

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK TOTAL OKLÜZYONLARDA BAŞARILI
REVASKÜLARİZASYON SONRASI MİYOKARD TÜLLENME
DERECESİ İLE ORTA DÖNEMDE STENT RESTENOZU
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. DİRENÇ YILMAZ

NİSAN-2018

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK TOTAL OKLÜZYONLARDA BAŞARILI
REVASKÜLARİZASYON SONRASI MİYOKARD TÜLLENME
DERECESİ İLE ORTA DÖNEMDE STENT RESTENOZU
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. DİRENÇ YILMAZ

DANIŞMAN

PROF. DR. ERSAN TATLI

NİSAN-2018

TEZ ONAYI

“ Kronik Total Oklüzyonlarda Başarılı Revaskularizasyon Sonrası Miyokard Tüllenme Derecesi ile Orta Dönemde Restenoz Karşılaştırılması ” isimli tez konusu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 26.12.2017 tarihli ve 71522473/050.01.04/5 sayılı oturumda alınan karar ile etik kurallara uygun görüldü.

02/04/2018

Dr. Direnç YILMAZ

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26/12/2017 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

02/04/2018

Dr. Direnç YILMAZ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, yaşamım boyunca kullanacağım insani ve ahlaki öğretilerine şahit olduğum, sabır, destek, ilgi ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez çalışması yapma şansına sahip olduğum değerli hocam Prof. Dr. Ersan TATLI'ya,

Eğitimimin başından itibaren bilgi ve birikimini daima hissettiren, iyi günde ve kötü günde desteğini eksik etmeyen, hoşgörüsü ve yardımlarıyla bana yol gösteren değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Hüseyin GÜNDÜZ'e,

Klinik bilgi ve birikimlerini bizden sakınmayan, tecrübesi ve düşünceleri ile kılavuzluk eden, yardımını ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli hocam, Eğitim Sorumlusu ve Klinik Şef, Sayın Prof. Dr. Harun KILIÇ'a,

İş ahlakı ve bilgisiyle kendisini daima farklı kılan, eğitimime önemli katkıları olan Sayın Doç. Dr. Mehmet Bülent VATAN'a ve kliniğimizin değerli hocaları Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR'e, Doç. Dr. M. Tarık AĞAÇ'a, Doç. Dr. Akif ÇAKAR'a,

Her konuda yakın ilgi ve desteğini gösteren, bilgisini, yol göstericiliğini ve dostluğunu her zaman hissettiren, hayata bakışı ve fikirleri ile ilham kaynağı olan ağabeyim Sayın Yar. Doç. Dr. M. N. Murat AKSOY'a

Kardiyolojiyi bana sevdiren, hocalık kavramını en güzel şekilde sergileyen, kendime örnek aldığım fakülteden değerli hocam Sayın Prof. Dr. Oğuz CAYMAZ'a,

Beraber çalıştığım fedakar asistan arkadaşlarıma, eğitimimde büyük katkısı olan uzman ağabeylerime ve ablalarıma ve klinikteki değerli personelimize,

Bugünlere gelmemin asıl mimarları olan, maddi manevi her zaman yanımda olan sevgili anneme ve babama, bana mutluluk ve huzur veren biricik kız kardeşime

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Direnç YILMAZ

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMA VE SİMGELER	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI	3
2.1.1. DOĞAL SÜREÇ VE PATOFİZYOLOJİ	3
2.1.2. PREVELANS VE İNSİDANS	5
2.1.3. RISK FAKTÖRLERİ	5
2.1.3.1. Yaş ve cinsiyet	6
2.1.3.2. Aile öyküsü	6
2.1.3.3. Sigara.....	6
2.1.3.4. Hipertansiyon.....	6
2.1.3.5. Diyabetes mellitus.....	6
2.1.3.6. Dislipidemi	7
2.1.3.7. Obezite	7
2.2. KRONİK TOTAL OKLÜZYON	8
2.2.1. TANIM	8
2.2.2. HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER	8

