

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PRİMER ANJİOPLASTİ YAPILAN ST YÜKSELMELİ
MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE GENSİNİ SKORUNUN
HASTANE İÇİ MORTALİTE VE ERKEN DÖNEM STENT
RESTENOZU İLE İLİŞKİSİ

Erkan YILDIRIM
Dz.Tbp. Kd. Ütğm.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2014

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PRİMER ANJİOPLASTİ YAPILAN ST YÜKSELMELİ
MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE GENSİNİ SKORUNUN
HASTANE İÇİ MORTALİTE VE ERKEN DÖNEM STENT
RESTENOZU İLE İLİŞKİSİ

Erkan YILDIRIM
Dz.Tbp. Kd. Ütğm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin Kardiyoloji Anabilim Dalı için öngördüğü

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

Tez Danışmanı
Atila İYİSOY
Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.

ANKARA
2014

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na:

“Primer anjioplasti yapılan ST yükselmeli miyokard infarktüsünde gensini skorunun hastane içi mortalite ve erken dönem stent restenozu ile ilişkisi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Dz.Tbp.Kd.Alb. Atila İYİSOY

GATA Kardiyoloji AD. Başkan Vekili

Üye (Başkan) : Prof. Dz.Tbp.Kd.Alb. Atila İYİSOY

GATA Kardiyoloji AD. Başkan Vekili

Üye : Prof.Tbp.Kd.Alb. Turgay ÇELİK

GATA Kardiyoloji AD. Öğretim Üyesi

Üye : Prof.Tbp.Kd.Alb.Ejder KARDEŞOĞLU

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Öğretim Üyesi

Üye (Yedek) : Doç.J.Tbp.Kd.Alb. Cem BARÇIN

GATA Kardiyoloji AD. Öğretim Üyesi

ONAY:

Dz.Tbp.Kd.Ütğm Erkan YILDIRIM'ın 18.06.2014 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

DEKAN

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD'de 2012 yılında tez konusu olarak verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, ST yükselmeli miyokard enfarktüsüyle başvuran ve primer anjioplasti yapılan hastaların demografik özellikleri ve işlem esnasında yapılan anjiografiden hesaplanan gensini skoru ile hastane içi mortalite ve erken dönem stent restenozu ilişkisi araştırılmıştır.

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde ve uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeklerini ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Atila İYİSOY'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmeme olan değerli katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Tbp. Kd. Alb. Turgay ÇELİK, Doç. J. Tbp. Kd. Alb. Cem BARÇIN, Doç. Hv. Tpb. Alb. Cengiz ÖZTÜRK, Yrd. Doç. Hv. Tbp. Alb. Kutsi KABUL, Doç. Tbp. Bnb. Sait DEMİRKOL, Doç. Tbp. Bnb. Murat ÜNLÜ, Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Uygur Çağdaş YÜKSEL ve Uzm. Tbp. Kd. Yzb. Yalçın GÖKOĞLAN' a teşekkürlerimi arz ederim.

Arşiv taramasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Murat ÇELİK'e, istatistiksel değerlendirmedeki katkılarından dolayı Doç. Tbp. Alb. Cengizhan AÇIKEL'e ve tezimin değerlendirilmesinde ve düzeltilmesindeki katkılarından dolayı saygıdeğer hocam Prof.Tbp.Kd.Alb. Ejder KARDEŞOĞLU' na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve Kardiyoloji Anabilim Dalı personeline, uzmanlık eğitimim her anında bana destek olan ve anlayış gösteren, bu süreçte her türlü zorluğa benimle birlikte göğüs geren aileme, sevgili eşim Sevgi'ye ve canım kızım Melis'e teşekkürlerimi sunarım.

Erkan YILDIRIM
Dz.Tbp.Kd.Ütğm.

ÖZET

PRİMER ANJİOPLASTİ YAPILAN ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE GENSİNİ SKORUNUN HASTANE İÇİ MORTALİTE VE ERKEN DÖNEM STENT RESTENOZU İLE İLİŞKİSİ

ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir. Primer perkütan koroner girişimin (P-PKG) yaygın olarak kullanılmasıyla mortalite oranları azalmıştır. STEMI'da seçkin tedavi P-PKG olarak kabul edilmektedir ve günümüzde bu işlemin bir parçası olarak çoğunlukla koroner stentler kullanılmaktadır. STEMI'da mortalite tahmininde kullanılabilecek birçok risk faktörü ve skorlama yöntemleri tanımlanmıştır. Yine stent içi restenoz (SİR) tahmininde kullanılabilecek birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Çalışmamızda Gensini skoru ile belirlenen koroner arter hastalığı yaygınlığının P-PKG yapılmış STEMI hastalarında hastane içi mortalite ve erken dönem stent içi restenozla ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza ilk kez ST yükselmeli Miyokard İnfarktüsü ile başvuran ve şikayetlerinin başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde primer PKG işlemine alınan 539 hasta dahil edildi. Hastaların 123 tanesi (%22,8) kadın, 416 tanesi (%77,2) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $59,14 \pm 12,68$ olarak saptandı. Arşivden hastaların yatış dosyaları ve koroner anjiyografi (KAG) raporlarına ulaşıldı. P-PKG esnasında yapılan ilk KAG raporlarından Gensini skorları hesaplanmıştır. P-PKG esnasında çıplak metal stent (ÇMS) yerleştirilmiş ve 3-6. aylarda kontrol KAG yapılmış hastalarda SİR değerlendirilmiştir. Kontrol KAG'da anjiyografik olarak stent içinde ≥ 50 lezyonun varlığı SİR olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda 539 hastada hastane içi mortalite oranı %5,4 (29 hasta) tespit edildi. Veriler üzerinden yaptığımız analiz sonucunda kadın cinsiyet, Gensini skoru yüksekliği, üre yüksekliği, ürik asit yüksekliği ve LVEF

düşüklüğü hastane içi mortaliteyi tahmin ettiren bağımsız değişkenler olarak tespit edilmiştir.

ÇMS implante edilen 454 hastadan kontrol KAG yapılan 372 hastada SİR oranı %23,4 (87 hasta) olarak tespit edildi. Yüksek Gensini skoru, stent uzunluğu, stent çapı ve LVEF düşüklüğü SİR'u tahmin ettiren bağımsız değişkenler olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızın tek merkezli randomize olmayan retrospektif bir dizayna sahip olması nedeniyle bulgularımızın desteklenmesi için geniş randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: ST Yükselmeli Miyokard İnfaktüsü, Hastane İçi Mortalite, Stent İçi Restenoz

Yazar adı : Dz.Tbp.Kd.Ütğm. Erkan YILDIRIM

Danışman : Prof. Dz.Tbp.Kd.Alb. Atilla İYİSOY

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN GENSINI SCORE AND IN-HOSPITAL MORTALITY AND IN-STENT RESTENOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION UNDERGOING PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is the leading cause of mortality and morbidity in our country as well as developed countries. Mortality rates decreased by primary percutaneous coronary interventions (P-PCI) in recent years. P-PCI is considered to be the optimal type of revascularization in patients with STEMI and stents are used, in almost all interventions as a part of angioplasty procedure. Currently, several validated risk factors and scoring systems are in use for predicting mortality in patients presenting with STEMI. Also several risk factors predicting in stent restenosis (ISR) defined previously. In the present study the association between in-hospital mortality and ISR and severity of coronary heart disease which is calculated by Gensini score were evaluated in patients with STEMI undergoing P-PCI.

539 consecutive patients presenting with first acute STEMI who underwent P-PCI within the 12 hours from the onset of symptoms were included in our study. Of these 539 patients 416 (77,2%) were male and 123 (22,8%) were female. Mean age of the study population was 59.14 ± 12.68 . All data was evaluated retrospectively. The severity of CAD was calculated by using Gensini score. ISR was evaluated in patients whom a bare metal stent (BMS) was implanted during P-PCI at the 3-6 month angiographic follow up. ISR was defined as luminal narrowing of 50% or more occurring in segment inside the stent.

Of the 539 patients, in-hospital mortality rate was 5,4% (29 patients) in our study. Female sex, higher Gensini score, higher serum BUN (blood urea nitrogen) levels, higher serum uric acid levels and lower left ventricular

ejection fraction(LVEF) were defined as independent risk factors for in-hospital mortality in patients with STEMI undergoing P-PCI.

Of these 539 patients, BMS was implanted 454 and angiographic evaluation at the 3-6 month follow-up was obtained in 372 patients. The ISR rate was 23,4% (87 patients). Higher Gensini score, higher stent length, lower stent width, and lower LVEF were defined as independent risk factors for ISR in patients with STEMI undergoing P-PCI.

The present is a retrospective, nonrandomized conducted on data acquired from a single-center. Larger, prospective and randomized studies are needed to further evaluate this relationship.

Key words : ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, In-hospital Mortality, In stent Restenosis

Author : Erkan YILDIRIM, Lieutenant , MD.

Counselor : Atila İYİSOY, Colonel, MD. Professor of Cardiology

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı	2
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Koroner Arter Hastalığının Epidemiyolojisi	3
2.2. Koroner arter hastalığı risk faktörleri	
2.2.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	5
2.2.2 Değiştirilebilen Risk Faktörleri	6
2.2.3 Yaşam Tarzı ile İlgili Risk Faktörleri	8
2.2.4 Diğer Risk Faktörleri.....	9
2.3. Koroner Arter Hastalığının Fiziopatolojisi	11
2.3.1. Ateroskleroz Gelişim Evreleri	12
2.3.2. Plakın Yapısı ve Klinik Tablo Arasındaki İlişki	13
2.3.3. Akut Miyokard infarktüsü Fiziopatolojisi	13
2.4. Koroner Arter Hastalığı Klinik Çeşitleri	
2.4.1 Kararlı (Stabil) Angina Pektoris.....	17
2.4.2. Akut Koroner Sendromlar	17
2.5. Koroner anatomisinin görüntülenmesi	23
2.5.1. Gensini Skorlama Sistemi.....	23
2.6. Koroner Arter Hastalığında Tedavi.....	27
2.6.1 Koroner Arter Hastalığında Perkütan Koroner Girişim	28
2.6.2 Akut Koroner Sendromlarda Tedavi	28

2.6.3. STEMI' da Stentler	38
2.7. Stent İçi Restenoz	
2.7.1. Tanım	40
2.7.2. SİR insidansı	40
2.7.3. SİR Patogenezi.....	41
2.7.4. SİR Sınıflaması.....	45
2.7.5. SİR Belirteçleri.....	45
2.7.6. Stent İçi Restenoz Kliniği	49
2.7.7. Stent İçi Restenozun Tedavisi	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Çalışmanın Türü.....	52
3.2. Hasta Seçimi	52
3.3. Tanımlamalar	53
3.4. Verilerin Hazırlanması	53
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	54
4. BULGULAR	
4.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	55
4.2. Hastane içi Mortalite.....	55
4.3. Stent İçi Restenoz.....	61
5. TARTIşMA.....	67
6. ÇALIşMA SINIRLILIKLARI	79
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
8. KAYNAKLAR	83

KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ACC	:Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACE	:Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AHA	:Amerikan Kalp Cemiyeti
AKÖ	:Ani Kardiyak Ölüm
AKS	:Akut Koroner Sendrom
AMİ	:Akut Miyokard İnfarktüsü
CABG	:Koroner Arter BY-pass Grefti
Cx	:Sirkümfleks Arter
ÇMS	:Çıplak Metal Stentler
DM	:Diyabetes Mellitus
EKG	:Elektrokardiyogram
ESC	:Avrupa Kardiyoloji Derneği
FGF	:Fibroblast Büyüme Faktörü
GATA	:Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Gl	:Glisemik İndeks
Hct	:Hemotokrit
HDL	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hgb	:Hemoglobin
HT	:Hipertansiyon
IL-1	:İnterlökin-1

IVUS	:İntravasküler Ultrason
İSS	:İlaç Salımlı Stent
KAG	:Koroner Anjiyografi
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
KBY	:Kronik Böbrek Yetmezliği
LAD	:Sol Ön İnen Arter
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMCA	:Sol Ana Koroner Arter
LVEF	:Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu
MLÇ	:Minimal Lümen Çapı
NO	:Nitrik Oksit
NOS	:Nitrit Oksit Sentaz
NSTE-AKS	:ST Yükselmesiz Akut Koroner Sendrom
NSTEMI	:ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü
PAH	:Periferik Arter Hastalığı
PAİ	:Plasminojen Aktivatör İnhibitörü
PDGF	:Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGI2	:Prostasiklin
PKG	:Perkütan Koroner Girişim
PLT	:Trombosit
PTKA	:Perkütan Translüminal Koroner Anjioplasti
RCA	:Sağ Koroner Arter

SDBY	:Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SİR	:Stent İçi Restenoz
STE-AKS	:ST Yükselmeli Akut Koroner Sendrom
STEMİ	:ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
SV	:Sol Ventrikül
SVG	:Safen Ven Grefti
TEKHARF	:Resmi Veriler ile Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TFPI	:Doku Faktörü Yolağı İnhibitörü
TIMI	:Miyokard İnfarktüsünde Tromboliz
TNF-alfa	:Tümör Nekrozan Faktör-alfa
tPA	:Doku Plazminojen Aktivatörü
UAP	:Kararsız (unstabil) Angina Pektoris
WBC	:Beyaz Küre
WHF	:Dünya Sağlık Federasyonu
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLÖLAR DİZİNİ

BÖLÜM 2

Tablo 2.1. Framingham çalışmasında kardiyovasküler olay insidansı	3
Tablo 2.2. UAP Braunwald sınıflaması	22
Tablo 2.3. Killip sınıflaması	30
Tablo 2.4. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları	37
Tablo 2.5. Stent restenozu prediktörleri	47

BÖLÜM 4

Tablo 4.1. Risk faktörlerinin hastane içi mortalite varlığına göre değerlendirilmesi	55
Tablo 4.2. Klinik ve laboratuvar bulgularının hastane içi mortalite varlığına göre değerlendirilmesi	57
Tablo 4.3. Gensini skorunun hastane içi mortalite varlığına göre değerlendirilmesi	58
Tablo 4.4. Hastane içi mortalite açısından tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı bulunan değişkenler	59
Tablo 4.5. Hastane içi mortalite açısından çok değişkenli regresyon analizi sonucunda anlamlı bulunan değişkenler	60
Tablo 4.6. Uygulanan tedavi ile mortalite arasındaki ilişkisi	61
Tablo 4.7. Risk faktörlerinin SİR varlığına göre değerlendirilmesi	62
Tablo 4.8. Gensini skorunun SİR varlığına göre değerlendirilmesi	63
Tablo 4.9. Klinik ve laboratuvar bulgularının SİR varlığına göre değerlendirilmesi	64
Tablo 4.10. SİR açısından yapılan tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı bulunan değişkenler	65
Tablo 4.11 SİR açısından yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonucunda anlamlı bulunan değişkenler	66
Tablo 4.12. SİR açısından koroner arterlerin karşılaştırılması	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

BÖLÜM 2

Şekil 2.1. ABD’de 1999-2008 cinsiyet ve etnisiteye göre ölüm hızları	4
Şekil 2.2. Gensini skorunda lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri	24
Şekil 2.3. Gensini skorunda damar segmentine göre çarpım faktörleri	25
Şekil 2.4. Gensini skorlamasına örnek	26
Şekil 2.5. Gensini skorlamasına örnek	27
Şekil 2.6. Göğüs ağrısı olan hastaya yaklaşım	29
Şekil 2.7. STEMI’da reperfüzyon stratejileri	34
Şekil 2.8. Balon anjiyoplasti sonrası ve stent sonrası restenoz	42
Şekil 2.9. Pozitif ve negatif yeniden şekillenme	43
Şekil 2.10. Restenoz fizyopatolojisi	44
Şekil 2.11. Stent İçi Restenoz Mehran Sınıflaması	46

BÖLÜM 3

Şekil 3.1. Çalışma grubu hasta seçimi	52
---	----

BÖLÜM 4

Şekil 4.1. Değişik risk gruplarında hastane içi mortalite oranları	56
Şekil 4.2. Mortalite izlenen hastaların ölüm sebepleri	60
Şekil 4.3. Kontrol KAG yapılanlardan SİR tespit edilen hastalar	61
Şekil 4.4. Değişik risk faktörlerinde SİR izlenme oranları	62
Şekil 4.5. Gensini skorunun SİR varlığına göre değerlendirilmesi	63

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Koroner arter hastalığı (KAH), ortalama yaşam süresinin artması ve enfeksiyon gibi diğer nedenlere bağlı ölümlerin azalması sebebiyle günümüzde halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir (1). Akut koroner sendromlar (AKS) özellikle de STEMI, KAH'a bağlı gelişen ve mortalitenin oldukça yüksek olduğu bir klinik durumdur. Reperfüzyon tedavilerinin uygulanmadığı 1980'lerin öncesinde mortalite çalışmalarında o dönemde hastanedeki ortalama ölümlerin yaklaşık %16 civarında olduğu belirtilirken, koroner girişimlerin yapıldığı, fibrinolitik ve antitrombotik tedavinin kullanıldığı yakın dönemdeki çalışmalar bu oranın ilk bir ayda %4–6'ya kadar düştüğünü söylemektedir (2,3). Birçok randomize çalışmada STEMI'da uygun koşulların varlığında PKG'nin mortalite açısından fibrinolitikten daha üstün olduğu bulunmuştur (4). Sonuç olarak zamanında alınabilecek bütün STEMI hastalarına primer PKG yapılması önerilmektedir. P-PKG ile mortalite oranları giderek azalmış olsa da STEMI halen yüksek mortalite oranlarına sahip bir durumdur. Bu nedenle hastalara risk sınıflandırması yapılması hem tedavinin yönlendirilmesinde hem de mortalite riski yüksek hastaların önceden belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla STEMI'da hastane içi ve uzun dönem mortalite tahmininde kullanılan TIMI ve GRACE gibi birçok klinik skorlama yöntemleri tanımlanmıştır. STEMI tedavisinde PKG'in yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte risk değerlendirmesi için kullanılan skorlama sistemleri bazı anjiyografik kriterleri de dahil etmişlerdir.

STEMI' da seçkin tedavi olarak kabul edilen P-PKG' de günümüzde bu işlemin bir parçası olarak çoğunlukla koroner stentler kullanılmaktadır. Ancak SİR gelişimi bu tedavinin uzun dönemde etkinliğini azaltmaktadır (5). Yakın dönemde SİR'in önlenmesi için daha agresif medikal tedavi yöntemleri ve özellikle de ilaç salımlı stentler (İSS) kullanılmaktadır. Dolayısıyla SİR açısından yüksek riskli bireylerin önceden tespiti oldukça önemli bir konudur.

SİR, stentlenen segmentin çoğunlukla 3-12. aylarda gelişen yeniden daralmasıdır. Restenoz, hasara uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücrel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır (6). Diyabetes mellitus (DM), stent uzunluğu ve damar çapının küçük oluşu restenoz için prediktör olarak tespit edilmiştir (7). Ayrıca kadın cinsiyet, hipertansiyon (HT), artmış vücut kitle indeksi, birden çok damar hastalığı ve birden çok stent varlığı gibi SİR için hasta ile ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır (8,9). Bu risk faktörleri çoğunlukla elektif şartlarda stent yerleştirilen hastalarda tanımlanmıştır. STEMI durumunda elektif şartlarda yerleştirilen stentlerle karşılaştırıldığında farklı fizyopatolojik mekanizmalar rol oynamaktadır.

1.2 Araştırmanın Amacı

STEMI'da yüksek mortalite oranları nedeniyle hastalara risk sınıflandırması yapılması hem tedavinin yönlendirilmesinde hem de mortalite riski yüksek hastaların önceden belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla hastane içi ve uzun dönem mortalite tahmininde kullanılan klinik risk faktörlerinin yanında bazı anjiyografik kriterler ve SYNTAX gibi anjiyografik skorlama yöntemleri de kullanılmıştır.

STEMI tedavisinde kullanılan stentlerde SİR gelişimi bu tedavinin uzun dönemde etkinliği azalttığından SİR'in önceden öngörülebilir olması, maliyet etkinlik ve morbidite azaltılması açısından oldukça büyük bir öneme sahiptir.

Gensini skoru lezyonun ciddiyetini, birden fazla lezyonun kümülatif etkisini ve lezyonun lokalizasyonunu dikkate alarak KAH'ın ciddiyetini ya da yaygınlığını belirleyen bir yöntemdir (10). Bu çalışmadaki amacımız Gensini skoru ile belirlenen KAH yaygınlığının ve diğer risk faktörlerinin P-PKG yapılan hastalarda, hastane içi mortalite ve elektif vakalara göre oldukça farklı fizyopatolojik şartlarda yerleştirilen stentlerde gelişen SİR ile ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığının Epidemiyolojisi

KAH, ortalama yaşam süresinin artması ve enfeksiyon gibi diğer nedenlere bağlı ölümlerin azalması sebebiyle günümüzde halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de morbidite hem de mortalitenin en önemli nedenlerindendir (1). Son 20 yılda mortalite hızlarında belirgin gerileme olmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 35 yaş üstü her üç ölümden birinin sebebi KAH'dır (11,12).

Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (AHA) 2010 verilerine göre ABD'de toplamda 17,6 milyon insan KAH'dan etkilenmekte, 8,5 milyon insan miyokard infarktüsü (MI) ve 10,2 milyon insan anjina pectoris yaşamaktadır (12). Framingham çalışmasında 44 yıllık takip sonrası elde edilen verilerde; 40 yaşındaki birinin geriye kalan hayatında KAH gelişme riski erkeklerde %49 iken, kadınlarda %32, 70 yaşındaki birinin geriye kalan hayatında KAH gelişme riski erkeklerde %35 ve kadınlarda %24 tespit edilmiştir. Kadınlarda ciddi koroner olaylar menepoz öncesi dönemde oldukça nadirken, menopoz sonrası dönemde aynı yaştaki menepoz öncesi bir kadına göre risk 3 kat daha artmaktadır. 65 yaş altı koroner olay insidansı erkeklerde 12/1000 iken kadınlarda 5/1000, 64 yaş üstünde ise erkeklerde 27/1000 kadınlarda 16/1000 tespit edilmiştir (12,13) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Framingham çalışmasında kardiyovasküler olay insidansı (12,13)

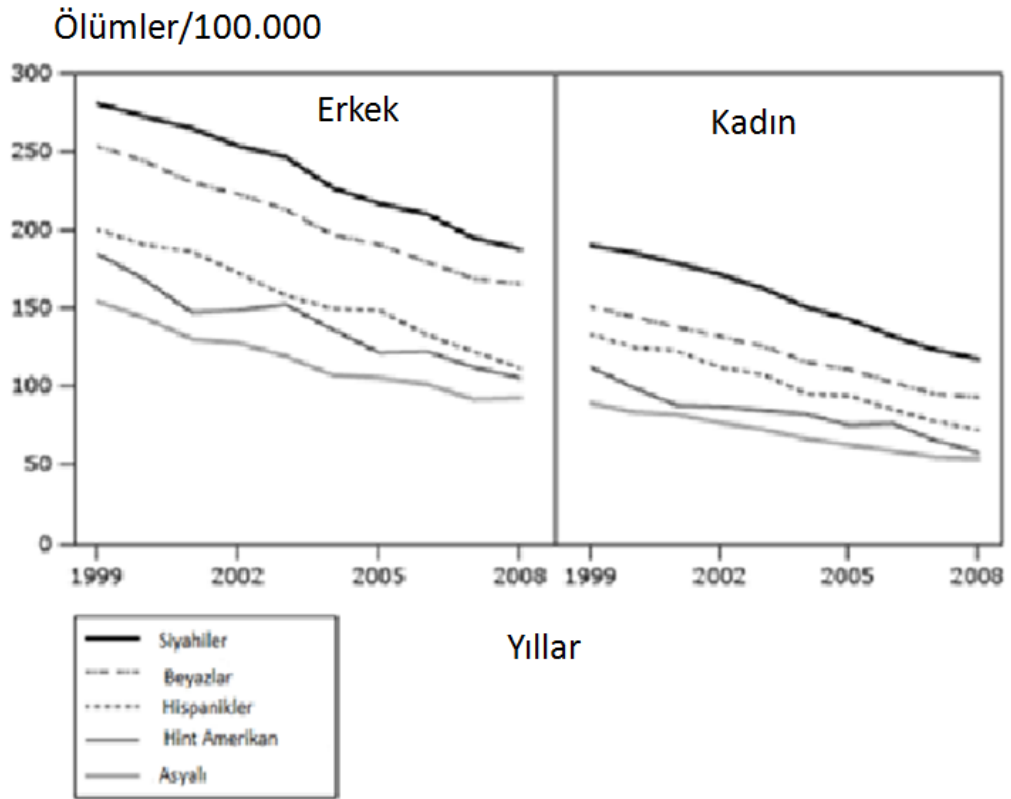
Yaş (yıl)	Kardiyovasküler hastalık		Koroner arter hastalığı		İnme ve TİA		Kalp yetmezliği	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
35-64	17	9	12	5	2	2	2	1
65-94	44	50	27	16	13	11	12	9

*Spesifik hastalıktan bağımsız olarak yıllık 1000 insandaki insidans

Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre 2000 yılında 12 milyondan fazla insan koroner arter hastalığına bağlı aterosklerozdan ölmüştür. 2020 yılında ise bu ölümlerin 24 milyon olması beklenmektedir. Resmi veriler ile

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verileri birlikte değerlendirildiği zaman ülkemizde tüm ölümlerin %45'inin kardiyovasküler hastalıklardan, %32'sinin ise koroner arter hastalığından kaynaklandığı görülmektedir (14). Ülkemiz genelinde KAH yaygınlığı %3,8'dir. Toplumumuzda koroner kalp hastalığının yaygınlığı yaşla giderek artmakta olup 60 yaş üzerindeki kişilerin %15'ini etkilemektedir (15). Bu çalışmaya göre ülkemizde her yıl 310.000 yeni koroner olay görülmekte; bunların 90.000 kadarı ölmekte ve 220.000'i koroner arter hastalığı tanısı almaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite hızı özellikle gelişmiş ülkelerde 1975'den bu yana azalmaktadır. Ancak 1990 sonrası azalma hızında bir yavaşlama izlenmektedir (12,16-19).(Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. ABD'de 1999-2008 yılları arasında cinsiyet ve etnisiteye göre ölüm hızları (12,16-19)

Mortalite hızlarındaki azalmanın sebebi, zamanla birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi gibi KAH risk faktörlerinin daha iyi kontrol altına alınabilmesi ve AKS tedavi yöntemlerinin çok daha başarılı olmasıdır.

2.2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Ateroskleroz, çevresel ve genetik çok sayıda faktörün rol aldığı karmaşık bir etkileşimin bir sonucudur. Çevresel faktörler plak oluşumu ve hastalığın ilerleme hızını belirgin şekilde etkileyerek koroner kalp hastalığı gelişiminde önemli rol oynarlar. KAH için dislipidemi, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus, ileri yaş, sigara, ve aile öyküsü gibi bağımsız majör risk faktörleri tanımlanmıştır (20). Aterosklerotik sürece katkıda bulunduğu bilinen obezite, fiziksel inaktivite gibi başka risk faktörleri de tanımlanmıştır. Koroner arter hastalığı için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri şeklinde iki başlık altında incelenebilir.

2.2.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

2.2.1.1. Yaş

Kardiyovasküler hastalık gelişimi konusunda yaş birçok çalışmada bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya konulmuştur. 40 yaş üstü 3,6 milyon hastanın takip edildiği bir çalışmada kardiyovasküler hastalık prevalansı yaşla birlikte giderek artış gösterdiği tespit edilmiştir (21). Genel olarak erkekler için 45 yaş ve üstünde olmak, kadınlarda ise 55 yaş ve üstünde olmak ateroskleroz gelişimi için önemli bir bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

2.2.1.2. Cinsiyet

Kesin sebebi tam açıklanamamış olmakla birlikte erkek cinsiyet de birçok çalışmada KAH için başlı başına bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (22). Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır. Bazı çalışmalar bu risk artışının “Y” kromozomundaki yapısal değişikliklerle ilişkili olabileceğini söylemektedirler (23).

2.2.1.3. Aile öyküsü

Tanımı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte ailede erken başlangıçlı KAH öyküsünün olması, sonraki nesil için KAH açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Genel olarak; 50 yaş altında erkek ve 60 yaş altı kadın birinci derece akrabalarında MI veya KAH'a bağlı erken ölüm hikayesinin olması şeklinde tanımlanır (24).

2.2.2 Değiştirilebilen Risk Faktörleri

2.2.2.1. Hipertansiyon

HT, KAH için oldukça iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. INTERHEART çalışmasında ilk kez MI geçiren hastaların %18'inde HT bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (25). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olaylar için başka çalışmalarda bu oran %35 civarındadır. KAH, hipertansiflerde normal bireylere göre 2-3 kat daha fazla izlenmektedir (26). Sistolik kan basıncı ve izole sistolik HT her yaşta her iki cinsiyet için de KAH açısından bağımsız bir risk faktörüdür (27). Framingham çalışması, yaşla birlikte nabız basıncı, sistolik basınç ve diyastolik basınçların önemini ortaya koymuştur. Bu çalışmada; 50 yaş altında diyastolik basıncın, 60 yaş ve üstünde nabız basıncının daha güçlü risk faktörleri olduğu, 50-59 yaş arası için ise üçünün de benzer öneme sahip olduğu tespit edilmiştir (28).

