**

Diyabet ilişkili dislipidemiye ek olarak (artmış trigliserid, azalmış HDL-K, yoğun LDL-K) artmış insülin seviyesi de aterosklerozda rol oynar (80,81). Makrofajlar IR substrat 1 (IRS1) ve glukoz taşıyıcı tip 4 dışındaki çoğu insülin sinyal molekülünü exprese eder (82). İnsülin, diğer insüline duyarlı hücrelerde olduğu gibi makrofajlardaki IR / IRS2 / PI3K /Akt yolağını aktive eder (80).

Ateroskleroz ve tip 2 diyabet, her ikisinin de altta yatan inflamasyonuna katkıda bulunan MCP-1 ve İL-6 gibi sitokinlerde yükselme de dahil olmak üzere benzer patolojik yolları paylaşır. Park ve ark. (83) insülinin makrofaj köpük hücre oluşumunu etkilediğini ve insülinin CD36 ekspresyonunu arttırdığını ve insan monosit kaynaklı makrofajlarda kolesterol birikimini artırabilen ABCA-1 ekspresyonunu azalttığını saptadı. Çalışma ayrıca düşük adiponektin konsantrasyonunun, Akt'in (Ser436) fosforilasyonunu, insülin ile aynı derecede

arttırdığını ve CD36 ve ABCA-1 üzerinde insülin ile aynı modüle edici etkisinin olduğunu gösterdi. Sonuç olarak, tip 2 diyabetin sağladığı genel risk artışı, önceden var olan aterosklerozun klinik kardiyovasküler olaylara ilerlemeye hızlandırılması ile sağlandığı gösterilmiştir.

### **Doku Faktörü:**

Doku faktörü koagülasyonun primer başlatıcısıdır ve ileri aterosklerozda plak içinde bulunur. Aynı zamanda doku faktörü koagülasyon bağımlı ve koagülasyon bağımsız mekanizmalarla da aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur. Hasnestab ve ark. (84) doku faktörü aşırı ekspresyonunun duvar trombüsünü ve düz kas hücre göçünü artırarak rüptür sonrası plak üzerindeki endotelial yeniden büyümeyi hızlandırdığını, neointimal alanı ve plak boyutunu arttırdığını göstermiştir.

**Anjiyotensin II:** Artmış plazma anjiyotensin II konsantrasyonları, özellikle hiperlipidemiyle birlikte aterosklerozun gelişimini ve ciddiyetini artırır. Anjiyotensin II, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve hücre dışı matris üretimini modüle edebilir (85).

**Endotelin-1:** Endotelin-1, plak klinik olarak farkedilemez olsa bile, tüm aşamalarında ateroskleroz patogenezine katkıda bulunur. Endotelin-1 güçlü bir vazokonstriktördür ve aynı zamanda damar düz kas hücreleri için mitojendir ve bunların göçünü ve büyümesini uyarır. Okside LDL Endotelin-1 üretimini uyarabilir ve vazokonstriktör etkilerini artırabilir (86).

Endotelin-1 immünoreaktivitesi, insan koroner aterosklerotik dokunun hücre içi ve hücre dışı bölümleri içerisinde her yerde bulunur ve mekanik strese cevaben bu bölgelerden salınır (87). Ek olarak, endotelin-1 üretimi için son enzim olan endotelin-dönüştürücü enzim-1, gelişimin tüm aşamalarında insan koroner aterosklerotik lezyonlarının düz kas hücrelerinde ve makrofajlarında eksprese edilir.

**Adezyon molekülleri:** Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), lökositlerin endotele yapışmasına aracılık eden inflamasyon bölgelerinde eksprese edilen hücre yüzeyi glikoproteinleridir. ICAM-1 normal endotel hücrelerinde bulunur ve normal koroner segmentinde seviyesi düşüktür. VCAM-1 ise sadece inflamasyon ile birlikte ve aterosklerotik

plağın mikrovasküler yapısında bulunarak aterosklerozun başlamasında önemli rol oynar (88). P-selektin vasküler hücreler arasındaki adezyona aracılık eden trombosit ve endotel hücre reseptörüdür, enflamatuar hücrelerin erken ve ileri aterosklerotik lezyonlara göçünü de teşvik eder (89). Endotel hücrelerine adezyonu, NO ve Alfa-tokoferol (E vitamini) öncüsü olan L-arginin ile azaltılır, kısmen VCAM-1 endotel hücre yüzeyi ekspresyonunun artması nedeniyle adezyon androjenler tarafından arttırılır (90). Adezyon moleküllerini bloke eden antikorlar, aterosklerotik plaklarda inflammatuar yanıtın öğelerini iyileştirebilir (91).

### **Koroner Akım Özellikleri:**

Koroner arterlerin kıvrım, dal ve bifurkasyon bölgelerinde ateromun sık görülmesi, kan akışının değişmesinin ve düşük kayma stresinin ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Türbülant akım endotel hücre fonksiyonunu ateroprotektif fonksiyonları engelleyecek şekilde değiştirebilir (63). Bu değişiklikler, endotelyal hücrelerden NO salınımının stimüle eder. Ateroskleroz tercihen düşük kayma gerilimi veya laminar akımın bozulduğu koroner arter bölgelerini etkiler (92).

### **Mitokondriyal DNA hasarı:**

Mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarının plak gelişimine ve kırılabilirliğe yol açabileceği hipotezi, deneysel hayvan modellerinde önerilmiş ve test edilmiştir. Hiperlipidemik ApoE fare modelinde, aortalarda bulunan mtDNA lezyonları aort plaklarının gelişmesinden daha önce ortaya çıktığı saptandı. Mitokondriyal mutasyonu olan fare aortasında daha fazla mtDNA hasarı ve daha büyük plak boyutu tespit edildi (93). VIVA çalışmasında VH-IVUS (sanal histoloji-intravasküler ultrason) ile lökosit mtDNA'nın aterosklerotik plak kırılabilirliği ile ilişkisi incelendi. Bu çalışmada, mtDNA lezyonlarının kardiyovasküler olay riski yüksek olan ince fibröz başlıklı aterom plakları ile birebir ilişkili olduğu bulunmuştur (94). Birlikte ele alındığında, bu bulgular mtDNA hasarının plak ilerlemesinde ve bozulmasında olası bir rol oynadığını göstermektedir.

### **Genetik Faktörler:**

Ateroskleroz oluşumu, ilerlemesi ve aterosklerotik vasküler olaylardaki genetik etkiler çok dikkat çekmiştir. Aterosklerozda meydana gelen karmaşık patofizyolojik süreçler muhtemelen tek veya az sayıda genden kaynaklanmamaktadır. Ek olarak, çevresel faktörler ve bunların genlerle olan etkileşimleri de katılabilir. Genel popülasyonda, birçok gende, lipit metabolizması, inflamasyon ve trombojenez yollarında genetik polimorfizmler bulunur.

Genetik ve genomik çalışmalar, aterosklerozda yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olmuştur. Örneğin, PCSK9'un genetik varyantlarının keşfi PCSK9 inhibitörünün hızlı bir şekilde gelişmesine, LDL-K tedavisi ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmada potansiyel tedavi olarak öne çıkmasına sebep olmuştur (95).

### **Plak Rüptürü ve Erozyonun Rolü:**

Ateroskleroz, plak darlığı lümen çapının yüzde 70 ila 80'ini geçinceye kadar genellikle asemptomatiktir. Bu aşamadan sonra tipik anjina pectoris semptomları gelişir. Aterosklerotik plakların ilerlemesi iki farklı kliniğe evrilir, ilki yavaş yavaş lümen daralmasına neden olan kronik bir süreç, ikincisi plak kanaması veya lümenal tromboz ile ilişkili ve hızlıca lümen tıkanmasına neden olan akut bir diğer süreç.

Akut koroner ve serebrovasküler sendromlar (unstable anjina, miyokard infarktüsü, ani ölüm ve inme) tipik olarak, aterosklerotik plakların %50'den az darlığı olmasına rağmen rüptürü veya erozyonu nedeniyle tromboze olduğunda gelişir (96). 1847 koroner arterin incelendiği bir otopsi derlemesinde klinik prezentasyon (miyokard infarktüsü %79; ani koroner ölüm %65) ne olursa olsun koroner trombozun ana nedeninin plak rüptürü olduğu gösterilmiştir (97). Plak erozyonun histolojik yapısı ise tromboze arter segmenti olmaksızın erozyon alanında vasküler düz kas hücreleri ve proteoglikandan oluşan, endotelyumun olmadığı intima tabakası bulunur. Akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda yapılan optik koherans tomografi klinik çalışmalarında, plak rüptürü %73, plak erozyonu %23 saptanmıştır. Plak rüptürü olan hastalarda ince fibröz cap oranı %83 olarak bulunmuştur. Sonuçlar otopsi çalışmalarıyla da tutarlılık göstermektedir (98).

Plak rüptürü veya erozyonu asemptomatik olabilir; tekrarlayan sessiz rüptürler ve tromboz, aterosklerozun ilerlemesine darlık yüzdesinin artmasına ve negatif arteriyel remodellinge sebep olabilir. PKG yapılan AKS hastalarında yapılan IVUS çalışmaları culprit (AKS'dan sorumlu) veya non-culprit lezyonlarda MACE öngördürmede ince fibroz başlık varlığının belirleyici olduğu saptanmıştır (94).

## **2.2 Stabil İskemik Koroner Arter Hastalığı:**

Stabil iskemik kalp hastalığı spektrumu (İKH) kronik stabil anjina, asemptomatik iskemi, miyokard infarktüsü, koroner revaskülarizasyon öncesi ve ayrıca obstrüktif olmayan koroner aterosklerozu olan bireyleri içerir. İKH en sık epikardiyal koroner arterleri tıkayan veya kademeli olarak daraltan ateromatöz plaklardan kaynaklanır. Aterosklerozun patogenezi yukarıda anlatılmıştır, bununla birlikte endotel disfonksiyonu, mikrovasküler hastalık ve vazospazm gibi diğer etkenler de tek başlarına veya koroner ateroskleroz ile kombinasyon halinde bulunabilir hatta bazı hastalarda miyokard iskemisinin baskın nedeni dahi olabilirler. Bu nedenle iskemik kalp hastalığı kavramının “tıkayıcı koroner ateroskleroz” ile eş anlamlı kullanılması, günümüzde basitleşmiş bir yaklaşım olarak kalmıştır. Ayrıca koroner arter obstrüksiyonu, dıştan bası, miyokardiyal köprüleşme, sistemik vaskülit, radyasyon vaskülit gibi non aterosklerotik süreçlerle de gelişebilir. İskemi ve anjina oksijen ihtiyacının arttığı aort kapak hastalığı, hipertrofik KMP, dilate KMP ve pulmoner hipertansiyonda olduğu gibi obstrüktif KAH olmadan da gelişebilir (99).

## **2.3 Kronik Total Oklüzyon PKG**

İskemik kalp hastalıkları arasında perkutan tedaviye belki de son engel olarak kronik total oklüzyon (KTO) görülmekte idi. Kronik total oklüzyonlar direkt olarak kompleks vaka sınıfında kabul edilir ve perkutan müdahale yerine koroner baypas operasyonu tercihinin önemli nedenlerinden birisidir. Artan tecrübe, tel ve mikrokater teknolojisinde ilerleme ve yeni tekniklerin geliştirilmesi diğer kardiyak girişimlerde olduğu gibi KTO lezyonlarına yaklaşımı değiştirmiştir. PROGRESS-CTO, UK Hybrid, Euro CTO, OPEN ve Japan CTO çalışmalarında elde edilen %88-92 arasındaki başarı gösterdi ki perkutan koroner revaskülarizasyondaki son engel de aşılmaktadır (100,101).

**2.3.1 Tanımı:** Kronik total oklüzyon, koroner arterin en az 3 ay süreyle, kollateraller dışında tam veya tama yakın oranda tıkalı, söz konusu damarın distalinde antegrad akım olmamasına (TIMI 0) denir (102). Her ne kadar kronik tanımı için genel kabul gören zaman dilimi 3 ay olsa da, KTO koroner arterin en az 1 ay süre ile tıkanması olarak tanımlayan kaynaklar da nadiren mevcuttur (103). Ancak genel kabul, son 1 ay içerisindeki lezyonların kronik total oklüzyon olarak kabul edilmemesi yönündedir.

**2.3.2 Prevalansı:** KTO, tanısal koroner anjiyografilerde ortalama %14,7 oranında saptanmaktadır. Bu oran koroner baypaslı hastalarda en yüksek iken (%54), STEMİ ile başvuran hastalarda (%10) en azdır (104).

**2.3.3 Skorlama:** Başarı olasılığının tahmini için zaman içinde J-KTO, CL, PROGRESS-KTO, ORA gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en bilinenleri J-CTO ve PROGRESS-CTO skorlama sistemidir. J-CTO ilk 30dk içinde lezyon geçme olasılığını göstermek için kullanılırken PROGRESS-CTO hem teknik başarı hem de komplikasyon riski (MACE) açısından iki farklı puanlama sistemi içerir (100,105). J-CTO lezyonun künt olması, kalsifikasyon, 45 derece üzeri açılanma, oklüzyon uzunluğunun 20 mm ve üzeri olması, daha önceden girişim denenmiş olması özelliklerinin her biri 1 puan olarak değerlendirilir. Toplam puana göre kolay (0), orta (1), zor (2) ve çok zor (3-4-5) olarak sınıflandırılır (105). Yine teknik başarı derecesini belirlemek için PROGRESS-CTO skoru proksimal başlık yetersizliği, kollaterallerin yokluğu, orta-ciddi kıvrımlar ve sirkumfleks arter özelliklerinin her biri 1 puan olarak değerlendirilir. Toplam puana göre başarı şansı %98.2 (0), %97.5 (1), %91.6 (2) ve %76.7 (3-4-5) olarak bulunmuştur (100).