2.2.3. EPİDEMİYOLOJİ	10
2.2.4. KTO REVASKÜLARİZASYONUNUN FAYDALARI	11
2.2.5. BAŞARILI PKG OLASILIĞI	13
2.3. MİYOKARD TÜLLENME DERECEİ (MBG)	14
2.3.1. REPERFÜZYONUN ANJİYOGRFİK DEĞERLENDİRİLMESİ	14
2.3.1.1. TIMI akım skoru ve TIMI frame count	14
2.3.2. MİYOKARDİYAL PERFÜZYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	15
2.3.3. KLİNİK SONLANIM NOKTALARI VE TÜLLENME.....	17
2.3.3.1. ST-segment rezolüsyonu.....	17
2.3.3.2. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve remodeling	17
2.3.3.3. Aritmiler	18
2.3.3.4. Mortalite	18
2.3.4. ANJİYOGRFİK REPERFÜZYONUN KISITLILIKLARI.....	19
2.4. IN-STENT RESTENÖZ.....	19
2.4.1. TANIMLAMA	20
2.4.2. PATOFİZYOLOJİ	21
2.4.3. RESTENÖZ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....	24
2.4.3.1. Klinik risk faktörleri	24
2.4.3.2. Biyolojik risk faktörleri	25
2.4.3.3. Lezyon ilişkili risk faktörleri	25
2.4.3.4. İşlemsel risk faktörleri	26
2.4.4. RESTENÖZÜN PREZENTASYONU VE SONLANIMI	26
2.4.5. RESTENÖZÜN TEDAVİSİ	27
2.4.5.1. Sistemik tedavi	27
2.4.5.2. Vasküler brakiterapi	27
2.4.5.3. Cutting-balon anjiyoplasti	28
2.4.5.4. İlaç kaplı balon anjiyoplasti	28
2.4.5.5. İlaç kaplı stentler	29
2.4.5.6. KABG cerrahi	29
<u>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</u>	<u>30</u>
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	30
3.2. ÇALIŞMA POPULASYONU.....	30
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
<u>4. BULGULAR</u>	<u>32</u>
<u>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</u>	<u>47</u>
<u>KAYNAKLAR</u>	<u>51</u>

KISALTMA VE SİMGELER

AHA	: American Heart Association
CX	: Sirkümfleks arter
DM	: Diabetes Mellitus
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
IVUS	: Intravasküler ultrason
J-CTO	: Multicentre CTO registry in Japan
KABG	: Koroner Arter Bypass Greft
KAH	: Koroner arter hastalığı
LAD	: Sol ön inen arter
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MACE	: Major advers cardiac events
MI	: Miyokard İnfarktüsü
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
PKG	: Perkütan koroner girişim
RCA	: Sağ koroner arter
STEMI	: ST-yükselmeli miyokard infarktüsü
TIMI	: Thrombolysis in Myocardial Infarction

ŞEKİLLER

Şekil 1 KTO’da rekanalizasyon sağlayan neovasküler kanallar	10
Şekil 2 ISR’nin sınıflandırılmasını gösteren şematik görsel	21
Şekil 3 Restenozun mekanizması.....	22
Şekil 4 Restenoz gelişiminde rol alan faktörler	24
Şekil 5 Restenoz gelişimine göre stent uzunluğunun dağılımı	40
Şekil 6 MBG’ ye göre Asetilsalisilik asit kullanımının dağılımı.....	43
Şekil 7 Miyokardiyal tülleme derecelerine göre açlık kan şekeri dağılımı.....	46

TABLULAR

Tablo 1 J-CTO skoru.....	13
Tablo 2 Hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi	32
Tablo 3 Hastalarda var olan ek hastalıkların incelenmesi.....	33
Tablo 4 Hastaların kullandıkları ilaçların incelenmesi	34
Tablo 5 Anjiyografik özelliklerinin incelenmesi	35
Tablo 6 Hastaların kan değerlerinin incelenmesi.....	36
Tablo 7 Restenoz varlığına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması	36
Tablo 8 Hastalarda restenoz gelişimine göre ek hastalıkların karşılaştırılması	37
Tablo 9 Hastalarda restenoz gelişimine göre kullanılan ilaçların karşılaştırılması ...	38
Tablo 10 Hastalarda restenoza göre anjiyografik özelliklerinin incelenmesi	39
Tablo 11 Hastalarda restenoz gelişimine göre kan değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 12 MBG' ye göre demografik bilgilerin karşılaştırılması	41
Tablo 13 MBG' ye göre kullanılan ilaçların karşılaştırılması	42
Tablo 14 MBG' ye göre ek hastalıkların karşılaştırılması.....	43
Tablo 15 MBG' ye göre anjiyografik özelliklerin karşılaştırılması.....	44
Tablo 16 MBG' ye göre kan değerlerinin karşılaştırılması	45