2.2.2.2 Dislipidemi

Yüksek serum total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri ile düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi KAH için iyi tanımlanmış bağımsız risk faktörleridir (29). Dislipidemi prevalansı erken KAH olan hastalarda %75-85 civarında iken aynı yaştaki KAH olmayan kontrol grubunda %40-48 civarındadır (30). INTERHEART çalışmasında ilk kez MI geçiren hastaların %49'unda dislipidemi bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (25). Kanıtlar, LDL kolesterolün primer aterosklerotik faktör olduğunu desteklemekte olup, kılavuzlar lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak göstermektedir. Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik

alışmalar ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda da LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır (31). En küçük lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır. Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile koroner olay gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki olup, HDL kolesterolde ortalama 1 mg/dl düşüş KAH riskini %2-3 artırmaktadır (32). Ayrıca hipertrigliseridemi, lipoprotein a, apolipoprotein C-III, apolipoprotein E yüksekliği de KAH için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) disülfid bağı ile apoprotein a polipeptid zincirine bağlanmış olan LDL partikülünden meydana gelmekte olup Lipoprotein (a) seviyelerinin yüksek olması, kardiyovasküler hastalık, MI, beyin damar hastalığı, periferik arter hastalığı (PAH), balon anjiyoplasti sonrası restenoz veya safen ven grefti (SVG) bypass operasyonu sonrası restenoz arasında bağımsız bir ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (33).

2.2.2.3. Diyabetes Mellitus

DM, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı KAH için bağımsız risk faktörleridir (34). DM, KAH riskini erkekte 3 kat ve kadında 7 kat artırmaktadır (35). INTERHEART çalışmasında ilk kez MI geçiren hastaların %10'unda DM bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (25). DM'nin birkaç mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir. Diyabette sık rastlanan hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyi, bazı büyüme faktörleri ve hiperinsülineminin aterogenezde rol oynadığı düşünölmektedir. DM'li hastaların sonuçta %80'inde koroner ateroskleroz gelişmektedir. Diyabetik hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu sıklıkla gözlenir ve koroner tromboz nedeni olarak plak yırtılmasından çok endotel erozyonu ön plandadır (36). Diyabetik hastalarda koroner olayların çok sık görülmesi ve bu hastaların lezyonlarının yaygınlığı nedeniyle, DM artık risk faktörü olarak KAH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.

2.2.2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) KAH açısından önemli bir risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmekle birlikte yakın dönemde artık hafif ve orta kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) de KAH için risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (37). 2004 yılından itibaren AHA/ACC kılavuzu KBY'yi risk faktörü olarak KAH eşdeğeri kabul etmektedir (38).

2.2.2.5 Koroner Arter Dışı Ateroskleroz

Karotis arter hastalığı, PAH ya da abdominal aorta anevrizması hastaları bu gruba dahildir. Koroner arter dışı ateroskleroz KAH eşdeğeri olarak kabul edilmekte olup bu hastalarda 10 yıl içinde KAH gelişme riski %20'nin üzerindedir.

2.2.3 Yaşam Tarzı ile İlgili Risk Faktörleri

2.2.3.1 Sigara

Sigara içiciliği KAH için önemli ve geri döndürülebilir bir risk faktörüdür. Sigara ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki ilk olarak 1950'lerde bildirilmiştir. MI insidansı günde 20 ve daha fazla sigara içen kadınlarda 6 kat, erkeklerde ise 3 kat artmaktadır (39). INTERHEART çalışmasında ilk kez MI geçiren hastaların %36'sında sigara içiciliğini bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (25). MI riski, kişi sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı zaman hızla azalır (40). Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımda endotel fonksiyon bozukluğuna neden olur ve KAH için önemli bir risk faktörüdür (41).

2.2.3.2 Diyet

Glisemik indeksi (GI) yüksek diyetin KAH ile ilişkili olabileceği söylenmektedir. 2012 yılında yayınlanan 8 büyük çalışmanın meta-analizinde kadınlarda yüksek GI ile KAH arasında ilişki tespit edilirken erkeklerde benzer bir ilişki bulunamamıştır (42). Meyve ve sebze tüketiminin KAH riskini azalttığına yönelik çalışmalar da bulunmaktadır (43). INTERHEART çalışmasında ilk kez MI geçiren hastaların %14'ünde yetersiz meyve-sebze

tüketimi KAH için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (25). Fazla kırmızı et ve yağlı yiyeceklerin tüketimi de KAH gelişimi için önemli risk faktörüdür.

2.2.3.3 Sedanter Yaşam Tarzı

Düzenli egzersiz hem KAH hem de tüm sebeplere bağlı mortalite için koruyucudur (25). Düzenli egzersizin metabolizma üzerine birçok olumlu etkisi vardır. Bunlar arasında miyokardın oksijen gereksinimini azaltması, egzersiz kapasitesini artırması, serum HDL düzeyini artırması, insülin direncini azaltması, kilo kaybına neden olması ve kan basıncını düşürmesi sayılabilir (44). INTERHEART çalışmasında ilk kez MI geçiren hastaların %12'sinde yetersiz düzenli fiziksel aktivite bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (25). Egzersizle ilgili güncel öneri, şiddetli fiziksel aktiviteden ziyade orta düzeyli fiziksel aktiviteyi vurgulamakta ve haftanın çoğu günlerinde 30 dakika süren orta düzeyde aktiviteyi hedeflemektedir (45).

2.2.3.4 Obezite

Obezite KAH için bağımsız bir risk faktörü oluşunun yanında, HT, hiperkolesterolemi, düşük HDL, hipertrigliseridemi, DM, insülin rezistansı gibi diğer birçok KAH risk faktörüyle birliktelik göstermektedir (46).

2.2.4 Diğer Risk Faktörleri

2.2.4.1 Psikososyal faktörler

Psikososyal faktörler aterosklerozun erken gelişimine sebep olabileceği gibi MI veya ani kardiyak ölüm gibi ani kötüleşmelere de katkıda bulunabilir. Depresyon, stres ve anksiyete kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir (47).

2.2.4.2 İnflamatuar belirteçler

Birçok inflammatuar belirtecin KAH ile ilişkisi çalışılmıştır ancak bunlardan en iyi tanımlanmış olanları C-reaktif protein (CRP) ve İnterlölin-6 (IL-6) dır.

CRP

CRP, karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir ve inflamasyonun spesifik olmayan biyokimyasal bir belirtecidir. Birçok çalışmada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve

otoimmün olaylarda kardiyovasküler riskin de arttığı görülmüştür (48). CRP'nin yüksek duyarlıklı analiz ile ölçüldüğü (Hs-CRP) kişilerde; MI, inme, periferik arter hastalığı ve ani ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 KAH ilişkisi 2 büyük meta-analiz ile ortaya konulmuştur (50,51).

2.2.4.3 HIV enfeksiyonu:

Antiretroviral tedavinin etkinliğinin artması ile HIV'li hastalar daha uzun yaşamaktadır. Dolayısıyla HIV'li hastalarda KAH ve MI riskinin daha yüksek olduğu söylenmektedir (52).

2.2.4.4 Mediastinel Radyasyon Maruziyeti

Hodgkin lenfoma, meme kanseri gibi sebeplere bağlı göğüs duvarına radyoterapi alan hastalarda KAH, kardiyomiyopati ve perikard hastalıkları daha sık izlenmektedir. Radyasyon özellikle sol ana koroner ve sağ koroner osteal lezyonlara sebep olmaktadır (53).

2.2.4.5 Metabolik Sendrom

Abdominal obezite, dislipidemi, HT ve DM birlikteliği metabolik sendrom olarak adlandırılır ve KAH açısından oldukça önemli bir risk faktörüdür (54).

2.2.4.5 Mikroalbuminüri

Mekanizması tam bilinmemekle birlikte mikroalbuminürinin vasküler hasarı gösterdiği ve KAH gelişimi için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (55).

2.2.4.6 Homosistein

Homosistein diyetle bulunmayan esansiyel olmayan bir aminoasittir. Yüksek homosistein düzeyi, düz kas hücre proliferasyonuna, endotel fonksiyon bozukluğuna ve ateroskleroz gelişimine yol açması nedeniyle KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (56).

2.3 Koroner Arter Hastalığının Fizyopatolojisi

Ateroskleroz çoğunlukla lipid toplanmasına bağlı olarak koroner, serebral ve periferik orta boyutlu ve büyük arterlerde meydana gelen kronik, multifokal, immunoinflamatuvar ve fibroproliferatif bir hastalıktır. Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan bireylerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflamatuvar bir süreci başlatır. Ateroskleroz çocukluk çağında yağlı cizgilerle başlayıp uzun yıllar sessiz kaldıktan sonra ileri yaşlarda tutulum yerine göre klinik belirti verir (57).

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıttır (58). İntima tabakası lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (59). Media ve adventisya tabakalarında da reaktif değişiklikler izlenir. Sebebi tam olarak açıklanamamakla birlikte koroner, karotis, serebral, renal arterler, aorta ve alt ekstremité arterleri diğer arteriyel yatlara göre ateroskleroza daha eğimlidir. Aterosklerotik lezyonlar daha çok LDL gibi kandaki partiküller ile lümen yüzeyi ile arasında etkileşim süresinin artmış olduğu, düşük *shear* stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler.

Arteriyel endotele travma sonucu mediadaki düz kas hücreleri intima içine göç eder, fibroblasta benzer tamir hücrelerine dönüşür ve bir iyileşme reaksiyonu başlar. Bu hücreler, intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi sentez ederler. Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerle birlikte, Ross ve Glomset 1976'da, ateroskleroz patogenezi ile ilgili "hasara yanıt" hipotezini ortaya koymuşlardır (60). Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığı ve düz kas hücrelerine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır (61). Bu durum, diğer iyileşme reaksiyonlarında gelişen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açmaktadır.

Aterosklerozda klinik belirtiler plak büyümesiyle (%70'den fazla lümen daralması) yavaş oluşabileceği gibi plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile birlikte akut olarak da gelişebilir. Çocukluk yaşlarında başlayan bu hastalık

erken dönemde damar lümenini tıkamadığı için bulgu vermez. Klinik bulgular plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra erkekte dört, kadında beşinci dekadadan sonra ortaya çıkmaktadır.

2.3.1. Ateroskleroz Gelişim Evreleri

2.3.1.1. Yağlı Çizgi

Aterosklerozun histolojik olarak en erken evresinde intima tabakasında düz kas hücresi ve ekstraselüler matriks artışına bağlı oluşan fokal kalınlaşmalara yağlı çizgi denir. İçerisinde makrofajlar ve T-lenfositleri de içerir. Yağ damlacıklarıyla yüklü makrofajlar da köpük hücrelerini oluşturur. Postmortem çalışmalar bu çizgilenmelerin ilk dekadın sonunda aortada, ikinci dekadda koroner arterlerde ve üçüncü dekadda da serebral arterlerde ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir. Yağlı çizgilenmeler tıkayıcı değildirler. Dolayısıyla asemptomatiklerdir. İnsanlarda bu lezyonların bir kısmı aynı şekilde kalır ve hatta gerilerken uygun koşulların varlığında ileri evre lezyonlara dönüştüğü düşünülmektedir (62).

2.3.1.2. Fibröz Kılıf

Hücre içeriği rölatif olarak daha az olan veya düz kas hücrelerinden zengin, merkezinde lipidden zengin nekrotik bir çekirdek ve etrafında fibröz bir kılıfla çevrelenmiş lezyonlardır.

2.3.1.3 Fibröz Plak

Makroskopik olarak beyaz renkte olup ve genellikle damar yüzeyinden kabarıktırlar. Yağlı çizgilerden gelişirler. İntima matriksi içerisinde çok sayıda düz kas hücresi, farklı miktarlarda makrofaj ve T-lenfositlerinin yanı sıra hücre içi ve ekstraselüler yağ birikimi mevcuttur.

2.3.1.4 İlerlemiş Lezyonlar

İlerlemiş lezyonlarda kalsifikasyon, ülserasyon, yeni damar oluşumu, rüptür veya erozyon gibi kompleks bulgular gösterilebilir (63). Plaktaki mikrodamarlar makrofajdan zengin kırılğan aterom formasyonunda önemli rol

oynamaktadır. Bu mikrodamarlar plak içi hemorajilere neden olmakta ve bu da inflamatuvar hücre göçünü hızlandırmaktadır (64). Bu nedenle aterosklerotik plakta dinamik ve kompleks bir süreç izlenir.

2.3.2. Plâın Yapısı ve Klinik Tablo Arasındaki İlişki

2.3.2.1. Kararlı (Stabil) Plak

Komplike olma riskinin düşük olduğu plaklar kararlı plaklardır. Plaklarda fibröz başlık mekanik travmalara karşı dayanıklılığı artırdığından, kararlı plaklarda baskın yapı fibröz başlık iken düz kas hücresi ve kollajenden zengin lipid içeriği rölâtif olarak daha azdır (65). Kararlı aterom plağı koroner lümende kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyürse oluşturacağı klinik tablo kararlı (stabil) angina pectoris olacaktır.

2.3.2.2 Kararsız (Hassas) Plak

Komplike olma riski yüksek olan plaklar kararsız plak olarak nitelendirilirler. Kararlı plağın aksine; lipid çekirdeğini örten fibröz kılıf incedir ve yırtılmaya daha yatkındır. Plak hacminin %40'ından fazlasını oluşturan büyük bir lipid çekirdeği vardır; düz kas hücrelerinin yoğunluğu düşük, inflamatuvar hücre konsantrasyonu yüksektir (66). Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluşturmakta olup, AKS'lerin %80-90'ından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. İlginç olarak bu tür yüksek riskli plaklar genellikle ana koroner damarların proksimal bölgelerine yerleşmiştir (67).

2.3.3. Akut Miyokard infarktüsü Fizyopatolojisi

Koroner arterlerin tıkanması ve kan akımındaki azalma çoğunlukla aterosklerotik bir plağın yırtılması ve sonrasında tıkayıcı trombüs oluşumuyla akut miyokard infarktüsüne (AMI) neden olur. Bununla birlikte koroner vazokonstriksiyon ve mikroembolizasyon tabloya eşlik edebilir. Daha seyrek olarak, endotel çeperindeki yüzeysel bir erozyona bağlı trombüs oluşabilir. Çok nadiren, arterit, tromboemboli, kokain kullanımı, travma, diseksiyon, konjenital anomaliler, kalp kateterizasyonu komplikasyonları, ergot alkaloidleri ile tedavi, ciddi emosyonel stres, derin hipoksemi, orak hücre krizi ve karbon monoksit intoksikasyonu gibi ateroskleroz dışı nedenler AKS'ye

neden olabilir. Tromboz sonrasında klinikte STEMI, ST yükselmesiz MI (NSTEMI), kararsız (unstabil) angina pectoris (UAP) ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) görülebilir.

2.3.3.1 Hassas Plak

KAH'da semptomlardaki ani değişiklikler çoğunlukla hassas plakların yırtılması ile ilişkilidir. Plaklardaki fibröz kılıf yüksek konsantrasyonda tip I kollajen içerir ve travmalara karşı koruyucudur. Ancak, fibröz kılıfın makrofajlardan köken alan proteazlar ile yıkıma uğraması ve düz kas hücrelerinin apoptozu bu yapıyı zayıflatabilir ve plak yırtılmaya müsait hale gelir. Rüptüre meyilli aterosklerotik plaklarda kollejenaz, jelatinaz, stromyelizin gibi koruyucu intertisyel matriks komponentlerini yıkan metalloproteinaz oluşumunda artış izlenmektedir (68). Patolojik çalışmalar yırtılmış plaklarda makrofaj içeriğinin kararlı plaklara göre 6-9 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (69). İnfarktüsle ilişkili trombüslerin çoğunun hafif ya da orta şiddette stenoza neden olan plaklar üzerinde geliştiği düşünülmektedir.

2.3.3.2 Aterosklerotik Plak Rüptürü

Hassas plakta zayıflayan fibröz kılıf mekanik streslere karşı daha zayıf hale gelir. Fibröz kılıfın hasarlanması sonucunda subendotelyal dokudaki adheziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşp trombüs oluşumunu tetikler (70). Tıkayıcı lezyonlar çoğunlukla fibröz kılıf rüptürüyle olsa da nadiren fibröz kılıfın üzerindeki endotelyal hücrelerde erozyon ve sonrasında trombositten zengin trombüs oluşumuyla gelişebilir. Endotelyal erozyon mekanizmasının, AKS'lerin %30 kadarından sorumlu olduğu ve özellikle kadınlarda yaygın olduğu düşünülmektedir (71). Her iki plak hasarı da lokal trombosit birikimi ve aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu pıhtılaşma kaskadı ve trombüs formasyonu devam ettiğinde, damar oklüzyonunu tetiklemektedir. Bununla birlikte, fibröz kılıf rüptür veya erozyonu, her zaman damar oklüzyonu ile sonuçlanmaz. Aterom plağının medya tabakasına kadar uzanan derin yırtılmalarıyla klinik olarak MI, yüzeysel plak hasarında ise UAP oluşur (72).

2.3.3.3 Koroner Tromboz

Plak rüptürü ile birlikte açıkta kalan lipidden zengin çekirdek, oldukça trombojeniktir ve yüksek konsantrasyonda doku faktörü içerir (73). Rüptür sonrası kana karışan doku faktörü, hemostaz ve trombozun major düzenleyicisidir (74). Doku faktörü düşük moleküler ağırlığa sahip bir glikoprotein olup ekstrensek pıhtılaşma kaskadını başlatır ve sonucunda trombin oluşmaktadır. Trombin hem pıhtılaşma kaskadının aktif kalmasını hem de trombosit agregasyonunu uyararak mural trombüsün stabilitesini sağlamaktadır. Trombin ayrıca fibrinojeni fibrine çevirmektedir. Rüptür sonrası trombosit adezyonu ve agregasyonu ile devam eden süreç, yırtığın derecesi ve bu sırada kanın hiperkoagülabilitesi gibi faktörlere de bağlı olarak, sessiz seyredebileceği gibi UAP, AMI, veya AKÖ ile de sonlanabilir. Sonuçta plak yırtıldıktan sonra oluşan AKS ciddiyeti meydana gelen trombüsün miktarı ile yakından ilişkilidir. AKS gelişmesinde trombozun önemi çeşitli otopsi çalışmaları (75) ve sorumlu lezyon bölgesindeki trombüsün anjiyografik olarak tespitiyle yaygın biçimde kanıtlanmıştır (76). AKS'de trombüsün yapısı incelendiğinde; STEMI'da fibrinden zengin ve tam tıkayıcı, ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromda (NSTEMI-AKS) trombositten zengin ve kısmen veya aralıklı tıkayıcıdır. Plak rüptürünün sıklıkla günün erken saatlerinde görülmesinde, trombosit agregasyonunun ve plasminojen aktivatör inhibitörü (PAI) seviyesindeki artışa bağlı azalan fibrinolitik aktivitenin rolü vardır (77).

2.3.3.4 Vasküler Endotel ve Endotelial Disfonksiyon

Endotel, insan vücudundaki en büyük organ sistemidir ve özelleşmiş tek tabaka hücrelerden oluşur. Mekanik ve hormonal uyarıları algılama, damar duvarındaki kontraktileti, sekretuar fonksiyonları, damar büyümesi, damar tonusu ve homeostatik mekanizmaları kontrol eden endokrin bir organ gibi görev yapmaktadır.

Prostasiklin (PGI₂), nitrik oksit (NO), endotelin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gibi vazoaaktif aminler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri ve

tümör nekrozan faktör-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden maddelerin üretimi, bu çok sayıdaki vazoaktif maddenin karşılıklı etkileşimi, vazokonstriksiyonla vazodilatasyon arasında dengeyi sağlamak endotelin görevleri arasındadır.

Normal endotelin bir başka önemli fonksiyonu da trombozla antikoagülasyon arasında dengenin sağlanması, antitrombotik ve fibrinolitik etkinlik göstermesidir. Antitrombin-III, doku faktörü yolağı inhibitörü (TFPI), doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve PAI-1 vasküler hemostaz üzerine etkili moleküller olup endotel disfonksiyonunda bu moleküllerin eksikliğine bağlı tromboza yatkınlık artmaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu başladıktan sonra aterosklerotik süreç başlar (78). Okside LDL, endotelyal nitrit oksit sentaz (NOS) ekspresyonunun *down* regülasyonu ile reseptör aracılı NO salınımının azalması ve süperoksit anyon üretiminde artış yolu ile NO aktivitesini baskılar ve endotel fonksiyonunu kuvvetli bir şekilde bozar (79). AKS patogenezinde dinamik koroner tıkanmanın yanında vazospazm da rol almaktadır. Trombositler tarafından salgılanan serotonin, tromboksan A2 ve trombin gibi lokal vazokonstriktör maddeler vazospazma neden olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar vazokonstriksiyon mekanizmasında endotelden salınan asetilkolinle sağlanan vazokonstriksiyonun, kısmen yine endotelden salınan güçlü bir vazokonstriktör olan endoteline bağlı olabileceğini ortaya koymaktadır (80).

2.3.3.5 Diğer Mekanizmalar

Kardiyak olmayan birçok klinik durum, miyokardın oksijen tüketiminde artışa neden olarak, sunulan miktarın yetersiz kalmasına yol açar ve koroner darlık olmadan AKS'ye neden olabilir. Bu sebeplerin arasında; taşikardi, tirotoksikoz, ani duygusal gerilim, adrenerjik deşarj ve HT, aort darlığı gibi sol ventrikül (SV) art yük artışına neden olan durumlar sayılabilir. Ayrıca anemi, methemoglobinemi ve hipoksemi gibi oksijen sunumundaki azalmaya yol açan nedenler de benzer bir duruma sebep olabilir. Emosyonel veya fiziksel stres, uykusuzluk ve aşırı yemenin AKS'yi tetiklediği düşünülmektedir (81).

2.3.3.6 Miyokard Hasarı

Koroner arter tam olarak tılandıktan sonra 30 dk. süren iskeminin ardından endokarddan epikarda doğru miyokard nekrozu ilerlemeye başlar. Spontan ya da tedaviye bağlı reperfüzyon sağlanması halinde veya kollateral oluşumu halinde nekroz gelişmesi önlenabilir.

2.4. Koroner Arter Hastalığı Klinik Çeşitleri

KAH'ın temelinde ateroskleroz yatmaktadır. Aterosklerozda klinik belirtiler plak büyümesiyle (%70'den fazla lümen daralması) yıllar içerisinde yavaş olup kararlı angina pectoris oluşabileceği gibi plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile birlikte AKS'ye de neden olabilir. Dolayısıyla semptomatik koroner lezyonlar, kronik ateroskleroz ve trombozun değişken bileşimini içerir. Kronik kararlı anginadan sorumlu lezyonlarda genellikle ateroskleroz baskın iken AKS'den sorumlu lezyonların önemli bileşenini tromboz oluşturur.

2.4.1 Kararlı (Stabil) Angina Pectoris

Epikardiyal koroner arterlerdeki ateroskleroza bağlı gelişen obstruksiyon nedeniyle ortaya çıkan miyokard iskemisiyle oluşan sendromdur. Göğüs ağrısı; tahmin edilebilir bir egzersiz seviyesinde veya duygusal stresle ortaya çıkar, genellikle 10 dakikanın altında sürer, dinlenme veya nitratla geriler ve tamamen kaybolur. Anginal yakınmalar şayet haftalar içerisinde bir ilerleme göstermiyorsa kararlı olarak tanımlanır (82). Göğüs ağrısının son 60 günden önce başlaması ve bu süre içerisinde sıklığı, süresi ve karakterinde değişiklik olmaması UAP'tan ayrılmasında önemlidir (83). İstirahatte lezyonlu damardan gelen kan akımı yeterli olduğundan istirahat halindeki elektrokardiyogram (EKG) ve fizik muayene çoğunlukla normaldir. Efor sırasında ise artan gereksinim karşılanamadığından angina gelişir. Evaluasyonu için stres testlerini gerektirir. Sempatik aktivasyon, taşikardi, taşikardiye sebep olabilecek ateş, tirotoksikoz, ağır yemek, terleme, hipoglisemi gibi nedenler ve hipertansiyon, miyokardiyal oksijen gereksiniminde artışa sebep olarak anjinal atak oluşturabilir (84).

2.4.2 Akut Koroner Sendromlar

AKS terimi miyokardiyal iskeminin olduğu düşünölen hastalar için genel olarak kullanılan bir terimdir. Bir koroner arterin kan akımındaki bozulmaya bağılı beslediğı miyokard bölgesinde iskemiye yol açan durumlar akut koroner sendromlar başlığında toplanmaktadır. AKS; UAP, NSTEMI, STEMI olmak üzere 3 değışik klinik durum şeklinde ortaya çıkabilir. AKS ile ilgili tarihteki ilk kayıtlar milattan önce 2600 yılına ait Ebers papirüslerinde yer almaktadır. Bu papirüslerde; “Eğer, kalbinin olduğu taraftaki kolunda ağrı ile birlikte göğöste sıkışması olan birini görürseniz, ölüm yakındır” ifadesi yer almaktadır. Prognozu değışmiş olmakla birlikte AKS için bu ifade geçerliliğini korumaktadır. 2002 yılında yayınlanan 22.000 vakalık çok merkezli bir çalışmada (GRACE) sıklıkları karşılaştırıldığında STEMI %30-33, NSTEMI %25 ve UAP %38-42 oranında tespit edilmiş (85,86). Yakın dönemde STEMI ile kıyaslandığında NSTEMI insidansında bir artış izlenmektedir. Bunun sebebi STEMI insidansının azalması ve artık kardiyak troponinin daha yaygın kullanılmasına bağılı olarak NSTEMI tanısı konulan hasta sayısının artması olarak açıklanmaktadır (87).

Akut iskemik kalp hastalığı tanısında yıllardır Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) belirlediğı üç kriterden en az ikisinin varlığı kullanılmaktadır. Bu kriterler; ani başlayan, şiddetli ve uzamış karakterde göğüs ağrısı, belirgin EKG değışikliği ve kardiyak biyobelirteçlerde artıştan oluşmaktadır (88). AKS’de hastaların sınıflandırılması EKG kriterleri ile yapılır. Hastalar iki gruba ayrılabilir;

- I. Ani başlangıçlı tipik göğüs ağrısı ile birlikte >20 dakika ST yükselmesi bulunan hastalar ST yükselmesi bulunan AKS (STE-AKS) olarak adlandırılır ve genellikle akut tam koroner tıkanma ile ortaya çıkar. Sürecin devamında hastaların çoğunda tablo STEMI’ya ilerler.
- II. Ani başlangıçlı tipik göğüs ağrısı ile birlikte sürekli ST yükselmesi olamayan hastalar NSTE-AKS grubunu oluşturur; sürekli veya geçici ST çökmesi, T dalgası negatifliği, düz T dalgaları ve T dalgalarının yalancı normalleşmesi gibi çeşitli EKG değışiklikleri olur. Başlangıçta

hiçbir EKG değişikliği gözlenmeyebilir. Bu hastalar kardiyak biyobelirteçlere göre NSTEMI veya UAP olarak ayrılırlar.

Ancak Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA), Amerikan Kardiyoloji Derneği (ACCF) ve Dünya Sağlık Federasyonu(WHF) ortak komitesi önce 2000 yılında, sonra 2007 yılında ve son olarak 2012 yılında MI tanısı ile güncel kriterler ortaya koymuştur (89). MI iskemiye bağlı kardiyak miyositlerin ölümüyle ortaya çıkan klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Tanı kriteri olarak; kardiyak biyobelirteçlerin (tercihen troponin) pozitifliğiyle birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığının MI tanısı için yeterli olduğu söylenmiştir;

- İskemi semptomlarının olması

- EKG'de patolojik Q dalgalarının olması

- Yeni gelişmiş ya da belirginleşmiş ST segmenti, T dalgası değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB)

- Anjiyografi ya da otopsi ile koroner trombüsün tespiti

- Yeni gelişmiş duvar hareket bozukluğu veya canlı miyokardiyal doku kaybının görüntüleme yöntemleri ile gösterilmesi.

Ayrıca ESC/ACCF/AHA/WHF ortak komitesi MI'yı oluşum sebeplerine göre alt tiplere ayırmıştır;

Tip 1 (spontan): Koroner arter duvarındaki patolojik sürece bağlı (plak rüptürü/erozyon, diseksiyon) oluşan lümen içi trombüse bağlı gelişen MI.

Tip 2 (sekonder): Artmış oksijen ihtiyacı veya yetersiz sunuma bağlı (anemi, taşikardi, HT, hipotansiyon, koroner spazm vb. gibi) bağlı gelişen MI.