**2.3.4 Patofizyoloji:** kronik total oklüzyonlar yapısal olarak trombüs ağırlıklı olan akut koroner sendromlardan farklıdır. KTO'lar çoğunlukla %70 ve üzeri darlık zemininde gelişir (103). KTO'ların diğer akut koroner sendromlara göre daha zor ve kompleks olmasının nedeni, lezyon patolojik ve histolojik yapısında trombüsten ziyade aterom plağı, eski trombüs, inflamatuvar hücreler, neovaskülarizasyon ve kalsifikasyondan oluşmasıdır (106). Bu durum KTO alanlarını geçmek için özel ekipman ve bu ekipmanların daha fazla sayıda kullanılması, artmış kontrast madde kullanımı, işlem süresinin uzamasını beraberinde getirmektedir.

**2.3.5 Klinik bulgular:** KTO hastalarının başlıca şikayetleri anjina, dispne, atipik anjinal semptomlar olabilir. Ayrıca bu hastalar asemptomatik olabileceği gibi STEMİ veya NON-STEMİ ile de klinik bulgu verebilirler (107). Hastalar semptomları azaltmak için fiziksel aktivitede kısıtlamaya gidebilirler ve dispne gibi atipik semptomlar ön plana çıkabilir (108,109).

**2.3.6 İşlem endikasyonu:** Koroner total oklüzyon ile karşılaşıldığında operatörü bekleyen iki önemli soru vardır. Bunlardan ilki bu lezyonun akut mu yoksa kronik mi olduğuna karar vermektir. Akut lezyonlara girişim sınıf 1 öneri düzeyi ile endikedir (110). Ancak kronik total oklüzyonlarda durum farklıdır. Hastanın semptomlarının kaynağını belirlemek, KTO ilişkili olmayan klinik durumlarda perkutan koroner girişimden sakınmak hasta yararı açısından önemlidir. Zira KTO lezyonları PKG risk piramidinin tepesinde yer alır. Perkutan girişimden beklenen fayda belli başlıklar altında değerlendirilebilir.

Anjina tedavisi, Poghni ve ark. (111) tarafından yapılan bir çalışmada 1000 kadar KTO hastası işlem öncesi ve sonrası refraktör anjina ve fiziksel egzersiz açısından değerlendirilmiş ve KTO sonrası anjina azalması, egzersiz kapasitesinde artış saptanmıştır. Ayrıca anjina ve depresyon ilişkisi iyi bilinen bir olgudur. Anjinalı hastalarda depresyon sıklığında artış görülmüş ve anjinası olan KTO hastalarına perkutan girişim yapmakla depresyon semptomlarında gerileme saptanmıştır (112). DECISION-CTO çalışması optimal medikal tedavi ve PKG arasında karşılaştırma yapmış, anjinal yakınmalar açısından ek fayda gösterilememiş, EURO-CTO çalışmasında ise PKG lehine semptomatik rahatlama sağlanmıştır (113). DECISION-CTO çalışmasında fayda gösterilememesi yüksek gruplar arası geçiş oranı, çalışmanın erken sonlandırılması, ek olarak KTO olmayan lezyonların revaskülarizasyonu, hafif semptomatik hastaların dahil edilmesi gibi kısıtlılıklar ile de ilişkili olabilir. Koroner arter baypas cerrahisi istemeyen, cerrahiye uygun olmayan, tek damar lezyonu olan hastalarda PKG uygun bir seçenektir.

İskeminin azaltılması bir diğer amaç olabilir. Zira Sachdeva ve ark. (114) 50 KTO hastasının kollateral ve FFR ölçümlerini değerlendirmiş, kollateral durumundan bağımsız olarak tüm hastalarda iskemi saptanmıştır. Aynı yazarın yaptığı bir başka çalışmada ise başlangıçta iskemik FFR değerine sahip donör damarın KTO PKG

sonrası normal değerlere döndüğü saptanmış, aynı zamanda iki koroner perfüzyon alanında da iskeminin azaltılabileceği gösterilmiştir. Bulgular benzer çalışmalarla da koreledir, bu bağlamda donör damarlardan elde edilen FFR ile gösterilen iskemi yanlış pozitiflik açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Canlı fakat iskemik miyokard alanında tekrar perfüzyonun sağlanması sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirebilir. Düşük EF'li kalp yetmezliğinde CTO PKG anjinada azalma, fonksiyonel kapasitede (NYHA) ilerleme, BNP seviyesinde gerileme ve ejeksiyon fraksiyonunda artış ile ilişkilidir (115,116). STEMI hastalarında Xience ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi (EXPLORE) çalışmasında infarkt ilişkili olmayan koroner arterdeki KTO lezyonlarına ilk 7 gün içinde girişim ve OMT karşılaştırılmış, prosedür başarıları %73 saptanmıştır. Çalışmanın 4 aylık takip sonuçları sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve diyastol sonu volüm açısından benzer bulunmuştur (117).

OAT (Occluded Arter Trial) çalışmasında ve açık arter hipotezinde olduğu gibi MI sonrası 30 gün içinde saptanan tıkalı arterler KTO olarak değerlendirilmemektedir. Dolayısıyla bu subakut lezyonlarda perkutan koroner girişimlerde beklenen faydanın sağlanamaması KTO PKG'de geçerli değildir.

KTO hastalarının diğer hasta gruplarına göre akut akut koroner olaylara toleransı daha azdır. Meta analizler ve diğer çalışmalardan elde edilen veriler infarkt ilişkili olmayan koroner arterde KTO bulunan hastalarda AKS mortalitesinin daha fazla olduğu gözle çarpılmaktadır (118,119). Henüz profilaktik KTO PKG girişimi değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Ancak yeni gelişen koroner olaylara direnç açısından ek bir faydadan söz edilebilir.

İskemik alan bilindiği üzere aritmiler için zemin oluşturur. VACTO çalışması, İCD implante edilmiş ve en az bir kronik total oklüzyonu olan iskemik kardiyomyopati hastalarında ventriküler aritmi ve ölüm daha fazla saptanmıştır (120). İnfarkt ilişkili KTO ise ventriküler aritmilerin bağımsız bir ön gördürücüsüdür (121). KTO PKG öncesi ve sonrası yapılan EKG ve speckle tracking ekokardiyografi değerlendirmeleri işlem sonrası ejeksiyon fraksiyonuna henüz yansımayan, repolarizasyon zamanında ve sol ventriküler longitudinal strainde iyileşme göstermiştir (122,123). Bu çalışma ve başka bir çalışmada, ejeksiyon fraksiyonunda

beklenen iyileşmenin olmaması takip süresinin kısa (4 ay) olmasıyla ilişkili olabilir (124).

KTO lezyonlarına girişimin öncelikli endikasyonu hastanın semtomatik olması, sol ventrikül disfonksiyonu gelişmesi ya da geniş bir alanda iskemi(>%10) olmasıdır (109).Avrupa kardiyoloji cemiyeti KTO'ların perkütan revaskülarizasyonu, medikal tedaviye dirençli anjina olan veya tıkalı damar bölgesinde geniş bir belgelenmiş iskemi alanına sahip hastalarda önerisi sınıf 2A kanıt düzeyi B olarak hem 2014 hem de 2018 miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda önermektedir (125). Amerikan kalp cemiyeti ve kardiyak görüntüleme ve girişim cemiyeti (AHA/SCAI) 2011 perkutan koroner girişim kılavuzu KTO perkutan girişimi Avrupa kılavuzunda olduğu gibi sınıf 2A kanıt düzeyi B olarak önermektedir. Ek olarak bu kılavuz bu hastalarda ilaç salınımlı stent kullanımını çıplak metal stent ve anjioplastiye tercih edilmesini önermektedir (126).

**2.3.7 İşlem kontrendikasyonları:** KTO lezyonlarının yüksek restenoz oranı nedeniyle ilaç salınımlı stent kullanımı önceliklidir. Dolayısıyla bu hastaların uzun süreli ikili anti agregan tedavi almalarına engel teşkil eden durumlar, işlem süresinin uzunluğu nedeniyle radyasyona bağlı cilt yarası için artmış risk durumu, kontrast alerjisi, fazla kontrast kullanımı nedeniyle artmış renal yetmezlik riski işlem için kısmi kontrendikasyonlardır. Ayrıca işlem sırasında antikoagülasyon gerekeceğinden heparin ilişkili trombositopeni (bivaluridin temin edilemiyorsa) kontrendikasyonlar arasında sayılabilir.

**2.3.8 İşlem komplikasyonları:** 1960'lar ve 1970'lerden itibaren kardiyak kateterizasyon hemodinami, ventriküler fonksiyonlar ve koroner anatomiye değerlendirmek için altın standart kabul edilmektedir. 1980 lerden itibaren anjioplastinin sağlam temellere oturması ile perkutan girişim kardiyak tedavide de en önemli ve öncelikli araç olmuştur.

Tanısal anjiyografi ve perkutan koroner girişim cilt ponksiyonu ve lokal anestezi ile yapılmasına rağmen komplikasyonlar minör kanamalardan yaşam boyu kalıcı sekellere, acil cerrahi müdahalelere kadar geniş bir yelpazede yer alır. Dahası KTO gibi nispeten yeni girişimsel prosedürler farklı ve daha sık komplikasyonlar ile ilişkilidir.

Her koroner girişimde olduğu gibi femoral/radial giriş yerinden itibaren en uç koroner dahil vasküler komplikasyonlar meydana gelebilir. Bunlar diseksiyon, hematoma, kardiyak tamponad, ya da embolik olaylar olabilir. Ancak işlemin koroner komplikasyonlarını ön görmede PROGRESS-CTO KOMPLİKASYON SKORU kullanılmaktadır. Bu skora sisteminde 65 yaş üzeri olmak 3 puan, KTO segment uzunluğunun 23 mm ve üzerinde olması 2 puan, retrograd yaklaşım 1 puan olarak değerlendirilir. Toplamda 5 puan ve üzeri %6.6, 3-4 puan %2, 0-2 puan %0.2 komplikasyon riskiyle ilişkilendirilmiştir (127).

## **2.4 Sessiz Nörolojik İskemi**

### **2.4.1 Tanımı:**

Sessiz beyin iskemisi, eşlik eden GİA ve inme kliniği olmadığı halde kraniyal görüntüleme veya biyokimyasal yöntemlerle serebral infarktüsün gösterilmesidir (128).

### **2.4.2 Prevalansı:**

PKG sonrası sessiz beyin hasarı akut koroner sendrom vakalarında %31.6, elektif koroner girişim vakalarında %42, normal koroner anjiyografilerde %11 olarak saptanmıştır (8,129). Bu çalışmalarda görüldüğü üzere işlem karmaşıklık düzeyi ve süresi arttıkça komplikasyon riski de artmaktadır. Burada dikkat çekici bir diğer nokta da elektif koroner girişimlere göre daha kararsız klinik durum olan akut koroner sendromlarda sessiz beyin hasarının daha az görülmesidir. Bu iki klinik durumu başa baş karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

### **2.4.3 Patofizyoloji:**

Perkutan koroner girişimlere bağlı sessiz beyin hasarının mekanizması klinik inme ile benzerdir. Aradaki fark inmenin gerçekleştiği beyin bölgesi ve hastanın semptomatik olup olmasına göre değişir. SNİ arkus aorta ve asendan aortadan kaynaklı aterosklerotik debrisin embolizasyonu, kateter trombozu, kateter ilişkili hava embolisi, intrakoroner trombusun aortaya ulaşması şeklinde olabilir. Ayrıca diyagnostik ve guiding kateter ve kılavuz telin ilerleyişi esnasında proksimal karotis arter ve sağ subkalvian arter manipülasyonu distal serebrovasküler yatağa embolik

materyal ulaşmasına neden olabilir. Bu konuda yapılmış bir radial femoral girişim karşılaştırma çalışmasında, radial girişimlerde beyin hasarı riskinin daha fazla olabileceğini göstermiştir (130). Bu sonuç radial girişimlerde manipülasyonların karotis artere yakın olmasıyla da ilişkilendirilebilir.

#### **2.4.4 Klinik bulgular:**

Sessiz nörolojik iskemi, adından da anlaşılacağı gibi her ne kadar akut dönemde parezi, paralizi, hipoestezi, anestezi ya da bilinç değişikliği gibi klasik serebrovasküler olay kliniği vermese de uzun dönemde kognitif fonksiyonlarda gerileme ve demans ile ilişkilidir. Hatta bazı çalışmalar bu hastaların tamamen semptomsuz olmadığı, güç kaybı, kısa süreli davranışsal değişimler, motor ve duysal fonksiyonlarda küçük kayıplar geliştiğini, ancak hasta şikayeti olmadığı veya yeterince ayrıntılı anamnez ve muayene yapılmadığı için tanının konmadığını öne sürmektedir (118,131).

#### **2.4.5 Klinik inme:**

İnme geçiren hastalarda NSE düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Bu artış serebral infarkt alanının büyüklüğü ile doğrudan orantılıdır. Akut inmenin erken aşamalarında tedavinin değerlendirilmesi ve zarar gören nöron hacminin ölçümü için serum biyobelirteçleri kullanılabilir. Dahası erken dönemde NSE, S100-B, MBP (myelin basic protein), tau-protein, GFAB (glial fibrillary acidic protein) gibi serum belirteçlerinin ölçümü hem daha ucuz hem de daha hızlı sonuç vermektedir. Bu biyobelirteçler iskemik inme sonrası hasar gören serebral dokudaki nöron, myelin ve glia hücrelerinden kana serbestleşmektedir (132).