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada kronik total oklüzyonlarda başarılı revaskülarizasyon sonrası miyokard tüllenme derecesi ile takip eden orta dönemdeki stent restenozu ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: 01.02.2015 ile 01.10.2017 tarihleri arasında hastanemiz Kardiyoloji Kliniği'nde yapılan koroner anjiyografiler retrospektif olarak tarandı ve en az 1 koroner arterinde KTO saptanan 250 hastanın arasından başarılı şekilde revaskülarize edilen ve sonrasında 6-12 ay içerisinde tekrar anjiyografi yapılmış olan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Sadece balon anjiyoplasti yapılarak revaskülarize edilen hastalar çalışmadan dışlandı, stent implantasyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Revaskülarize edilen tüm hastalarda everolimus kaplı stent kullanılmıştır. Bu hastaların anamnez bilgileri, kliniğimizde yapılan ekokardiyografi sonuçları, koroner anjiyografilerin yapıldığı sırada yapılan laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak incelendi. Revaskülarizasyon sonrası miyokard tüllenme dereceleri (MBG) üç bağımsız gözetmen tarafından değerlendirildi ve ortalamaları esas alındı. MBG 0/1 başarısız, MBG 2/3 başarılı miyokardiyal reperfüzyon olarak tanımlanmıştır. Kontrol anjiyografilerdeki % 50 ve üzeri stent içi daralma instent restenoz olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Stent uzunluğu ile restenoz arasında anlamlı ilişki saptandı. Aspirin kullanan hastalarda miyokardiyal tüllenme derecesi anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı. Açlık kan şekeri düşük olan hastalarda perfüzyon derecesi daha yüksek saptandı. Miyokard tüllenme derecesi ile in-stent restenoz arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

SONUÇLAR: Çalışmamızda stent uzunluğu ile restenoz arasında anlamlı ilişki saptandı, stent uzunluğu arttıkça ISR oranı artmakta idi. Ayrıca aspirin kullanan hastalarda ve açlık kan şekeri düşük olan hastalarda MBG değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. MBG ile ISR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: kronik total oklüzyon, miyokard tüllenme derecesi, restenoz



SUMMARY

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: In this study, we investigated the relationship between myocardial blushing grades (MBG) of chronic total occlusions (CTO) which were successfully revascularized and mid-term in-stent restenosis.

MATERIALS AND METHOD: Consecutive patients (n: 250) who were referred to our institution for elective coronary angiography and who underwent successful PCI for CTO lesions between February 2015 and October 2017 were retrospectively screened. Of the 250 patients, 60 had undergone follow-up angiography in 6-12 months to evaluate stable or unstable angina pectoris resulting the study population. The drug-eluting stents implanted patients had involved to the study, only conventional balloon angioplasty performed patients excluded. All the DESs used were everolimus-eluting. All clinical, demographic and laboratory data determined before the procedures were collected from the registry. Data from the coronary angiograms were interpreted by three different independent interventional cardiologists who were blinded to the patient characteristics. Successful myocardial perfusion was defined as MBG 2/3. In-stent restenosis was defined as >50% stenosis.

RESULTS: The ISR group had higher rate of greater stent length. Compared with the MBG 0/1 group, the MBG 2/3 group had a greater proportion of patients using aspirin and mean level of fasting glucose was lower.

CONCLUSION: Long stent length was associated with higher rate of in-stent restenosis, this association had statistical significance. This relationship was reported by many other studies, this was one of the important points strengthen the validity of the results of this study. Furthermore patients using aspirin and having lower level of fasting glucose had successful myocardial blushing grades. The relationship of these parameters with MBG was confirmed with previous studies, but only with patients having acute coronary syndromes, our study population involves patients having CTOs, so this is an important result. Also, our hypothesis – lower grade of myocardial blushing grade associated higher rate of restenosis in CTOs – was not

verified with statistical significance, however best of our knowledge this was the single study investigating this relationship, in this respects this data was valuable.

Key words: chronic total occlusion, myocardial blush grade, restenosis



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner arter damarının lümeninde daralmaya yol açan ateroskleroz sonucu hemodinamik olarak anlamlı koroner lezyonlar oluşması ve buna bağlı gelişen iskemidir. Total koroner oklüzyonlar tamamen tıkalı koroner lezyonlardır. Son on yıllık zaman zarfında KAH' nın perkütan tedavisinde kayda değer ilerleme sağlanmıştır (Colmenarez et. al, 2010, Keeley et al. 2003). Kronik total oklüzyonlar (KTO) girişimsel kardiyologların sıkça karşılaştığı kompleks lezyonlardır. KTO' ların bildirilmiş prevalansı %16 ile %50 arasında değişmekle beraber, büyük çalışma ve kayıtlarda ortalama %20 civarındadır (Christofferson et al. 2005, Fefer et al. 2012, Jeroudi et al. 2013, Werner et al. 2009). Kanada çok merkezli KTO kayıtlarında, KTO hastaların büyük bir çoğunluğuna medikal tedavi uygulandığı (%64) veya koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisine yönlendirildiği (%26), sadece %10'luk kısmına KTO perkütan koroner girişim (PKG) revaskülarizasyonu uygulandığı belirlendi (Fefer et al, 2012). KTO' nun yüksek prevalansına rağmen düşük oranda invaziv girişim yapılmasındaki uyumsuzluk bu işlemin teknik zorluğunun ve medikal tedaviye kıyasla karşılaşılabilecek komplikasyon riskinin yansımasıdır.