Tip 3: Kardiyak biyobelirteçler tespit edilmeden hızlı gelişen ani ölümle sonuçlanan MI.

Tip 4a: Perkütan koroner girişimle ilişkili MI.

Tip 4b: Stent trombozu ilişkili MI.

Tip 5: Koroner arter BY-pass (CABG)' lı hastalardaki MI

AKS ön tanısı ile acil ünitesi veya koroner yoğun bakım ünitelerine yatırılan hastaların zaman kaybetmeden demografik özellikleri, kardiyovasküler

öyküsü, risk profili, semptomları, fizik muayene bulgularının yanı sıra 12-derivasyonlu EKG ve kardiyak göstergelerinin değerlendirilmesi gerekir.

2.4.2.1. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

Kalıcı ST segment yükselmesi genellikle akut total koroner tıkanmasına bağlı olarak gelişir. STEMI dilaltı nitrata yanıt vermeyen ve 20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı ile seyreder. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal bölgede baskı, yanma, ağırlık, ezilme veya sıkışma hissi şeklindedir. Bazen hastalar atipik ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayetleriyle başvurabilir. Yaşlı, diyabetik veya postoperatif dönemdeki hastalarda MI asemptomatik (sessiz MI) gelişebilir (90).

ESC/ACCF/AHA/WHF ortak komitesi STEMI tanısında spesifik EKG kriterleri;

- Birbirini takip eden (V2-V3 hariç) en az iki derivasyonda yeni gelişen J noktasındaki en az >0.1 mV (1mm) ST yükselmesi
- V2-V3 için ≥ 40 yaş erkeklerde ≥ 0.2 mV, <40 yaş erkeklerde ≥ 0.25 mV, kadınlarda ≥ 0.15 mV ST yükselmesi şeklinde tanımlamıştır (89).

Yeni gelişen LBBB birlikteliğindeki AKS ve gerçek posterior MI'lar bu kriterlere uymamakla birlikte STEMI olarak kabul edilmelidirler.

STEMI mortalite oranlarını kesin olarak belirlemek hastane dışı ölümlerin ve sessiz infarktüslerin sık olması nedeniyle oldukça zordur. Yapılan toplum çalışmaları MI hastalarında toplam ölüm hızının ilk ayda %50 dolaylarında olduğunu ve bu ölümlerin yaklaşık yarısının ilk 2 saat içerisinde gerçekleştiğini göstermiştir (91). Toplumdaki mortalitenin aksine, hastanede tedavi edilen hastalarda mortalitede daha düşüktür. Reperfüzyon tedavilerinin uygulanmadığı 1980'lerin öncesinde mortalite çalışmalarında o dönemde hastanedeki ortalama ölümlerin yaklaşık %16 civarında olduğu belirtilirken, koroner girişimlerin yapıldığı, fibrinolitik ve antitrombotik tedavinin kullanıldığı yakın dönemdeki çalışmalar bu oranın ilk bir ayda %4-6'ya kadar düştüğünü söylemektedir (2,3).

2.4.2.2 ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokard İnfarktüsü

NSTEMI, EKG'de ST yükselmesi olmadan kardiyak enzimlerin artmasıyla karakterize koroner sendromlardan bir tanesidir. Çoğunlukla koroner

arterlerdeki hassas plağın yırtılması sonucunda tam tıkalı olmayan mural koroner trombüs oluşumu ile karakterizedir. Göğüs ağrısı STEMI'daki gibi tipik olmakla beraber süresi ve şiddeti değişkendir. Semptomlara terleme, bulantı, kusma, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilir. En sık saptanan EKG değişiklikleri ST segment çökmesi, T dalga negatifliği ve geçici ST segment yükselmesidir. ESC/ACCF/AHA/WHF ortak komitesi NSTEMI tanısında kullanılacak spesifik EKG kriterleri ortaya koymuştur; (89)

- Birbirini takip eden en az iki derivasyonda yeni gelişen horizontal ya da aşağı eğimli ≥ 0.05 mV ST çökmesi ya da belirgin R dalgası ile birlikte ≥ 0.1 mV T negatifliği varlığı.

Ancak göğüs ağrısının yokluğu veya EKG'nin normal olması NSTEMI tanısını dışlayamaz. Hastaların %20'sinde EKG tamamen normal olabilir.

Hastane içi mortalite açısından karşılaştırıldığında STEMI'da mortalite NSTEMI-AKS hastalarına göre daha yüksektir (85) ancak 6. ay sonunda mortalite oranları benzerdir. 4 yıl gibi uzun süreli takip süresi sonrasında NSTEMI-AKS hastalarında ölüm oranları daha yüksek bulunmuştur ki bunun sebebi NSTEMI-AKS hastalarının daha yaşlı olması ve bu hastalarda DM ve böbrek yetersizliği gibi komorbiditelerin daha sık görülmesidir (92).

2.4.2.3 Kararsız (Unstabil) Angina Pectoris

UAP ve NSTEMI birbirinden temel olarak, miyokard hasarı belirteçlerinin tespit edilebilmesini sağlayacak kadar yeterli iskeminin varlığıyla ayrılır. UAP iskemik semptomların varlığıyla birlikte EKG değişikliği olsun ya da olmasın kardiyak biyobelirteçlerin normal olması ile karakterizedir. Koroner arterlerdeki hassas plağın rüptürü sonucunda tam tıkalı olmayan mural koroner trombüs oluşumu ile gelişir. UAP'ta NSTEMI'da olduğu gibi en sık saptanan EKG değişiklikleri, ST çökmesi, T dalga negatifleşmesi, T dalgasında düzleşme, T dalgasının yalancı normalleşmesi ve daha az sıklıkta geçici ST segment yükselmesi veya spesifik olmayan EKG değişiklikleridir.

UAP, değişik klinik durumlar şeklinde ortaya çıkabilir. Yeni başlangıçlı efor anginası, istirahat anginası, MI sonrası ilk 48 saat içerisinde gelişen

erken post-MI angina, revaskülarizasyon (CABG veya PKG) sonrası angina, periprosedürel angina ve geç gelişen angina (CABG veya PKG sonrası restenozise bağlı) gibi tipleri mevcuttur. Braunwald 1989 yılında UAP için bir sınıflandırma tanımlamıştır (93). (Tablo 2.2.)

Tablo 2.2. UAP Braunwald sınıflaması(93)

Ciddiyeti	Klinik durum		
	A. Miyokard iskemisini arttıran kalp dışı neden var (sekonder)	B. Miyokard iskemisini arttıran kalp dışı neden yok (primer)	C. Akut miyokard infarktüsünden sonraki iki hafta içinde angina (postinfarktüs)
I. Yeni başlayan ciddi angina veya akselere angina, istirahat ağrısı yok	IA	IB	IC
II. Subakut istirahat anginası (son 48 saat içinde ağrı yok)	IIA	IIB	IIC
III. Son 48 saat içinde istirahat anginası	IIIA	IIIB-T negatif IIIB-T pozitif	IIIC

NSTE-AKS tanısının konulması STEMI tanısından daha güçtür ve bu nedenle yaygınlığının hesaplanması da zordur. Genelde veriler NSTE-AKS yıllık görülme sıklığının STEMI'dan daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

2.5 Koroner Anatominin Görüntülenmesi

Koroner anjiyografi (KAG) periferik bir arterden yerleştirilen kateterlerin koroner arterlerin ağzına kadar ilerletilmesi ve kateter içerisinden verilen radyoopak madde ile x-ray altında koroner arterlerin lümen anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir. İlk selektif KAG işlemi ABD Cleveland Klinik'te 1958 yılında Dr. Mason Sones ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. 1967'de Judkins perkütan femoral yaklaşımla KAG gerçekleştirmiştir. İlerleyen yıllarda yeni invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri bulunsa da KAG, kardiyolojinin en önemli tanısal yöntemlerinden bir tanesi olmuştur ve KAH tanısında halen altın standarttır. ABD'de yılda yaklaşık 1.5 milyondan fazla KAG işlemi yapılmaktadır.

Ülkemizde 2004 yılında yaklaşık 170.000 KAG yapılmıştır. Özellikle yaşlı nüfusun artışı, tanı ve tedavi imkanlarına daha kolay ulaşılabilir olması nedeni ile bu rakamların hızla artacağı düşünülmektedir (94). KAG işlemi endikasyonları arasında AKS'ler, kronik stabil angina, anormal stres test varlığı, ventriküler aritmiler, sol ventriküler disfonksiyon, cerrahi planlanan kapak hastaları ve preoperatif risk değerlendirmesi gibi klinik durumlar sayılabilir. KAG, KAH varlığı ve yaygınlığı hakkında özgün bilgi sağlayabilir. Koroner arter lezyon yaygınlığının belirlenmesi ile ilgili bazı skorlama sistemleri de tanımlanmıştır.

2.5.1 Gensini Skorlama Sistemi

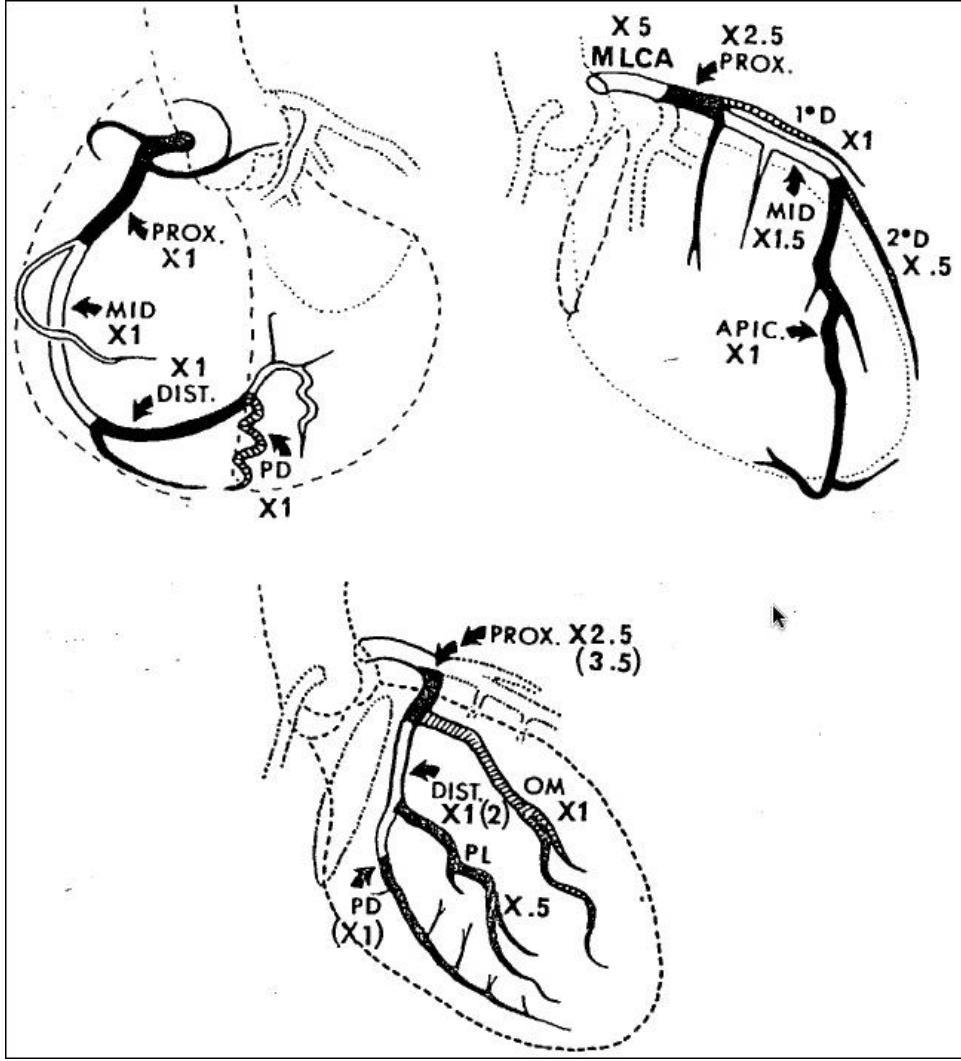
Skorlama sistemleri KAH yaygınlığının kantitatif olarak tespiti ve hastaların doğru bir biçimde sınıflandırılmasına olanak tanınır. Tarihteki ilk anjiyografik sınıflandırmada hastalar; tek damar, iki damar, üç damar ve sol ana koroner damar hastalığı, lezyonlar ise $\geq 50\%$ veya $\geq 70\%$ olacak şekilde derecelendirilmiştir (95). Ancak bu basit sistem hastaları sınıflandırmada yeterli olmadığından daha kompleks sistemlerin tanımlanmasına neden olmuştur. Çogu anjiyografik çalışmada risk faktörleri major koroner arterlerin proksimal lezyonlarına göre değerlendirilmiştir. Bununla birlikte yalnızca her bir major koroner arter veya segmentte maksimum tıkanıklığa göre koroner ateroskleroz ciddiyetinin değerlendirilmesi için yetersiz kalmaktadır. Gensini, CASS, Syntax, Duke Jeopardy, BARI Jeopardy, Jenkins, Friesinger, modifiye CASS, Sullivan, Approach gibi birçok skorlama sistemleri mevcut olup bunlar heterojen yapıdadır ve standartize edilmemiştir.

Gensini tarafından 1983 yılında geliştirilen sınıflandırma, lezyonun ciddiyetini, birden fazla lezyonun kümülatif etkisini ve lezyonun lokalizasyonunu dikkate almaktadır (10). Bu sistemde lezyonların anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %26-50 arası darlık için 2 puan, %51-75 arası darlık için 4 puan, %76-90 arası darlık için 8 puan, %91-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir (Şekil 2.2).

	Konsantrik plak	Egzantrik plak	
25			1
50			2
75			4
90			8
>99<<			16
100%			32
Lümen çapı kaybı			Skor

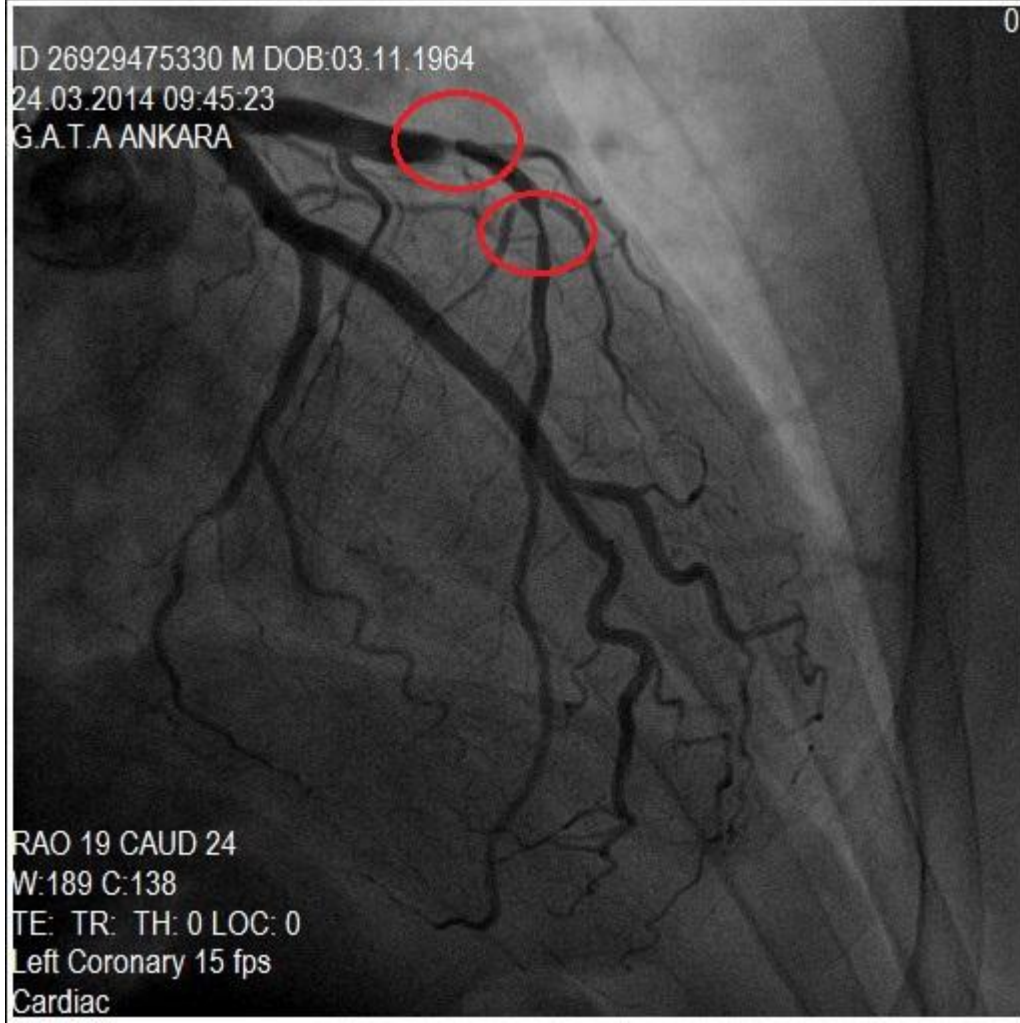
Şekil 2.2. Gensini skorunda lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri

Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Segment katsayıları ise: sol ana koroner arter (LMCA) için $\times 5$; sol ön inen arter (LAD) proksimali için $\times 2.5$; sirkümfleks arter (Cx) proksimali için $\times 1.5$; ön inen arter orta segmenti için $\times 1.5$; sağ koroner arter (RCA), ön inen arter distali, birinci diyagonal dal ve marginal dallar için $\times 1$; posterolateral dal ve diğer yan dallar için $\times 0.5$ olarak belirlenmiştir. Tüm damarlardaki darlıklar için, darlık skorları fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpılır ve elde edilen rakamlar Gensini skorunu oluşturmak üzere toplanır. (Şekil 2.3.)



Şekil 2.3. Gensini skorunda damar segmentine göre çarpım faktörleri.

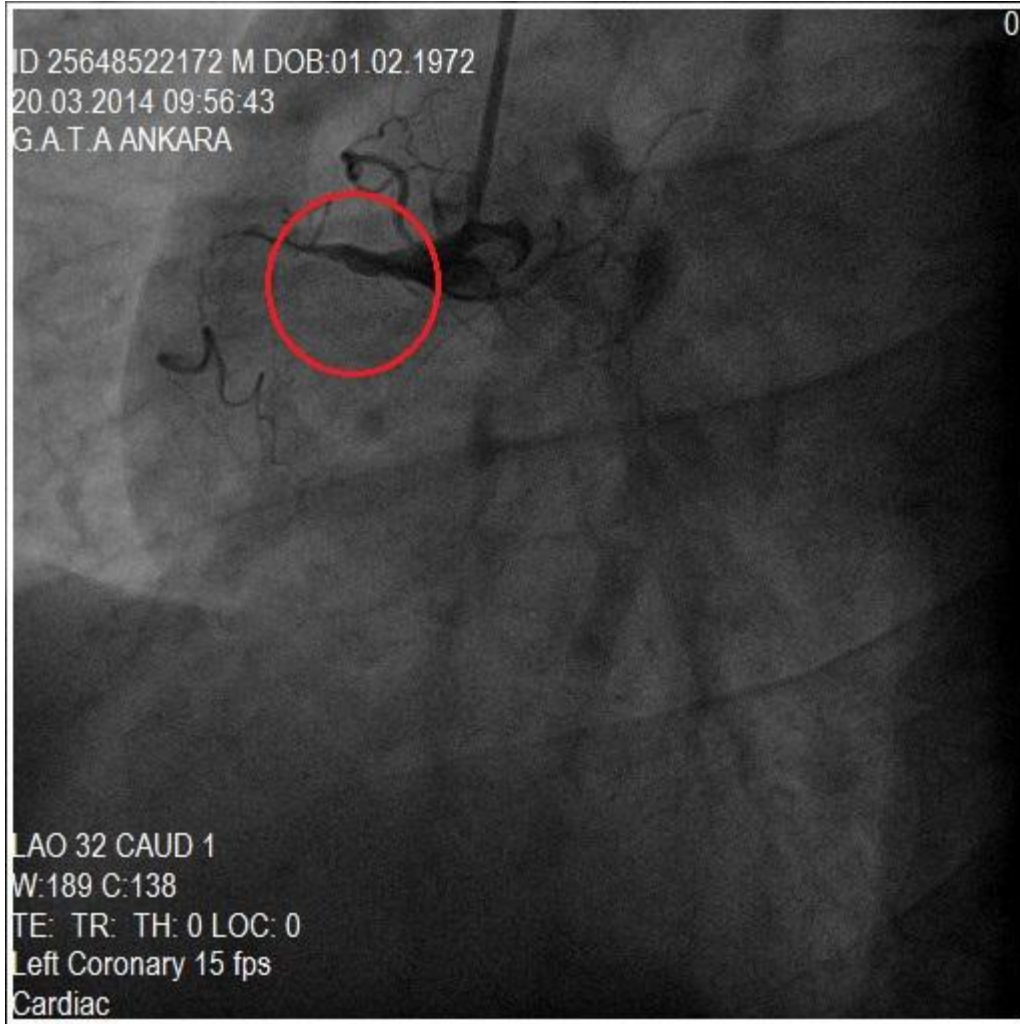
Örnek olarak şekil 2.4'de, LAD ve Cx lezyonları için Gensini skoru hesaplanmak istenirse; LAD 1.diagonal sonrası ardışık iki lezyon için katsayı olarak 1,5 çarpanı, %95 oranındaki ilk darlık için 16 puan ve yine %95 oranındaki ikinci darlık içinde 16 verilip bu degerler katsayı çarpılıp toplanır: ilk lezyon için $16 \times 1,5 = 24$ puan ve ikinci lezyon için $16 \times 1,5 = 24$ puan. Cx'de lezyon olmadığından 0 puan. Daha sonra iki lezyon için bulunan skorlar toplanarak; $24 + 24 = 48$ puan LAD için Gensini skoru hesaplanmış olur.



Şekil 2.4. Gensini skorlamasına örnek

Başka bir örnek olarak şekil 2.5.'de RCA için Gensini skoru, proksimal %100 darlık yapan lezyon için katsayı olarak 1 çarpanı alınır, %100 darlık için ise 32 puan verilip bu değerler çarpılarak gensini skoru hesaplanmış olur: $32 \times 1 = 32$

Bu skarlama sistemiyle, koroner arter lezyonlarının yaygınlığı ve ciddiyeti daha doğru bir biçimde değerlendirilir. Kolayca uygulanabilen bir sistem olmakla birlikte günümüzde de yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir.



Şekil 2.5. Gensini skorlamasına örnek

2.6. Koroner Arter Hastalığında Tedavi

KAH tedavisi medikal ve girişimsel olmak üzere iki şekilde sınıflandırılabilir. Aspirin, klopidoğrel, nitratlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri / Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB), antihiperlipidemik ilaçlar (özellikle statinler), unfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, glikoprotein reseptör blokerleri, trombolitik tedavi (streptokinaz, alteplaz, tenekteplaz gibi) ve risk faktörlerinin modifiye edilmesi (egzersiz, diyet, sigara içiciliğinin bırakılması, DM kontrolü gibi) medikal tedavi seçenekleri olarak sayılabilir.

2.6.1 Koroner Arter Hastalığında Perkütan Koroner Girişim

Koroner ateroskleroz koroner kan akımını bozacak düzeyde ilerleyebilir; sonuçta miyokardiyal iskemi veya infarkta sebep olabilir. İlk olarak 1977 yılında Andreas Gruentzing perkütan olarak LAD orta segmentindeki lezyonu bir kılavuz telle geçerek balon ilerletmiş ve bu balonu 6 atmosfer basınçla şişirmiştir (96). Bu prosedür perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTKA) olarak adlandırılmıştır. Daha sonra stent ve diğer koroner cihazların kullanılmasıyla bu tabirin yerini PKG terimi almıştır. ABD’de yılda 1 milyon, tüm dünyada yaklaşık 2 milyon PKG işlemi gerçekleştirildiği tahmin edilmektedir.

PTKA’nın ani tıkanma (akut tromboz), elastik büzülme (elastik *recoil*), intima tabakasının yırtılması (diseksiyon) gibi sorunlarının olması araştırmacıları yeni arayışlara yöneltmiştir. Bu kısıtlılıkları gidermek için ilk olarak 1986 yılında çıplak metal stentler kullanılmıştır. Stent terimi Londralı bir diş hekimi olan Charles Stent tarafından geliştirilen dental protezden gelmekte olup, günümüzde genişleyen, gerilebilen ve açılmış durumda sabit bir şekilde yerleştirilebilen cihazları tanımlamaktadır (97).

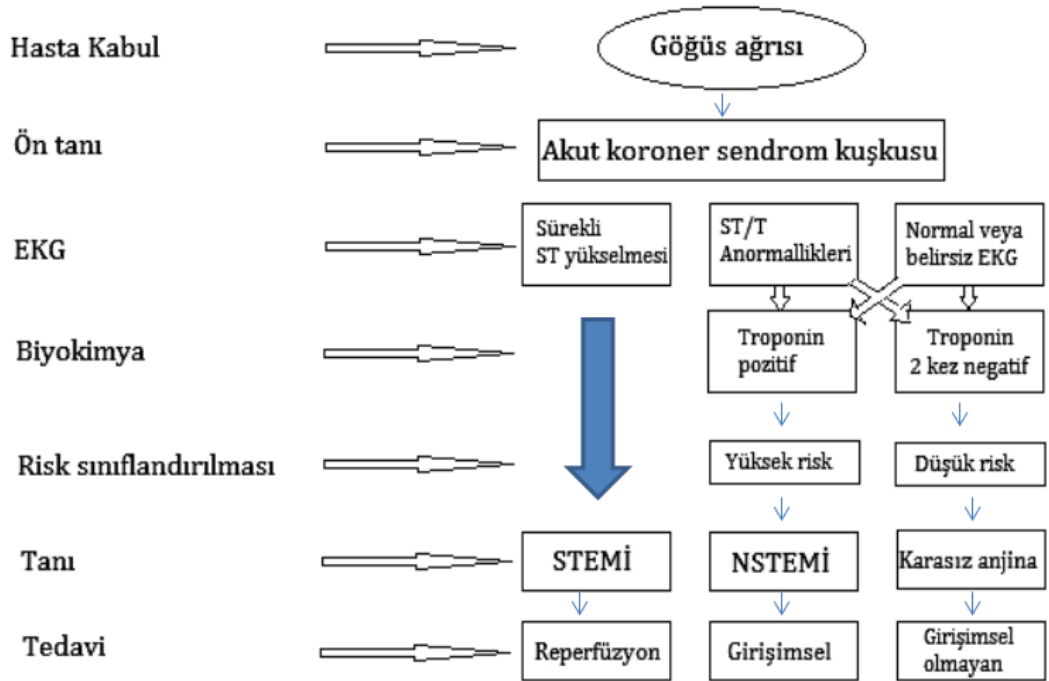
ÇMS’ler ani tıkanma, elastik büzülme ve diseksiyon gibi komplikasyon oranlarını azaltmakla beraber sadece balon anjioplasti sonrası >%50 oranındaki restenoz oranlarını da %20-30'lara indirmiştir (98). Bu restenoz oranları da tatminkar olmayınca ilaç salımlı stentler (İSS) 2003 yılından itibaren tanımlanmış ve 2005 yılından itibaren yaygınlaşmaya başlamıştır. İSS’ler sirolimus, paklitaksel, zotarolimus ve evorilumus gibi antiproliferatif ajanlar sayesinde restenoza neden olan neointimal hiperplaziyi önlemektedir.

2.6.2 Akut Koroner Sendromlarda Tedavi

Acil servise başvurmuş bir hastada eğer muhtemel tanı AKS ise tedaviye yönelik girişimler bir an önce yapılmalıdır. Kadınlarda, yaşlılarda ve DM hastalarında atipik prezentasyon olabileceği unutulmamalıdır. AKS şüphesiyle başvuran hastalara 10 dk.’yı geçmeyecek şekilde ilk değerlendirme yapılmalıdır. Bu süre içerisinde zaman kaybetmeden hastanın demografik özellikleri, kardiyovasküler öyküsü, risk profili, semptomları, fizik

muayene bulgularının yanı sıra 12-derivasyonlu EKG ve kardiyak göstergelerinin değerlendirilmesi gerekir. Aynı zamanda hasta monitörize edilmeli, yatak başına resusitasyon malzemeleri getirilmeli, damar yolu açılmalı, oksijen ve aspirin (325mg) verilmelidir.

AKS tedavisinde dört sınıf akut tedaviden bahsedilebilir; anti-iskemik ilaçlar, antitrombotik ilaçlar, antikoagülanlar ve koroner revaskülarizasyon. Hastalar ilk değerlendirme ve müdahaleden sonra STEMI veya NSTEMI-AKS tanılarına göre risk sınıflandırması yapılarak uygun tedavi stratejilerine göre yönlendirilmelidir. (Şekil 2.7.)