İnfarkt alanının radyolojik olarak ölçümü birçok zorluklar getirmektedir, ölçümün zamanlaması, infarkt sonrası beyin dokusunda gelişen ödem gerçek infarkt hacminin ölçümünü zorlaştırmaktadır. Buna benzer şekilde serum NSE düzeyinin ölçüm zamanlaması da gerçek düzeyler hakkında yanıltıcı olabilir. NSE düzeyleri ile infarkt alanının büyüklüğü arasında pozitif korelasyon gösteren çalışmalar ve bu korelasyonu gösteremeyen farklı çalışmalar mevcuttur (133,134).

Zaheer ve ark. (9) yaptığı 75 hastalık bir çalışmada akut inme geçiren olgularda glaskow koma skalası (GKS), NSE, ve radyolojik infarkt hacmi ölçümü

yapılmıştır. Bu çalışmanın dizaynında NSE ve tomografi ile yapılan radyolojik infarkt ölçümü akut inmenin birinci gününde, GKS ise başvuru anında değerlendirilmiştir. Sonuç olarak NSE düzeyleri ile infarkt hacmi arasında pozitif korelasyon, GKS ve erken dönem norolojik fonksiyon arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

### **2.5 Nöron Spesifik Enolaz:**

NSE, Moore ve McGregor tarafından 1965 yılında tanımlanmış, ilk tanımlandığında protein 14-3-3 adını almıştır. Daha sonradan bu proteinin nöronlara spesifik olduğunun gösterilmesi ve enolaz aktivitesi keşfedilmesi üzerine Nöron Spesifik Enolaz adını almıştır (132). NSE nöronlarda olduğu gibi nöroendokrin hücrelerde ve paranöral hücrelerde hücre oluşumunun geç evresinde ortaya çıkar. Ayrıca bu enzimin kan serum, idrar ya da BOS miktarının ölçümü nöron hasarı açısından tanısal önem taşır. Biyolojik yarı ömrü yaklaşık 24 saattir. Serebrospial sıvıda yarı ömrü daha kısa iken serum düzeyleri daha stabil olup -20 ve -80 °C' de 9 aya kadar saklanabilmektedir. Ayrıca serum lipit, bilirubin miktarından etkilenmemekte olup hemolizli örneklerde düzeyi artabilmektedir (132).

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

Bu tez çalışması Ondokuzmayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17.01.2019 tarihinde OMU KAEK 2019/48 numaralı karar ile onaylanmıştır. Çalışmanın maddi desteği Ondokuzmayıs Üniversitesi tarafından **PYO.TIP.1904.19.004** proje numarası ile sağlanmıştır.

#### **3.1 Hasta Seçimi ve Gruplandırılması:**

Ekim 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında çalışma kriterlerine uygun hastalar ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. En az bir koroner arterinde KTO nedeniyle revaskülarizasyon planlanan hastalar Grup I (KTO Grup), KTO dışı, tek damar elektif koroner girişim planlanan hastalar ise Grup II (kontrol grup) olarak belirlendi. Çalışmaya başlamadan önce yapılan analiz ile her bir gruba asgari 39 hasta alınması öngörüldü.

##### **3.1.1 Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:**

18 yaş üzeri, perkutan koroner girişim planlanan KTO hastaları ile, 18 yaş üzeri tek damar perkutan koroner girişim planlanmış kronik koroner arter hastaları çalışmaya dahil edildi.

##### **3.1.2 Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:**

Hastanın onam vermemesi

Akut koroner sendromlar

Herhangi bir nörolojik kanser öyküsü

Nöroendokrin tümör

Nörolojik tutulum yapmış metastaz

Nörodejeneratif (Multipl Skleroz, Parkinson vb.) hastalıklar

Atrial fibrilasyon

Oral antikoagulan kullanımı

Akut enfeksiyon

Hemodinamik instabilite

İntraaortik balon pompası uygulaması

Geçirilmiş serebrovasküler inme

Geçirilmiş intrakraniyal hemoraji

Geçirilmiş kafa travması

Bazal NSE düzeylerinin üretici firma tarafından sınır değeri üzerinde olan hastalar

Koroner girişim sırasında klinik inme gelişmesi

Osteal koroner girişimi yapılan hastalar

Bifürkasyon, LMCA ya da aynı seansta çok damar koroner girişimler

Son 4 hafta içinde koroner PKG veya baypas cerrahisi yapılmış hastalar

### **3.1.3 Primer sonlanım noktası:**

Nöron spesifik enolaz için belirlenen üst sınırı aşması.

### **3.1.4 Sekonder sonlanım noktası:**

Sekonder sonlanım noktası belirlenmemiştir.

## **3.2 Çalışma Protokolü:**

### **3.2.1 Preop değerlendirme:**

Tüm hastalara işlem öncesi elektrokardiyografi, ekokardiyografi, tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri (aPTT/INR), serum biyokimya değerleri (BUN, kreatinin, ALT, AST) çalışıldı. Kronik total oklüzyon zorluk ve risk derecesini belirlemek için J-CTO skora sistemi kullanıldı. NSE düzeylerini yükseltebilecek yukarıda bahsedilen ek hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan dikkatlice anamnez alınıp, nörolojik öyküsü olup olmadığı araştırıldı. Tüm hastalara tam kardiyak muayene ve nörolojik muayene yapıldı. Anormal bulgular not edildi. Her hastaya işlemden önce, 24 ve 48 saat sonra ve taburcu olmadan önce, fizik muayeneyle birlikte ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Bilinç değerlendirilmesi ve kraniyal sinir muayeneleri yapıldı. Postür, kas kuvveti ve tonusu değerlendirildi.

Derin tendon refleksi kontrol edildi. Hafif dokunma, ağrı, titreşim, pozisyon algılama ve 2 nokta ayırımı içeren duyu inceleme değerlendirildi. Dismetri ve disdiadokokinezi incelendi. Dışlama kriterlerine sahip hastalar ekarte edildikten sonra tüm hastalardan çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş olur formu alındı.

### **3.2.2 Koroner anjiyografi ve PKG**

Tüm hastalara femoral arter yoluyla Seldinger tekniği kullanılarak PKG uygulandı. İşlem sırasında hastalara 70-100U/kg IV bolus unfraksiyone heparin uygulandı. İşlem sırasında kullanılacak predilatasyon, stent tercihi ve postdilatasyon işlemleri operatörün tercihine bırakıldı.

Koroner girişim sırasında kullanılan teknik, kullanılan malzemeler, işlem süresi, floroskopi süresi ve komplikasyonlar kaydedildi.

#### **Komplikasyonların tanımı:**

**Kontrast nefropatisi:** Kontrast madde nefropatisi, radyokontrast maddeye maruz kaldıktan 48 saat sonra gözlemlenen, serum bazal kreatinin seviyesinde %25 veya 0.5 mg/dl'lik artış olarak tanımlanmaktadır (135).

**Perikardiyal efüzyon:** İşlem esnasında koroner perforasyonlar ve kayıt altına alınmış ve perikardiyal efüzyonlar işlem esnasında ve KYBU takiplerinde ekokardiyografik takipleri yapılmıştır. Koroner perforasyonların ciddiyet derecelendirmesi Ellis sınıflaması kullanılarak yapılmıştır (136).

**Aritmi:** PKG esnasında veya KYBU takiplerinde gelişen asistoli, ikinci derece tip 2 veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, atrial fibrilasyon, sürekli ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon gelişmesi çalışmadan dışlamayı gerektiren disritmiler olarak kabul edildi ve bu hastalar kaydedildi. Atrial ve ventriküler prematür vuru, işlem sonrası devam etmeyen süreksiz atrial ve ventriküler taşikardiler dışlama kriteri olarak kabul edilmedi.

**Psödoanevrizma:** Hematom duvarlarında normal arteriyel duvar yapısının görülmediği ve hematomun arteriyel lümen ile devamlılık göstermesi olarak tanımlandı (137).

**Kanama:** GRACE çalışması tanımlaması temel alınarak işlem sonrası bazal hemoglobine göre 2gr/dl ve üzeri düşüş olması veya intrakraniyal kanama olarak tanımlandı (138).

### 3.2.3 Kantitatif anjiyografik inceleme

Koroner anjiyografi işlemleri için Philips marka Allura XPER fd 20 model cihazı kullanıldı. Görüntüleme sırasında 15 frame/sn hızında kayıtlar yapıldı. Hastaların kantitatif anjiyografik hesaplamaları bağımsız bir uzman kardiyolog tarafından yapıldı.

**TIMI akım tanımı:** “Miyokardiyal İnfarktüste Tromboliz” araştırmacılarının tanımladığı koroner anjiyografi ile epikardiyal koroner kan akışı seviyelerine atıfla 0-3 arası puanlandırılan kantitatif skorlama sistemidir (139).

**TIMI 3:** Normal distal akım. Kontrast madde distal segmente istenilen hızda girer ve hızlıca temizlenir.

**TIMI 2:** İyi distal akım. Kontrast madde distal segmentte opasite oluşturur fakat akım proksimal segmenttekine oranla yavaşdır ve/veya kontrast madde distal segmentten başka bir damarın aynı segmentine oranla daha yavaş temizlenir.

**TIMI 1:** Kötü distal akım. Kontrast maddenin bir kısmı daralmış arter boyunca ilerler fakat distal segmentte opasite tam oluşmaz.

**TIMI 0:** Kaybolmuş distal akım. Darlıktan hiç kontrast madde geçişi olmaz.

**Başarısız işlem:** PKG sonrası akım sağlanamaması (TIMI 0-1) olarak kabul edildi. TIMI 2-3 akım sağlanan hastalar başarılı revaskülarize edilmiş olarak kabul edildi.

**3.2.4 Elektrokardiyografi:** Tüm hastalardan işlem öncesi, işlem sonrası ve taburculuk öncesi “BIOLIGHT E70 ECG UNIT” cihazı ile standart kalibrasyonda 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) kaydı alındı.

**3.2.5 Ekokardiyografi:** Tüm hastalara “GE Vivid 9/GE Vivid 7 ultrasound system” ekokardiyografi cihazları kullanılarak koroner girişim öncesi transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Öncelikli olarak hastaların ejeksiyon fraksiyonu, sol

ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), sol atrium çapı (LA), aort kökü ve asendan aorta çapı ölçüldü.

**3.2.6 Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS):** KTO hastalarına girişim için optimal tedaviye rağmen anjinası olan hastalarda girişim kararında MPS şartı aranmadı. Ancak dispne, atipik anjina, sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda MPS istendi. KTO ilişkili miyokard segmentinde geniş alanda iskemi (%10 üzeri) olması durumunda KTO PKG lehine karar alındı.

### **3.2.7 Bazal karakteristik ve komorbid özellikler:**

Hasta demografik bilgileri, tıbbi çizelgeleri ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. Bir önceki aya kadar sigara içen hastalar sigara içiyor olarak kabul edildi. Hiperlipidemi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyesinin 130 mg/dL'nin üzerinde, total kolesterol 240 mg/dl üzerinde, trigliserid 150 mg/dl üzerinde olması veya antihiperlipidemik ilaç kullanılması olarak tanımlandı. Diyabetes mellitus (DM), açlık glikoz seviyesinin 126 mg/dL ve üzerinde olması veya antidiyabetik ilaç kullanılması olarak tanımlandı. Hipertansiyon, 140 mm/Hg'in üzerinde sistolik kan basıncı ve/veya 90 mmHg'nin üzerinde diyastolik kan basıncı veya iki haftadan daha uzun süreli antihipertansif ilaç kullanımını olarak tanımlandı.

## **3.3 Tanımlamalar**

**3.3.1 Elektif koroner stentleme:** Çalışmamızda kontrol grubu olarak elektif, tek damar koroner stentleme yapılan hastalar alındı. Tek damara aynı seansta pre-dilatasyon, stentleme ve post-dilatasyon işleminin ilk ikisi kendi başına ya da üçü birden uygulanan hastalar dahil edildi. Bifürkasyon girişimleri, ana koroner girişimleri, baypas greft girişimleri, body-wire, çapalama gibi tekniklerin kullanıldığı vakalar ve osteal koroner girişim yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**3.3.2 Kronik total oklüzyon (KTO):** Koroner arterin herhangi bir segmentinde en az 3 ay süreyle, kollateraller dışında antegrad akıma izin vermeyen total tıkanıklık kronik total oklüzyon olarak tanımlandı. Osteal lezyon ve safen ven grefti stentlemesi yapılan vakalar KTO olsa dahi çalışmaya alınmadı.

### 3.4 Medikal Tedavi:

**3.4.1 Antiagregan tedavi:** Tüm çalışma hastalarına en geç koroner girişimden hemen önce olmak üzere ikili antiplatelet tedavi başlandı. Kronik kullanımı olmayan hastalara uygun dozda yükleme yapıldı. Hastaların antiplatelet tedavilerindeki P2Y12 tercihleri genellikle klopidogrel kullanımı şeklinde planlansa da operasyon sırasında operatörün tercihinine göre P2Y12 inhibitöründe değişime izin verilmiştir. GPIIb/IIIa kullanımı çalışmamızda rutin kullanımı planlanmamış olup bail-out kullanımı operatörün tercihinine bırakılmıştır.