Koroner KTO' nun tarihi 1985'e dayanmaktadır, 76 hastalık KTO vaka serisinin koroner anjiyoplasti sonuçları yayınlamıştır (Kereiakes et al, 1985). Fakat kronik oklüzyonlara perkütan girişimdeki erken dönemdeki gelişmelerin çoğunluğu perifer arter hastalıklarında yaşanmıştır.

KTO lezyonların perkütan koroner girişim ile revaskülarize edilmesinin sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme ve sağ kalım üzerine olumlu etkileri vardır (Werner et al. 2005, Khan et al. 2013). Girişim teknikleri ve farmakoterapidaki önemli gelişmeler ve ilaç kaplı stentlerin kullanılmaya başlanması in-stent restenoz (ISR) oranını çarpıcı bir şekilde azaltmıştır. Yine de KTO revaskülarizasyonu

sonrasında %10-15 civarında ISR görülebilmektedir, özellikle yüksek riskli hastalar olan diabet hastalarında (Liu et al, 2013) ve safen ven greft KTO' nuna girişim yapılan hastalarda (Al-Lamee et al, 2010) daha yüksek oranlarda saptanmaktadır.

Revaskularizasyon sonrası sadece epikardiyal kan akımı değil aynı zamanda miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesi de önemlidir, bunun için önerilen anjiyografik değerlendirmelerden biri miyokard tullenme derecesidir (MBG). TIMI akım derecesi, miyokardın değil sadece epikardiyal koroner arterin akımı hakkında bilgi verir (Chesebro et al, 1987). Bu sebeple, miyokardın reperfüzyonunu tanımlayan bir anjiyografik parametre olarak MBG tanıtılmıştır (Van't Hof et al, 1998). Büyük klinik çalışmalarda miyokard tullenme derecesi (MBG) ile enfarkt alanı genişliği ve mortalite arasında ilişki ortaya konulmuştur (Van't Hof et al. 1998, Costantini et al. 2004, Henriques et al. 2003).

Çalışmamızda miyokard tullenme derecesi ile takip eden dönemde gelişen in-stent restenozu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Aynı zamanda restenozu ve miyokard tullenme derecesini öngördürecek ve çalışma güvenilirliğini arttıracak farklı parametreler de dahil edilmiştir. Bu veriler bundan sonra yapılacak çalışmalara da ışık tutacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner ateroskleroza bağlı miyokarta gelen kan akımının azalması sonucu gelişir. Koroner ateroskleroz, yaşamın oldukça erken dönemlerinde koronerler ve diğer arteriyel yataklarda yağlı çizgilenmeler ile başlar. Yağlı çizgilenmeler ve daha gelişmiş bazı lezyonlar çeşitli otopsi çalışmalarında; erkeklerde adolesan çağların sonunda ve 20'li yaşların başında, kadınlarda ise 20'li yaşların sonunda ve 30'lu yaşların başında tespit edilmiştir (Mayo Clinic cardiology:Concise Textbook 4 Edition, 2015).

2.1.1. Doğal Süreç ve Patofizyoloji

Ateroskleroz gelişiminin kompleks bir yol takip ettiği görülmektedir:

- Endotel disfonksiyonu sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi bir dizi faktör nedeniyle ortaya çıkar. Bu durum farklı kan kısımlarının arteriyel intimal tabakaya girmesine olanak tanır. Bu kısımlar normalde endotelde kayarak artere hasar vermemektedir.
- Lökosit, lipid (LDL kolesterol partikülleri ile taşınır) ve makrofajlar arterin intimal tabakasında birikir.
- Enflamasyon gelişir ve makrofajların LDL kolesterol partiküllerini sindirmesi sonucu lipidden zengin köpüksü hücreler oluşur. Bu köpüksü hücreler birikir ve nihai olarak arteriyel lümeneye doğru çıkıntı oluşturan yağlı çizgilenmeler meydana gelir. Bu evrede hastalık eğer kan LDL kolesterol seviyeleri

düşürülür, HDL kolesterol partiküller arttırılırsa halen geriye dönebilir ve endotel fonksiyonları tekrar kazandırılabilir.

- Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve medial tabakadan göçü yağlı lezyonun üzerinde fibröz bir şapka oluşturur. Bu, tamamen geriye dönebilir olmayan kompleks bir lezyondur. Vazovazorumun proliferasyonu lezyona kendi kan desteğini sağlar.
- Devam eden plak ilerlemesi lipid korun büyümesi ve nihayetinde nekrozu, plak içinde kalsifikasyon kanama ve obstrüktif olmayan pıhtı formasyonu ile birlikte olan yüzey erozyonu ile karakterizedir. Eksternal elastik lamina gerilerek, bu plak büyümesini, iskemi görülmeden sınırlayabilir ama sonuçta arteriyel lümen fiziksel ve psikolojik stres periyodları sırasında iskemi gelişmesine neden olacak kadar daralır. Bu iskemi sessiz olabilir veya anjinaya neden olabilir.
- Makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazların etkisi ile incelen ve zayıflayan fibröz şapkaya, plağın lümenal yüzeyinden geçen kan akımının yarattığı gerilim eklendiğinde akut plak rüptürü görülebilir. Nikotin kullanımı, aşırı fiziksel stres ve psikolojik stres gibi hazırlayıcı faktörler de aterosklerotik plakların rüptüründe rol almaktadır. %70'ten daha az obstrüktif olan plakların rüptür olması daha muhtemeldir, bunun nedeni bu plakların daha yüksek lipid içermesine, daha ince fibröz şapkaya sahip olmasına ve gerilim kuvvetlerinin daha etkin olduğu belirgin omuz bölgelerinin varlığı ile birlikte konfigürasyonunun daha düzensiz olmasına bağlı olabilir (Mayo Clinic cardiology:Concise Textbook 4 Edition, 2015).

Plak rüptürü sonucunda arterin subtotal veya total tıkanmasıyla ortaya çıkan klinik durum *akut koroner sendrom* olarak adlandırılmaktadır ve akut miyokart enfarktüsünü, kararsız anjinayı ve ventrikül fibrilasyonu ile gelişen ani ölümü içermektedir. Koroner kalp hastalığının diğer bulguları arasında kararlı veya eforlu anjina vardır. Bu anjina tipi plak büyümesinin arterde subtotal oklüzyon oluşturduğunda ve iskemik kardiyomiyopatide ortaya çıkar.

2.1.2. Prevelans ve İnsidans

American Heart Association (AHA) koroner arter hastalığı hakkında yıllık olarak istatistiksel bir rapor yayınlamaktadır. Günümüzdeki bilgiler ABD’de 17.6 milyondan fazla KAH vakası olduğunu göstermektedir ve 20 yaş üstü erkeklerin %9,1’inde, kadınların %7’sinde KAH mevcuttur. KAH’a bağlı miyokart enfarktüs insidansı yıllık olarak yaklaşık 935 000 vakadır. Bunların 610 bini ilk olay ve 325 bini rekürren ataktır. Hastane dışında KAH ilişkili ölüm vaka sayısı yıllık olarak yaklaşık 309 bindir. 40 yaşındaki Amerikalı bir erkekte yaşam boyu koroner kalp hastalığı gelişme riski %49 ve 40 yaşındaki bir kadında %32’dir (AHA Statistical Update, 2012).

2.1.3. Risk Faktörleri

KAH’nın risk faktörleri ilk kez, 1948 yılında başlayan Framingham Kalp Araştırması’nda belirlenmiş ve daha sonra çok sayıda araştırmada doğrulanmıştır. KAH ile ilişkili risk faktörleri (Crawford M: Current Diagnosis&Treatment in Cardiology, 4 Edition , Mayo Clinic cardiology:Concise Textbook 4 Edition, 2015):

- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Aile öyküsünde prematür KAH
- Irk
- Yükselmiş LDL kolesterol
- Düşük HDL kolesterol
- Hipertansiyon
- Diyabet
- Obezite
- Düzenli egzersiz yapmamak
- Psikolojik stres

2.1.3.1. Yaş ve cinsiyet

Erkeklerde 45 yaş üstü, kadınlarda 55 yaş üstü veya postmenopozal olmak KAH açısından risk faktörü olarak sayılmaktadır.

Yapılan koroner anjiyografilerde yaş arttıkça kalsifiye plak sayısında, tutulan damar ve segment sayısında artış olduğu saptanmıştır (Hong et al, 2010).

2.1.3.2. Aile öyküsü

Ailede birinci derece erkek akrabada 55 yaşından önce KAH olması, kadın akrabada 65 yaşından önce KAH bulunması risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Kulkarni 2014). Aile öyküsünün pozitif olması birey için erken yaşta ve yaşam boyunca KAH'na sahip olma riskini arttırmaktadır (Piepoli et al, 2016).

2.1.3.3. Sigara

Sigara diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda sigaranın stabil anjina pectoris, akut koroner sendrom, akut MI, ani kardiyak ölüm, inme, intermittan kladikasyo ve abdominal aort anevrizması riskini arttırdığını gösterilmiştir (Ambrose and Rajat 2004).

2.1.3.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon, sistolik kan basıncının ≥ 140 mm-Hg, diyastolik kan basıncının ≥ 90 mm-Hg olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH riskini arttırmaktadır (Mancia et al, 2014).