Şekil 2.6. Göğüs ağrısı olan hastaya yaklaşım

AKS hastalarında risk sınıflandırması ve mortalite tahmininin yapılması önemli bir konudur. Bu konuda kullanılabilecek bazı kriterler mevcuttur ve tedavi için seçilecek strateji konusunda, hasta ve hasta yakınlarına yapılacak danışmanlık konusunda yol gösterici olabilir. AKS'de risk tahminiyle ilgili birçok çalışma mevcuttur ve birçok kriter tanımlanmıştır

STEMI hastalarında risk sınıflandırması önemli olmakla beraber düşük riskli hastalara da reperfüzyon tedavisi verilmelidir. 1998 yılında yayınlanan

170.143 vakalılık STEMI hastasında yapılan çalışmada yüksek riskli hastaların tespitinde kullanılacak 5 temel parametreden bahsedilmiştir. Bunlar; yaş (>70), daha önceki MI, başlangıçtaki Killip sınıflaması (Tablo 2.3), taşikardi-hipotansiyon kombinasyonu ve anterior MI lokalizasyonudur (99).

Tablo 2.3. Killip sınıflaması (100)

Killip Sınıflaması	Özellik	AKS'larda oranı (%)	Mortalite oranı (%)
I	Kalp yetmezliği bulgusu yok	85	5,1
II	Bilateral Akciğer bazallerinde raller , S3 gallo	13	13,6
III	Akciğer ödemi	1	32,2
IV	Kardiyojenik şok	1	57,8

STEMI risk sınıflandırması ile ilgili en yaygın kullanılan yöntem TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) risk skorudur. Bu skora sisteminde birbirinden bağımsız 8 faktör tanımlanmıştır;

- Yaş (65-74 arası 1 puan, >75 ise 3 puan)
- DM, HT veya angina öyküsü (1 puan)
- AKB <100 mmHg (3 puan)
- Kalp hızı >100/dk (2 puan)
- Killip evre 2-4 olması (2 puan)
- Kilo <67 kg (1 puan)
- Anterior MI veya LBBB varlığı (1 puan)
- Reperfüzyon tedavisine kadar geçen sürenin >4 saat olması (2 puan)

Bu skorumaya sistemine göre 0 puanda 30 günlük mortalite %0,8 iken, skor >8 olduğunda mortalite %36'ya kadar çıkmaktadır (100).

NSTE-AKS risk sınıflamasında da birçok skorumaya sistemleri tanımlanmış olmakla beraber en sık kullanılanı TIMI risk skorudur. Bu sisteme göre 7 farklı kriter tanımlanmıştır;

- Yaş ≥65 oluşu
- KAH için en az 3 risk faktörünün varlığı
- Daha önce >%50 koroner lezyon varlığı
- Başvuru esnasında ST segment değişikliğinin olması
- Son 24 saat içerisinde en az 2 kez anginal atağın oluşu
- Yükselmiş serum kardiyak biyobelirteçleri
- Son 7 gün içerisinde aspirin kullanılması

Her bir kriter için 1 puan verilmekte olup toplam puan 1 iken 14 günlük mortalite %4,7 ve toplam puan 6-7 olduğunda bu risk %40,9'a kadar yükselmektedir (101).

2.6.2.1 NSTE-AKS'de Revaskülarizasyon

NSTE-AKS, en sık görülen AKS şeklidir ve PKG uygulanan hastaların en büyük bölümünü temsil eder. Medikal ve girişimsel tedavilerdeki gelişmelere rağmen, mortalite ve morbidite yüksek olup ilk aydan sonra STEMI geçiren hastalardakine benzerdir. Ancak NSTE-AKS'de hastalar, farklı prognozlara sahip olan çok heterojen bir gruptan oluşur. Bu nedenle tedavi stratejilerinin seçimi için erken risk sınıflandırması gereklidir. Bütün AKS hastalarında başlangıç tedavisi benzerdir. Oksijen ( zellikle oksijen saturasyonu <%90 olan hastalar için önerilmekte), antiplatelet-antikoagülan tedavi, nitrogliserin, gereğinde morfin, beta-blokerler ve statinler standart tedaviyi oluşturur.

Yapılan prospektif  alışmalar NSTE-AKS'de fibrinolitik tedavinin faydasız olduğunu ve hatta potansiyel olarak zararlı olabileceğini ortaya koyduğundan trombolitik tedavi önerilmemektedir (102).

NSTE-AKS'de (UAP ve NSTEMI) de risk sınıflandırması oldukça önemlidir. Ancak kardiyojenik şok, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu ile birlikte kalp yetmezliği, medikal tedaviye rağmen tekrarlayan ve ısrarcı göğüs

ağrılarının olması mekanik komplikasyon gelişmesi, (akut mitral yetersizliği, ventriküler septal rüptür gibi) hemodinamik instabilite ve kontrolsüz ventriküler aritmilerin varlığı çok yüksek riski gösterir ve risk sınıflamasına gerek kalmadan erken KAG ve gereğinde revaskülarizasyon gerektirir (103).

Erken invazif stratejinin faydası sadece yüksek riskli hastalarda kanıtlanmıştır. Erken invazif stratejinin tekrarlayan iskemiyi, tekrar hastaneye yatışları ve revaskülarizasyon için klinik gereksinimi azalttığı ve erken-geç dönem mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (104). NSTEMI-AKS hastalarının daha düşük riskli alt gruplarında, anjiyografi ve sonrasında revaskülarizasyon riskte artış olmaksızın geciktirilebilir. Ancak tercihen hastaneye kabul edildikten sonra 72 saat içinde aynı hospitalizasyon esnasında gerçekleştirilmelidir.

2.6.2.2. STEMI'da Revaskülarizasyon

AMI tedavisinin en önemli kısmını erken ve doğru tanı oluşturmaktadır. Hemen sonra ilk müdahalenin ardından reperfüzyon tedavisinin nasıl yapılacağına kararı verilmeli ve hızla uygulanmalıdır. Erken reperfüzyonun sağlanması ile hasara uğrayan miyokardiyal dokuyla ve mortalite oranları da azalmaktadır (105). STEMI revaskülarizasyonunda kullanılan üç yöntemden bahsedilebilir. Bunlar; PKG, trombolitik tedavi ve acil CABG ameliyatıdır.

STEMI'da Perkütan Koroner Girişim

Birçok randomize çalışmada STEMI'da uygun koşulların varlığında PKG'nin mortalite, intrakranial hemoraji ve tekrarlayan MI açısından fibrinolitikten daha üstün olduğu bulunmuştur (4). Sonuç olarak 2013 AHA/ACC STEMI kılavuzu zamanında alınabilecek bütün STEMI hastalarına primer PKG yapılmasını önermektedir (106). Uygun zamanın tanımı; hastanın başvurusundan PKG'ye kadar geçen sürenin <90dk. olması ya da <120 dk içerisinde primer PKG yapılabilir merkeze transportu şeklinde tanımlanmıştır. Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI tablosuyla başvuran ve ısrarcı ST segment yükselmesi ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu (LBBB) saptanan hastalara erken evrede koroner kan akımının yeniden sağlanması büyük önem taşımaktadır. Semptomların

başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş hastalarda da primer PKG'nin yararlı olup olmadığı konusunda görüş birliği olmamakla birlikte, 12-24 saat arasında başvuran hastalarda ciddi kalp yetmezliği, hemodinamik instabilite, önlenemeyen ventriküler aritmiler, kardiyojenik şok veya devam eden iskemik semptomlar varsa PKG düşünülebilir. Randomize çalışmalar bu şekilde geç PKG'nin mortalite üzerine olmasa bile sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olabileceğini göstermiştir.

Primer PKG imkanı olmayan hastanelerde STEMI hastaları için:

- Hasta semptomların başlangıcından itibaren 2 saat içerisinde başvurmuşsa ve 90dk içerisinde primer PKG imkanı yoksa tam doz fibrinolitik tedavi ve sonrasında PKG yapılabilecek merkeze nakli,
- Semptom başlangıcından itibaren 2-3 saatten daha geç başvuran hastalar için ise 120 dk içerisinde PKG yapılabilecekse trombolitik yapılmadan nakli önerilmektedir.

Fibrinolitik tedavi ilk 12 saat içerisinde başvuran hastalar için uygundur. (Şekil 2.8.) Şoktaki hastalarda ve fibrinolitik tedavi için kontrendikasyonları bulunanlarda gecikme süresi ne olursa olsun PKG endikedir.

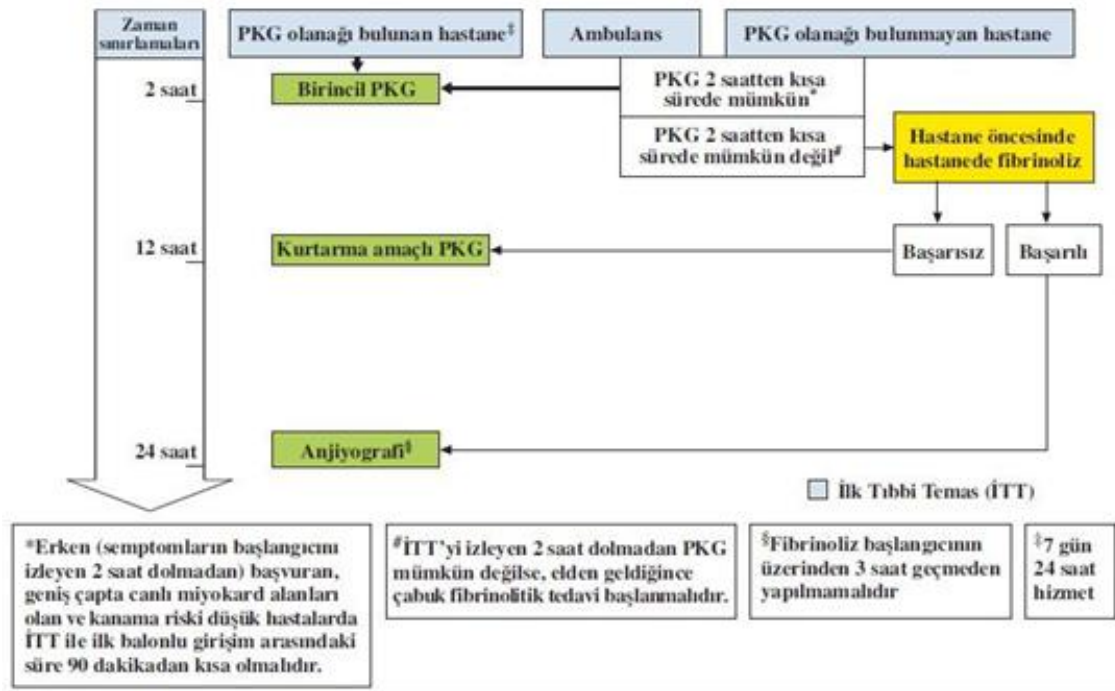
PKG yapılacak hastaların tamamına işlem öncesi antiplatelet ve antikoagülan tedavi verilmelidir. STEMI tedavisinde ilk saatlerdeki PKG uygulamaları üçe ayrılır;

- Primer PKG (P-PKG)
- Kolaylaştırılmış PKG
- Kurtarıcı PKG.

Primer Perkütan Koroner Girişim

STEMI öncesinde veya beraberinde fibrinolitik tedavi olmaksızın yapılan perkütan girişimler P-PKG olarak tanımlanır. Deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanması durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir.

Trombolitikle P-PKG karşılaştırılmasının yapıldığı ilk çalışmalarda P-PKG trombolitiklere karşı oldukça üstün bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda yeni nesil trombolitikler kullanılmamış ve P-PKG ile hastaların neredeyse tamamında stent implante edilmiştir. (107).



Kalın ok tercih edilen stratejiyi göstermektedir

Şekil 2.7.. STEMI'da reperfüzyon stratejileri (4)

1997 yılında yayınlanan, sadece balon anjioplastinin kullanıldığı P-PKG ile değişik trombolitik rejimlerin karşılaştırıldığı 10 büyük randomize çalışmanın meta-analizinde; P-PKG ile; mortalite, inme ve hemorajik inmelerde belirgin azalma tespit edilmiştir (108). Stentlerin kullanıldığı P-PKG ile fibrinolitiklerin karşılaştırıldığı birçok büyük randomize çalışmada P-PKG çok daha üstün bulunmuştur (109-111). Trombolitik tedavi ile kısa dönem damar açıklık oranı %54–81 iken, P-PKG ile olguların %95-99'unda kısa dönem damar açıklığı %95 olmuştur. Başarılı trombolitik sonrası rezidüel darlık kalmaktadır. PKG darlığı tedavi ederek tekrarlayan iskemik olayları ve MI'yı trombolitik tedaviye göre azaltır ayrıca lezyonun anatomik yeri ve koroner patoloji tespit edilerek risk sınıflaması yapılır ve acil bypass gerektiren (sol ana koroner lezyonu, 3 damar hastalığı) lezyonlar tespit edilebilir. Ayrıca bu çalışmalarda primer angioplastiyle akut mitral yetersizliği, ventriküler septal defekt ve serbest duvar rüptürü gibi mekanik komplikasyon riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Fibrinolizden P-PKG'ye geçen

şehirler ve ülkelerde STEMI mortalitesinde keskin bir düşüş gözlenmiştir (112).

PKG uygulama sayısının yüksek olduğu merkezlerde primer PKG uygulanan hastalarda diğer merkezlere göre mortalitenin daha düşük olması deneyimli ekip kavramının da önemini ortaya koymuştur (113).

STEMI'da kanama komplikasyonları sık görülür ve kötü prognozla ilişkilidir (114). Transfemoral girişime göre daha düşük kanama oranlarına sahip olan transradial girişimlerin STEMI'da mortaliteyi azaltabileceği düşüncesiyle yapılan iki büyük randomize çalışmada (RIVAL ve RIFLE-STEACS); P-PKG yapılan STEMI hastalarında transradial yaklaşım; ölüm, inme, kanama ve hedef damar revaskülarizasyonu konusunda transfemoral yaklaşımdan üstün bulunmuştur (115-116). Bu çalışmalarda transradial yaklaşım açısından tecrübeli personelle çalışıldığından STEMI'da tecrübeli personel varlığında transradial yaklaşım tercih edilebilir.

Kardiyojenik şoktaki hastalar dışında, akut müdahale anında sadece infarktın sorumlu artere müdahale edilmesi önerilmektedir.

Kolaylaştırılmış PKG

STEMI' da planlanan bir PKG öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanabilir. Çeşitli çalışmalarda bu yöntemle damar açıklık oranları daha yüksek olmakla beraber, mortalite açısından yarar gösterilememiş olup kanama komplikasyonlarının arttığı gösterilmiştir (117). Dolayısıyla primer PKG öncesi fibrinolitik tedavi önerilmemektedir.

Kurtarıcı PKG

Fibrinolitik tedavi sonrası, tedavinin başarısızlığı halinde yapılan perkütan girişimler olarak tanımlanır (118). Başarısız bir fibrinolizin invazif olmayan yöntemlerle kesin olarak tespit edilmesi zordur. Ancak fibrinolitik tedavinin başlamasından 60-90 dakika sonra ST-segment yükselmesinin en yüksek EKG derivasyonunda maksimum ilk yükselmenin yarısından fazlasının sebat etmesi veya devam eden şiddetli iskemik göğüs ağrısı halinde tedavinin başarısız olduğu kabul edilir. Bu durumda ikinci fibrinoliz dozunun tekrar uygulanmasının yararlı olmadığı gösterilmiştir. Kurtarıcı PKG ile fibrinolitik

tedavinin tekrarlanması veya koruyucu yaklaşımların karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, kurtarıcı PKG ile 6. ayda olaysız sağkalım oranının, fibrinolitik tedavinin tekrarlanmasından ve koruyucu yaklaşımdan anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur (119).

Semptomlar başladıktan sonra 12-24 saat arasında ve muhtemelen 60 saate kadar gelen hastalar, ağrıları olmasa ve stabil hemodinamik duruma sahip olsalar da, erken koroner anjiyografiden ve olası PKG'den yarar görebilir. Başarılı fibrinoliz durumunda, hastalar, gerektiğinde anjiyografi ve revaskülarizasyon için 24 saat içinde sevk edilmelidir.

Fibrinolitik Tedavi

Trombolitik ilaçlar, fibrinolitik sistemin inaktif proenzimi olan plazminojeni, proteolitik enzim olan plazmine çevirirerek etki ederler. Plazmin ise trombüsdeki fibrinojen ve fibrini parçalayarak pıhtıyı eritir. AMI'da trombolitik tedaviyle infarktla ilişkili arter açıklığı, infarkt boyutunda küçülme, sol ventrikül fonksiyonlarının korunması ve mortalitede azalma gözlenmiştir. Trombolitik tedavinin yararı kardiyojenik şok dışındaki bütün alt gruplarda gösterilmiştir (120).

2013 AHA/ACC kılavuzu ilk 12 saat içerisinde başvuran ve 120 dk. içerisinde PKG yapılamayacak STEMI hastaları için trombolitik tedavi önermektedir (106). Fibrinolitik tedavi hastaneye başvurudan itibaren 30 dk. içerisinde verilmelidir. Normalde 12. saatten geç başvuran hastalarda trombolitikler çok etkin değildir ve önerilmez. Ancak semptomları şiddetle devam eden ve PKG imkanı olmayan hastalarda 24 saate kadar düşünülebilir. Alteplaz, streptokinaz, tenekteplaz, reteplaz trombolitik olarak kullanılan ilaçlardır. Fibrinolitik tedavi verilen hastalar klopidoğrel ile premedikasyondan fayda görürken glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinden fayda görmezler. Birçok kontrendikasyonu olması, (Tablo 2.4.) reperfüzyon açısından sınırlı etkinliği ve daha fazla kanama riskine rağmen fibrinolitik tedavi, kolay ulaşılabilir olması ve hastaya kısa zamanda gece gündüz demeden kolayca uygulanabilir oluşuyla halen mekanik revaskülarizasyonun önemli bir alternatifidir.

Tablo 2.4. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları (103)

Kesin kontrendikasyonlar

Hemorajik ya da nedeni bilinmeyen inme öyküsü
Son altı ay içinde görülen iskemik kökenli inme
Santral sinir sistemi neoplazisi
Son üç hafta içinde görülen majör genel vücut travması, cerrahi, kafa travması
Son bir ay içinde görülen gastrointestinal sistem kanaması
Kanama diyatezi
Aort diseksiyonu

Rölatif kontrendikasyonlar

Son altı aydan daha eski geçici iskemik inme öyküsü
Oral antikoagülan tedavi
Gebelik sırasında ve doğum sonrası bir hafta süresi içinde
Bastırılarak kanama durdurulamayacak bir damara müdahale
Refrakter hipertansiyon (sistolik kan basıncı > 180 mmHg)
Aktif karaciğer hastalığı
İnfektif endokardit
Aktif peptik ülser hastalığı

Koroner Arter Bypass Cerrahisi

Acil CABG

AMI ile başvuran hastalarda CABG gereksinimi olan hasta sayısı sınırlıdır. Acil CABG, PKG için anatomi uygun değilse veya PKG başarısız olduğunda geniş bir miyokard alanı tehlikede ise ve cerrahi revaskülarizasyon bu alan nekrotik olmadan önce tamamlanabilecekse (ilk 3-4 saat içinde) düşünülmelidir. Ayrıca PKG sonrasında tedaviye dirençli semptomlar, kardiyojenik şok ya da ventrikül rüptürü, akut ciddi mitral yetmezliği, ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyon gelişmesi durumunda acil CABG düşünülebilir (121).

İvedi CABG

Güncel kanıtlar, cerrahi mortalite ile STEMI'dan sonra geçen süre arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. Devam eden ağrı veya hemodinamik

kötüleşme yoksa, mümkünse 3-7 günlük bir bekleme süresi uygun görünmektedir (122).

2.6.3. STEMI'da Stentler

PTKA 1970'lerde koroner revaskülarizasyon için cerrahi olmayan alternatif bir yöntem olarak önemli bir yere sahipti. Ancak akut arteriyel elastik büzülme (*recoil*) ve diseksiyon gibi ölümcül olabilecek erken komplikasyonların yanında ilk 6 ayda %40'a yakın restenoz (iskemik semptomları olanlarda %50-75) oranlarına sahipti. Hastaların %20-30'u ilk bir yıl içerisinde yeniden revaskülarizasyona ihtiyaç duymaktaydı (123). ÇMS'ler, PTKA sonrası gelişen arteriyel elastik büzülme, diseksiyon ve restenoz gibi sorunları ortadan kaldırmak için kullanılmaya başlanmıştır. Sadece PTKA ile akut tıkanma %2-10 iken, stentlerin kullanımıyla <%1'lere gerilemiş ve periprocedürel MI ve acil CABG oranları azalmıştır. Son 30 yılda girişimsel kardiyojide en önemli gelişmelerden bir tanesi KAH tedavisinde stent uygulamasıdır. Günümüzde stentler girişimsel kardiologlar tarafından sıklıkla uygulanmakta ve tüm girişimsel işlemlerin %80'den fazlasını oluşturmaktadır. İlk olarak 1986 yılında uygulamaya giren ÇMS'ler PTKA ile ortaya çıkan ani tıkanma, elastik büzülme, intima tabakasının yırtılması gibi sorunları ortadan kaldırmakla beraber yan dal tıkanması, stent embolisi ve stent trombozu gibi sorunları getirmiştir. Restenoz oranları PTKA ile karşılaştırıldığında azalmakla birlikte tamamen ortadan kaldırılamamış ve yeni teknolojilerin geliştirilmesi zorunlu hale gelmiştir. Bu düşünceyle İSS'ler 2003 yılından itibaren tanımlanmış ve 2005 yılından itibaren yaygınlaşmaya başlamıştır.

P-PKG esnasında stentin lezyondan daha rahat geçebilmesi amacıyla balonla predilatasyon işlemi sıkça kullanılmaktadır. Ancak düşük profilli stent sistemlerinin üretilmesiyle direkt stent implantasyonu; işlem süresi, kullanılan kontrast madde miktarı ve radyasyon maruziyetini azaltmakta, ayrıca plak parçalarının distale embolizasyonunu önlemekte ve *no-reflow* fenomenini azaltmaktadır (124). Lezyonun aşırı derecede kalsifik oluşu ve distal damar yatağının görülememesi durumunda direkt stentleme işlemi kontrendikedir.

İSS'lerin kullanılmasıyla birlikte, daha düşük restenoz oranlarına sahip olması çoğunlukla tercih edilir hale gelmesine sebep olmuştur. Ancak ilk nesil İSS'lerde akut tromboz ÇMS'lere göre daha sık gözlemlendiğinden, stabil hastalarla kıyaslandığında STEMI hastalarında da daha yüksek tromboza eğilim olması bu hastalarda kullanımıyla ilgili bir endişe oluşmuştur. Bu nedenle STEMI'da özellikle yeni nesil İSS veya ÇMS kullanımı önerilmektedir.

P-PKG'de ÇMS'ler ile İSS'lerin karşılaştırıldığı birçok randomize çalışmada elektif koşullardakine benzer şekilde AMI'da kullanıldığında da sirolimus ve paklitaksel içeren stentlerle ÇMS'lere göre 1 yıllık takiple daha düşük restenoz oranları tespit edilmiştir (125-127).

Uzun dönem sonuçlar ise 2012 yılında yayınlanan STEMI'da sirolimus ve paklitaksel içeren İSS ile ÇMS'lerin karşılaştırıldığı 6300 hastayı içeren 9 büyük randomize çalışmanın meta-analizi ile ortaya konulmuştur. Bu analizde primer sonlanım noktası olan mortalite açısından iki grup arasında belirgin fark izlenmemiştir. Stent trombozu açısından da bir fark izlenmemiş olmakla birlikte geç stent trombozu İSS ile daha sık izlenmiştir. Hedef damar revaskülarizasyonu yine DES grubunda daha düşük izlenmiştir (128).

İlk nesil İSS'ler ile geç stent trombozunun daha sık izlenmiş olmasıyla yeni nesil İSS'ler ilgi odağı haline gelmiştir. 2013 yılında yayınlanan; STEMI hastalarında yeni nesil İSS'ler (everolimus-zotarolimus içerikli) ile ÇMS'lerin karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinde; everolimus içeren İSS ve zotarolimus içeren İSS'ler ile ÇMS'ler 1 yıllık mortalite açısından karşılaştırıldığında;

-Everolimus içeren İSS, ÇMS'lere üstün iken zotarolimus içeren İSS'ler ÇMS'den üstün bulunamamıştır.

-Hedef damar revaskülarizasyonu ve stent trombozu açısından da ÇMS'ler ile karşılaştırıldığında yine everolimus içeren İSS üstün iken zotarolimus içeren İSS'ler ÇMS'den üstün bulunmamıştır (129).

COMFORTABLE AMI çalışmasında da biolimus içeren İSS'ler, ÇMS'ler ile karşılaştırıldığında mortalite ve hedef damar revaskülarizasyonu açısından daha üstün bulunmuştur (130). Biolimus içeren İSS'ler ABD'de henüz onay

alamamıştır ancak Avrupa'da kullanılmaktadır. STEMI'da eğer bir yıl süre ile ikili antiplatelet tedavi kullanılabilecekse ÇMS'lerle karşılaştırıldığında yeni nesil zotarolimus içeren İSS kullanımı önerilmektedir.

2.7. Stent İçi Restenoz

2.7.1. Tanım

Başarılı bir PKG işleminden sonra stentler, restenoza veya tromboza bağlı olarak damar açıklığını her zaman sağlayamazlar. Stent içi restenoz (SİR) stentlenen segmentin çoğunlukla 3-12. aylarda gelişen yeniden daralmasıdır. Restenoz, hasara uğrayan arter duvarında gelişen karmaşık moleküler ve hücresel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır (6). Çoğunlukla anginal semptomlara neden olsa da %10 hastada AMI'a neden olabilir. Stent trombozu ise ölüm veya geniş MI ile sonuçlanan katastrofik bir tablodur.

Koroner stentler sadece PTKA ile karşılaştırıldığında restenoz riskini düşürdüğünden nerdeyse bütün PKG'lerde işlemin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Tüm dünyada yılda yaklaşık 2 milyon PKG yapılmakta ve çoğunda intrakoroner stentler kullanılmaktadır. Kullanılan malzemelerdeki gelişmelere rağmen hala en büyük sorunlardan biri SİR'dir . Anjiyografik ve klinik restenoz olmak üzere 2 tanımlama mevcuttur.

Anjiyografik restenoz; stentli segmentte lümenin anjiyografik olarak ≥ 50 daralmasıdır.

Klinik restenoz; anjiyografik restenoz varlığında iskemik semptomların olması veya semptomlar olmasa bile lümenin ≥ 70 daralmasıdır.

2.7.2. SİR İnsidansı

1994 yılında ilk nesil ÇMS (Palmaz-Schatz) restenozu ile ilgili 2 büyük çalışma (STRESS ve Benestent) yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda sadece PTKA ile karşılaştırıldığında 6. aydaki restenoz ÇMS'ler ile daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %32, %22) (131,132).

İkinci nesil ÇMS'lerin değerlendirildiği 6186 hastayı içeren 6 büyük çalışmanın meta-analizinde 1 yıllık takip sonrası;

- Hedef lezyon revaskülarizasyonu %12, hedef damar revaskülarizasyonu %14,1 olarak tespit edilmiştir.

-DM, stent uzunluğu ve damar çapının küçük oluşu hem klinik hem de anjiyografik restenoz için prediktör olduğu tespit edilmiştir (7).

İSS' lerde restenoz oranları ise kullanılan stente, lezyonun tipi ve takip süresine göre değişmekle birlikte %3-20 arasında bildirilmiştir (133). Sirolimus salınlı İSS'lerin kullanıldığı 13.000 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ilk 1 yıl içerisinde hedef lezyon revaskülarizasyonu %7,3 iken 5. yıl sonunda %15,9 tespit edilmiştir (134).

Endeavor IV çalışmasında zotarolimus salınlı İSS ile paklitaksel salınlı İSS'ler restenoz açısından karşılaştırılmıştır. 3 yıllık takiple zotarolimus salınlı İSS ile hedef lezyon revaskülarizasyonu %6,1 iken paklitaksel salınlı İSS'ler ile %6,5 bulunmuştur (135). *SIRTAX LATE* çalışmasında da sirolimus salınlı İSS'ler ile paklitaksel salınlı İSS'ler karşılaştırılmış; 5 yıllık takiple hedef lezyon revaskülarizasyonu sırasıyla %13,1 ve %15,1 tespit edilmiştir (136). Sonuçta yapılan çalışmalarda hem birinci nesil (sirolimus-paklitaksel) hem de ikinci nesil İSS'lerin restenozu %75'lere varan oranlarda önlemektedir. Ancak ilk 1 yıl içerisinde artmış tromboz riski nedeniyle ikili antiplatelet kullanımını gerektirmektedir.

Restenoz konusunda bahsedilmesi gereken önemli bir konu da psödo-restenozdur. Aslında dilatasyon yapılan lezyonların yaklaşık %15'inde dilatasyon yeterli olmadığı için ilk dakikalar içinde damar lümeninde elastik büzüşme sonucunda bir miktar yeniden daralma olabilir. Bu olgularda 6 ay sonra gerçek restenoz gelişme olasılığı daha yüksektir (137).