P2Y12 inhibitörü yüklemesinde

Klopidogrel için 600 mg

Ticagrelor için 180 mg

Prasugrel için 60 mg belirlenmiştir

**3.4.2 Antikoagülan tedavi:** Sheat yerleştirildikten sonra tüm hastalara 70U/kg dozda UFH (unfraksiyone heparin) yükleme yapılmıştır. Uzayan işlemlerde ACT (aktive koagülasyon zamanı) kontrol edilerek 250-350 arasında tutulacak şekilde ek doz yapılmıştır.

**3.4.3 Diğer medikal tedaviler:** İşlem öncesi KAH nedeniyle aldığı medikal tedaviler, ayrıca kalp yetmezliği, hipertansiyon, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı gibi ek kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle aldığı medikal tedavileri kaydedildi. Bu tedaviler anjiyografi öncesi poliklinik ziyaretinde optimize edildi. Ancak dış merkezden yönlendirilen hastaların medikal tedavileri hastane yatışı esnasında gözden geçirildi ve lüzum halinde tekrar düzenlendi.

**3.5 Nöron Spesifik Enolaz Enzimi ve Biyokimya Ölçümleri:** Serum NSE konsantrasyonları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan Human NSE ELISA kit (Sun-Red Bio Company, Cat No. 201-12-0938, Shanghai, China) ile double-antibody sandwich method enzim immunosorbent assay yöntemi ile çalışıldı. Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25 °C) bekletildi. Human NSE standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet

standart (S<sub>1</sub>-3 ng/mL, S<sub>2</sub>-6 ng/mL, S<sub>3</sub>-12 ng/mL, S<sub>4</sub>-24 ng/mL ve S<sub>5</sub>-48 ng/mL) hazırlandı. ELISA plate üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve stop çözeltisi dışında herhangi bir şey eklenmedi. Standartlara örnekler ile aynı prosedürü uygulandı. Her bir kuyucuğa 50µL standart (S1-S5) pipetlendi ve her bir örnekten 40 µL + 10 µL NSE -antikoru pipetlendi. Daha sonra standartlar ve örneklere 50 µL Streptavidin-Horse Radish Peroksidaz eklenerek 37°C' de 60 dk. inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez 350 µL yıkama solusyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B ilave edilerek 37°C' de 10 dk. inkübasyona bırakıldı. Sonrasında 50 µL stop solusyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda TECAN marka Micro plate reader kullanılarak 450 nm dalga boyunda absorbanlar okundu.

Numune Human NSE konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar ng/mL olarak ifade edildi. Ortalama inter-assay CV <%12, intra-assay CV ise <%10 idi. Kit sensitivity 0.351 ng/mL ve assay range 0.5 ng/mL- 90 ng/mL verilmişti. Yüksek konsantrasyonlu örnekler iki kez çalışılarak doğrulandı.

**3.5.1 Sessiz nörolojik iskemi (SNİ):** İşlem öncesi NSE düzeyi normal referans aralığında olan hastalarda işlem sonrası alınan NSE düzeyinin 20 ng/ml üzerine çıkması sessiz nörolojik iskemi (SNİ) olarak tanımlandı.

### **3.6 İstatistiksel Yöntem**

Her iki grup NSE düzeyleri bazal karakteristikleri, komplikasyonlar ve girişime bağlı parametreler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilirken normal dağılıma uymayan veriler ortanca (min-mak) şeklinde sunuldu. Kategorik veriler ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışma dışı kriterlere sahip olan hastalar dışlandıktan sonra toplam 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Bir hastada 24 saat içinde başka bir koroner arterden miyokard infarktüsü, 1 hastada akut stent trombozu, 1 hastada ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest, 1 hastada işlem sonrası inme, 1 hastada PKG sırasında geçici iskemik atak, 2 hastada planlanmamış LMCA stentleme, 1 hastada inotropik ajan gerektiren hipotansiyon gelişti. Dört hasta bazal NSE yüksekliği nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Tüm dışlama kriterlerinden sonra KTO grubuna 62, kontrol gurubuna 46 olmak üzere toplam 108 hasta ile çalışmamız tamamlandı.

Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir Tablo 1. ek medikal öykü olarak diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, geçirilmiş baypas operasyonu ve koroner girişim açısından fark yoktu. Sigara kullanımı KTO grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla %32 ve %19, p=0,004). Hastalar aldıkları medikal tedaviler açısından da karşılaştırıldı. Beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, ACE inhibitörleri, ARB ve statin kullanımı açısından gruplar arasında fark izlenmedi (Tablo 1).

Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde bir KTO hastasında atriyoventriküler tam blok nedeniyle geçici pacemaker implantasyonu yapıldı. Hastanın 48 saat içinde blok durumu düzeldi ve kalıcı pacemaker ihtiyacı olmadı. İki KTO hastasında servis takiplerinde hemodiyaliz ihtiyacı olmayan kontrast nefropatisi gelişti. Üç KTO hastasında koroner diseksiyonu ve perikardiyosentez gerektirmeyen (Ellis I ve II) perikardiyal efüzyon gelişti. Bunlardan bir tanesine 5000 ünite protamin yapıldı. Bir KTO hastasında gros hematüri gelişti, Hb düşüşü olmadı. Bir KTO hastasında femoral arter psödoanevrizması gelişti, dıştan bası ile anevrizma kapandı. Bir KTO hastasında AF ve akciğer ödemi gelişti. Diüretik infüzyonu ve amiodarone infüzyonu ile sinüs ritmi ve klinik düzelme sağlandı. İki KTO hastasında hemoglobin düşüşü nedeniyle 2'şer ünite Eritrosit süspansiyonu verildi.

Medikal tedavide ek olarak 3 KTO hastasına işlem öncesi planlı olmayan Glikoprpretein IIB/IIIA (tirofiban), 1 hastaya da protamin verilmiştir. Bir hastaya ise derin hipotansiyon nedeniyle inotrop tedavi başlanmış ve bu hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

Tablo 1. Bazal demografik ve klinik özellikler Gruplara göre karşılaştırmalar

Tablo 1	KTO Grup N=62	Kontrol Grup N=46	Toplam	P
Yaş (yıl)	61,9±11,3	61,9±8,7	61,9±10,2	1,000
Boy (cm)	168 (135-185)	169 (150-180)	168 (135-185)	0,704
Kilo (kg)	82,5±13,8	77,3±8,7	80,1±11,9	<b>0,027</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,2±4,7	27,7±2,7	28,5±3,9	0,051
Erkek, n (%)	52 (83,9)	35 (76,1)	87 (80,6)	0,444
Diyabetes Mellitus, n (%)	25 (40,3)	24 (52,2)	49 (45,4)	0,221
Hipertansiyon, n (%)	56 (90,3)	36 (78,3)	92 (85,2)	0,141
Hiperlipidemi, n (%)	54 (87,1)	36 (78,3)	90 (83,3)	0,223
Sigara, n (%)	20 (32,8)	9 (19,6)	29 (27,1)	<b>0,004</b>
PKG öyküsü, n (%)	29 (46,8)	25 (54,3)	54 (50)	0,559
KABG öyküsü, n (%)	3 (4,8)	2 (4,3)	5 (4,6)	0,904
<b>MEDİKAL TEDAVİ</b>				
Beta Bloker, n (%)	51 (85)	34 (75,6)	85 (81)	0,223
KKB, n (%)	16 (26,7)	8 (17,8)	24 (22,9)	0,283
ACE inhibitörü, n (%)	44 (73,3)	28 (62,2)	72 (68,6)	0,225
Statin, n (%)	43 (71,7)	31 (68,9)	74 (70,5)	0,926
OAK, n (%)	0	0		

Kısaltmalar: ACE: anjiotensinojen dönüştürücü enzim, KABG: koroner arter baypas grefti, KKB: kalsiyum kanal blokerleri, KTO: kronik total oklüzyon, OAK: oral antikoagulan, PKG: perkutan koroner girişim, VKİ: vücut kitle indeksi

Gruplar işlem öncesi böbrek fonksiyon testleri, hemogram parametreleri ve kan serum lipid değerleri açısından karşılaştırıldı ve gruplar arasında fark bulunmadı. Ekokardiyografik parametreler ise ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları, sol atrium ve asendan aorta ölçümleri karşılaştırıldı. Bu ekokardiyografik parametrelerden sadece sol ventrikül sistol sonu çapı anlamlı olarak KTO grubunda daha fazla idi (Tablo 2).

Tablo 2. Laboratuvar ve Ekokardiyografi ölçümleri

Parametreler	KTO Grup N=62	Kontrol Grup N=46	Toplam N=108	P
Kreatinin, mg/dl	0,9 (0,6-2,1)	0,9 (0,5-1,7)	0,9 (0,5-2,1)	0,720
Trigliserid, mg/dl	145 (53-1306)	148,5 (58-461)	146 (53-1306)	0,155
Total kolesterol, mg/dl	177,8±43,5	203,4±189,5	189,6±132,4	0,362
HDL, mg/dl	37 (20-79)	35 (22-79)	36,5 (20-79)	0,253
LDL, mg/dl	103,9 ± 36,5	100,8 ± 43,2	102,5 ± 39,6	0,709
HbA1C, mg/dl	6,8 (5,3-11)	6,9 (5,5-16,9)	6,8 (5,3-16,9)	0,324
APTT, sn	24,6 (2,1-200)	21,9 (20,7-23)	23 (2,1-200)	0,558
HB, g/dl	13,5 (9-16,7)	13,3 (9,7-15,9)	13,4 (9-16,7)	0,274
PLT 10 <sup>3</sup> /µg	233 (1,1- 453)	224 (40- 424)	230 (1,1- 453)	0,740
MPV fL	10,1 (8- 15,1)	10,3 (8- 118)	10,2 (8- 118)	0,857
BAZAL NSE ng/ml	9,9 (5- 16,2)	10,3 (4- 22,9)	9,9 (4- 22,9)	0,506
EF (%)	52,4 ± 9,2	56,3 ± 9,1	54,1 ± 9,3	0,056
LVEDD, mm	48,1 ± 5,1	45,9 ± 4,4	47,2 ± 4,9	0,053
LVESD, mm	33 ± 5,2	30,3 ± 4,3	31,8 ± 5	<b>0,028</b>
LA, mm	35,9 ± 3,6	35,8 ± 4,9	35,9 ± 4,1	0,881
Asendan aort çapı, mm	34 (29- 47)	36 (27- 47)	35 (27- 47)	0,666

Kısaltmalar: APTT: aktive protrombin zamanı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, HB: hemoglobin, HbA1c: Hemoglobin A1c, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, KTO: kronik total oklüzyon, LA: sol atriyum, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, LVEDD: sol ventrikül diyastol sonu çap, LVESD: sol ventrikül sistol sonu çap, MPV: ortalama trombosit hacmi, NSE: nöron spesifik enolaz, PLT: trombosit

Hastalar ayrıca girişimde kullanılan antikoagülan ve antiagregan tedaviler açısından da değerlendirildi. Hastaların tamamında antikoagülan olarak unfraksiyone heparin kullanıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalara aspirin verilmiştir. P2Y12 inhibitörü olarak ise hastaların %85,2 si klopidogrel, %10,2 si tikagrelor ve %4,6 si prasugrel almıştı. Antitrombotik tedavi açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Antitrombotik tedavi

Parametreler	KTO Grup N=62	Kontrol Grup N=46	Toplam N=108	P
P2y12 inhibitörü				
Klopidogrel	55 (88,7)	37 (80,4)	92 (85,2)	0,478
Tikagrelor	5 (8,1)	6 (13)	11 (10,2)	
Prasugrel	2 (3,2)	3 (6,5)	5 (4,6)	
P2y12 yükleme				
Yok	40 (64,5)	25 (54,3)	65 (60,2)	0,286
Var	22 (35,5)	21 (45,7)	43 (39,8)	
ASA yükleme				
Yok	57 (91,9)	42 (91,3)	99 (91,7)	0,907
Var	5 (8,1)	4 (8,7)	9 (8,3)	
Antikoagülan				
UFH	62 (100)	46 (100)	108 (100)	1

Kısaltmalar: ASA: Asetil salisilik asit, KTO: Kronik total oklüzyon UFH: unfraksiyone heparin,

Tablo 4. Prosedürel değişkenlerin karşılaştırılması

Parametreler	KTO PKG Grup N=62	Elektif PKG Grup N=46	Toplam N=108	P
İşlem yapılan damar				0,132
LAD	32 (51,6)	20 (43,5)	52 (48,1)	
Cx	8 (12,9)	14 (30,4)	22 (20,4)	
RCA	21 (33,9)	12 (26,1)	33 (30,6)	
LAD+Cx	1 (1,6)	0 (0)	1 (0,9)	
SKB, mmHg	128 (97-163)	130 (113-150)	130 (97-163)	0,132
DKB, mmHg	78,5 (64-105)	75 (60-96)	76 (60-105)	0,054
İşlem başarısı				<b>0,011</b>
Basarisız işlem	8 (13,1)	0 (0)	8 (7,5)	
Başarılı işlem	53 (86,9)	46 (100)	99 (92,5)	
Giriş yeri				
Femoral	62 (100)	46 (100)	108 (46,2)	
Katatarer türü				
Judkins	14 (23,3)	30 (65,2)	44 (41,5)	<b>&lt;0,001</b>
Ebu	35 (58,3)	14 (30,4)	49 (46,2)	
Al	11 (18,3)	2 (4,3)	13 (12,3)	
Kateter boyutu	3,5 (1-4)	4 (1- 4,5)	4 (1- 4,5)	<b>0,002</b>
Kateter çapı, F	7 (6-7)	6 (5-7)	7 (5-7)	<b>&lt;0,001</b>
Stent sayısı, n	2 (0- 4)	1 (1- 2)	1 (0- 4)	<b>0,011</b>
Total stent uzunluğu, mm	54,6 ± 22,2	32,5 ± 13,7	45,3 ± 21,9	<b>&lt;0,001</b>
Final TIMI akım	3 (0- 3)	3 (2- 3)	3 (0- 3)	<b>0,014</b>
Total kontrast, ml	200 (100-400)	80 (40-180)	160 (40-400)	<b>&lt;0,001</b>
Flososkopi süresi, dk	25 (12- 88)	8,5 (6- 11)	25 (6- 88)	<b>0,017</b>
İşlem süresi, dk	55 (22- 230)	32 (13- 78)	45 (13- 230)	<b>&lt;0,001</b>
Toplam malzeme sayısı, n	11,7 ± 3,5	7 ± 1,7	9,7 ± 3,7	<b>&lt;0,001</b>