2.1.3.5. Diyabetes mellitus

Avrupalı diyabetik hastaların en sık ölüm nedeni KAH'dır (Ryden et al, 2013). Tip I DM'li hastalarda KAH riski, diyabetik nefropati ortaya çıkmasıyla belirgin bir

şekilde artmaktadır. Tip 2 DM'li hastalarda diyabet varlığı kadın ve erkeklerde MI öyküsü, KVH ve bütün nedenlere bağlı mortaliteyi belirgin derecede arttırmaktadır (Ryden et al, 2007).

Tip 1 DM'li hastalarda HbA_{1C} 'deki her %1'lik düşüş KVH riskini %21, Tip 2 DM'li hastalarda HbA_{1C} 'deki her %1'lik düşüş MI oranında %14 azalma sağlamaktadır (Ryden et al, 2007).

Hiperglisemi; NO salınımında azalma, dislipidemiye yatkınlık, vasküler inflamasyon, endotel disfonksiyonu, yağlı çizgilenme oluşumu ve trombosit fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak koroner arter hastalığına yol açmaktadır (Ryden et al, 2013).

2.1.3.6. Dislipidemi

Total kolesterol yüksekliği, LDL yüksekliği, TG yüksekliği ve HDL düşüklüğü olan bireylerin kardiyovasküler riskinde artış olduğu gösterilmiştir (Rosendorff et al, 2015). LDL'deki her 1 mmol/L (40mg/dL)'lik azalma kardiyovasküler morbidite ve mortalitede %22'lik bir düşüş sağlamaktadır (Reiner et al, 2011).

2.1.3.7. Obezite

Beden kitle indeksinin (BMI) ≥ 25 - < 30 kg/m² arasında olması kilo fazlalığı ve 30 kg/m²'nin üzerinde olması obezite olarak tanımlanmaktadır (Perk et al, 2012). Bel çevresinin erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olması santral obezite olarak tanımlanmaktadır (Reiner et al, 2011).

Obezite insülin sensitivitesinde azalma, sempatik sistem aktivasyonunda artış, hiperkoagülopati ve sistemik inflamasyon sonucu ile kardiyovasküler riskte artışa neden olmaktadır (Akin and Nienaber 2015).

2.2. KRONİK TOTAL OKLÜZYON

2.2.1. Tanım

- ‘Gerçek’ kronik total oklüzyon (KTO) koroner akımının tamamen kesilmiş olması (Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] 0 akım olması)
- ‘Fonksiyonel’ KTO distal yatakta opasifikasyon olmadan lezyon distaline minimal kontrast madde geçişi olması (TIMI 1 akım olması) şeklinde tanımlamalar bulunmaktadır.

Fakat literatürdeki çalışmalarda bu ikisinin ayrımı çok dikkate alınmamıştır (Stone et al, 2005). Avrupa KTO kulübü, 2012 uzlaşısı bildirisinde KTO’yu “3 aydan uzun süredir tam tıkalı olan segmentte akımın olmaması (TIMI 0)” olarak tanımlamaktadır (Sianos et al, 2012). Bu tanımlamadaki en zor kriter süre kriteri olup tıkanıklığın süresini her zaman kesin olarak bilmek mümkün olmamaktadır. Seri anjiyografiler varlığında tıkanma süresi daha kolay belirlenebilirken çoğunlukla klinik bilgiye dayalı olarak karar verilir (örneğin tıkalı damar bölgesinde MI öyküsü). Bu nedenle KTO’larda tıkanma süresi *kesin* (anjiyografik olarak saptanmış), *olası* (klinik olarak tahmin edilen) ve *belirsiz* olarak üç grupta tanımlanmaktadır. Tıkanma süresi anjiyografi veya klinik olarak belirlenemeyen olgularda TIMI 0 akımla birlikte son 3 aydır değişmeyen semptomlar ve uzun süreli tıkanma olduğunu düşündüren anatomi (örn: gelişmiş kollateraller) lezyonun KTO olduğunu destekler.