2.7.3 SİR Patogenezi

Stent implantasyonu sonrası lümenin tekrar daralması işleme bağlı arter duvarındaki hasara bağlı iyileşme yanıtı olarak gelişen neointimal doku proliferasyonudur. Neointimal doku proliferasyonu çoğunlukla stent boyunca gelişirken bazen fokal de olabilir. Yapılan patolojik çalışmalarda;

- İmplantasyon sonrası 11. günden önce incelenen stent stratlarında; trombüs formasyonu ve akut inflamasyon varlığını düşündüren fibrin, trombosit ve nötrofil içeriği tespit edilmiştir.

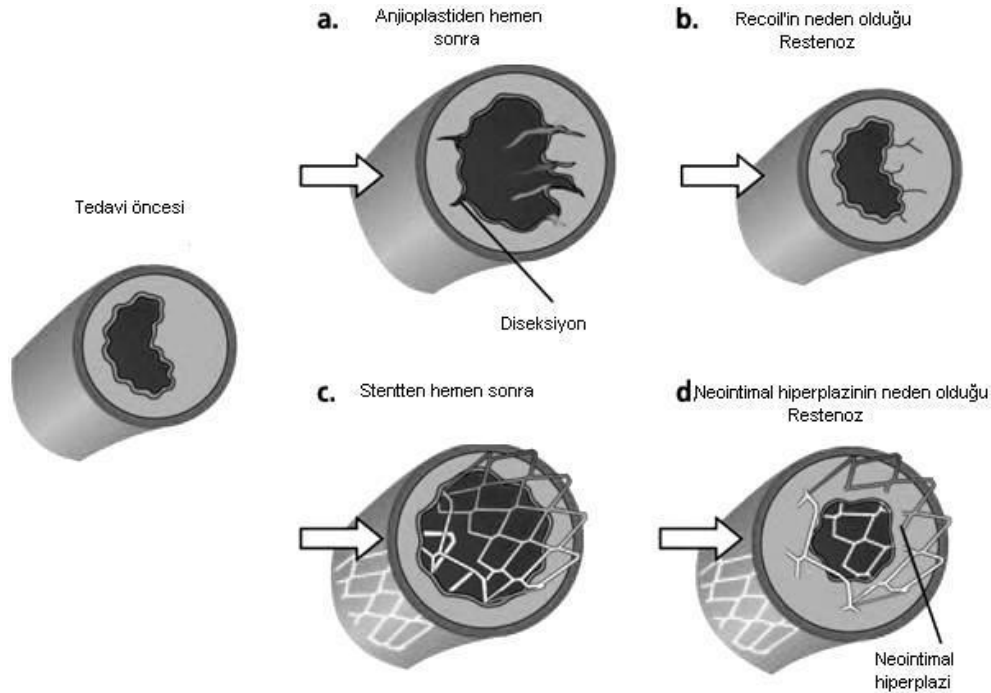
- İmplantasyon sonrası 11. günden daha sonra incelenen stentlerde ise; neointimal proliferasyon tespit edilmiştir.

Neointimal kalınlık özellikle media tabakasında hasara neden olan stentlerde daha kalın izlenmiştir (138).

Meydana gelen inflamasyon, mural trombüs ve neointimal proliferasyon mekanizmalarını açıklayabilecek sebepler arasında;

- Stentin içerdği ilaç komponentine direnç olması gibi biyolojik faktörler
- Hipersensivite
- Stentin yeterince açılmaması gibi mekanik sebepler
- Stent dışında kalan segmentlerin barotravmaya maruz kalması gibi teknik faktörler sayılabilir.

SİR'de izlenen restenoz ile balon anjiyoplasti sonrası gelişen restenoz histolojik olarak farklılıklar göstermektedir (Şekil 2.8.). Anjiyoplasti sonrası restenozda; elastik büzüşme, negatif yeniden şekillenme (*remodeling*), kontraksiyon, düz kas hücre proliferasyonu ile birlikte ekstraselüler matriks üretimi ve hasara bağlı trombüs oluşumu gibi karmaşık bir süreç vardır. Stentlerin elastik büzüşme ve negatif yeniden şekillenmeyi önlemesiyle birlikte SİR büyük ölçüde neointima oluşumu sonucu gelişmektedir (139).



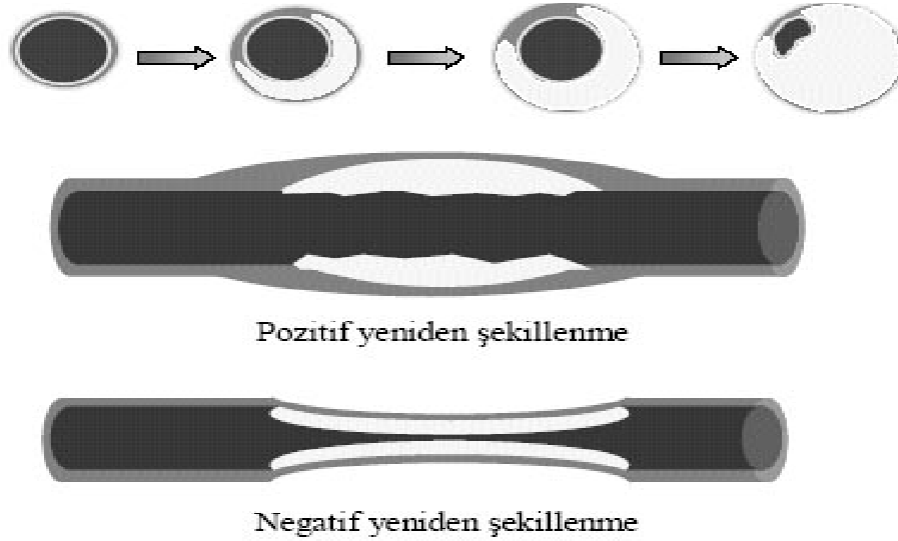
Şekil 2.8. Balon anjiyoplasti sonrası (a-b), stent sonrası restenoz (c-d) (139).

2.7.3.1 Arteriyel Yeniden Şekillenme (*Remodelling*)

Aterosklerotik süreçte arteriyel yeniden şekillenme iki şekilde oluşur;

-Pozitif yeniden şekillenme; damar çapı (kastedilen anjiyografide görülen lümen çapı değil toplam damar çapıdır) plak yüküne bağlı artar.

-Negatif yeniden şekillenme; damar çapı azalır. (Şekil 2.10)



Şekil 2.9. Pozitif ve negatif yeniden şekillenme (139)

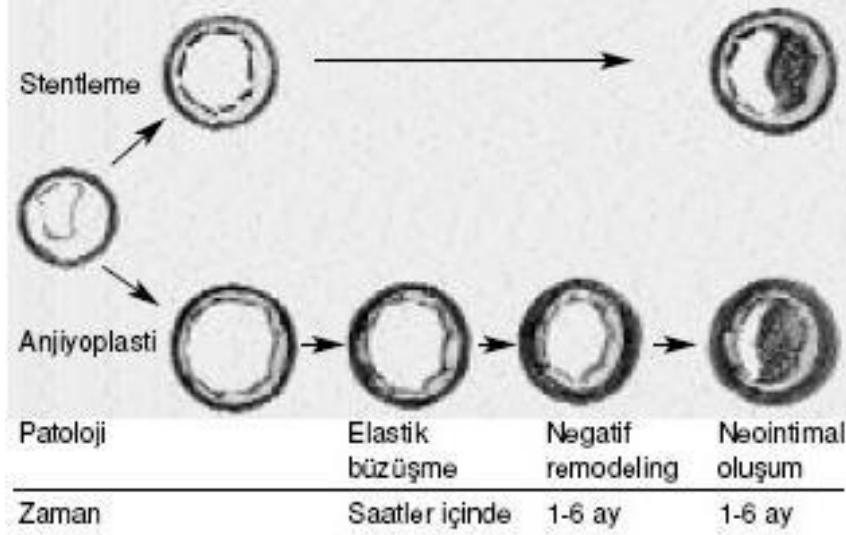
Aterosklerotik plak oluşumu sırasında doğal olarak pozitif yeniden şekillenme gelişebilir. Ancak restenozda mekanizma çoğunlukla negatif yeniden şekillenmedir. Bu durum çoğunlukla adventisyadaki fibrozise bağlıdır.

2.7.3.2. Neointimal Hiperplazi

PKG ile gelişen arter duvarındaki hasarla birlikte ortaya çıkan subendotelyal doku hem trombositlerle hem de inflamatuvar hücreler ve diğer sitokinlerle temasa geçer. Salınan sitokinler ve mitojenler damar duvarındaki düz kas hücrelerinin migrasyonunu, proliferasyonunu ve ekstraselüler matriks sentezi yoluyla neointimal dokunun oluşumunu sağlar. Aktifleşen trombositlerde adezyon ve agregasyon uyarılır. Ayrıca endotel disfonksiyonunda hücre proliferasyonunu önleyen NO sentezi de bozulur ve proliferasyon artar (6).

Neointima gelişimi 6. aya kadar hızlı iken; sonrasında 6 ay ile 3 yıl arasında yavaşlar (Şekil 2.11). Primer plaklarla karşılaştırıldığında restenotik

lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır. Bundan dolayı stent içi restenozun önlenmesinde, hem hücre çoğalmasını hem de matriks sentezini önleyecek bir yöntem daha akılcı görünmektedir. Bu düşünceyle İSS'ler üretilmiştir. Düz kas hücre proliferasyonunun fazla geniş (*oversize*) stent yerleştirilmesi ile de arttığı gösterilmiştir (140).



Şekil 2.10. Restenoz fizyopatolojisi (6).

2.7.3.3 Elastik Büzüşme (*Recoil*)

Koroner arterler iç ve dış elastik membranlarında yer alan elastin sayesinde elastik özelliğe sahiptirler. PTKA ile damar duvarının aşırı gerilmesiyle birlikte saniyeler veya dakikalar gibi kısa bir zaman diliminde elastik büzüşme ile damar lümeninde %40'a kadar azalma izlenebilir. Ancak, stentler aşırı gerilmeye bağlı gelişen bu fenomeni önemli oranda azaltır.

2.7.3.4 Trombüs Organizasyonu

PKG ile ortaya çıkan endotel hasarı, kollajen, von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subendotelyal içerik ile trombositlerin temasına ve trombositlerin aktive olmalarına neden olur. Oluşan fibrin ve trombositler stent stratları üzerinde birikir. Restenoz bölgelerindeki neointimal doku artışına fibrin ve trombositlerin eşlik etmesi, trombüs organizasyonunun

restenoza katkıda bulunabileceğini gösterir. Özellikle diyabetik olgularda trombüs gelişimi daha belirgindir.

2.7.3.5 İnflamasyon

Stentleme sırasında gelişen hasara yanıt olarak lümenin trombüse doğru mononükleer hücre açısından zengin bir inflamasyon ortaya çıkar. Bazı inflamatuvar hücreler özellikle de makrofajlar SİR'in bütün evrelerinde izlendiklerinden, inflamasyonun restenozda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (138).

2.7.4 SİR Sınıflaması

SİR fokal veya diffüz olarak izlenebilir. Ancak daha iyi sınıflandırmak için yapılan bir çalışmada 4 farklı patern tanımlanmıştır; (142) (Şekil 2.12.)

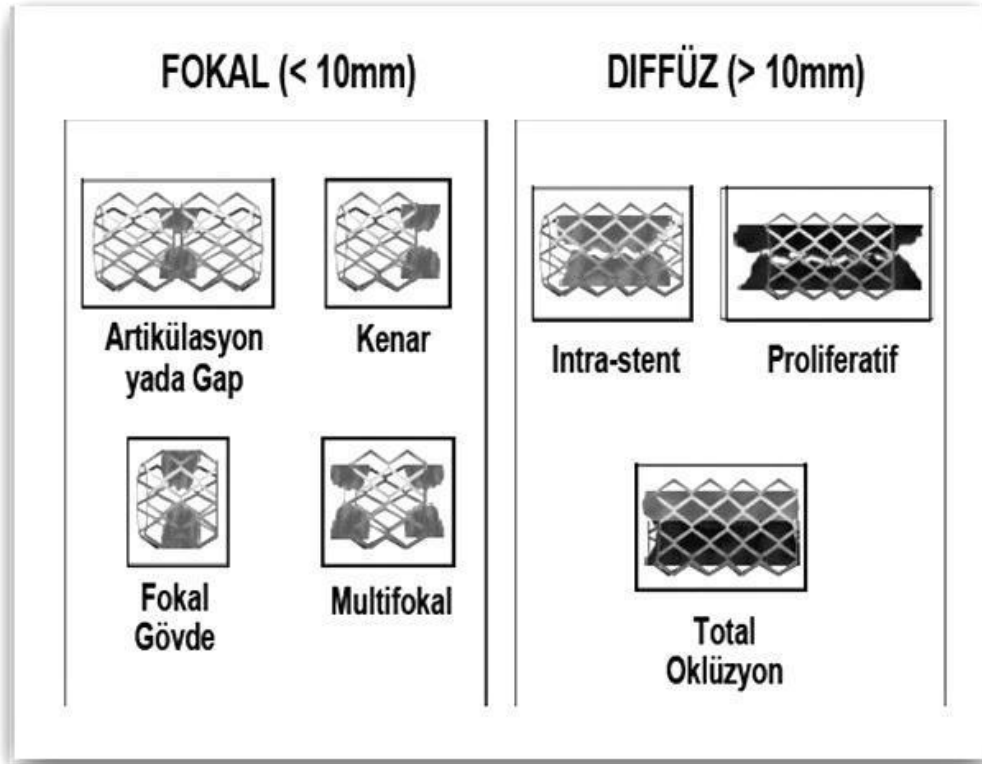
- Fokal: Uzunluğu <10 mm olan lezyonlardır. %42 oranında izlenir.
- Diffüz: Uzunluğu >10 mm olan lezyonlardır. %21 oranında izlenir.
- Proliferatif: Stent dışına taşmış ve uzunluğu >10 mm olan lezyonlardır.
- Tıkaçıcı: Tam tıkanmış stentleri tanımlar. %8 oranında izlenir.

Hedef damar revaskülarizasyonu SİR'in tipiyle yakından ilişkili olduğundan, bu sınıflama prognostik önem taşımaktadır. İSS'lerin kullanıma girmesiyle diffüz SİR yerine fokal SİR oranları artmaktadır (143).

2.7.5 SİR Belirteçleri

Restenozu öngörmek için pek çok risk faktörü ileri sürülmüştür. Bu risk faktörlerinden genel olarak kabul edilmiş olanlar tablo 2.5.'de özetlenmiştir. SİR açısından 6. ayda kontrol anjiyografi yapılmış, ÇMS implante edilen 1084 hastadan oluşan bir derlemede; DM, birden fazla stent oluşu ve girişim sonrası minimal lümen çapının (MLÇ) <3mm olması gibi risk faktörlerinden hiçbirisinin olmadığı hastalarda SİR %16 iken, en az 2 tane risk faktörü olan hastalarda SİR oranı %59'a kadar çıkmaktadır (144).

İSS'ler ile SİR daha az olsa da %5-15 oranında izlenmektedir. ÇMS'ler ile karşılaştırıldığında İSS restenozunda klinik faktörler daha az rol almaktadır (145).



Şekil 2.11. Stent İçi Restenoz Mehran Sınıflaması (142)

Zotarolimus ve everolimus içeren stentlerde restenozun değerlendirildiği RESOLUTE çalışmasında; 4 yıllık takiple SİR %8,6 oranında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada insülin kullanan DM hastaları, SVG lezyonları, osteal lezyonlar ve SİR lezyonları risk faktörü olarak tanımlanmıştır (146).

SİR için hazırlayıcı faktörler üç gruba ayrılabilir:

- Hasta ile ilişkili faktörler
- Lezyon ile ilişkili faktörler
- Prosedür ile ilişkili faktörler

2.7.5.1 Hastayla İlgili Etkenler

Özellikle ÇMS'lerle yapılan çalışmalarda kadın cinsiyet, DM, HT, artmış vücut kitle indeksi, birden çok damar hastalığı ve birden çok stent varlığı gibi SİR için hasta ile ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır (8,9). Hastaya ait faktörlerin en önemlisi DM varlığıdır. Diyabetik ve özellikle kan şekeri iyi regüle olmayan

hastalarda restenoz oranı daha yüksek bulunmuştur. Çünkü diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir. PKG yapıldığı sırada kararsız angina klinik tablosu gösteren hastalarda da restenoz gelişme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebinin yırtılmış olan aktif bir plakta ikinci bir hasar oluşturulduğunda gelişen aşırı iyileşme cevabı olduğu düşünülmektedir.

Tablo 2.5. Stent restenozu prediktörleri (144)

Klinik Faktörler	Anjiyografik Faktörler	İşlemle İlişkili Faktörler
Yaş	İşlem öncesi MLÇ**	Girişim sonrası darlık oranı
Erkek cinsiyet	İşlem öncesi darlık yüzdesi	Girişim sonrası MLÇ**
Diyabetes Mellitus	Uzun lezyon	Düşük balon / arter oranı
SDBH*	Küçük damar çapı	Diseksiyon varlığı
Sigara kullanımı	Kronik total oklüzyon	Elastik recoil
	Safen Ven Greft lezyonu	Dilate edilen segment sayısı
	Bifurkasyon lezyonu	Overlap (üst üste) stent
	Kalsifik lezyon	
	Ostiyal lezyon	

* SDBH : son dönem böbrek hastalığı

** MLÇ: minimal lümen çapı

ACE reseptöründe DD polimorfizmi, glikoprotein IIIa, PAI-1/PAI-2, haptogloblin, ürokinaz-plazminojen aktivatör ve doku faktörü gibi faktörler de restenozda rol oynamaktadır (6). Kanıtları sınırlı olmakla birlikte stent içerisinde bulunan özellikle nikel gibi metalik içeriğe kontakt alerjisi olan hastalarda da gelişen reaksiyona bağlı restenoz gelişebileceği düşünülmektedir (147). Stent implante edilen hastalarda KBY varlığının da kötü sonlanıma yol açtığına dair çalışmalar bulunmaktadır (148).

2.7.5.2 Lezyonla İlgili Etkenler

Çoğu ÇMS'ler için olmak üzere birçok anjiyografik risk faktörü tanımlanmıştır;

- Hedef lezyonun restenotik olması (149)

- Stentin ve SİR'in uzun oluşu (150)
- Küçük damar çapı
- Osteal yerleşimli lezyonlar
- Daha önceden girişim yapılmış lezyonlar ve stent sonrası rezidüel lezyonun varlığı
- İşlem sonrası MLÇ'nın <3mm olması
- Lezyonun aşırı kalsifikasyonu
- Safen ven greftindeki lezyonlar

Lezyon tipi ve morfolojisi ile restenoz gelişmesi arasında da ilişki saptanmıştır. Bu konuda yapılan önemli çalışmalardan birisi olan M-HEART çalışmasında darlığın yeri, başlangıçtaki darlık yüzdesi, lezyonun uzunluğu, komşu damar segmentinin çapı, işlem sonrası darlık derecesi restenoz prediktörü olarak bulunmuştur (151). Damar çapı küçüldükçe ve başlangıçtaki darlık yüzdesi arttıkça restenoz oranı da artmaktadır. LAD restenoz oranının özellikle yüksek bulunduğu damardır. Osteal, proksimal ve uzun lezyonlarda restenoz oranı distal lezyonlara göre daha yüksektir. Total oklüzyonlar özellikle kronik olduklarından hem işlemsel başarı oranları düşüktür hem de restenoz oranları yüksektir.

2.7.5.3 İşlemle İlgili Etkenler

Prosedür ilişkili faktörler arasında; kullanılan stent sayısı, toplam stent uzunluğu, örtüşen stent (*overlap*), işlem sonrası MLÇ, yüksek balon basıncı ve stent tipi sayılabilir (8). Stent restenozunu öngören önemli bir parametre, işlem sonrası minimal lümen çapı ve intravasküler ultrason (IVUS) ile ölçülen minimal lümen kesit alanıdır (152). Stent yapısı da neointimal hiperplazinin büyüklüğünü etkilemektedir (153). Yüksek balon şişirme basıncı, geniş stent strat açılması ve daha fazla kompliyan balon materyalleri stent implantasyonu sırasında daha fazla damar hasarına neden olarak restenoz riskini artırabilirler (154). İşlem sonrası rezidüel darlık ne kadar fazlaysa restenoz oranı o kadar yüksek kalmaktadır. Bu nedenle stentin uygun şekilde takılması oldukça önemlidir.

2.7.6 . Stent İçi Restenoz Kliniği

Hastaların çoğu stabil semptomlar ile başvursa da AKS kliniği de gelişebilir. ÇMS ile restenoz gelişen 1186 hastalık bir seride MI ile başvuran hasta oranı %9,5 (%2'si STEMI) ve UAP ile başvuran hasta oranı ise %26,4 olarak tespit edilmiştir (155). Yine başka bir çalışmada AMI ile başvuran SİR vaka oranı %3-20 arasında bildirilmiştir (156). İSS ile yapılan yayınlarda UAP %27-50 ve AMI ise %5-11 oranında bildirilmiştir (157).

2.7.7. Stent İçi Restenoz Tedavisi

SİR'de anjiyografi ve PKG endikasyonları daha önce hiç PKG yapılmamış hastalardakine benzerdir. Revaskülarizasyon gerekliliğinde çoğunlukla CABG yerine PKG tercih edilir.

2.7.8.1 Girişimsel Tedavi

Stent içi restenozu tedavi etmek için pek çok perkütan yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında; balon anjiyoplasti, tekrar stentleme, rotasyonel-direksiyonel atarektomi veya lazer anjiyoplasti gibi özel revaskülarizasyon cihazları ve intrakoroner radyoterapi (brakiterapi) sayılabilir. Eski çalışmalarda PTKA ile özellikle fokal restenozda iyi sonuçlar ortaya konulmuştur (158). Ancak yeniden restenoz oranları oldukça yüksektir. (159). Yüksek yeniden restenoz oranlarına rağmen PTKA, SİR tedavisinin ilk basamağını oluşturmakta ancak çoğunlukla beraberinde İSS implantasyonu gerekmektedir. SİR'de yeniden ÇMS ile stentlemenin faydası gösterilememiştir. SİR tedavisinde tercih edilecek yöntem İSS ile yeniden stent implantasyonudur. Birkaç gözlemsel çalışmayla birlikte ISAR-DESIRE randomize çalışmasında ÇMS restenozunda İSS kullanımının faydası ortaya konulmuştur. ÇMS restenozunda sirolimus ve paklitaksel salınlı stentler ile PTKA karşılaştırılmış ve restenoz açısından İSS'ler üstün bulunmuştur (160). Ayrıca İSS'lerin diffüz, proliferatif veya total oklüzyon gibi kompleks SİR vakalarında da faydasını gösteren çalışmalar mevcuttur (161).

2005 ACC/AHA ve 2005 ESC PKG kılavuzlarında SİR'de ilk stentin ÇMS veya İSS oluşundan bağımsız olarak İSS kullanımını önerilmektedir (162,163).

Intrakoroner radyoterapinin (brakiterapi) mekanik tedavi şeklinden bağımsız olarak SİR tedavisinde ek tedavi olarak faydası olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Ancak klinik pratikte nadiren kullanılmaktadır (164).

İSS'lerdeki restenoz konusu da giderek yaygın hale gelmekte olup önemli bir problem haline gelmeye başlamaktadır. İSS restenozu tedavi yöntemleriyle ilgili yapılmış randomize çalışma henüz mevcut değildir. Bu nedenle optimal tedavi seçeneği bilinmemektedir. Ancak birçok merkezde İSS restenozunda bu yönde bazı çalışmaların da varlığıyla birlikte yeniden İSS implantasyonu yapılmaktadır (165).

SİR tedavisinde rotasyonel aterektomi, direksiyonel aterektomi veya lazer anjioplasti gibi yöntemlerde denenmiş olmakla birlikte 2005 ACC/AHA kılavuzunda böyle özel tekniklerin uzun dönem faydalarının gösterilemediği söylenmektedir (162).

2.7.8.2 Medikal Tedavi

SİR'de ikili antiplatelet tedavi normal stent prosedürlerinde olduğu şekliyle önerilmektedir. PKG sonrası SİR gelişen 2013 hastada 6 ay veya 24 ay aspirin ve klopidoğrel birlikte kullanımının randomize edildiği PRODIGY çalışmasında mortalite açısından iki grup benzer bulunmuş. Ancak yapılan subgrup çalışmasında, 24 ay kullanan grupta daha iyi sonuçlar alınmıştır (166). Restenozu önlemek için düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden pek çok ilaç denenmiş fakat başarı elde edilememiştir. Primer ve sekonder korumada etkili olan statinler restenozu azaltamamıştır. Bununla birlikte yüksek doz atorvastatinle plak progresyonunun önlenebildiğine dair yayınlar mevcuttur. Oksidatif stresin de neointimal hiperplazi gelişiminde rol oynayabileceği düşünülerek kullanılan antioksidan özelliklere sahip karvedilol de restenozu önleyememiştir. Ancak anjiyoplasti yapılanlarda SİR oranı açısından probukol plasebodan (%11'e karşı %27) üstün bulunmuştur. Ancak QT süresini uzatıyor olması kullanımını kısıtlamaktadır. Akut koroner sendrom tablosunda, düşük molekül ağırlıklı heparin ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri akut stent trombozu riskini azaltırlar. Ancak glikoprotein IIb/IIIa

inhibitorleri ve uzun süreli heparin kullanımı (3 ay) SİR riskini azaltamamıştır. Benzer olarak, hirudin de restenozu önlemede yararlı bulunmamıştır (6).

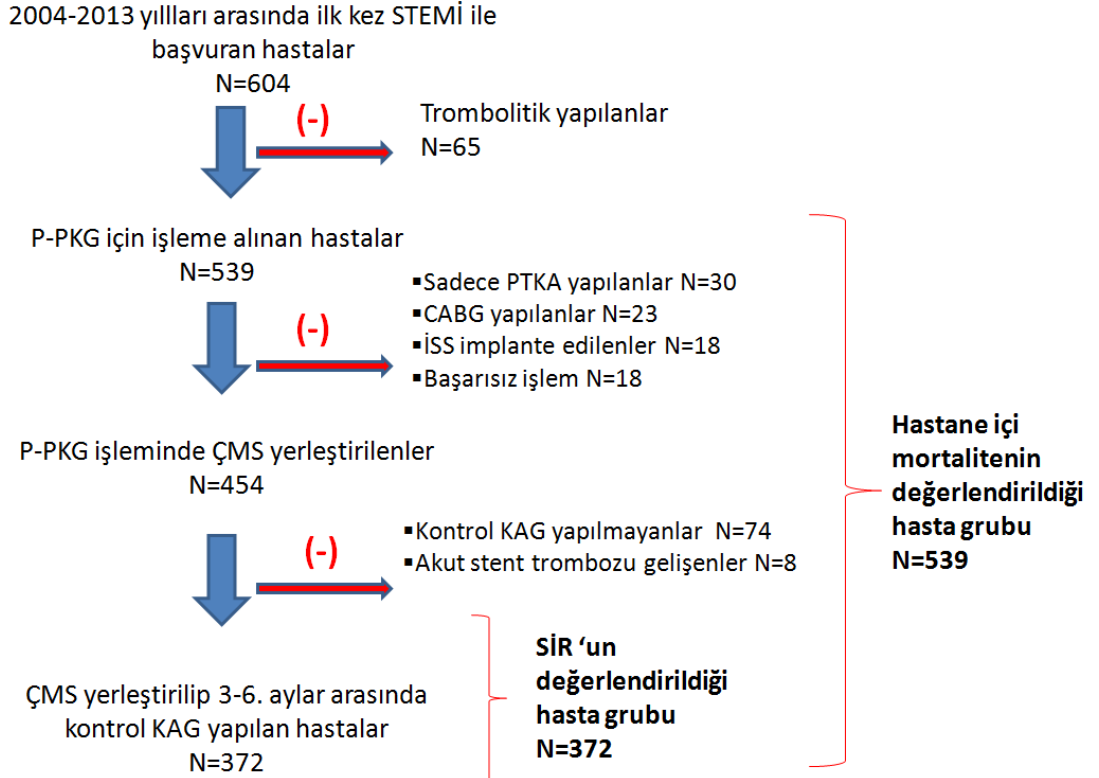
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışmanın Türü

Çalışmamız tek merkezli randomize olmayan retrospektif bir dizayna sahiptir. Hasta grubumuz GATA Kardiyoloji Anabilim Dalı Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne STEMI ile başvuran hastalar arasından seçilmiştir.