Kısaltmalar: AL: amplatz sol, Cx: sirkumfleks arter, DKB: Diyastolik kan basıncı, EBU: ekstra back-up/destekli, F: french, KTO: Kronik total oklüzyon, LAD: sol ön inen arter, RCA: sağ koroner arter, SKB: Sistolik kan basıncı, TIMI: miyokard infarktüsünde tromboliz araştırmacıları,

Hastalar ayrıca işlemin kendisine ait teknik özellikler açısından da değerlendirildi. Girişim yapılan damarlar (LAD, CX ve RCA), işlem başlangıç sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından fark saptanmadı. Geri kalan prosedürel değişkenler iki grup arasında anlamlı olarak farklı idi (Tablo 4). KTO grubunda kullanılan toplam malzeme (kateter, tel, mikrokateter, balon, stent) sayısı, kateter çapı (7F), ortalama stent sayısı ve total stent uzunluğu anlamlı olarak daha fazlaydı. KTO grubunda %58,3 ekstra backup/destekli kateter (EBU) kullanılırken kontrol grubunda %65,2 Judkins kateter kullanılmıştı. Stent sayısı, total stent uzunluğu, işlem süresi, kullanılan kontrast miktarı KTO grubunda daha fazlaydı. İşlem başarısı ve final TIMI akımı kontrol grubunda daha iyiydi (p=0.014).

Komplikasyonlar hematom, eritrosit süspansiyonu replasmanı gerektiren kanama, psödoanevrizma, koroner diseksiyon/rüptür, aritmi, akut renal yetmezlik ve ölüm olarak sınıflandırılmıştır. Hastane için mortalite hiçbir hastada görülmedi. Diğer komplikasyonlar tek tek değerlendirildiğinde iki grup arasında fark saptanmamıştır. Ancak toplam komplikasyonlar KTO grubunda daha fazlaydı (Tablo 5).

Tablo 5. Komplikasyonlar

Parametreler	KTO Grup N=62	Kontrol Grup N=46	Toplam N=108	p
Total komplikasyonlar, n (%)	12 (19,2)	1 (2,2)		<b>0,011</b>
Hematom, n (%)	2 (3,2)	0 (0)	2 (1,9)	0,219
Kanama, n (%)	3 (4,8)	0 (0)	3 (2,8)	0,130
Psödoanevrizma, n (%)	1 (1,6)	0 (0)	1 (0,9)	0,383
Perikardiyal efüzyon, n (%)	3 (4,8)	1 (2,2)	4 (3,7)	0,468
Aritmi, n (%)	1 (1,6)	0 (0)	1 (0,9)	0,387
Kontrast nefropatisi, n (%)	2 (3,2)	0 (0)	2 (1,9)	0,219
Hastane içi ölüm, n (%)	0	0		
Sessiz Nörolojik iskemi				
Yok (NSE-), n (%)	25 (40,3)	28 (60,9)	53 (49,1)	<b>0,035</b>
Var (NSE+), n (%)	37 (59,7)	18 (39,1)	55 (50,9)	

Kısaltmalar: KTO: kronik total oklüzyon, NSE: nöron spesifik enolaz

Hastaları sessiz nörolojik iskemi geçiren ve geçirmeyen olarak gruplandırdığımızda, SNİ geçiren hastalarda KTO prosedürü sayısı, hiperlipidemi oranı, diyabetes mellitus oranı, HbA1c seviyesi (Şekil 1), total stent uzunluğu ve prosedür süresi daha fazlaydı (Tablo 6).

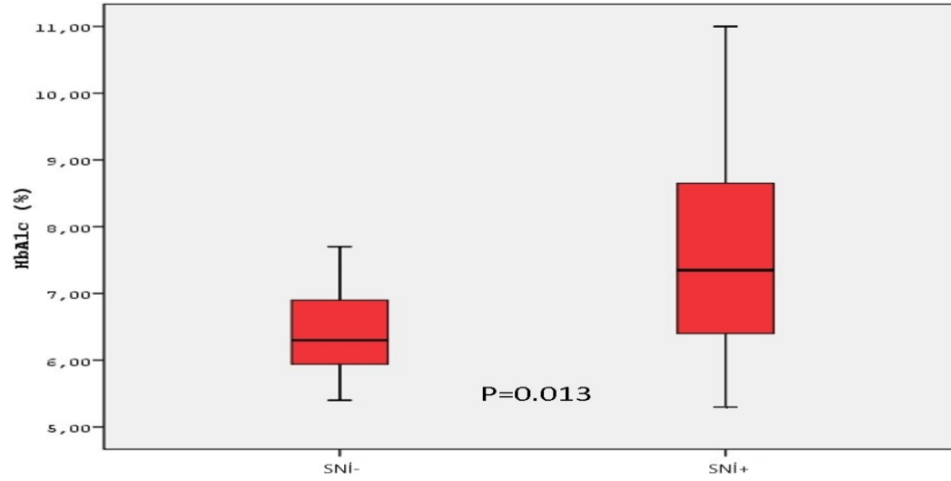
Tablo 6. Hastaların sessiz nörolojik iskemiye göre değerlendirilmesi

	SNİ var (n=54)	SNİ yok (n=54)	P
Yaş, yıl	62,1±9,9	61,8±10,8	0,903
Erkek cinsiyet, n (%)	44 (81,5)	42 (79,2)	0,481
KTO prosedürü, n (%)	37 (68,5)	25 (46,3)	<b>0,016</b>
Hiperlipidemi, n (%)	49 (90,7)	41 (75,9)	<b>0,034</b>
Diyabet mellitus, n(%)	30 (55,6)	19 (35,2)	<b>0,026</b>
Sigara, n (%)	23 (42,6)	19 (34,8)	0,260
Geçirilmiş KABG, n (%)	2 (3,7)	3 (5,6)	0,500
Geçirilmiş PKG, n (%)	30 (55,6)	23 (42,6)	0,124
HbA1c (%)	7,94±2,46	6,70±1,16	<b>0,013</b>
EF (%)	53,2±8,9	55,1±9,6	0,372
Stent sayısı, n	1,67±0,78	1,41±0,64	0,086
Total stent uzunluğu (mm)	50,16±25,58	40,92±17,17	<b>0,040</b>
Prosedür süresi (dk)	54,25±35,86	43,60±18,42	<b>0,060</b>

Kısaltmalar: EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KABG: koroner arter baypas grefti, KTO: kronik total oklüzyon, n: sayı, PKG: perkutan koroner girişim, SNİ: sessiz nörolojik iskemi

Grupların univariate ve multivariate regresyon analizleri yapılmıştır. Buna göre univariate regresyon analizinde KTO prosedürü (OR:2,630; 95%CI: 1,195-5,788; p<0,016), diyabetes mellitus varlığı (OR:2,431; 95%CI: 1,112-5,312; P<0,026), total stent uzunluğu (OR: 1,022; 95%CI: 1,001-1,042; P<0,035), prosedür süresi (OR:1,017; 95%CI: 0,999-1,035; P<0,070) ve hiperlipidemi varlığı (OR:3,185; 95%CI: 1,47-9,691; P<0,041) SNİ ilişkiliydi.

Şekil 1: SNİ gruplarına göre HbA1c düzeyi



Kısaltmalar: HbA1c: Hemogloblin A1c, SNİ: sessiz nörolojik iskemi

Çoklu regresyon analizinde ise sadece DM varlığı (OR:3,129; 95% CI: 1,246-7,858; P=0,015) ve KTO prosedürü uygulanmış olması (OR:2,939; 95% CI: 1,185-7,291; P=0,020) SNİ açısından anlamlı bağımsız değişkenler olarak tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Univariate ve Multivariate Regresyon Analizi

	Univariate Logistic Regression Analizi			Multivariate Lojistik Regression Analizi		
	Odds Ratio	95% CI	P	Odds Ratio	95% CI	P
KTO prosedürü	2,630	1,195-5,788	<b>0,016</b>	3,129	1,246-7,858	<b>0,015</b>
Diyabetes mellitus	2,431	1,112-5,312	<b>0,026</b>	2,939	1,185-7,291	<b>0,020</b>
Hipertansiyon	1,860	0,624-5,548	0,265			
Sigara	1,401	0,639-3,075	0,400			
Total stent uzunluğu, mm	1,022	1,001-1,042	<b>0,035</b>			
EF (%)	0,971	0,925-1,020	0,244			
Prosedür süresi, dk	1,017	0,999-1,035	0,070			
Total contrast, ml	1,002	0,998-1,007	0,315			
PKG	1,630	0,760-3,499	0,210			
KABG	0,641	0,103-3,999	0,634			
Hiperlipidemi	3,185	1,047-9,691	<b>0,041</b>			

Kısaltmalar: CI: güven aralığı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, KABG: koroner arter baypas grefti, KTO: kronik total oklüzyon, PKG: perkutan koroner girişim

## 5.TARTIŞMA

İskemik kalp hastalığı hem batı toplumunda hem de gelişmemiş ülkelerde en sık ölüm sebebidir ve koroner arter hastalığı insidansı giderek artmaktadır (140). Günümüzde konvansiyonel koroner anjiyografi koroner arter hastalığı tanısında altın standart tanı yöntemidir. Dahası giderek artan teknoloji ve teknikler ile perkutan koroner revaskülarizasyon daha çok hasta için öncelikli tedavi seçeneği haline almıştır. Kısa zaman öncesinde perkutan revaskülarize edilmesi uygun görülmeyen ya da başarılı olması beklenmeyen ana koroner arter hastalığı, bifürkasyon darlıkları, kronik total oklüzyonlar gibi kompleks ve daha riskli olgular da günümüzde perkutan revaskülarize edilme şansına sahip olmuştur. Diğer taraftan KTO gibi karmaşık koroner girişimlerde işlem ile ilişkili olası komplikasyonların da bu hasta grubunda daha sık olması anlamına da gelmektedir.

Periprosedürel inmenin değerlendirildiği en büyük kayıt çalışması İngiliz kardiyovasküler girişim derneğinin veri tabanından elde edilmiş olup 426.000 perkutan koroner girişim değerlendirilmiştir (5). İnme tüm kohortta %0,13 olarak saptanmış olup, bunların %0,10'u iskemik inme veya TIA, %0,03 ü ise hemorajik inme olarak belirlenmiştir. Başka bir retrospektif kayıt verisi ise Avrupa Kalp Survey Programı Çalışmasından elde edilmiş olup 47 bin perkutan koroner girişim işlemi sırasında %0,4 inme rapor edilmiştir (141). Ayrıca bu çalışmada elektif ve akut girişim işlemleri sırasındaki iskemik olay oranları sırasıyla %0,6 ve %0,3 olarak saptanmıştır.

Hemorajik inme toplam inmelerin %8 ile %46'sını oluşturur. Ancak yapılan çalışmaların çoğu iskemik/hemorajik ayrımı yapmamıştır. Hemorajik inme alt tiplerini değerlendiren çalışmalar daha da azdır. Hemorajik inmelerin çoğunu intraserebral kanamalar oluşturur. Subaraknoid kanama oldukça azdır (5,142). Koroner girişimlerle karşılaştırıldığında periprosedürel inme transkateter aort valv implantasyonu (TAVİ) ve AF radyofrekans ablasyon işlemlerinde daha yüksek saptanmıştır (143,144).

Aseptomatik emboli ya da sessiz beyin hasarı, akut dönemde hem klinisyeni uyuracak semptom oluşturmaması hem de difüzyon MRG ile küçük lezyonların gözden kaçabilmesinden dolayı klinik bulgu veren inmeden muhtemelen çok daha

fazladır. Bu olasılık birçok çalışmayla desteklenmiştir. Yakın zamanda yapılan bir sistemik değerlendirme ve meta analizde tanısal koroner prosedür uygulanan 833 hastayı işlem öncesi ve sonrası tam nörolojik muayene ve difüzyon MRG ile değerlendirilmiştir. Klinik semptomatik inme insidansı %0,6 olmasına rağmen radyografik beyin hasarı 13 kat daha fazla (%8) saptanmıştır (145). Brown ve ark. (146) koroner baypas cerrahisi sonrası ölen hastalarda yaptıkları postmortem patoloji çalışmalarında mikroinfarktların klinik bulgu veren infarktlardan çok daha yaygın olduğunu saptamışlardır. Lund ve ark. (3) transkraniyal dopler ve kraniyal difüzyon MRG ile yaptıkları mikroemboli çalışmasında elektif sol kalp kateterizasyonu yapılan tüm hastalarda mikroembolizasyon geliştiğini göstermişlerdir.