2.2.2. Histopatolojik Özellikler

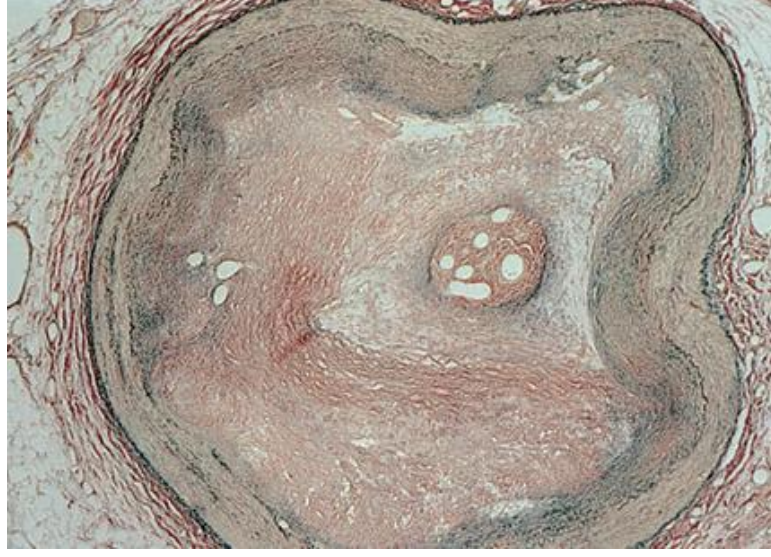
KTO yapı olarak iki çeşit doku içermektedir, bunlar ateromatöz plak ve eski trombüstür. Akut bir tıkanma sonucu ya da ciddi derecede bir darlığın uzun dönemde tam tıkanıklığa dönüşmesi sonucunda oluşurlar.

KTO histopatolojik olarak plak, trombin, fibrin, enflamatuar hücreler ve neovasküler kanallardan oluşur. Zamanla kollajen doku ve kalsifikasyon ön plana geçer (Srivatsa et al, 1997).

KTO'nun kalsifikasyon derecesi ve boyutu zaman geçtikçe artmaktadır, buna rağmen 3 aydan daha kısa süreli tıkanıklıklar da bile kalsifikasyon görülme sıklığı %54'tür (Srivatsa et al, 1997).

Bir yıldan eski KTO'larda fibrokalsifik doku ön plandayken daha yenilerde kolesterol ve köpük hücreleri baskın olup fibröz doku daha az ve gevşektir. Kronik tıkalı segmentin proksimal ve distal uçlarında fibröz doku daha fazla olup bu bölgelere fibröz başlık (fibrous cap) denir. Tam tıkanma lümen içi yanıtla beraber yeniden şekillenmeyle damarın küçülmesine de sebep olur.

Bir diğer önemli özellik lezyon içinde ve tüm damar duvarında yeni damar oluşumudur (neovaskülarizasyon). Yeni KTO'larda neovaskülarizasyon adventisyada sınırlı iken bir yıldan sonra anventisyadaki vazo-vazorumlardan mediya tabakası ve intimaya ulaşır (köprü kollateraller). Lezyon içerisindeki neovaskülarizasyon KTO gövdesinde 100-150µ çapına ulaşabilen ve KTO girişimlerinin başarısında önemli rol oynayan mikrokanalların oluşumunu sağlar (Sakuda et al, 1992).



Şekil 1 KTO'da rekanalizasyon sağlayan küçük ve orta boyutta neovasküler kanallar (Srivatsa et al, 1997)

2.2.3. Epidemiyoloji

Girişim tekniklerindeki, malzemelerdeki gelişmeler ve artan deneyime rağmen KTO hala girişimsel kardiyolojide başarı oranının en düşük olduğu anatomik lezyon grubudur. 90'lı yılların başlarında Kahn, anjiyografi yapılan koroner arter hastalarının yaklaşık üçte birinde en az bir tam tıkalı damar bulunduğunu bildirmiştir (Kahn et al, 1993). KTO'ların ortalama tespit edilme yaşı 66 ± 11 iken, KTO'nu bulunmayan KAH'a sahip hastaların ortalama yaşı 64 ± 12 'dir (Fefer et al, 2012). KTO prevelansı koroner arter by-pass (KABG) yapılan hasta hasta grubunda %54, ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) olgularında %10, koroner anjiyografi yapılanlarda ise %18 olarak bildirilmiştir (Fefer et al, 2012). Hastaların çoğunluğunda KTO RCA'da (%47) tespit edilmiştir. %20 sıklıkla LAD'de, %16 CX'te ve %17 çok damar olarak görülmektedir.

Bu kadar sık rastlanmasına karşın KTO'ların pek azına perkütan koroner girişim (PKG) yapılmaktadır. Tanısal anjiyografi için başvuran 8000'in üzerinde hastanın incelendiği bir çalışmada, KAH tedavisinde PKG'nin tercih edilmemesinin başlıca nedeninin KTO varlığı olduğu gözlenmiştir (Christofferson et al, 2005).

Son yıllarda Japon operatörlerin öncülüğünde, diğer teknik gelişmelerin yanı sıra retrograd yaklaşımın da katkısıyla KTO'larda başarı oranı artmakta, giderek daha çok KTO girişimi yapılmaktadır. Japon serilerinde 90'lı yılların başında %64,9 olan başarı oranı 2007'de %92,2'ye çıkmıştır (Rathore et al, 2009). 2006 yılında kurulan Avrupa KTO Kulübü (EuroCTO Club) kayıtlarında (EuroCTO Registry) 2008-2009 yıllarında girişim yapılan ardışık 1914 hastada işlem başarısı %82,9 olarak bildirilmiştir (Galassi et al, 2011).