3.2 Hasta Seçimi

Çalışmaya GATA Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne 2004-2013 yılları arasında ilk kez STEMI ile başvuran 604 hastadan, şikayetlerinin başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde P-PKG işlemine alınan 539 hasta dahil edildi. Bu hasta grubundan hastane içi mortalite ile ilgili değerlendirmeler yapıldıktan sonra işlem esnasında başarılı bir şekilde ÇMS implantasyonu yapılmış 454 hastadan 3-6 aylar arasında kontrol KAG yapılmış 372 hastaya ait verilerden SİR değerlendirilmiştir. (Şekil 3.1)



Şekil 3.1. Çalışma grubu hasta seçimi

3.3. Tanımlamalar

Hastalara STEMI tanısı şu kriterlerden en az ikisinin varlığı halinde konulmuştur:

- 2 ardışık derivasyonda J noktasında yeni ST yükselmesi: V2-V3 için erkeklerde $\geq 0,2\text{mV}$, kadınlarda $\geq 0,15\text{mV}$ veya diğer derivasyonlarda $\geq 0,1\text{ mV}$
 - Kardiyak troponin ve/veya CK-MB enzim düzeyinin yükselmesi
 - Anginal tipte göğüs ağrısının olması ve 30 dakikadan fazla devam etmesi.
- İşlem başarısı stent yerinin uygun olması, distal akımın TIMI evre ≥ 2 olması ve rezidüel stenozun $< \%30$ olması şeklinde tanımlandı. >1 stent yerleştirilen hastalarda stent uzunluğu stentlerin toplam uzunluğu olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- İSS implante edilen hastalar
- Trombolitik tedavi verilen hastalar
- Daha önce STEMI geçirmiş hastalar
- Akut stent trombozu gelişenler
- CABG'li hastalar
- Dosyalarından yeterli veriye ulaşılamayan hastalar
- Kronik karaciğer yetersizliği olan hastalar
- Kemoterapi almış hastalar

3.4. Verilerin Hazırlanması

Çalışmaya zemin oluşturacak yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, HT, hiperlipidemi ve DM varlığı gibi anamnez özellikleri, kan biyokimyası ile hemogramı içeren laboratuvar bilgileri hastaların yatış dosyalarından taranmıştır. Hemodinami arşivinden hastaların ilk P-PKG işlemine ait raporu, işlem esnasında implante edilen stentin boyutları ve tipi gibi bilgilere ulaşılmıştır. P-PKG esnasında yapılan ilk KAG raporundan Gensini skorları hesaplanmıştır. Damar lümen çapındaki $< \%25$, $\%26-50$, $\%51-75$, $\%76-90$, $\%91-98$, $\%99$ ve $\%100$ 'lük darlıklara, sırası ile 0, 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 olmak üzere darlık skoru verilmiştir. Darlık tespit edilen damar bölgelerine, beslemiş olduğu miyokard alanının fonksiyonel önemine göre anlamlılık katsayısı verilmiştir. Sol ana koroner arter(LMCA) için bu katsayı $\times 5$; sol ön inen arter (LAD) proksimali için $\times 2.5$;

sirkümfleks arter (Cx) proksimali için $\times 1.5$; ön inen arter orta segmenti için $\times 1.5$; sağ koroner arter (RCA), ön inen arter distali, birinci diyagonal dal ve marginal dallar için $\times 1$; posterolateral dal ve diğer yan dallar için $\times 0.5$ olarak belirlenmiştir. Tüm damarlardaki darlıklar için, ayrı ayrı darlık skorları fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpılmış ve elde edilen rakamlar Gensini skorunu oluşturmak üzere toplanmıştır.

Kliniğimizde stent implantasyonu yapılan hastalara rutin olarak 3-6. aylar arasında kontrol KAG önerilmektedir. Hasta grubumuzdan kontrol KAG'ı kabul edip kontrol KAG yapılanların hemodinami arşivinden sonuçlarına ulaşılarak SİR tespit edilmiştir. Kontrol KAG'da anjiyografik olarak stent içinde ≥ 50 lezyonun varlığı SİR olarak tanımlanmıştır.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 versiyonu ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Nominal değerler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı. Normal dağılıma uyan bağımsız iki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılıma uymayan bağımsız iki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0,05$ seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi. Hastane içi mortalite ve SİR gelişimi üzerine etkili faktörlerin değerlendirilmesinde kullanılan lojistik regresyon analizinde Forward LR yöntemi uygulanmıştır. Regresyon modeli oluşturulmadan önce tek değişkenli analizler yapılmış, modele tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler ile literatürde anlamlı olduğu belirtilen değişkenler alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya merkezimize 2004-2013 yılları arasında ST yükselmeli Miyokard İnfarktüsü ile başvuran 604 hastadan, trombolitik tedavi verilen 65 hasta çıkarıldıktan sonra P-PKG için işleme alınmış 539 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaşı 25 ile 89 arasında değişmekte olup, hastaların ortalama yaşı $59,14 \pm 12,68$ olarak saptandı. Hastaların 123 tanesi (%22,8) kadın, 416 tanesi (%77,2) erkekti. Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri gösterilmiştir.

4.2. Hastane içi Mortalite

STEMI ile başvuran 604 hastada hastane içi mortalite oranı %6,3 (38 hasta) iken çalışmaya dahil edilmiş P-PKG işlemine alınan 539 hastada hastane içi mortalite %5,4 (29 hasta) olarak tespit edildi. Mortalite izlenen 29 hastadan 16 tanesi erkek (%55,2), 13 tanesi kadındı (%44,8).

Tablo 4.1. Risk faktörlerinin hastane içi mortalite varlığına göre değerlendirilmesi

	Mortalite İzlenmeyen Hastalar n=510	Mortalite İzlenen Hastalar n=29	p
Erkek, n (%)	400 (%78,4)	16 (%55,2)	0,004
DM, n (%)	116 (%22,7)	10 (%34,5)	0,146
Hipertansiyon, n (%)	218 (%42,8)	19 (%65,5)	0,017
Hiperlipidemi, n (%)	96 (%18,8)	5 (%17,29)	0,832
KBY, n (%)	18 (%3,5)	10 (%34,5)	0,001
KAH Öyküsü, n (%)	84 (%%16,5)	6 (%20,7)	0,553
Sigara, n (%)	233 (%45,7)	13 (%44,8)	0,928

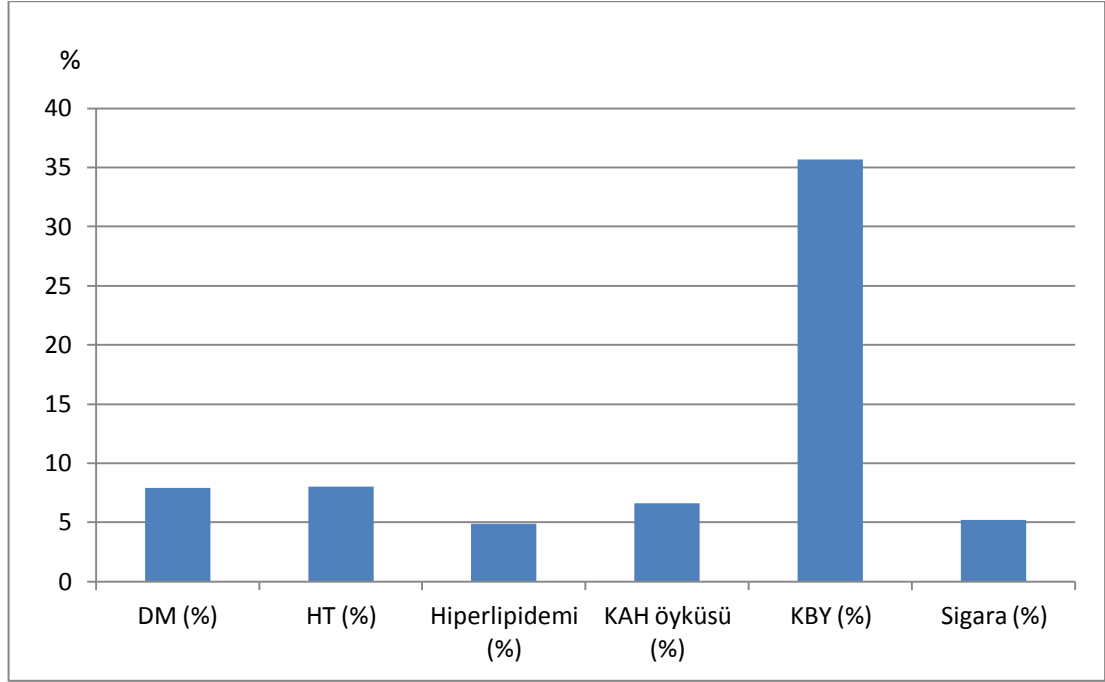
Ki-kare testi kullanılmıştır

Hastaların mevcut risk faktörleri değerlendirildiğinde; kadın cinsiyet, HT ve KBY varlığı ile hastane içi mortalite ilişkisi anlamlı bulundu (Tablo 4.1.).

Toplam 123 kadın hastadan 13'ünde (%10,5) mortalite izlenirken, 416 erkekte bu sayının 16 (%3,8) olduğu tespit edildi. ($p=0,004$).

HT varlığı mortalite izlenen grupta %65,5 iken mortalite izlenmeyen grupta %42,8 tespit edildi. ($p=0,017$). Yine KBY varlığı mortalite izlenen grupta %34,5 iken mortalite izlenmeyen grupta bu oran %3,5 idi ($p=0,001$).

Şekil 4.1. Değişik risk gruplarında hastane içi mortalite oranları



DM, hiperlipidemi, KAH öyküsü varlığı ve sigara içiciliği ile hastane içi mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$).

Ortalama yaş açısından iki grup karşılaştırıldığında mortalite izlenen grupta yaş ortalaması $68,96\pm11,52$ iken mortalite izlenmeyen grupta yaş ortalaması $58,58\pm12,52$ bulundu ki aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($p=0,001$) (Tablo 4.2.).

Hastaların başvuru esnasındaki vital bulguları değerlendirildiğinde SKB ve DKB açısından iki grup arasında fark tespit edilmezken, kalp hızı açısından anlamlı farklılık tespit edildi. Mortalite izlenen grupta ortalama nabız $86,51\pm24,64$ /dk iken mortalite izlenmeyen grupta ortalama $79,90\pm16,99$ /dk bulundu ($p=0,004$).

Tablo 4.2. Klinik ve laboratuvar bulgularının hastane içi mortalite varlığına göre değerlendirilmesi

	Mortalite İzlenmeyen Hastalar	Mortalite İzlenen Hastalar	P
Yaş (yıl)	58,58 ± 12,52	68,96 ± 11,52	0,001*
Glisemi (mg/dL)	149,37 ± 68,17	199,42 ± 103,91	0,048*
Üre (mg/dL)	38,09 ± 17,82	59,03 ± 35,34	0,001*
Kreatinin (mg/dL)	1,05 ± 0,49	1,41 ± 0,66	0,001*
Ürik asit (mg/dL)	5,52 ± 2,01	7,59 ± 2,97	0,002*
HDL (mg/dL)	42,13 ± 23,01	40,00 ± 7,82	0,670
LDL (mg/dL)	113,74 ± 36,70	112,95 ± 46,49	0,881*
TG (mg/dL)	140,06 ± 100,43	128,20 ± 76,43	0,569*
Albumin (g/dL)	3,40 ± 0,54	3,15 ± 0,57	0,085*
Nabız (atım/dk)	79,90 ± 16,99	86,51 ± 24,64	0,004
SKB (mmHg)	132,23 ± 24,96	116,96 ± 24,67	0,756
DKB (mmHg)	77,73 ± 14,60	69,29 ± 17,43	0,119
WBC (1 / μ L)	11.695,39 ± 4.031,71	14.646,42 ± 7.062,39	0,017*
Hgb (g/dL)	13,77 ± 1,97	12,55 ± 2,07	0,006*
Hct (%)	41,19 ± 5,18	37,68 ± 5,60	0,202
PLT ($\times 10^3$ / μ L)	248,37 ± 70,35	253,25 ± 100,67	0,010
Nötrofil (1 / μ L)	7.953,01 ± 3.384,94	10.045,93 ± 6.286,28	0,032*
Lenfosit (1 / μ L)	2531,72 ± 2362,84	2407,87 ± 2173,31	0,279*
LVEF (%)	50,98 ± 8,50	34,72 ± 5,66	0,028
LVIDd (mm)	29,38±4,17	48,52 ± 5,58	0,436*

(Normal dağılıma uyan ortalamaların karşılaştırması Student t testi ile, uymayan ortalamaların (*) karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.)

Başvuru esnasındaki biyokimyasal bulgular açısından değerlendirme yapıldığında; glisemi, serum üre, kreatinin ve ürik asit, değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılıklar tespit edilirken, LDL, HDL, TG ve albumin değerleri açısından anlamlı fark tespit edilemedi.

Mortalite izlenen grupta glisemi değerleri ortalama 199,42±103,91 mg/dL iken mortalite izlenmeyen grupta ortalama 149,37±68,17 mg/dL tespit edildi ki aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,048).

Böbrek fonksiyonlarının göstergesi olan üre-kreatinin değerleri mortalite izlenen grupta sırasıyla ortalama $59,03 \pm 35,34$ mg/dL ve $1,41 \pm 0,66$ mg/dL iken mortalite izlenmeyen grupta ortalama $38,09 \pm 17,82$ mg/dL ve $1,05 \pm 0,49$ mg/dL tespit edildi (p değeri sırasıyla 0,001 ve 0,001).

Yine ürik asit seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlendi. Ortalama ürik asit seviyesi mortalite izlenen grupta $7,59 \pm 2,97$ mg/dL iken mortalite izlenmeyen grupta $5,52 \pm 2,01$ mg/dL bulundu (p=0,002).

Hemogram parametreleri açısından karşılaştırıldığında WBC (beyaz küre), hemoglobin (Hgb), nötrofil ve trombosit (PLT) sayıları açısından iki grup arasında anlamlı farklılıklar tespit edilirken hemotokrit (Hct) ve lenfosit değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Mortalite izlenen grupta LVEF $\%34,72 \pm 5,66$ iken mortalite izlenmeyen grupta $\%48,52 \pm 5,58$ tespit edildi (p=0,028).

Gensini skoru açısından gruplar karşılaştırıldığında, mortalite izlenen grupta ortalama skor $80,17 \pm 26,51$ iken mortalite izlenmeyen grupta ortalama $54,54 \pm 26,34$ bulundu ki aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p=0,001) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Gensini skorunun mortalite varlığına göre değerlendirilmesi

	Mortalite İzlenmeyen Hastalar	Mortalite İzlenen Hastalar	P
Gensini skoru	$54,54 \pm 26,34$	$80,17 \pm 26,51$	0,001

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

Hastane içi mortalite gelişimini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan tek değişkenli regresyon analizinde; cinsiyet (kadın), (p=0,005, OR:2,955), Gensini skoru (p=0,001, OR:1,029), yaş (p=0,001, OR:1,076), hipertansiyon (p=0,020, OR:2,536), KBY (p=0,001, OR:14,386), glisemi değeri (p=0,001, OR:1,007), üre yüksekliği (p=0,001, OR:1,026), kreatinin yüksekliği (p=0,008, OR:1,811), ürik asit yüksekliği (p=0,001, OR:1,363), nabız yüksekliği (p=0,048, OR:1,022), SKB düşüklüğü (p=0,002, OR:0,974),

DKB düşüklüğü (p=0,004, OR:0,962), WBC yüksekliği (p=0,004, OR:1,000), nötrofil yüksekliği (p=0,001, OR:1,156), Hgb düşüklüğü (p=0,002, OR:0,733), Hct düşüklüğü (p=0,001, OR:0,879), albumin düşüklüğü (p=0,044, OR:0,424) ve LVEF düşüklüğünün (p=0,001, OR:0,797) hastane içi mortalite üzerine anlamlı etkilerinin bulunduğu gözlemlendi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hastane içi mortalite açısından tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı çıkan değişkenler

Değişken	P	OR	% 95 Güven Aralığı
Cinsiyet (kadın)	0,005	2,955	1,37-6,32
Gensini skoru	0,001	1,029	1,01-1,04
Yaş (yıl)	0,001	1,076	1,03-1,11
Hipertansiyon	0,020	2,536	1,15-5,64
KBY	0,001	14,386	5,85-35,33
Glisemi (mg/dL)	0,001	1,007	1,00-1,01
Üre (mg/dL)	0,001	1,026	1,01-1,04
Kreatinin (mg/dL)	0,008	1,811	1,17-2,80
Ürik asit (mg/dL)	0,001	1,363	1,15-1,61
Albumin (g/dL)	0,044	0,424	0,18-0,97
Nabız (atım/dk)	0,048	1,022	1,00-1,04
SKB (mmHg)	0,002	0,974	0,95-0,99
DKB (mmHg)	0,004	0,962	0,93-0,98
WBC (1 /μL)	0,004	1,000	1,00-1,00
Nötrofil (1 /μL)	0,001	1,156	1,06-1,25
Hgb (g/dL)	0,002	0,733	0,60-0,89
Hct (%)	0,001	0,879	0,81-0,94
LVEF (%)	0,001	0,797	0,74-0,84

Yapılan tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı bulunan değişkenler ve literatürde anlamlı olduğu belirtilen değişkenler kullanılarak, Forward LR yöntemi ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analize göre kadın cinsiyet (p=0,039), Gensini skoru yüksekliği (p=0,037), üre yüksekliği (p=0,041), ürik asit yüksekliği (p=0,008) ve LVEF düşüklüğü (p=0,001)

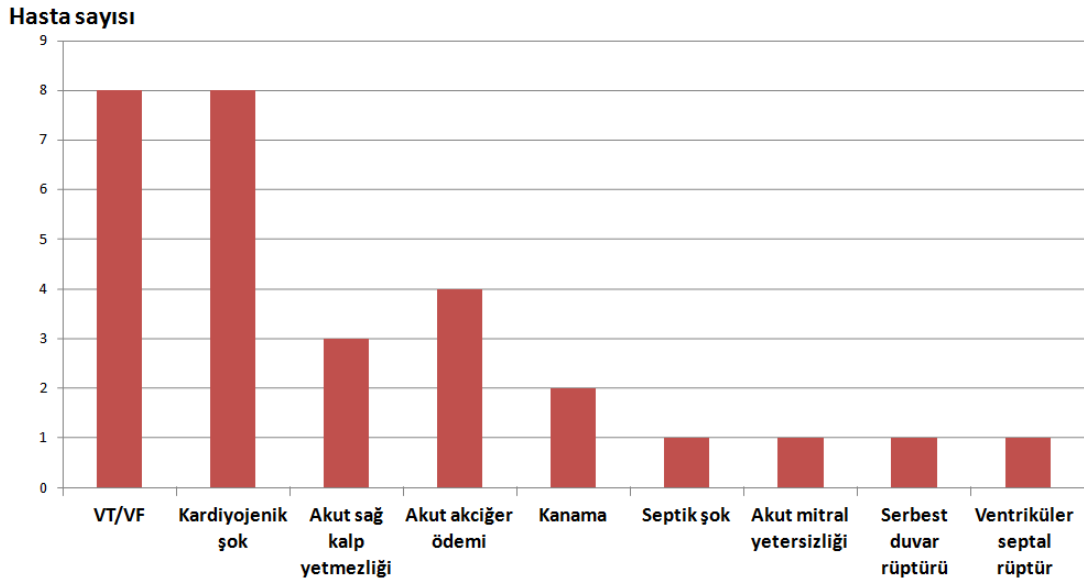
hastane içi mortaliteyi tahmin ettiren bağımsız değişkenler olarak tespit edildi (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hastane içi mortalite açısından çok değişkenli regresyon analizi sonucunda anlamlı bulunan değişkenler

Değişken *	P	OR	% 95 Güven Aralığı
Cinsiyet (kadın)	0,039	7,780	1,10-54,66
Gensini skoru	0,037	1,033	1,00-1,06
Üre	0,041	1,030	1,00-1,06
Ürik asit	0,008	1,544	1,11-2,13
LVEF	0,001	0,761	0,65-0,88

*Modele; gensini skoru, cinsiyet, yaş, hipertansiyon, KBY, glisemi, üre, kreatinin, ürik asit değerleri, nabız, WBC, Hgb, Hct, Nötrofil ve LVEF dahil edildi.

P-PKG işlemine alınan hastalardan mortalite izlenen 29 hastanın ölüm sebeplerine bakıldığında VT/VF gibi malign aritmilerden 8 hasta (%27,5), kardiyojenik şoka bağlı 8 hasta (%27,5), akut akciğer ödeminden 4 hasta (%13,7), akut sağ kalp yetmezliğinden 3 hasta (%10,3), kanama komplikasyonlarına bağlı 2 hasta (%6,8), septik şok, akut mitral yetersizliği, ventriküler septal rüptür ve serbest duvar rüptürüne bağlı 1'er hastanın öldüğü tespit edildi (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Mortalite izlenen hastaların ölüm sebepleri

Tüm hastalarda izlenen tedavi yaklaşımıyla hastane içi mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde; trombolitik tedavi verilen grupta oran biraz daha yüksek tespit edilmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,760$) (Tablo 4.6).

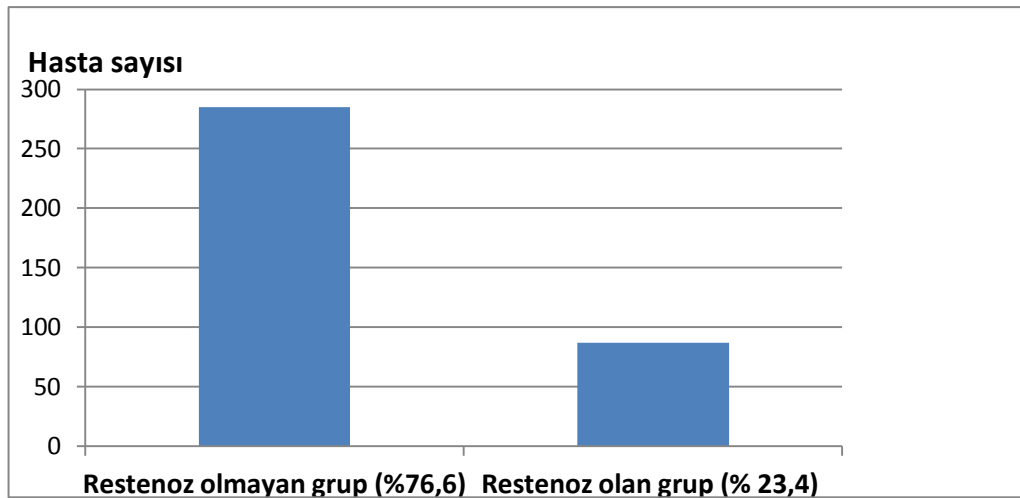
Tablo 4.6. Uygulanan tedavi ile mortalite arasındaki ilişkisi

Tedavi	Mortalite İzlenmeyen Hastalar	Mortalite İzlenen Hastalar	Toplam	P
ÇMS impantasyonu	432(%95,2)	22 (%4,8)	454	0,76
İSS implantasyonu	17 (%94,4)	1 (%5,6)	18	
Sadece PTKA	23(%88,5)	3 (%11,5)	26	
Başarısız işlem	16 (%88,9)	2 (%11,1)	18	
Trombolitik tedavi	56 (%86,2)	9(%13,8)	65	
CABG Operasyonu	22(%95,7)	1(%4,3)	23	

Ki-kare testi kullanılmıştır

4.3. Stent İçi Restenoz

P-PKG yapıp başarılı bir şekilde ÇMS implante edilen 454 hastadan 3-6. aylar arasında kontrol KAG yapılan 372 hastadan elde edilen verilerden SİR değerlendirilmesi yapıldı. Kontrol KAG yapılan hastaların yaşı 25 ile 89 arasında değişmekte olup, hastaların ortalama yaşı $58.40 \pm 12,52$ olarak saptandı. Hastaların 78 tanesi (%20,9) kadın, 294 tanesi (%79) erkekti. Toplam 372 hastadan 87'sinde (%23,4) SİR tespit edildi (Şekil 4.3.).



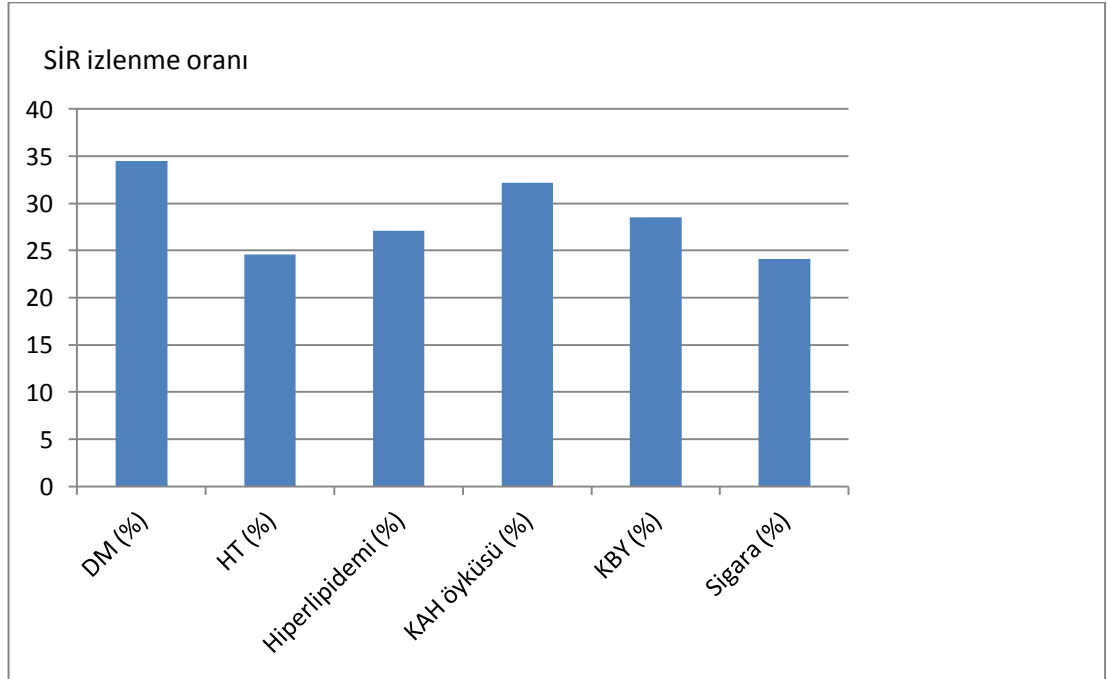
Şekil 4.3. Kontrol KAG yapılanlardan SİR tespit edilen hastalar

SİR olan grupla SİR olmayan grup temel risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında; cinsiyet, HT, HL, KAH öyküsü, KBY, hiperlipidemi varlığı ve sigara içiciliği açısından anlamlı farklılık tespit edilemezken DM varlığı SİR olan grupta %33,3 ve SİR olmayan grupta %19,3 olarak tespit edildi ki aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$) (Tablo 4.7, Şekil 4.4.).

Tablo 4.7. Risk faktörlerinin SİR varlığına göre değerlendirilmesi

	SİR olan grup (n=87)	SİR olmayan grup (n=285)	p
Erkek, n (%)	70 (%80,5)	224 (%78,6)	0,709
Diyabetes Mellitus, n (%)	29 (%33,3)	55 (%19,3)	0,006
Hipertansiyon, n (%)	39 (%44,8)	119 (%41,8)	0,612
Hiperlipidemi, n (%)	22 (%25,3)	59 (%20,7)	0,364
KBY, n (%)	4 (%4,6)	10 (%3,5)	0,641
KAH Öyküsü, n (%)	20 (%23)	42 (%14,7)	0,071
Sigara, n (%)	42 (%48,3)	132 (%46,3)	0,748

Ki-kare testi kullanılmıştır



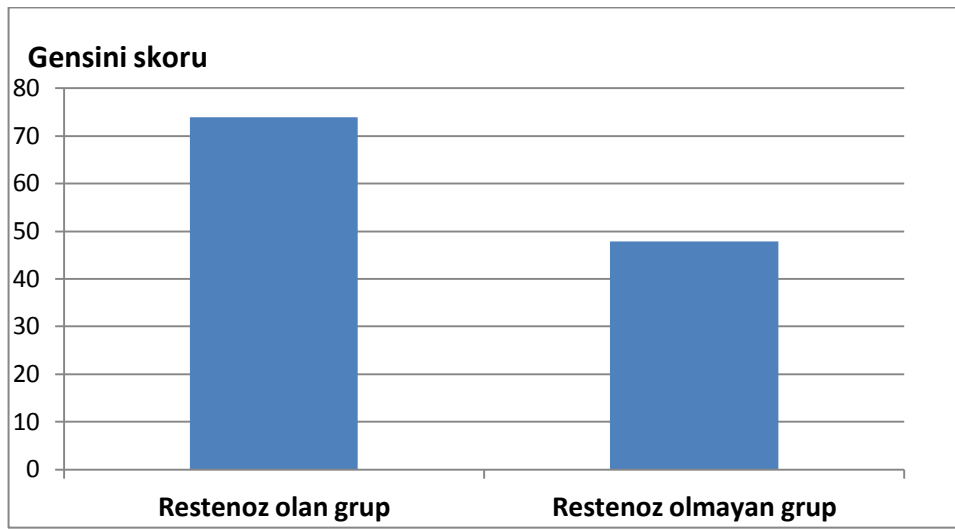
Şekil 4.4. Değişik risk faktörlerinde SİR izlenme oranları

Gruplar Gensini skoru açısından karşılaştırıldığında; SİR olan grupta Gensini skoru ortalama $73,94 \pm 30,65$ iken SİR olmayan grupta $47,85 \pm 24,04$ bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.8., Şekil 4.5.).