Mikroembolilerin çoğu kateterlerin yıkanması veya kontrast enjeksiyonu esnasında oluşan hava kabarcıklarının kateter ucundan arteriyel dolaşıma geçmesiyle gelişiyor olabilir (3,147). Lund ve ark. (3) serebral mikroembolizasyonun %92,1 oranında gaz orijinli (hava embolisi), %7,9 oranında solid orijinli olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada işlem öncesi ve sonrası çekilen difüzyon MRG ile serebral dokuda kalıcı lezyona sebep olan embolilerin solid orijinli (trombüs, kolesterol embolisi vb.) olduğu saptanmıştır. Kontrast enjeksiyonuyla saptanan embolik dopler sinyalleri genellikle gaz orjinli (hava embolisi) olup klinik sonuç beklenmez, ancak tel ya da kateter hareketlerine bağlı partikül orjinli (trombüs veya ateromatöz debris) dopler sinyalleri geçici ve kalıcı beyin hasarına yol açabilir.

Çalışmamızda KTO ve basit koroner girişim yapılan bir grup hasta klinik bulgu ve semptom vermeyen beyin hasarı açısından karşılaştırılmıştır. KTO grubunda %59,7 ve kontrol grubunda ise %39,1 SNİ saptanmıştır. Gruplar arasında klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikler benzerken sadece sigara içiciliği ve LVESD KTO grubunda daha fazlaydı. Hastalar SNİ+ ve SNİ- olarak iki alt gruba ayrıldığında hiperlipidemi oranı, diyabet oranı, HbA1c düzeyi, işlem süresi ve total stent uzunluğu SNİ grubunda daha fazlaydı. Bu faktörler çoklu regresyon analiziyle değerlendirildiğinde KTO prosedürü ve diyabet varlığı sessiz beyin hasarının bağımsız ön gördürücüsü olarak saptandı.

Bizim çalışmamızda KTO ve Kontrol grupları arasında diyabet açısından fark saptanmamıştır. Alt grup analizlerde SNİ+ hasta grubunda diyabet oranı (%55,6 ve

%35,2 p=0,026) ve diyabetik hastalarda HbA1c düzeyi de daha yüksekti ( $7,94 \pm 2,46$  ve  $6,7 \pm 1,6$  p=0,013). Diyabet varlığının çoklu regresyon analizde SNİ'nin bağımsız ön gördürücüsü olduğunu saptadık. Bouchi ve ark. (148) diyabetik hastaları poliklinik vizitinde kraniyal MRG ile değerlendirilmiş ve SNİ %52,8 saptanmıştır. Normal popülasyonda ise SNİ insidansı %8-28 bulunmuştur (149–153). Fanning ve ark. (154) yaptıkları bir sistematik derlemede SNİ gelişimi için majör risk faktörlerinin yaş, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı olduğunu ve diyabetin SNİ gelişimine diğer üçü kadar olmasa da belirgin eğilim gösterdiğini vurgulamıştır. Tüm bu bulgular SNİ araştıran ve prospektif longitudinal çalışma olan Rotterdam Tarama Çalışmasında da teyit edilmiştir (OR:2,9; 95%CI: 1,0-8,5) (155). Genel olarak tüm toplumun dahil edildiği derlemelerde diyabetik hastalarda SNİ riski artmış görünmektedir. SNİ açısından diyabetin kardiyak girişimlere bağlı etkilerini özellikle araştıran çalışma literatürde bulamadık. Ancak NSE kullanılarak yapılan AKS ve stabil koroner arter hastalarında KAG ve PKG sonrası SNİ gelişiminde diyabet varlığı risk faktörü olarak saptanmamıştır (8,129,130,156). Biz bu sonucun sebebini SNİ tanısındaki yöntem farklılığından kaynaklandığını düşündük. NSE anlık SNİ oranını gösterirken kraniyal MRG ile yapılan çalışmalarda hastanın o zamana kadar geçirdiği tüm sessiz nörolojik olaylar saptanabilir ve MRG tarama çalışmalarında SNİ oranının yüksek saptanmasının bir nedeni olabilir. Bu sebeple KTO gibi daha kompleks ve uzun süreli işlemlerde diyabetin vasküler komplikasyonlarının daha çok beklenmesi de çalışmamızın araştırdığı diğer bir konudur ve sonuçlar tezimizi desteklemektedir. Diyabetin artmış sistemik inflamasyon, oksidatif stres, endotel ve trombosit fonksiyon bozukluğu, bozulmuş koagülasyon ve azalmış fibrinolize sebep olarak ateroskleroz ve aterotrombozu artırdığı bilinmektedir (80,81,99). Diyabetik hastalarda ateroskleroz konvansiyonel aterosklerozdan farklı olarak lipid içeriği zengin çekirdek ve endotel yapısı bozulmuş aterom histolojisinde olup plak rüptürüne daha yatkındır (99). Ayrıca glisemik kontrolün kötü olmasının diyabetin aterosklerotik ve trombojenik etkilerini artırdığı da bilinmektedir (99). Bizim çalışmamızda da SNİ grubunda HbA1c daha yüksekti ve glisemik kontrol daha zayıftı. Tüm bu sebeplerin KTO girişimlerinde SNİ oranının artışında rol aldığını düşündük. Çünkü KTO lezyonlarında kateterin aorta ve koroner endoteli ile temas süresi, şiddeti ve manipülasyonu daha fazladır. Ayrıca Kontrol grubuna göre işlem

süresinin uzun, kontrast miktarının fazla olması, diyabetin artmış trombojenik etkisi ve kötü glisemik kontrol ile birleştiğinde küçük trombüs partiküllerinin oluşumunu hızlandırması, tel, kateter, balon, stent sayı ve hareketlerinin fazla olmasının sistemik dolaşıma embolizasyonu kolaylaştırması beklenebilir. Yüksek HbA1c düzeyi ile artmış koroner ateroskleroz yaygınlığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (157). Ancak koroner girişim prosedürlerine bağlı SNİ arasındaki ilişki henüz araştırılmamıştır. Bizim çalışmamız yüksek HbA1c ile nörovasküler komplikasyonların da arttığını göstermiştir. Literatür taramalarımıza göre bizim çalışmamız koroner girişim hastalarında NSE yüksekliği ve kötü glisemik kontrollü diyabet (HbA1c yüksekliği) arasında bağlantı gösteren ilk çalışmadır.

Aort aterosklerozu ile iskemik inme arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (158). Bizim çalışmamızda aort aterosklerozu açısından ayrıca değerlendirme yapılmamıştır. Ancak hiperlipidemi univariate analizde SNİ ilişkili olduğunu saptadık. İnvaziv işlemler esnasında kateter ve tellerin ilerletilmesi veya manipülasyonu ile özellikle ince plakların aort duvarından kopmasıyla kolesterol embolisi oluşabilir (159,160). Endotel hasarı üzerinde oluşan trombüsün serebral embolizasyonu da iskemik nöron hasarı geliştiği gösterilmiştir (159,160). Kateterler, tel, balon ve stentler yabancı cisim olmaları nedeniyle trombin aktivasyonu meydana getirirler, oluşan kateter trombüsü hem koroner hem de serebral tromboembolilere neden olabilir (161,162). KTO işlemlerinde basit koroner girişimlere kıyasla çıkan aorta ile kateter teması daha fazla olacaktır. Bunun sebebi işlem süresinin uzun olması, bu süre boyunca birçok manipülasyon yapılması ve genellikle destek gücü yüksek daha agresif kateterlerin kullanılmasıdır. Yaptığımız çalışmada KTO grubunda SNİ oranı %59,7 iken Kontrol grubunda %39,1 idi. Bildiğimiz kadarıyla KTO hastalarında SNİ değerlendiren başka bir çalışma yoktur. Göksülük ve ark. (8) yaptıkları çalışmalarında NSE ölçümü ile elektif koroner girişim yapılan hastalardaki SNİ sıklığını araştırmışlardır. Bu çalışmada girişim yapılan hastalarda SNİ oranı %42 iken sadece tanısal koroner anjiyografi yapılan hastalarda %11 olarak rapor edilmiştir. Busing ve ark. (163) da kranial MRG ile yaptıkları araştırmalarında girişim yapılan hastalarda tanısal anjiyografi işlemine göre daha yüksek SNİ saptamışlardır (sırasıyla %23 ve %11). Aykan ve ark. (129) akut koroner sendrom nedeniyle KAG ve PKG hastalarında yaptığı çalışmada ise

yüksek SYNTAX skorunun artmış SNİ oranıyla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Biz çalışmamızda SYNTAX skorunu değerlendirmedik. Ancak KTO olgularında kullanılan en klasik skorlama yöntemi olan Japon KTO skorlama (J-CTO) sistemini kullandık. Kontrol grubu zaten basit girişim esas alınan grup olduğu için iki grubun SYNTAX skorlaması açısından karşılaştırılması uygun görülmemiştir. Çalışmamızda saptanan ortanca J-CTO skoru 1 idi. Bu da çalışmaya dahil edilen hastaların ağırlıklı olarak orta zorluktaki KTO hastalarından oluştuğunu göstermektedir. Elde edilen veriler ışığında daha yüksek J-CTO skoruna sahip KTO olgularında SNİ oranlarının daha yüksek olması beklenebilir.

Girişimsel işlemlerde tel ve kateterlerin izlediği rota da ayrıca önemlidir. Lund ve ark. (3) yukarıda bahsedilen çalışmasında işlem sonrası solid emboli vakalarını transradial ve transfemoral yaklaşıma göre tekrar değerlendirmiş, sessiz nörolojik iskeminin radial girişimlerde daha fazla meydana geldiğini (sırasıyla %57 transradial ve %36 transfemoral) saptamışlardır. Bu veriyi destekleyen başka bir veri Göksülük ve ark. (130) tarafından yapılan çalışmada NSE ölçüm metoduyla gösterilmiştir. Bu çalışmada da ister tanısal koroner anjiyografi isterse koroner girişim olsun transradial yaklaşımda daha fazla SNİ geliştiği görülmüştür. Bu sonuçlar kateter, tel ve endotel hasarı ilişkisini desteklemektedir. Radial arter girişimlerinde kateter aynı taraf karotis artere daha yakın seyretmektedir. Bu durum subklavian arter içinde veya çıkan aorta komşuluğunda oluşan debris ve kateter üzeri trombinin hemen komşuluğundaki karotis artere embolisini kolaylaştırıcı rol oynayabilir.

Busing ve ark. (163) koroner anjiyografi ve PKG sonrası kraniyal difüzyon MRG ile yaptıkları çalışmada total işlem süresi ile SNİ arasında ilişki saptamışlardır. Omran ve ark. (164) yaptığı çalışmada retrograd kateterizasyon yapılan aort stenozu hastalarında floroskopi süresi ile SNİ ilişkili bulunmuştur. Bendszus ve ark. (161) kraniyal anjiyografi hastalarında SNİ ve floroskopi süresini ilişkili bulmuşlardır. Buna karşın Aykan ve ark. (129) NSE ölçümü ile yaptığı başka bir çalışmada floroskopi süresiyle SNİ arasında ilişki saptamamıştır. Biz çalışmamızda SNİ pozitif hastaların prosedür süresinin SNİ negatif hastalara göre anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptadık. Ancak bu süre çoklu regresyon analizinde SNİ için bağımsız bir değişken olarak ortaya çıkmadı. Sadece KTO ya da kompleks koroner girişim yapılan

hastaların dahil edildiği yüksek volümlü başka bir çalışmada SNİ belirleyicileri daha hassas bir şekilde belirlenebilir.

Kontrast ile ilişkilendirilmiş bazı vaka bildirimleri vardır, ancak oluşan nörolojik komplikasyonlar kalıcı olmaktan ziyade ensefalopati ve geçici monopoleji gibi daha hafif klinik durumlardır ve kraniyal MRG görüntüleme ile genellikle lezyon görülmez (165,166). KTO girişimleri görüntüleme sayısının fazla olması nedeniyle kontrast miktarı kullanımı daha fazla beklenir. Nitekim çalışmamızda toplam kontrast miktarı (ml) KTO grubunda Kontrol grubundan daha fazlaydı. Buna karşın çalışmamızda kullanılan kontrast miktarı artmış SNİ riski ile ilişkili bulunmamıştır.

Derin veya uzamış hipotansiyon azalmış beyin perfüzyonuna sekonder olarak sessiz nörolojik iskeminin sebebi olabilir (167). Biz çalışmamızda hastaları koroner girişim esnasında ve taburculuğa kadar koroner yoğun bakım ünitesinde yakın hemodinamik monitorizasyona tabi tuttuk. Bir hastada işlem esnasında hemodinamiyi bozan hipotansiyon gelişti ve hasta çalışmadan çıkarıldı.

Aykan ve ark.(129) akut koroner sendrom hastalarından KAG ve PKG sonrası NSE ölçümü yapmış ve SNİ oranını %32 saptamıştır. Murai ve ark. (168) akut koroner sendrom hastalarını PKG öncesi ve sonrası kraniyal MRG ile değerlendirmiş ve SNİ oranını %34,7 bulmuştur. Akut koroner sendromların trombojenik doğası, trombüs yükünün fazla olması ve koroner ostealinden trombüs embolizasyon ihtimali SNİ oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu sebeplerle çalışmamızda AKS hastaları dışlanmıştır. Sonuçlarımız elektif koroner girişimler bağlamında değerlendirilmelidir.