Tablo 4.8. Gensini skorunun SİR varlığına göre değerlendirilmesi

	SİR olmayan grup (n=285)	SİR olan grup (n=87)	P
GENSİNİ SKORU	$47,85 \pm 24,04$	$73,94 \pm 30,65$	0,001

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır



Şekil 4.5. Gensini skorunun SİR varlığına göre değerlendirilmesi

Ortalama yaş açısından iki grup karşılaştırıldığında SİR olan grupta yaş ortalaması $58,13 \pm 11,84$ iken SİR olmayan grupta yaş ortalaması $58,48 \pm 12,74$ bulundu ($p=0,595$) (Tablo 4.9.).

Hastaların başvuru esnasındaki vital bulguları değerlendirildiğinde SKB, DKB ve nabız açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Başvuru esnasındaki biyokimyasal bulgular açısından karşılaştırıldığında; glisemi, üre, kreatinin, ürik asit, HDL, TG, albumin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilemezken LDL değerleri SİR olan grupta ortalama $112,95 \pm 39,60$ ve SİR olmayan grupta ortalama $110,15 \pm 32,45$ bulundu ki aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0,017$).

Tablo 4.9. Klinik ve laboratuvar bulgularının SİR varlığına göre değerlendirilmesi

	SİR olmayan grup (n=285)	SİR olan grup (n=87)	P
Yaş (yıl)	58,48 ± 12,74	58,13 ± 11,84	0,996*
Glisemi (mg/dL)	150,03 ± 68,11	157,80 ± 74,72	0,763*
Üre (mg/dL)	37,82 ± 17,46	37,60 ± 12,31	0,241*
Kreatinin (mg/dL)	1,05 ± 0,56	1,03 ± 0,22	0,114*
Ürik asit (mg/dL)	5,50 ± 1,99	5,27 ± 1,92	0,374*
HDL (mg/dL)	43,10 ± 29,54	41,02 ± 8,79	0,637
LDL (mg/dL)	110,15 ± 32,45	112,95 ± 39,60	0,017
TG (mg/dL)	139,85 ± 104,5	125,37 ± 91,38	0,178*
Albumin (g/dL)	3,40 ± 0,53	3,44 ± 0,53	0,776*
Nabız (atım/dk)	79,95 ± 17,55	80,73 ± 14,85	0,105
SKB (mmHg)	131,40 ± 25,50	132,08 ± 25,17	0,947*
DKB (mmHg)	78,27 ± 15,13	75,89 ± 15,09	0,172*
WBC (1 /µL)	11.784,93 ± 4.570,80	11.314,94 ± 3.329,76	0,563*
Hgb (g/dL)	13,76 ± 1,90	13,86 ± 2,00	0,670
Hct (%)	41,06 ± 5,05	41,23 ± 5,17	0,926
PLT (x10³/µL)	249,91 ± 73,06	243,01 ± 68,95	0,653*
Nötrofil (1 /µL)	7.940,80 ± 3589, 80	7.772,10 ± 3.103,32	0,948*
Lenfosit (1 /µL)	2.556,43 ± 2977	2.328,82 ± 1.030,15	0,749*
LVEF (%)	49,70 ± 8,10	47,67 ± 9,34	0,001*
LVIDd (mm)	48,57 ± 4,60	49,57 ± 5,40	0,205*
Stent çapı (mm)	3,13 ± 0,43	2,58 ± 0,38	0,001*
Stent uzunluğu(mm)	16,75 ± 4,44	22,82 ± 3,77	0,001*

Normal dağılıma uyan ortalamaların karşılaştırması Student t testi ile, uymayan ortalamaların (*) karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.

Hemogram parametrelerinden WBC, Hgb, nötrofil, lenfosit, PLT ve Hct değerleri açısından karşılaştırıldığında SİR olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

LVEF açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. SİR olan grupta ortalama LVEF $\%47,67 \pm 9,34$ iken SİR olmayan grupta $\%49,70 \pm 8,10$ tespit edildi ($p=0,001$).

Kullanılan stentin çapı ve uzunluğu açısından iki grup karşılaştırıldığında SİR olan grupta stent çap ve uzunluğu sırasıyla ortalama $2,58 \pm 0,38$ mm ve $22,82 \pm 3,77$ mm iken SİR olmayan grupta sırasıyla ortalama $3,13 \pm 0,43$ mm ve $16,75 \pm 4,44$ mm bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p değeri sırasıyla 0,001 ve 0,001).

SİR gelişimini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan tek değişkenli regresyon analizinde; Gensini skoru yüksekliği ($p=0,001$, OR:1,035), stent çapı ($p=0,001$, OR:0,037), artmış stent uzunluğu ($p=0,001$, OR:1,335), DM varlığı ($p=0,007$, OR:2,091) ve LVEF düşüklüğünün ($p=0,001$, OR:0,912) SİR üzerine anlamlı etkilerinin bulunduğu gözlemlendi (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. SİR açısından yapılan tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı bulunan değişkenler

Değişken	P	OR	% 95 Güven Aralığı
Gensini skoru	0,001	1,035	1,02-1,04
DM	0,007	2,091	1,22-3,56
LVEF (%)	0,001	0,912	0,88-0,94
Stent uzunluğu (mm)	0,001	1,335	1,24-1,42
Stent çapı (mm)	0,001	0,037	0,17-0,82

Yapılan tek değişkenli regresyon analizinde SİR gelişimi için anlamlı bulunan değişkenler ve literatürde anlamlı olduğu belirtilen değişkenler kullanılarak Forward LR yöntemi ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analize göre Gensini skoru artışı ($p=0,001$), stent çapının azalması ($p=0,001$), artmış stent uzunluğu ($p=0,001$) ve LVEF düşüklüğü ($p=0,002$) STEMI sonrası SİR'i tahmin ettiren bağımsız değişkenler olarak tespit edildi (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. SİR açısından yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonucunda anlamlı bulunan değişkenler

Değişken *	P	OR	% 95 Güven Aralığı
Gensini skoru	0,001	1,033	1,01-1,04
Stent uzunluğu	0,001	1,254	1,15-1,35
Stent çapı	0,001	0,044	0,01-0,11
LVEF	0,013	0,920	0,87-0,96

*Modele; Gensini skoru, DM, glisemi, sigara içiciliği, KBY, LVEF, stent çapı ve stent uzunluğu dahil edildi.

Stent yerleştirilen koroner arterler SİR açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık hepsi edilemedi ($p>0,05$) (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. SİR açısından koroner arterlerin karşılaştırılması

	SİR olan grup (n=87)	SİR olmayan grup (n=285)	P
LAD, n (%)	41 (%47,1)	117 (%41,1)	0,547
CX, n (%)	17 (%19,5)	56 (%19,6)	
RCA, n (%)	29 (%33,3)	112 (%39,3)	

Ki-kare testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

KAH, ortalama yaşam süresinin artması ve enfeksiyon gibi diğer nedenlere bağlı ölümlerin azalması sebebiyle günümüzde halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir (1). AKS terimi miyokardiyal iskeminin olduğu düşünülen hastalar için genel olarak kullanılan bir terimdir. AKS'ler özellikle de STEMI KAH'a bağlı gelişen mortalitenin oldukça yüksek olduğu bir klinik durumdur.

STEMI mortalite oranlarını kesin olarak belirlemek, hastane dışı ölümlerin ve sessiz infarktüslerin sık olması nedeniyle oldukça zordur. Yapılan toplum çalışmaları MI hastalarında toplam ölüm hızının ilk ayda %50 dolaylarında olduğu ve bu ölümlerin yaklaşık yarısının ilk 2 saat içerisinde gerçekleştiğini göstermiştir (91). Toplumdaki mortalitenin aksine, hastanede tedavi edilen hastalarda mortalitede daha düşüktür. Reperfüzyon tedavilerinin uygulanmadığı 1980'lerin öncesinde mortalite çalışmalarında o dönemde hastanedeki ortalama ölümlerin yaklaşık %16 civarında olduğu belirtilirken, koroner girişimlerin yapıldığı, fibrinolitik ve antitrombotik tedavinin kullanıldığı yakın dönemdeki çalışmalar bu oranın ilk bir ayda %4-6'ya kadar düştüğünü söylemektedir (2,3).

Birçok randomize çalışmada STEMI'da uygun koşulların varlığında PKG'nin mortalite, intrakranial hemoraji ve tekrarlayan MI açısından fibrinolitikten daha üstün olduğu bulunmuştur (4). Sonuç olarak 2013 AHA/ACC STEMI kılavuzu özellikle zaman konusuna da vurgu yaparak, zamanında alınabilecek bütün STEMI hastalarına primer PKG yapılmasını önermektedir (106). Uygun zamanın tanımı; hastanın başvurusundan PKG'ye kadar geçen sürenin <90dk. olması ya da <120 dk içerisinde primer PKG yapılabilir merkeze transportu şeklinde tanımlanmıştır.

P-PKG ile birlikte mortalite oranlarındaki düşüşe rağmen hastane içi mortalite açısından karşılaştırıldığında STEMI'da mortalite NSTE-AKS hastalarına göre daha yüksektir (sırasıyla %7 ve %2,8) (85). Bu nedenle hastalara risk sınıflandırması yapılması hem tedavinin yönlendirilmesinde

hem de mortalite riski yüksek hastaların önceden belirlenmesi açısından oldukça önemlidir.

STEMI'da hastane içi ve uzun dönem mortalite tahmininde kullanılan TIMI ve GRACE gibi birçok klinik skora yöntemleri tanımlanmıştır. Ayrıca önceden geçirilmiş MI varlığı, kapı-balon zamanı, DM, anemi ve KBY gibi bağımsız risk faktörleri de tanımlanmıştır (167).

STEMI'da PKG'nin yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte risk değerlendirmesi için kullanılan skora sistemleri bazı anjiyografik kriterleri de dahil ettiler. CADILLAC (*Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications*), Stent-PAMI (*Stent-Primary Angioplasty in Myocardial Infarction*) ve MCRS skoru (*The Mayo Clinic Risk Score*) bu gruba örnek gösterilebilir (167-169). Yine STEMI'da hastane içi ve uzun dönem mortalite tahmininde bazı anjiyografik kriterler ve SYNTAX gibi anjiyografik skora yöntemleri de kullanılmıştır. Biondi-Zoccai ve ark. yayınladığı bir meta-analizde STEMI'da çok damar hastalığının varlığı tek damar hastalığına göre mortalite açısından daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (170). Brown ve ark. da SYNTAX skoru (*The Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery*) ile tespit edilen kompleks lezyon varlığı artışının STEMI'da mortalite artışı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (171).

Koroner skora sistemleri KAH yaygınlığının kantitatif olarak tespiti ve hastaların doğru bir biçimde sınıflandırılmasına olanak tanır. Gensini tarafından 1983 yılında geliştirilen sınıflandırma lezyonun ciddiyetini, birden fazla lezyonun kümülatif etkisini ve lezyonun lokalizasyonunu dikkate alarak KAH'ın ciddiyetini ya da yaygınlığını belirlemektedir (10). Gensini skorunun, KAH'da erken ve geç dönem prognoz tahmininde kullanılabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (172).

Bu çalışmadaki amacımız Gensini skoru ile belirlenen KAH yaygınlığının P-PKG işlemi yapılan STEMI hastalarında hastane içi mortalite ve eğer stent implantasyonu yapılmış ise erken dönem SİR için bağımsız bir prediktör olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda STEMI’da hastane içi mortalite gelişimini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan çok değişkenli analiz sonucunda; kadın cinsiyet, Gensini skoru yüksekliği, üre yüksekliği, ürik asit yüksekliği ve LVEF düşüklüğü hastane içi mortaliteyi tahmin ettiren bağımsız değişkenler olarak tespit edilmiştir.

Yakın zamanda anjiyografik skarlama sistemlerinden özellikle SYNTAX skoru ile STEMI hastane içi mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren bazı çalışmalar yayınlanmış ve bu çalışmalarda yüksek skorlar artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (173,174). Ancak Gensini skoru ile AKS’ler özellikle de STEMI vakalarında erken dönem mortalite ilişkisini değerlendiren yeterli veri yoktur. AKS hastalarında yapılan bir çalışmada Gensini skoru erken ve geç dönem mortalite ile ilişkili bulunmuştur (172). Çalışmamızda da mortalite tespit edilen grupta Gensini skoru ortalaması daha yüksek olup yapılan çok değişkenli analizde mortalite tahmininde kullanılabilecek bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Buna göre gensini skorundaki 1 birimlik artış hastane içi mortalite açısından %3’lük bir risk artışına sebep olmaktadır. Koroner skarlama sistemlerinin amacı KAH’ın ciddiyetini kantitatif olarak belirlemektir. Koroner arterlerin besledikleri alanlar değişik büyüklüktedir. Bir lezyonun anjiyografik olarak oluşturduğu darlık oranı önemli olmakla birlikte o damarın ne kadar alanı beslediği de oldukça önemlidir. Gensini skarlama STEMI’da sadece lezyonun ciddiyeti değil aynı zamanda beslediği alanı da dikkate aldığından KAH ciddiyetinin kantitatif olarak belirlenmesinde kullanılabilecek bir yöntemdir. Gensini skoru birçok çalışmada KAH yaygınlığının tespiti için kullanılmıştır.

Biz çalışmamızda Gensini skorunu STEMI’da hastane içi mortalite tahmininde bağımsız bir değişken olarak kullandık. STEMI’da mortalite açısından yüksek riskli bireylerin tespiti ve daha agresif tedavi edilmeleri gerekmektedir. Pratikte AKS’lerde mortalite tahmininde daha çok klinik skarlama sistemleri tercih edilmektedir. Ancak günümüzde STEMI hastalarının çoğuna P-PKG yapıldığı da düşünülürse, çalışmamızda da izlenildiği gibi Gensini skoru gibi anjiyografik skarlama sistemlerinin de mortalite tahmininde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Kadınlarda mortalitenin en önemli sebeplerinden biri kardiyovasküler hastalıklardır. 40 yaşın üstündeki bir kadında hayatı boyunca KAH gelişme riski %32'dir (175). Yapılan birçok çalışma hastaneye STEMI ile başvuran hastalarda erkek hasta oranlarının kadınlara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Yine STEMI nedeniyle kateterizasyon laboratuvarına alınan kadın hasta sayısı erkeklerden azdır (176,177). Çalışmamızda hastaların 123 tanesi (%22,8) kadın, 416 tanesi (%77,2) erkekti. Diğer çalışmalara kıyasla bu oranların çalışmamızda erkekler lehine oldukça yüksek olması hastanemizin askeri hastane olmasından kaynaklanmaktadır.

P-PKG işlemi yapılan kadınlarda erkeklere göre daha yüksek morbidite ve mortalite oranları bildirilmiştir (178). STEMI'da kadınlarda hastane içi mortalite oranları %9,8 iken erkeklerde %4,3 civarında bildirilmiştir (179). Çalışmamızda da toplam toplam 123 kadın hastada mortalite oranı %10,5 (13 hasta) iken, 416 erkekte bu oranın %3,8 (16 hasta) olduğu tespit edildi. Yapılan çok değişkenli analiz sonucunda da kadın cinsiyetin hastane içi mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir ($p=0,039$, OR:7,78). Buna göre STEMI'da kadın cinsiyetin hastane içi mortalite riskini 8 kat civarında artırdığı tespit edildi. Kadınlardaki bu yüksek mortalite oranları, MI geçirdiklerinde daha yaşlı olmaları ve daha fazla izlenen komorbiditelere bağlanmaktadır (180). Ayrıca AMI sonrası prosedürel komplikasyonlar ve kalp yetmezliğinin kadınlarda daha sık geliştiği söylenmektedir (181).

KBY'nin HT, kalp yetmezliği, KAH ve AKS gibi tüm kardiyovasküler hastalıklarda mortaliteyi artırdığına yönelik güçlü kanıtlar bulunmaktadır (182). KBY olan hastalarda STEMI tedavisi problemlili bir konudur. KBY varlığında STEMI medikal olarak tedavi edildiğinde mortalite daha yüksektir (183). AMI olmayan durumlarda KBY varlığında PKG'de de mortalite oranları yüksektir (184). KBY olan hastalarda STEMI varlığında ise uygun tedavinin P-PKG olduğu söylenmektedir. Ancak KBY varlığı, yapılan çalışmalarda P-PKG yapılan hastalarda hastane içi ve geç dönem mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (185).

KBY'de mortalitenin yüksek oluşu çoğunlukla hastaların daha yaşlı olması, daha geç prezente olması ve daha düşük LVEF'ye sahip olmaları ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda da KBY varlığı ve renal fonksiyonların göstergesi olan üre-kreatinin yüksekliği açısından mortalite izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi. Yine çok değişkenli analiz sonucunda da üre yüksekliği hastane içi mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamıza göre serum üre değerindeki 1 birimlik artış hastane içi mortalite açısından %3'lük bir risk artışına neden olmaktadır. KBY'de P-PKG sonrası radyokontrast madde hasarının da klinik kötüleşmeye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. PKG sonrası kontrasta bağlı nefropati (CİN) genel popülasyonda %1-15 civarında iken KBY'li hastalarda bu oran %20-40'lara ulaşmaktadır (186). Bu nedenle normalde KBY hastalarında işlem öncesi CİN gelişiminin önlenmesi açısından hidrasyon yapılması, az kontrast madde kullanımı ve N-asetilsistein kullanımı önerilmektedir. Ancak P-PKG esnasında işlem öncesi hidrasyon yapabilecek bir zaman olmadığından işlem esnasında ve sonrasında hidrasyon yapılması ve renal fonksiyonların yakından takibi önerilebilir.

Literatürdeki daha önce yapılmış çoğu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da hipertansiyon varlığı ile hastane içi mortalite arasında bir ilişki tespit edilmiştir (187). Bu sonuç hipertansiyonun hem koroner damarlar üzerindeki hem de renal fonksiyonlar açısından olumsuz etkileri oluşu nedeniyle şaşırtıcı değildir. Ancak çalışmamızda HT varlığı hastane içi mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır.

Serum ürik asit seviyesi AMI'da prognostik önemi tartışılmakta olan bir konudur. Ürik asit insan vücudunda pürin katabolizmasının son ürünüdür. Metabolizmasını birçok faktör etkilemekle birlikte karaciğerde üretilir ve çoğunluğu böbreklerden elimine edilir. Genetik faktörler, demografik özellikler, kanser ve KBY gibi hastalıklar ürik asit seviyesini etkilemektedir. Direkt olarak serum ürik asit seviyesi ile STEMI'da hastane içi mortalite ilişkisini değerlendiren çalışmalarda aksi yönde görüşler olsa da çoğunlukla anlamlı bir ilişkiden bahsedilmektedir. Homayounfar ve ark. yaptığı çalışmada serum ürik asit seviyesinin STEMI'da hastane içi mortalite tahmininde

kullanılabilecek bağımsız bir faktör olmadığını söylemektedirler (188). Ancak Kojima ve ark. serum ürik asit seviyesi ile hastane içi mortalite arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki tespit etmişlerdir (189). Yine yakın dönemde daha uygun hasta popülasyonları ile yapılan çalışmalarda STEMI'da serum ürik asit seviyesi hastane içi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (190). Literatürdeki bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da serum ürik asit seviyesi hastane içi mortalite açısından bağımsız bir risk olarak tespit edilmiştir. Çalışmamıza göre ürik asit seviyesindeki 1 birimlik artış hastane içi mortalite riskinde 1,5 kat artışa neden olmaktadır. Ürik asit yüksekliğinin diğer risk faktörleri ve komorbiditelerle birlikteliği, hemodinamik kötüleşme ve infarkt alanı ile muhtemel ilişkisinin, prooksidan ve proinflamatuvar özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (191).

Literatürdeki daha önce yapılmış benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da; ileri yaş, HT öyküsü, kardiyojenik şok belirteçlerinden SKB-DKB düşüklüğü, nabız yüksekliği ve LVEF düşüklüğü hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (192). Yapılan çok değişkenli analizde bu risk faktörlerinden LVEF düşüklüğü bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamızda LVEF'de 1 birimlik düşüş hastane içi mortalite açısından yaklaşık %76'lık risk artışına neden olmaktadır.

Daha önce yapılmış pek çok çalışmada olduğu gibi (193) çalışmamızda da glisemi yüksekliği ile hastane içi mortalite arasında da bir ilişki bulunmuş ancak yapılan analizler sonucunda bağımsız bir ilişkiden bahsedilememektedir. STEMI'da glisemi yüksekliği ile hastane içi mortalite ilişkisini ve altta yatan mekanizmaları açıklamak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Bu ilişkinin muhtemel mekanizmaları; strese bağlı rölatif insülin yetersizliği, artmış lipoliz, dolaşımda artmış serbest yağ asidi, miyokardın azalmış glikoz kullanımı gibi iskemi esnasında miyokardın enerji metabolizmasında bozulmaya yol açacak sebepler sayılabilir. Ayrıca akut hiperglisemi endotel ve trombositlerin fonksiyonlarını bozarak koagülasyon artışına ve oksidatif stres hasarına neden olarak mortalite artışına katkıda bulunabilir (194).

Yapılan birçok büyük çalışmada anemi ve Hct düşüklüğü STEMI'da mortalite için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (195). Bu ilişkinin temel açıklaması STEMI'da artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacına rağmen anemiye bağlı daha da azalan oksijen sunumudur. Çalışmamızda da Hgb ve Hct düşüklüğü ile hastane içi mortalite arasında bir ilişki bulundu ancak aralarında istatistiksel olarak bağımsız bir ilişkiden bahsedilememiştir. Yine literatürde P-PKG ile tedavi edilen STEMI hastalarında WBC yüksekliğinin mortaliteyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğuna dair birçok çalışma bulunmaktadır. Bu ilişkinin mekanizması çoğunlukla AKS'de travmaya yanıt hipotezi ile açıklanmaktadır (196). Çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde WBC ve nötrofil yüksekliği ile hastane içi mortalite arasında bir ilişkili bulunmuş ancak yapılan çok değişkenli analizler sonucunda bağımsız bir ilişkiden bahsedilememiştir.

STEMI'da seçkin tedavi P-PKG olarak kabul edilmektedir ve günümüzde bu işlemin bir parçası olarak çoğunlukla koroner stentler kullanılmaktadır. Ancak SİR gelişimi bu tedavinin uzun dönemde etkinliği azaltmakta ve hastaların önemli bir kısmı yeniden revaskülarizasyona ihtiyaç duymaktadır (5). Yakın dönemde SİR'in önlenmesi için daha agresif medikal tedavi yöntemleri ve özellikle de İSS'ler kullanılmaktadır. Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu'nun geri ödeme politikası nedeniyle yakın zamana kadar STEMI vakalarının neredeyse tamamında ÇMS'ler kullanılmıştır. Yapılan bazı değişikliklere rağmen halen tüm vakalarda geri ödeme olmadığından İSS'lerin kullanımı sınırlıdır. Dolayısıyla SİR açısından yüksek riskli bireylerin önceden tespiti oldukça önemli bir konudur. Çalışmamızda P-PKG esnasında stent implantasyonu yapılmış hastalardan kontrol KAG yapılmış hasta alt grubundan bir diğer önemli bir konu olan SİR ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır.

SİR'in önceden öngörülebilir olması, maliyet etkinlik ve morbidite azaltılması açısından oldukça büyük bir öneme sahiptir. Stent uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinin ve tedavilerinin daha etkin yapılabilmesi ve SİR açısından yüksek riskli bireylerin tedavisinde daha agresif yöntemlerin seçilebilmesi için bu bireylerin tespiti önemlidir.

SİR, stentlenen segmentin çoğunlukla 3-12. aylarda gelişen yeniden daralmasıdır. Restenoz, hasara uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücresel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır (6). Yapılan çalışmaların sonucu olarak DM, stent uzunluğu ve damar çapının küçük oluşu hem klinik hem de anjiyografik restenoz için prediktör olduğu tespit edilmiştir (7). Ayrıca kadın cinsiyet, HT, artmış vücut kitle indeksi, birden çok damar hastalığı ve birden çok stent varlığı gibi SİR için hasta ile ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır (8,9).

Bu çalışmaların çoğu elektif şartlarda stent yerleştirilen hastalarda yapıldığından esasında bu tanımlanan risk faktörleri de elektif stent implantasyonu sonrası gelişen SİR için risk faktörleri olarak kabul edilmelidir. STEMI'da elektif hastaların aksine tıkanmaya yol açan plaklar hassas (kararsız) plaklardır. Hassas plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluşturmakta olup, AKS'lerin %80-90'ından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Kararlı plağın aksine; lipid çekirdeğini örten fibröz kılıf incedir ve yırtılmaya daha yatkındır. Plak hacminin %40'ından fazlasını oluşturan büyük bir lipid çekirdeği vardır; düz kas hücrelerinin yoğunluğu düşük, inflamatuvar hücre konsantrasyonu yüksektir (66). İlginç olarak bu tür yüksek riskli plaklar genellikle ana koroner damarların proksimal bölgelerine yerleşirler (67). STEMI çoğunlukla hassas aterosklerotik bir plağın yırtılması ve sonrasında tıkalıcı trombüs oluşumuyla ortaya çıkar. Dolayısıyla stent elektif vakaların aksine çoğunlukla trombüsten zengin lezyonlara yerleştirilir. Ayrıca koroner arterin tam tıkalı olması da damar çapının tespitini zorlaştırmakta ve bu da olması gerekenden daha küçük stentlerin yerleştirilmesine ve dolayısıyla artmış SİR oranlarına sebep olabilir (197). Yine P-PKG'de zamana karşı yapılan yarış nedeniyle işlem esnasında ortaya çıkabilecek teknik hatalar da SİR gelişme riskini artırabilir. Biz çalışmamızda elektif vakalara göre oldukça farklı fizyopatolojik mekanizmalarla gelişen şartlarda yerleştirilen stentlerde, SİR için, daha önce tanımlanmış risk faktörlerinin geçerli olup olmadığını ve yine gelişen SİR'in KAH yaygınlığıyla bir ilişkisi olup olmadığını araştırmak istedik.

STEMI'da 6. aydaki SİR ile ilgili yapılan çalışmalarda insidans ortalama %20-30 civarında verilmektedir (198). Çalışmamızda da SİR oranı %23,4 oranında bulunmuştur ki önceki çalışmaları desteklemektedir. Ancak bu oranın %40'lara kadar bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (199). Veriler üzerinden yaptığımız analizlerde; yüksek Gensini skoru, stent uzunluğu, stent çapı ve LVEF düşüklüğü P-PKG esnasında yerleştirilen ÇMS'lerde gelişen SİR için bağımsız birer risk faktörü olarak bulunmuştur.

DM varlığı birçok çalışmada SİR açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Diyabetik ve özellikle kan şekeri iyi regüle olmayan hastalarda restenoz oranı daha yüksek bulunmuştur. Çünkü diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir (200). Ancak bu konuda aksi yönde görüşleri savunan çalışmalar da mevcuttur (201). Yakın dönemde Newell ve ark. tarafından STEMI hastalarında yapılan çalışmada DM olan ve olmayan hastalar arasında SİR açısından anlamlı fark bulunamamıştır (202). Çalışmamızda gruplar arasında DM varlığı açısından anlamlı farklılık tespit edilmiş ve DM ile SİR arasında tek değişkenli analizlerde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ancak çok değişkenli analizlerde DM varlığı SİR için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilememiştir. DM varlığı ile SİR arasındaki ilişki yapılan birçok çalışmaya istinaden genel olarak kabul görmüştür. Çalışmamızda bu ilişkinin istatistiksel olarak daha güçlü olmayışının diyabetik hasta sayısının azlığından ileri geldiği düşünülmektedir.

Literatürdeki elektif vakalarda çalışmaların neredeyse tamamında stent uzunluğundaki artışın SİR için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (149). Yine Giglioli ve ark. tarafından STEMI hastalarda yapılan çalışmada stent uzunluğu SİR açısından bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (199). Çalışmamızda da stent uzunluğu STEMI'da SİR için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Uzun stentlerde daha fazla SİR izlenmesi; daha fazla inflamatuvar reaksiyona ve dolayısıyla artmış neointimal hiperplaziye sebep olmasıyla açıklanabilir (203). Yapılan çalışmalarda SİR'i öngörmeye kullanılmak üzere; stent uzunluğu, küçük damar çapı, osteal yerleşimli lezyonlar, daha önceden girişim yapılmış lezyonlar, stent sonrası rezidüel lezyonun varlığı, işlem sonrası MLÇ'nin <3mm olması, lezyonun aşırı

kalsifikasyonu (150,151) gibi birçok anjiyografik kriter tanımlanmıştır. Yine benzer anjiyografik kriterlerden oluşturulan skordama sistemleri geliştirilip SİR tahmininde kullanılabileceği belirtilmiştir (204). Ancak bildiğimiz kadarıyla STEMI'da SİR ile KAH yaygınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma yoktur. Biz çalışmamızda Gensini skoru ile hesaplanan KAH yaygınlığı ile STEMI'da yerleştirilen stentlerde gelişen SİR arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Yaptığımız çok değişkenli analizler sonucunda Gensini skoru ile SİR arasında bağımsız bir ilişki tespit ettik. Buna göre Gensini skorundaki 1 birimlik artış SİR riskinde %3'lük bir artışa yol açmaktadır.

SİR fizyopatolojisinde normal aterosklerotik sürecin haricinde altta yatan esas mekanizmanın daha çok işlem esnasında damar duvarında oluşturulan hasara bağlı bir iyileşme yanıtı sonucu gelişen neointimal hiperlazidir. Ancak bizim düşüncemize göre SİR mekanizmasını sadece travmaya yanıt hipoteziyle açıklamak mümkün değildir. Çalışmamıza göre Gensini skoru yüksek olan hastalarda SİR'in daha sık izlenmiş olması; ateroskleroza yatkın, yaygın KAH bulunan hastaların STEMI sonrası SİR açısından daha yüksek risk altında olduğu söylenebilir. Dolayısıyla fizyopatolojilerinde farklılıklar olsa da ateroskleroza yatkınlığın SİR gelişimine de yatkınlıkla ilişkili olduğu söylenebilir.

Yapılan patolojik çalışmalarda; stent implantasyonu sonrası erken dönemde incelenen stent stratlarında trombüs formasyonu ve akut inflamasyon varlığını düşündüren fibrin, trombosit ve nötrofil içeriği tespit edilmiştir. Daha geç dönemde ise neointimal proliferasyon tespit edilmiştir. (138). STEMI hastalarında tromboz gelişimindeki yatkınlık düşünülürse bu mekanizmanın daha kolay işleyebileceği söylenebilir. Ayrıca STEMI'da inflamatuvar mekanizmaların önemli bir yeri vardır. Yine stentleme sırasında gelişen hasara yanıt olarak lümenin trombüse doğru mononükleer hücre açısından zengin bir inflamasyon ortaya çıkar. Bazı inflamatuvar hücreler özellikle de makrofajlar SİR'in bütün evrelerinde izlendiklerinden, inflamasyonun restenozda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (138).

Damar çapı küçüldükçe ve başlangıçtaki darlık yüzdesi arttıkça restenoz oranı da artmaktadır. Yapılan çalışmalar özellikle <3 mm arterlere

yerleştirilen stentlerde SİR'in daha yüksek oranda geliştiğini ortaya koymuştur (205). Bizim çalışmamızda da damar çapı yerine stent çapı kullanılmış ve stent çapının azalmasıyla SİR arasında bağımsız bir ilişki tespit edilmiştir. Kullanılan stent çapının direkt olarak damar çapıyla ilişkili olmasıyla çalışmamızın literatürdeki bulguları desteklediği söylenebilir.

Serum kolesterol seviyelerinin SİR üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (206). Çalışmamızda serum LDL seviyeleri açısından gruplar arası bir fark tespit edilse de çok değişkenli analizler sonucunda SİR ile LDL arasında bağımsız bir ilişki tespit edilememiştir. Serum lipidleri özellikle de serum LDL seviyelerinin KAH üzerinde etkileri açısından kanıtlar şüphesiz olsa da SİR patogenezinde daha çok travmaya yanıtı bağlı neointimal hiperplazinin rol alması bunun sebebi olabilir.

Stent implante edilen hastalarda KBY varlığının da kötü sonlanıma yol açtığına dair çalışmalar bulunmaktadır (148). Ancak bizim çalışmamızda KBY varlığı ya da renal fonksiyonların göstergesi olan üre-kreatinin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ancak çalışmamızda KBY'li hasta sayısının düşük olması bu bulgunun değerini azaltmaktadır.

Yerleştirilen stentin lokalizasyonu ile SİR arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda değerlendirilmiş ancak çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. LAD lezyonlarında SİR riskinin daha yüksek olabileceğine yönelik görüşler mevcuttur (207). Ancak aksi yönde sonuçlanan çalışmalarda mevcut ki bizim çalışmamızda da SİR açısından koroner arterler arasında bir fark tespit edilememiştir (208).

Düşük LVEF'ye sahip hastalar mortalite ve morbidite açısından her zaman yüksek riskli hasta grubunu temsil ederler. SİR ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda LVEF'si düşük olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dolayısıyla bu hasta grubunda SİR ile ilgili veriler kısıtlıdır. Yüksek mortaliye sahip bu hastalarda SİR'in de mortaliteye katkı sağlayabileceği düşünülürse SİR tahmininin yapılması ve hatta önlenmesiyle bu bu hastalara mortalite açısından önemli bir katkı

sağlanabileceği düşünülmektedir. Literatürde düşük LVEF'ye sahip hastalarda İSS implantasyonu ile SİR'in azaltılmasıyla mortaliteye katkı sağlandığına yönelik çalışmalar mevcuttur (209). Yine yakın dönemde yapılan iki farklı çalışmada LVEF'si düşük hastalarda SİR açısından İSS ile ÇMS karşılaştırılmış ve İSS daha üstün bulunmuştur (131,210). Yapılan başka bir çalışmada da sol ventrikül bölgesel duvar hareket bozukluğu oluşuyla SİR gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır (211). Ancak çalışmamızda LVEF düşüklüğü ile SİR arasında bağımsız bir ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızda ÇMS'lerin kullanılmış olması ve önceki çalışmalarda İSS'ler ile daha iyi sonuçlar alınmış olması mortalite açısından yüksek riskli bu hasta grubunun İSS'lerden daha fazla fayda görebileceği görüşünü desteklemektedir. Ancak bu konuyla ilgili yeterli veri olmayışı yeni çalışmalara gereksinimi ortaya koymaktadır.

6. ÇALIŞMA SINIRLILIKLARI

Çalışmamızın sınırlılıkları değerlendirildiğinde retrospektif bir dizayna sahip tek merkezli bir çalışma olması en önemli sınırlamayı oluşturmaktadır. Çalışmanın prospektif bir yapılanmasının olmaması nedeni ile elde edilen sonuçların “sebeup-sonuç” ilişkisi ve “risk artışı” değerlendirmesi yerine; “ilişkili olan etmenlerin saptanması” ve “odds oranı”nın elde ediliyor olması çalışmanın gücünü düşürmektedir. Hasta popülasyonunun özellikle erkek hastalardan oluşuyor olması cinsiyet açısından yapılan değerlendirmeleri kısıtlamaktadır.

Çalışmamıza P-PKG yapılmış STEMI hastaları dahil edildiğinden elde edilen sonuçlar diğer AKS tipleri ve P-PKG yapılmamış STEMI hastaları için genellenemez.

Literatürde STEMI’da özellikle hastane içi mortalite değerlendirmesi yapılırken bazı çalışmalarda kullanılan skorlama sistemleri diğer klinik ve anjiyografik skorlama sistemleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda ulaşılabilen verilerle bunun yapılamamış olması bir kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir.

Koroner arter hastalığı yaygınlığı anjiyografik skorlama sistemi olan Gensini skoru ile tanımlanmıştır. Gensini skorlama sistemi bilindiği gibi, koroner arterlerde özellikle hemodinamik açıdan anlamlı olan lezyonlara odaklanan bir skorlama sistemidir. KAH varlığı ve yaygınlığı koroner arterlerdeki sadece hemodinamik açıdan anlamlı lezyonlarla değil, aynı zamanda anjiyografik olarak tespit edilemeyen plaklarla da değerlendirilmelidir. Bu plaklarda da aterosklerotik sürecin aktif bir şekilde devam ettiği göz önünde bulundurulduğunda Gensini skorlama sisteminin bu noktada yetersiz kalabileceği düşünülebilir

Yine SİR değerlendirilmesinde anjiyografik görsel değerlendirme kullanılmıştır ki bu değerlendirmede subjektif kriterler ön plana çıkabilir. Koroner anjiyografi görüntüleri değerlendirmesi sırasında anjiyografik olarak saptanamayan aterosklerotik plakların tespiti, pozitif yeniden şekillenme alanları veya boşalmış lipid havuzları gibi koroner genişleme olarak

algılanabilen yapıların ve özellikle SİR'in değerlendirmesi intravasküler ultrasonografi (IVUS) ile yapılabilir. Çalışmamızda IVUS kullanılamamış olması bir eksiklik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya sadece çıplak metal stent uygulanmış hastaların dahil edilmiş olması da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır.

Ortaya koyduğumuz hipotezin kabul edilebilirliğinin artması için daha çok hasta sayısı ile yapılmış çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

KAH, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir. KAH sonucu gelişen STEMI mortalitenin oldukça yüksek olduğu bir klinik durumdur. Toplumdaki mortalitenin aksine, özellikle reperfüzyon tedavilerinin de kullanılmasıyla hastanede tedavi edilen hastalarda mortalitede daha düşüktür. P-PKG'nin yaygın olarak kullanılmasıyla azalan hastane içi mortalite oranlarına rağmen STEMI halen önemli bir mortalite nedenidir. Bu nedenle hastalara risk sınıflandırması yapılması hem tedavinin yönlendirilmesinde hem de mortalite riski yüksek hastaların önceden belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. STEMI'da hastane içi ve uzun dönem mortalite tahmininde kullanılabilecek birçok klinik ve laboratuvar bulgunun yanında bazı klinik ve anjiyografik skorlama yöntemleri de kullanılmıştır.

STEMI'da seçkin tedavi P-PKG olarak kabul edilmektedir ve günümüzde bu işlemin bir parçası olarak çoğunlukla koroner stentler kullanılmaktadır. Ancak SİR gelişimi bu tedavinin uzun dönemde etkinliğini azaltmakta ve hastaların önemli bir kısmı yeniden revaskülarizasyona ihtiyaç duymaktadır. Biz çalışmamızda Gensini skoru ile belirlenen KAH yaygınlığının ve diğer klinik risk faktörleri ve laboratuvar bulgularının P-PKG işlemi yapılan STEMI hastalarında hastane içi mortalite ve eğer stent implantasyonu yapılmış ise erken dönem SİR ile olan ilişkisini değerlendirdik.

Çalışmamızda STEMI'da hastane içi mortalite gelişimini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yaptığımız analizlerde; kadın cinsiyet, Gensini skoru yüksekliği, üre yüksekliği, ürik asit yüksekliği ve LVEF düşüklüğü hastane içi mortaliteyi tahmin ettiren bağımsız değişkenler olarak tespit edilmiştir. Buna göre gensini skorundaki 1 birimlik artış hastane içi mortalite açısından %3'lük bir risk artışına sebep olmaktadır.

STEMI'da mortalite açısından yüksek riskli bireylerin tespiti ve daha agresif tedavi edilmeleri gerekmektedir. Pratikte AKS'lerde mortalite tahmininde daha çok klinik skorlama sistemleri tercih edilmektedir. Ancak günümüzde STEMI hastalarının çoğuna P-PKG yapıldığı da düşünülürse,

çalışmamızda da izlenildiği gibi Gensini skoru gibi anjiyografik skora sistemlerinin de mortalite tahmininde kullanılabileceğini düşünüyoruz

Diğer bir önemli konu da tüm diğer elektif vakalarda olduğu gibi STEMI'da acil şartlarda yerleştirilen stentlerde de gelişen SİR'dir. Girişimsel tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen restenoz perkütan koroner girişimler için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Yakın dönemde SİR'in önlenmesi için daha agresif medikal tedavi yöntemleri ve özellikle de İSS'ler kullanılmaktadır.

SİR'in önceden öngörülebilir olması, maliyet etkinlik ve morbidite azaltılması açısından oldukça büyük bir öneme sahiptir. Stent uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinin ve tedavilerinin daha etkin yapılabilmesi ve SİR açısından yüksek riskli bireylerin tedavisinde daha agresif yöntemlerin ve daha düşük SİR oranlarına sahip stentlerin seçilebilmesi için bu bireylerin tespiti önemlidir. Daha önce SİR açısından birçok risk faktörü tanımlanmış olmakla beraber bu risk faktörleri çoğunlukla elektif vakaların dahil olduğu çalışmalarda tanımlanmıştır.

STEMI çoğunlukla hassas aterosklerotik bir plağın yırtılması ve sonrasında tıkalıcı trombus oluşumuyla ortaya çıkar. Dolayısıyla stent elektif vakaların aksine çoğunlukla trombüsten zengin lezyonlara yerleştirilir. Biz çalışmamızda elektif vakalara göre oldukça farklı fizyopatolojik ortamda yerleştirilen stentlerde, SİR için daha önce tanımlanmış risk faktörlerinin geçerli olup olmadığını ve yine gelişen SİR'in KAH yaygınlığıyla ilişkisini değerlendirmek istedik.

Veriler üzerinden yaptığımız analizlerde; yüksek Gensini skoru, stent uzunluğu, stent çapı ve LVEF düşüklüğü P-PKG esnasında yerleştirilen ÇMS'lerde gelişen SİR için bağımsız birer risk faktörü olarak bulunmuştur. Sonuç olarak ortaya koymuş olduğumuz tüm bulguların kabul edilebilirliğinin artması için daha çok hasta sayısı ile yapılmış çok merkezli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). Circulation 2000, 102:1193-209.
2. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O'Neill WW, Todaro TG, Vahanian A, Van de Werf F. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2007;297:43–51.
3. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet 2006;367:569-578.
4. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361:13-20.
5. Nunn C, O'Neil WW, Rothbaum D, et al. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-I) trial. J Am Coll Cardiol 1999;33:640-6.
6. Doğan A, Kozan O, Tuzun N. Stent-ici restenozun fizyopatolojisi ve tedavisi. Turk Kardiyol Dern Arş 2005;33(2):115-125.
7. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. J Am Coll Cardiol 2002; 40:2082-9.
8. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1428-36.

9. Mercado N, Boersma E, Wijns W, et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:645-52.
10. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606
11. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117:e25-146.
12. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:948-54.
13. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89:157-61.
14. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001; 29:8-19.
15. Onat A(Editör). Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. İçinde: TEKHARF. İstanbul: Orhan Matbaacılık; 2000: 16-23.
16. Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J. Explanation for the decline in coronary heart disease mortality rates in Auckland, New Zealand, between 1982 and 1993. *Circulation* 2000; 102:1511-16.
17. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000; 102:3137-47.

18. Tu JV, Nardi L, Fang J, et al. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke 1994-2004. *CMAJ* 2009; 180:118-25.
19. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009; 119:1728-35.
20. Allison TG. Coronary Heart Disease Epidemiology. In: Murphy JG, Lloyd MA. editors. *Mayo Clinical Cardiology*. 2007;687-693.
21. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1736-43
22. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743-53.
23. Charchar FJ, Bloomer LD, Barnes TA, et al. Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. *Lancet* 2012; 379:915-22.
24. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, et al. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J* 2002; 23:1655-63.
25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
26. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996, 275:1571-6.
27. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel

- members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311:507-20.
28. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245-9.
 29. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assesment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481–92
 30. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85:2025-33.
 31. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assman G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11:462-71.
 32. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; 63:42-7.
 33. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:519-25.
 34. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2:120-6.
 35. Mosca L, Grundy SM, Judelson D et al. Guide to Preventive Cardiology for Women.AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation* 1999; 99:2480-4.
 36. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997; 336:1312-4.

37. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382:339-52.
38. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-266.
39. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996; 93:450-6.
40. Jamrozik K, Vessey M, Fowler G et al. Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:1499-503.
41. Libby P, Ridker PM. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: Braunwald's Heart Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P(eds), 7 th edition: Elsevier Saunders; 2005: 939-59.
42. Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, et al. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:e000752.
43. Law MR, Morris JK. By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:549-56.
44. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, et al. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328:533-7.
45. Pate RR, Pratt M, Blair SN et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273:402-7.
46. Eckel RH, York DA, Rössner S, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation* 2004; 110:2968-75.

47. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99:2192-217.
48. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:2007-11.
49. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105:2595-9.
50. Sarwar N, Butterworth AS, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012; 379:1205-1207.
51. Consortium, Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012; 379:1214-24.
52. Kamin DS, Grinspoon SK. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *AIDS* 2005; 19:641-52.
53. Vallis KA, Pintilie M, Chong N, et al. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1036-42.
54. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
55. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421-6.
56. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274:1049-57.

57. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281:727-35.
58. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Hurst's The Heart. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds), 10th edition. USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001: 1065-93.
59. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
60. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295:420-5.
61. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320:915-24.
62. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998; 97:2307-15.
63. Shanahan CM, Cary NR; Metcalfe JC et al. High expressions of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;93:2393-2402
64. Aikawa M, Sugiyama S, Hill CC, et al. Lipid lowering reduces oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation* 2002;106:1390-1396
65. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease - from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999; 147:3-10.
66. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-874.
67. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004; 90:1385-91.

68. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-72.
69. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281–291.
70. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69:377-81.
71. Farb A, Burke AP, Tang AL et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death *Circulation* 1996;93:1354-1363
72. Kultursay H. [The concept of high risk in coronary artery disease]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 2:61-4.
73. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769–771.
74. Nemerson Y, Tissue factor and hemostasis. *Blood* 1988; 71:1-8
75. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699–708.
76. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Kurita A, Na-kamura H, Ambrose JA. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326: 287–291.
77. Kono T, Morita H, Nishina T, et al. Circadian variations of onset acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27 :774-778

78. Sambola A, Fuster V, Badimon JJ. Role of coronary Risk Factors in blood thrombogenicity and acute coronary syndromes *Rev Esp Cardiol* 2003;56: 1001-1009
79. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Investig* 1990; 86 : 228-234
80. Lerman, A., Holmes D.r., Bell M.R., Garratt K.N. Nishimura R.A., Burnett, J.C. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995; 92: 2426-2431
81. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006;114:1863–1872.
82. Roberts KB, Califf RM, Harrell FE, Jr. et al. The prognosis for patients with new-onset angina who have undergone cardiac catheterization. *Circulation* 1983, 68:970-8.
83. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements? *Ann Intern Med* 1992, 117:677-83.
84. Freedman SB, Wong CK. Triggers of daily life ischaemia. *Heart* 1998; 80: 489-92.
85. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23:1190-201.
86. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23:1177-89.

87. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J* 2008; 156:1026-34.
88. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979; 59:607-9.
89. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126:2020-35.
90. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2001; 10:345-7.
91. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547–1557.
92. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. [Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes]. *Rev Port Cardiol* 2008; 27:1063-143.
93. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80:410-4.
94. Türk Kardiyoloji Derneği. TKD Girişimsel Kardiyolojide Yetkinlik Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33:28-69.
95. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest* 1983;71:1854-66

96. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
97. Mulliken JB, Goldwyn RM. Impressions of Charles stent. *Plast reconstr surg.* 1978 Aug;62(2):173-6.
98. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, for the writing committee. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association task Force on practice guidelines. *Circulation* 2006; 113; 156-175
99. Becker RC, Burns M, Gore JM, et al. Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2) Participants. *Am Heart J* 1998; 135:786-96.
100. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000; 102:2031-7.
101. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835-42.
102. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. ST-segment monitoring with continuous 12-lead ECG improves early risk stratification in patients with chest pain and ECG nondiagnostic of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1413-9.
103. 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a

report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2012; 126:875-910.

104. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435–2445.
105. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78:1-8.
106. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127:529-55.
107. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:673-9.
108. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278:2093-8.
109. Busk M, Maeng M, Rasmussen K, et al. The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J* 2008; 29:1259-66.
110. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention.

- Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J* 2007; 28:679-84.
111. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:920-5.
 112. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113;2398-405.
 113. Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S, Tresca JP, Mouranche X, Fosse S, Monchi M, de Vernejoul N. Is the volumeoutcome relation stil an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J* 2006;27:1054–1060.
 114. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1362-8.
 115. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377:1409-20.
 116. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2481-9.

117. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588
118. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, Kashani A, You JJ, Tu JV, Ko DT. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422–430.
119. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C; Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME), 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537- 546.
120. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–322.
121. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, Tsagakis K, Marggraf G, Kamler M, Mann K, Erbel R, Jakob H. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:448-453.
122. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:503–511.

123. Ormiston JA, Stewart FM, Roche AH, et al. Late regression of the dilated site after coronary angioplasty: a 5-year quantitative angiographic study. *Circulation* 1997; 96:468-74.
124. Loubeyre C, Morice MC, Lefèvre T, et al. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:15-21.
125. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:1093-104.
126. Menichelli M, Parma A, Pucci E, et al. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1924-30.
127. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360:1946-59.
128. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2012; 172:611-21.
129. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:496-504.
130. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012; 308:777-87.
131. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
132. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with

- coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 1994; 331:489-95.
133. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. J Am Coll Cardiol 2010; 56:1897-907.
 134. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-Cypher Registry. Circulation 2012; 125:584-91.
 135. Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE, et al. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. JACC Cardiovasc Interv 2010; 3:1043-50.
 136. Räber L, Wohlwend L, Wigger M, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. Circulation 2011; 123:2819-28.
 137. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. J Am Coll Cardiol 1988;12:616-23.
 138. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. Circulation 1999; 99:44-52.
 139. Kivela A, Hartikainen J. Restenosis Related to Percutaneous Coronary Intervention Has Been Solved? Annals of Medicine 2006;38: 173-187
 140. Schwarz RS, Huber KC, Murphy JG et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 267-74.
 141. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. Circulation 1999;99:44-52.

142. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100:1872-8.
143. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation* 2003;108:257-60.
144. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000; 21:1739-49.
145. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113:2293-300.
146. Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, et al. Four Year Clinical Outcomes and Predictors of Repeat Revascularization in Patients Treated With New Generation Drug-Eluting Stents in the RESOLUTE All Comers Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1617-25
147. Saito T, Hokimoto S, Oshima S, et al. Metal allergic reaction in chronic refractory in-stent restenosis. *Cardiovasc Revasc Med* 2009; 10:17-22.
148. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1113-9
149. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:651-9.
150. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004; 109:2727-31.
151. Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S, Savage MP, Bass TA, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to

- relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1991 ;18(3):647-56.
152. Hayase M, Oshima A, Zidar JP *et al*. Comparison of ultrasound vs angiographic guidance for stenting in the CRUISE study. *Circulation* 1997; 96:222
 153. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995; 91:2995-3001.
 154. Rogers C, Tseng DY, Squire JC, Edelman ER. Balloon-artery interactions during stent placement. *Circ Res* 1999; 84: 378–83.
 155. Chen MS, John JM, Chew DP, *et al*. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151:1260-4.
 156. Walters DL, Harding SA, Walsh CR, *et al*. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89:491-4.
 157. Fineschi M, Gori T, Pierli C, *et al*. Symptomatic failure after sirolimus-eluting stent implantation: a rare but challenging condition. *Can J Cardiol* 2007; 23:139-42.
 158. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, *et al*. Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78:618-22.
 159. Bossi I, Klersy C, Black AJ, *et al*. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1569-76.
 160. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, *et al*. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:165-71.
 161. Migliorini A, Shehu M, Carrabba N, *et al*. Predictors of outcome after sirolimus-eluting stent implantation for complex in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2005; 96:1110-2.

162. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:e1-121.
163. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47.
164. Mukherjee D, Moliterno DJ. Brachytherapy for in-stent restenosis: a distant second choice to drug-eluting stent placement. *JAMA* 2006; 295:1307-9.
165. Abe M, Kimura T, Morimoto T, et al. Sirolimus-eluting stent versus balloon angioplasty for sirolimus-eluting stent restenosis: Insights from the j-Cypher Registry. *Circulation* 2010; 122:42-51.
166. Campo G, Tebaldi M, Vranckx P, et al. Short- Versus Long-Term Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients Treated for In-Stent Restenosis: A PRODIGY Trial Substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:506-12.
167. Addala S, Grines CL, Dixon SR, et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *Am J Cardiol*. 2004;93(5):629-632 .
168. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tcheng JE, Garcia E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1397–1405.
169. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Spertus J, Rumsfeld JS, Holmes DR Jr. Bedside estimation of risk from percutaneous coronary intervention: the new Mayo Clinic risk scores. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:701–708

170. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Sheiban I. Management of multivessel coronary disease after ST-elevation myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Am Heart J.* 2010; 160:28-35
171. Brown AJ, McCormick LM, Gajendragadkar PR, Hoole SP, West NE. Initial SYNTAX score predicts major adverse cardiac events after primary percutaneous coronary intervention]. *Angiology* 2014 ;65:408-12.
172. Huang G, Zhao JL, Du H, et al. Coronary Score Adds Prognostic Information for Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circ J.* 2010;74:490-495
173. Magro M, Nauta S, Simsek C, Onuma Y, Garg S, van der Heide E, et al. Value of the SYNTAX score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: the MI SYNTAXscore study. *Am Heart J* 2011; 161:771-781.
174. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2389-2397
175. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:85-151
176. Fang J, Alderman MH. Gender differences of revascularization in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 97:1722-6.
177. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991;325:221-5.
178. Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS, et al. Association between gender and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention according to age. *Am J Cardiol.* 2003;91: 968-71.

179. Benamer H, Tafflet M, Bataille S, Escolano S, Livarek B, Fourchard et al. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. *EuroIntervention*. 2011; 9:1073-9.
180. Anand SS, Xie CC, Mehta S, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1845-51.
181. Moller JE, Pellikka PA, Hillis GS, et al. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;114:438-44.
182. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:629-636.
183. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002;137:555-562.
184. Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, et al. Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation*. 2000;102:2966-2972.
185. Sadeghi HM¹, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003 Dec 2;108(22):2769-75.
186. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1542-1548.
187. Holmes Jr DR, Berger PB, Garratt KN, et al. Application of the New York State PTCA mortality model in patients undergoing stent implantation. *Circulation* 2000;102:517-22.
188. Homayounfar S, Ansari M, Kashani KM. Evaluation of independent prognostic importance of hyperuricemia in hospital death after acute myocardial infarction. *Saudi Med J* 2007;28(5):759-761.

189. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S et al. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol* 2005;96:489-495.
190. Chiara Lazzeri, Serafina Valente, Marco Chiostrì, Claudio Picariello, Gian Franco Gensini. Uric acid in the early risk stratification of ST-elevation myocardial infarction. *Intern Emerg Med* 2012; 7:33-39.
191. Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998;352:670–671.
192. Mariusz Kruk, Jakub Przyłuski, Łukasz Kalińczuk et al. Risk is not flat. Comprehensive approach to multidimensional risk management in ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty (ANIN STEMI Registry) *Postep Kardiol Inter* 2013; 9: 212-220.
193. Gasior M, Stasik-Pres G, Pres D, et al. Relationship between blood glucose on admission and prognosis in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol* 2007; 65: 1031-1038.
194. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1988; 318:1315-1321.
195. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 547-55.
196. Núñez JE, Núñez E, Bertomeu V, Fácila L, Sanchis J, Bodí V, et al. Prognostic value of baseline white blood cell count in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation. *Heart* 2005; 91: 1094-1095.
197. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial

- infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* Jan 1998;31(1):23-30.
198. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF. A clinical trial comparing primary stenting of infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the FRESCO TRIAL. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1234-9.
 199. C. Giglioli, S. Valente, M. Margheri, M. Comeglio et al. An angiographic evaluation of restenosis rate at a six-month follow-up of patients with ST-elevation myocardial infarction submitted to primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2009;131:362-369.
 200. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, et al. Clinical angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004;109:1366-70.
 201. Bolognese L, Carabba N, Santoro GM, et al. Angiographic findings, time course of regional and global left ventricular function, and clinical outcome in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2003;91:544-9.
 202. Newell MC, Henry CR, Sigakis CJG, et al. Comparison of safety and efficacy of sirolimus-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;97:1299-302.
 203. Jonner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
 204. Gottschall CA, Miller V V, Yordi LM et al. Detection of Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty by an Angiographic Score *J Invasive Cardiol*. 1998; 10:1-11.

205. Lablanche J-M, Danchin N, Grollier G, et al. Factors predictive of restenosis after stent implantation managed by ticlopidine and aspirin (abstr). *Circulation* 1996;94:256.
206. Mercado N, Boersma E, Wijns W et al. Clinical and Quantitative CoronaryAngiographic Predictors of Coronary Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:645-652.
207. Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL, King SB III. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:6-14.
208. Bauters C, Hubert E, Prat A, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1291– 8.
209. Gioia G, Matthai W, Benassi A et al. Improved Survival With Drug-Eluting Stent Implantation in Comparison With Bare Metal Stent in Patients with Severe Left Ventricular Dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:392-398.
210. Serruys PW, Dejaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplastyin patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.
211. Sick P, Grieshammer S, Schuler G. Rate of restenosis after coronary stent implantation depending on regional left ventricular function. *Z Kardiol.* 2001; 90:745-50.