Kalp yetmezliği vasküler staz, endotel disfonksiyonu, artmış trombosit agregasyonu, protrombin ve nörohümorale mekanizmaların aktivasyonu nedeniyle protrombotik bir durum oluşturur (169–171). Kalp yetmezliğinin kompanse döneminde Difüzyon MRG kullanılarak yapılan bir çalışmada iskemik ve non-iskemik kardiyomyopati hastalarında SNİ sırasıyla %39 ve %27 oranında bulunmuştur (172). Aterosklerotik sürecin KY hastalarında daha fazla SNİ ile ilişkili olduğu da görülmektedir. Başka bir çalışmada EF<%20'nin altındaki hastalarda SNİ oranı %34 olarak gösterilmiştir (173). Oliveira ve ark. (174) kraniyal

BT kullanarak düşük EF ve sınırdaki EF'li kalp yetmezliği hastalarında SNİ oranlarını sırasıyla %29 ve %15,4 olarak bulmuşlardır. Akut dekompanse KY yeni SNİ gelişimi için başka bir risk faktörüdür. Akut dekompanse KY başvurusunda ve kompanse olduktan sonra NSE ölçümü yapılan başka bir çalışmada SNİ oranı sırasıyla %29 ve %4 olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (156). Bizim çalışmamıza ejeksiyon fraksiyonu düşük hastalar dahil edilmemiştir. Bu nedenle de kalp yetmezliğinin girişim yapılan hastalardaki SNİ riski üzerine etkisi bu çalışma verileri ile yorumlanamaz.

Çoğu durumda, iskemik inme mekanizması ister transfemoral ister transradial erişim olsun, teller üzerinden aort içine ilerleyen kılavuz kateterler ile doğrudan ilişkilidir. Kılavuz kateter veya tellerin manüplasyonu proksimal vertebral arter, proksimal karotisler, arkus aorta ve asendan aorta yüzeyindeki ateroklerotik plak kopması nedeniyle olabilir. Ek olarak taze trombus formasyonu tel veya kateterin uç kısmında da oluşabilir. Tanısal kateterizasyon ve perkutan girişimlerin komplikasyon mekanizmaları benzer olmakla birlikte, girişimsel işlemler uzun prosedür süresi, fazla sayıda kateter içinden geçen malzeme ve daha fazla kontrast kullanılması nedeniyle teorik bir risk artışından söz edilebilir. Tüm bu gözlemler perkutan işlemlere bağlı sessiz embolilerin klinik tablo veren inmelerden çok daha fazla olduğunu göstermektedir.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

İlk olarak, bu tez çalışması tek merkezli bir çalışmaydı. İkincisi, radyolojik görüntüleme yapılmamıştır. Birçok çalışma sessiz nörolojik iskemiye MRG görüntüleme ile değerlendirmiştir (3,163,164). Ancak bazal NSE ölçümleri yapılarak nöron hasarı perkutan koroner girişime bağlı olmayan hastalar dışlanarak bu kısıtlılık hafifletilmiştir. Difüzyon MRG serebral emboliler için altın standart non-invaziv anatomik görüntüleme yöntemi olsa da belirli kısıtlılıkları vardır. 1,8-2,0 mm<sup>2</sup> piksel alanından küçük lezyonları belirleme gücü kısıtlıdır (129,175). Bu yüzden çok küçük infarktüsler difüzyon MRG ile saptanamayabilir. Asemptomatik ve mikroembolilerin araştırıldığı bu gibi çalışmalarda NSE ve S100B gibi biyokimyasal belirteçlerin ek yararından bahsedilebilir (176).

## 6. SONUÇLAR:

1. KTO girişimlerinde işlem süresi, kontrast miktarı, kullanılan malzeme sayısı ve total stent sayısı basit koroner girişimlerden daha fazladır.
2. KTO girişimleri basit koroner girişimlere göre artmış komplikasyon riski ile ilişkilidir.
3. KTO girişimleri basit koroner girişimlere göre daha yüksek SNİ oranları ile ilişkilidir.
4. Hiperlipidemi, Diyabetes mellitus, artmış işlem süresi, diffüz ateroskleroz varlığı (daha yüksek total stent uzunluğu) koroner girişimler sırasında artmış SNİ ile ilişkili olabilir.
5. Koroner girişimin KTO girişimi olması SNİ için bağımsız bir risk faktörüdür.
6. Diyabet varlığı koroner girişimler sırasında SNİ için bağımsız bir risk faktörüdür.
7. HbA1c artmış SNİ riski için önemli bir belirleyici olabilir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):E67–492.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: Epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2950–9.
3. Lund C, Nes RB, Ugelstad TP, Due-Tønnessen P, Andersen R, Hol PK, et al. Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1269–75.
4. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1997;28(6):1158–64.
5. Kwok CS, Kontopantelis E, Myint PK, Zaman A, Berry C, Keavney B, et al. Stroke following percutaneous coronary intervention: type-specific incidence, outcomes and determinants seen by the British Cardiovascular Intervention Society 2007-12. *Eur Heart J*. 2015;36(25):1618–28.
6. Vermeer SE, Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1215–22.
7. Azeem F, Durrani R, Zerna C, Smith EE. Silent brain infarctions and cognition decline: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019;
8. Goksuluk H, Gulec S, Ozcan OU, Gerede M, Vurgun VK, Ozyuncu N, et al. Usefulness of Neuron-Specific Enolase to Detect Silent Neuronal Ischemia After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2016;117(12):1917–20.
9. Zaheer S, Beg M, Rizvi I, Islam N, Ullah E, Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(4):504–8.

10. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317–25.
11. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference. *Circulation*. 2004;109(21):2617–25.
12. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355–74.
13. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *J Am Med Assoc*. 1999;281(8):727–35.
14. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103(22):2705–10.
15. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet*. 1999;353(9147):89–92.
16. Kannel WB. Prevalence and clinical aspects of unrecognized myocardial infarction and sudden unexpected death. *Circulation*. 1987;75(3 Pt 2):II4-5.
17. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111(2):383–90.
18. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1978;89(2):157–61.
19. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium

- over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J*. 1988;60(6):459–64.
20. Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med*. 2002;8(4):403–9.
  21. O'Brien KD, Olin KL, Alpers CE, Chiu W, Ferguson M, Hudkins K, et al. Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan with apolipoproteins. *Circulation*. 1998;98(6):519–27.
  22. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998;97(23):2307–15.
  23. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Elsevier; 2018; 361–399 p.
  24. Heistad DD, Marcus ML, Larsen GE, Armstrong ML. Role of vasa vasorum in nourishment of the aortic wall. *Am J Physiol Circ Physiol*. 1981;240(5):H781–7.
  25. Barger AC, Beeuwkes R, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1984;310(3):175–7.
  26. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque Hemorrhage and Progression of Coronary Atheroma. *N Engl J Med*. 2003;349(24):2316–25.
  27. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):297–306.
  28. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn A V., Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic Plaque Progression and Vulnerability to Rupture. *Arterioscler*

*Thromb Vasc Biol.* 2005;25(10):2054–61.

29. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, Leung G, Ravikumar R, Zhan J, et al. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology.* 2009;252(2):502–8.
30. Kitta Y, Obata J, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(4):323–30.
31. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation.* 1996;93(9):1647–50.
32. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O’Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996;94(3):258–65.
33. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1996;93(6):1107–13.
34. Tiefenbacher CP, Friedrich S, Bleeke T, Vahl C, Chen X, Niroomand F. ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2004;286(4 55-4).
35. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2129–38.
36. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation.* 2000;102(21):2636–42.

37. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H, et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation*. 1998;98(12):1164–71.
38. Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JI, Ikeda U, Kasahara T, Takahashi YI, et al. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Circulation*. 1996;93(6):1185–93.
39. Simonini A, Moscucci M, Muller DW, Bates ER, Pagani FD, Burdick MD, et al. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue. *Circulation*. 2000;101(13):1519–26.
40. Brizzi MF, Formato L, Dentelli P, Rosso A, Pavan M, Garbarino G, et al. Interleukin-3 stimulates migration and proliferation of vascular smooth muscle cells: a potential role in atherogenesis. *Circulation*. 2001;103(4):549–54.
41. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–31.
42. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973–9.
43. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–207.
44. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol*. 2008;101(12A):51F-57F.
45. Isoda K, Sawada S, Ishigami N, Matsuki T, Miyazaki K, Kusuhara M, et al. Lack of interleukin-1 receptor antagonist modulates plaque composition in

- apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(6):1068–73.
46. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, et al. Toll-like Receptor 4 Polymorphisms and Atherogenesis. *N Engl J Med.* 2002;347(3):185–92.
  47. Laursen LS, Overgaard MT, Nielsen CG, Boldt HB, Hopmann KH, Conover CA, et al. Substrate specificity of the metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) assessed by mutagenesis and analysis of synthetic peptides: substrate residues distant from the scissile bond are critical for proteolysis. *Biochem J.* 2002;367(Pt 1):31–40.
  48. Iversen KK, Dalsgaard M, Teisner AS, Schoos M, Teisner B, Nielsen H, et al. Pregnancy-associated plasma protein-a, a marker for outcome in patients suspected for acute coronary syndrome. *Clin Biochem.* 2010;43(10–11):851–7.
  49. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is Relationship Between Serum Cholesterol and Risk of Premature Death From Coronary Heart Disease Continuous and Graded?: Findings in 356 222 Primary Screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA J Am Med Assoc.* 1986;256(20):2823–8.
  50. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque: effect of vitamin E supplementation. *Circulation.* 2000;101(11):1249–54.
  51. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest.* 2000;105(8):1095–108.
  52. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest.* 2002;110(7):905–11.

53. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289–97.
54. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421.
55. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9841):572–80.
56. Khera A V., Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(2):127–35.
57. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, et al. HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2383–93.
58. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol as a Causal Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427–36.
59. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated Remnant Cholesterol Causes Both Low-Grade Inflammation and Ischemic Heart Disease, Whereas Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol Causes Ischemic Heart Disease Without Inflammation. *Circulation*. 2013;128(12):1298–309.
60. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2311–6.

61. Khine HW, Teiber JF, Haley RW, Khera A, Ayers CR, Rohatgi A. Association of the serum myeloperoxidase/high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis*. 2017;263:156–62.
62. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin Chim Acta*. 2006;367(1–2):36–47.
63. Berliner JA, Leitinger N, Tsimikas S. The role of oxidized phospholipids in atherosclerosis: Fig. 1. *J Lipid Res*. 2009;50(Supplement):S207–12.
64. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2014;371(1):32–41.
65. Nordestgaard BG, Wootton R, Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo: Molecular size as a determinant of fractional loss from the intima-inner media. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(4):534–42.
66. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2525–40.
67. Boffa MB, Koschinsky ML. Update on Lipoprotein(a) as a Cardiovascular Risk Factor and Mediator. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(10):360.
68. Anglés-Cano E, de la Peña Díaz A, Loyau S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a). *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936:261–75.
69. Cho T, Romagnuolo R, Scipione C, Boffa MB, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) stimulates nuclear translocation of  $\beta$ -catenin: a novel pathogenic mechanism for lipoprotein(a). Chernoff J, editor. *Mol Biol Cell*. 2013;24(3):210–21.
70. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to

cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1575–9.

71. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52.
72. DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951;41(3):279–81.
73. Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol*. 1996;81(5):1996–2003.
74. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997;78(3):273–7.
75. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds L-J. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. *Circulation*. 2002;106(8):905–8.
76. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113(4):1006–10.
77. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Ueno T, Imaizumi T. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation*. 1996;94(12):3109–14.
78. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;236(2):289–93.
79. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *J Am*

*Coll Cardiol.* 2003;41(6):1044–7.

80. Rönnemaa T, Laakso M, Pyörälä K, Kallio V, Puukka P. High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol.* 11(1):80–90.
81. Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care.* 1979;2(2):131–41.
82. Malide D, Davies-Hill TM, Levine M, Simpson IA. Distinct localization of GLUT-1, -3, and -5 in human monocyte-derived macrophages: effects of cell activation. *Am J Physiol.* 1998;274(3):E516–26.
83. Park YM, R Kashyap S, A Major J, Silverstein RL. Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis. *Lab Invest.* 2012;92(8):1171–80.
84. Hasenstab D, Lea H, Hart CE, Lok S, Clowes AW. Tissue factor overexpression in rat arterial neointima models thrombosis and progression of advanced atherosclerosis. *Circulation.* 2000;101(22):2651–7.
85. Potter DD, Sobey CG, Tompkins PK, Rossen JD, Heistad DD. Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II. *Circulation.* 1998;98(8):800–7.
86. Mathew V, Cannan CR, Miller VM, Barber DA, Hasdai D, Schwartz RS, et al. Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia. *Circulation.* 1997;96(6):1930–6.
87. Hasdai D, Holmes DR, Garratt KN, Edwards WD, Lerman A. Mechanical pressure and stretch release endothelin-1 from human atherosclerotic coronary arteries in vivo. *Circulation.* 1997;95(2):357–62.
88. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest.*

2001;107(10):1255–62.

89. Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, Li H, DiChiara M, Medoff BD, et al. Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res.* 1999;85(2):199–207.
90. Adams MR, Jessup W, Hailstones D, Celermajer DS. L-arginine reduces human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial expression of cell adhesion molecules. *Circulation.* 1997;95(3):662–8.
91. Patel SS, Thiagarajan R, Willerson JT, Yeh ET. Inhibition of alpha4 integrin and ICAM-1 markedly attenuate macrophage homing to atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. *Circulation.* 97(1):75–81.
92. Hagiwara H, Mitsumata M, Yamane T, Jin X, Yoshida Y. Laminar Shear Stress–Induced GRO mRNA and Protein Expression in Endothelial Cells. *Circulation.* 1998;98(23):2584–90.
93. Yu E, Calvert PA, Mercer JR, Harrison J, Baker L, Figg NL, et al. Mitochondrial DNA Damage Can Promote Atherosclerosis Independently of Reactive Oxygen Species Through Effects on Smooth Muscle Cells and Monocytes and Correlates With Higher-Risk Plaques in Humans. *Circulation.* 2013;128(7):702–12.
94. Calvert PA, Obaid DR, O’Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(8):894–901.
95. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(25):2833–42.
96. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary Plaque Disruption. *Circulation.* 1995;92(3):657–71.

97. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn A V, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013;34(10):719–28.
98. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(10):933–9.
99. Bugra Z. Diyabetes mellitusta kardiyovasküler hastalıklar. In: Adalet K, editor. *Klinik Kardiyoloji*. 2. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hizmetleri; 2019; p. 1324.
100. Christopoulos G, Kandzari DE, Yeh RW, Jaffer FA, Karpaliotis D, Wyman MR, et al. Development and Validation of a Novel Scoring System for Predicting Technical Success of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Interventions: The PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) Scor. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(1):1–9.
101. Alessandrino G, Chevalier B, Lefèvre T, Sanguineti F, Garot P, Untersee T, et al. A Clinical and Angiographic Scoring System to Predict the Probability of Successful First-Attempt Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Total Chronic Coronary Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(12):1540–8.
102. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, et al. Percutaneous Recanalization of Chronically Occluded Coronary Arteries A Consensus Document Part I New Drugs and Technologies. 2005;
103. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine [Internet]. 11th ed.
104. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osherov AB, Yalonetsky S, et al. Current Perspectives on Coronary Chronic Total Occlusions: The Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol*.

2012;59(11):991–7.

105. Morino Y, Abe M, Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, et al. Predicting Successful Guidewire Crossing Through Chronic Total Occlusion of Native Coronary Lesions Within 30 Minutes: The J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) Score as a Difficulty Grading and Time Assessment Tool. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):213–21.
106. Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, Grill DE, Sangiorgi GM, Garratt KN, et al. Histologic Correlates of Angiographic Chronic Total Coronary Artery Occlusions: Influence of Occlusion Duration on Neovascular Channel Patterns and Intimal Plaque Composition. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(5):955–63.
107. Hannan EL, Zhong Y, Jacobs AK, Stamato NJ, Berger PB, Walford G, et al. Patients With Chronic Total Occlusions Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(5).
108. Safley DM, Grantham JA, Hatch J, Jones PG, Spertus JA. Quality of life benefits of percutaneous coronary intervention for chronic occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(4):629–34.
109. Brilakis ES. Manual of chronic total occlusion interventions : a step-by-step approach. 471 p.
110. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–77.
111. Peri-Okonny PA, Spertus JA, Grantham JA, Gosch K, Kirtane A, Sapontis J, et al. Physical Activity After Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion and Its Association With Health Status. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(7).
112. Bruckel JT, Jaffer FA, O’Brien C, Stone L, Pomerantsev E, Yeh RW. Angina Severity, Depression, and Response to Percutaneous Revascularization in Patients With Chronic Total Occlusion of Coronary Arteries. *J Invasive*

*Cardiol.* 2016;28(2):44–51.

113. Allahwala UK, Ward MR, Brieger D, Weaver JC, Bhindi R. Indications for Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in Chronic Total Occlusion (CTO): Have We Reached a DECISION or Do We Continue to EXPLORE After EURO-CTO? *Heart Lung Circ.* 2019;
114. Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, Werner GS, Uretsky BF. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(1):9–16.
115. Cardona M, Martín V, Prat-Gonzalez S, Ortiz JT, Perea RJ, de Caralt TM, et al. Benefits of chronic total coronary occlusion percutaneous intervention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;18(1):78.
116. Cheng ASH, Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, van Gaal WJ, Karamitsos TD, Neubauer S, et al. Percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions improves regional hyperemic myocardial blood flow and contractility: insights from quantitative cardiovascular magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(1):44–53.
117. Henriques JPS, Hoebbers LP, Råmunddal T, Laanmets P, Eriksen E, Bax M, et al. Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(15):1622–32.
118. O'Connor SA, Garot P, Sanguineti F, Hoebbers LP, Untersee T, Benamer H, et al. Meta-Analysis of the Impact on Mortality of Noninfarct-Related Artery Coronary Chronic Total Occlusion in Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2015;116(1):8–14.
119. Claessen BEPM, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjauw KD, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(11):1128–34.

120. Nombela-Franco L, Mitroi CD, Fernández-Lozano I, García-Touchard A, Toquero J, Castro-Urda V, et al. Ventricular arrhythmias among implantable cardioverter-defibrillator recipients for primary prevention: impact of chronic total coronary occlusion (VACTO Primary Study). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(1):147–54.
121. Mixon TA. Ventricular Tachycardic Storm with a Chronic Total Coronary Artery Occlusion Treated with Percutaneous Coronary Intervention. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2015;28(2):196–9.
122. Sotomi Y, Okamura A, Iwakura K, Date M, Nagai H, Yamasaki T, et al. Impact of revascularization of coronary chronic total occlusion on left ventricular function and electrical stability: analysis by speckle tracking echocardiography and signal-averaged electrocardiogram. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(6):815–23.
123. van Dongen IM, Elias J, Meijborg VMF, De Bakker JMT, Limpens J, Conrath CE, et al. Electrocardiographic changes after successful recanalization of a chronic total coronary occlusion. A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2018;19(2):221–8.
124. Raja V, Wiegand P, Obel O, Christakopoulos G, Christopoulos G, Rangan B V., et al. Impact of Chronic Total Occlusions and Coronary Revascularization on All-Cause Mortality and the Incidence of Ventricular Arrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015;116(9):1358–62.
125. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Vol. 40, European Heart Journal. Oxford University Press; 2019; p. 87–165.
126. Levine GN, Bates ER, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, et al. PRACTICE GUIDELINE 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Writing Committee Members\*. *JAC.* 2011;58:e44–122.
127. Danek BA, Karatasakis A, Karpaliotis D, Alaswad K, Yeh RW, Jaffer FA,

- et al. Development and validation of a scoring system for predicting periprocedural complications during percutaneous coronary interventions of chronic total occlusions: The prospective global registry for the study of chronic total occlusion intervention (progress cto) complications score. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10).
128. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2013;44(7):2064–89.
129. Aykan AÇ, Gökdeniz T, Bektaş H, Boyacı F, Gül İ, Hatem E, et al. Assessment of Silent Neuronal Injury Following Coronary Angiography and Intervention in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(1):52–9.
130. Göksülük H, Güleç S, Özyüncü N, Kürklü ST, Vurgun VK, Candemir B, et al. Comparison of Frequency of Silent Cerebral Infarction After Coronary Angiography and Stenting With Transradial Versus Transfemoral Approaches. *Am J Cardiol.* 2018;122(4):548–53.
131. Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent stroke: Not listened to rather than silent. *Stroke.* 2012;43(11):3102–4.
132. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. In Springer, Dordrecht; 2015; p. 125–43.
133. Brouns R, Vil B De, Cras P, Surgeloose D De, Mariën P, Deyn PP De. Neurobiochemical Markers of Brain Damage in Cerebrospinal Fluid of Acute Ischemic Stroke Patients. *Clin Chem.* 2010;56(3):451–8.
134. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1997;28(10):1956–60.
135. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J*

*Med.* 2003;348(6):491–9.

136. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, Popma JJ, Bittl JA, Eigler NL, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation*. 1994;90(6):2725–30.
137. Donald SB, editor. Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007;
138. Moscucci M, Fox KAA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;
139. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: Phase I Findings. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932–6.
140. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkell MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016;133(20):1916–26.
141. Werner N, Bauer T, Hochadel M, Zahn R, Weidinger F, Marco J, et al. Incidence and clinical impact of stroke complicating percutaneous coronary intervention: results of the Euro heart survey percutaneous coronary interventions registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(4):362–9.
142. Oh MS, Kwon JE, Kim KJ, Jo JH, Min YJ, Byun JS, et al. Subarachnoid hemorrhage mimicking leakage of contrast media after coronary angiography. *Korean Circ J*. 2012;42(3):197–200.
143. Ghanem A, Müller A, Nähle CP, Kocurek J, Werner N, Hammerstingl C, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(14):1427–32.
144. Gaita F, Caponi D, Pianelli M, Scaglione M, Toso E, Cesarani F, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: A cause of silent thromboembolism?: Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation.

*Circulation*. 2010;122(17):1667–73.

145. Cho S-M, Deshpande A, Pasupuleti V, Hernandez A V, Uchino K. Radiographic and Clinical Brain Infarcts in Cardiac and Diagnostic Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(10):2753–9.
146. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA, Hammon JW. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke*. 2000;31(3):707–13.
147. Stygall J, Kong R, Walker JM, Hardman SM, Harrison MJ, Newman SP. Cerebral microembolism detected by transcranial Doppler during cardiac procedures. *Stroke*. 2000;31(10):2508–10.
148. Bouchi R, Babazono T, Yoshida N, Nyumura I, Toya K, Hayashi T, et al. Relationship between chronic kidney disease and silent cerebral infarction in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(5):538–43.
149. Longstreth WT, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: The cardiovascular health study. *Arch Neurol*. 1998;55(9):1217–25.
150. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke*. 1998;29(5):913–7.
151. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461–70.
152. Seliger SL, Longstreth WT, Katz R, Manolio T, Fried LF, Shlipak M, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3721–7.
153. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Vol. 6, *Lancet Neurology*. 2007; p. 611–9.

154. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med.* 2014;12:119.
155. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2003;34(2):392–6.
156. Ozyuncu N, Gulec S, Kaya CT, Goksuluk H, Tan TS, Vurgun VK, et al. Relation of Acute Decompensated Heart Failure to Silent Cerebral Infarcts in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2019;123(11):1835–9.
157. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006;97(7):968–9.
158. Dávila-Román VG, Barzilai B, Wareing TH, Murphy SF, Schechtman KB, Kouchoukos NT. Atherosclerosis of the ascending aorta. Prevalence and role as an independent predictor of cerebrovascular events in cardiac patients. *Stroke.* 1994;25(10):2010–6.
159. Ramirez G, O’Neill WM, Lambert R, Bloomer HA. Cholesterol embolization: a complication of angiography. *Arch Intern Med.* 1978;138(9):1430–2.
160. Karalis DG, Quinn V, Victor MF, Ross JJ, Polansky M, Spratt KA, et al. Risk of catheter-related emboli in patients with atherosclerotic debris in the thoracic aorta. *Am Heart J.* 1996;131(6):1149–55.
161. Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet (London, England).* 1999;354(9190):1594–7.
162. Hoffman SJ, Routledge HC, Lennon RJ, Mustafa MZ, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Procedural factors associated with percutaneous coronary intervention-related ischemic stroke. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(2):200–6.
163. Büsing KA, Schulte-Sasse C, Flüchter S, Süselbeck T, Haase KK, Neff W, et

- al. Cerebral infarction: incidence and risk factors after diagnostic and interventional cardiac catheterization--prospective evaluation at diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2005;235(1):177–83.
164. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, Von der Recke G, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: A prospective, randomised study. *Lancet*. 2003;361(9365):1241–6.
165. Aykan A, Zehir R, Karabay CY, Kocabay G. Contrast-induced monoplegia following coronary angioplasty with iopromide. *Kardiol Pol*. 2012;70(5):499–500.
166. Kocabay G, Karabay CY. Iopromide-induced encephalopathy following coronary angioplasty. *Perfusion*. 2011;26(1):67–70.
167. Klijn CJMM, Kappelle LJ. Haemodynamic stroke: Clinical features, prognosis, and management [Internet]. Vol. 9, *The Lancet Neurology*. 2010; p. 1008–17.
168. Murai M, Hazui H, Sugie A, Hoshiga M, Negoro N, Muraoka H, et al. Asymptomatic acute ischemic stroke after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome might be caused mainly by manipulating catheters or devices in the ascending aorta, regardless of the approach to the coronary artery. *Circ J*. 2008;72(1):51–5.
169. Davis CJ, Gurbel PA, Gattis WA, Fuzaylov SY, Nair G V., O'Connor CM, et al. Hemostatic abnormalities in patients with congestive heart failure: Diagnostic significance and clinical challenge. Vol. 75, *International Journal of Cardiology*. 2000; p. 15–21.
170. Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, Levine TB, Johnson C, Goldstein S. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 1993;14(2):205–12.
171. Sbarouni E, Bradshaw A, Andreotti F, Tuddenham E, Oakley CM, Cleland JGF. Relationship between hemostatic abnormalities and neuroendocrine

- activity in heart failure. *Am Heart J*. 1994;127(3):607–12.
172. Kozdag G, Ciftci E, Ural D, Sahin T, Selekler M, Agacdiken A, et al. Silent cerebral infarction in chronic heart failure: Ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):463–9.
173. Siachos T, Vanbakel A, Feldman DS, Uber W, Simpson KN, Pereira NL. Silent strokes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2005;11(7):485–9.
174. Oliveira MMC, Sampaio EES, Kawaoka JR, Hatem MAB, Câmara EJM, Fernandes AMS, et al. Silent Cerebral Infarctions with Reduced, Mid-Range and Preserved Ejection Fraction in Patients with Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):419–22.
175. Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, et al. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(3):719–25.
176. Hamon M, Gomes S, Clergeau M-R, Fradin S, Morello R, Hamon M. Risk of acute brain injury related to cerebral microembolism during cardiac catheterization performed by right upper limb arterial access. *Stroke*. 2007;38(7):2176–9.

## **8.EKLER**

Ek 1. Turnitin raporu