2.2.4. KTO Revaskülarizasyonunun Faydaları

KTO'ların en karakteristik özelliklerinden olan kollateraller miyokard nekrozunu önleyip miyokard kontraktilesini devam ettirecek metabolik gereksinimleri sağlayabilirler. Ancak çok gelişmiş kollateral bağlantılar bile egzersiz iskemisinin ve farmakolojik olarak tetiklenmiş iskeminin oluşumunu engelleyemez (Werner et al. 2006 , Sachdeva et al. 2014).

KTO girişimde amaç semptomları ve prognozu düzeltmektir. Başarılı KTO girişimi:

- Anjina ve hayat kalitesinde iyileşme (Grantham et al, 2010)
- Miyokardda elektriksel stabilite (Opitz et al 1998, Nombela-Franco et al 2010)
- KABG ameliyatı için daha az ihtiyaç (Khan et al, 2013)
- Gelecekteki koroner hadiseler için artmış tolerans (Valenti et al 2008, Sun et al 2012)
- Sol ventrikül fonksiyonlarında artış (Kirschbaum et al 2012, Roifman et al 2013)
- Sağ kalımda artış (Borgia et al 2011, Jones et al 2012) sağlamaktadır.

Fakat 2017 yılında sonuçları açıklanan çok merkezli randomize DECISION-CTO çalışmasının verilerine göre 3 yıllık takip sonucunda KTO lezyonları için PKG yapılması ile optimal medikal tedavinin arasında mortalite ve yaşam kalitesi açısından fark bulunmamıştır. Çalışma metodoloji açısından eleştirilmektedir, bu

zamana kadarki literatür verileri ile çakışması sebebiyle daha geniş katımlı randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu gerçeğini tekrar açığa çıkarmıştır.

Ayrıca KTO'nun hangi damarda olduğu da hastanın sağ kalımı açısından fark yaratabilmektedir. 2 608 kişinin dahil edildiği ve 5 yıllık takibin yapıldığı bir çalışmaya göre KTO-PKG yapılan hastalardan başarılı olan ve başarılı olmayan PKG ayırımında net yarar sadece LAD lezyonları için görülmüşken, RCA ve CX'te bu fayda görülmemiştir (Safley et al, 2008). Bu bulgular için iki muhtemel açıklama vardır. Birincisi LAD arterinin beslediği alanın RCA ve CX'in beslediği alandan daha büyük olması, bu sebepten ötürü klinik fayda daha kolay ortaya çıkmaktadır. İkincisi, sempatik inervasyonun sol ventrikülün anterior duvarında inferior duvarına göre daha fazla olması ve vagal afferent reseptörlerin daha çok posterior duvarda bulunmasıdır (Webb et al 1972, Airaksinen et al 1999). Klinik açıdan inferior MI genellikle vagal aktivasyona sebep olmaktadır. Koroner oklüzyona bağlı otonomik sinir sisteminin dengesinin değişmesi MI sırasında gelişen hayati tehdit edici ventriküler aritmiler ve kardiyak ölümler açısından riski arttırmaktadır (La rovere et al, 1998). Hayvan deneylerinde, vagal stimülasyonun veya sempatik inhibisyonun ventriküler fibrilasyon için eşik değeri düşürdüğü gösterilmiştir (Schwartz and Stone 1980). Bu sayede, inferior MI geçiren hastalar anterior oklüzyonu olanlara göre ventriküler fibrilasyondan nistepen daha fazla korunabilirler. Küçük bir kohort çalışmasına göre, KTO-PKG'nın otonomik sinir sistemi üzerindeki yararı sadece LAD arteri için gösterilmiştir, RCA'da bu etki saptanmamıştır (Szwoch et al, 2009). Bu bulgular, LAD revaskülarizasyonunun potansiyel anti-aritmik etkilerinin olduğunu açığa çıkarmaktadır. Bu veriler ışığında KTO bulunan LAD arteri revaskülarizasyon için daha ön planda düşünülmalıdır.

2.2.5. Başarılı PKG Olasılığı

İşlem kompleks olmasına rağmen, tecrübeli operatörle başarı oranı %85 civarındadır (Patel et al, 2013).

Çeşitli faktörler işlemin zorluğunu arttırabilir ve başarılı sonuçları kısıtlayabilir. Bunlar:

- Yaşı fazla olan KTO
- Blunt (künt) bir güdük
- Köprü kollateraller
- Kalsifikasyon
- Aşırı tortuoze
- Uzun oklüzyon boyutu
- Oklüzyon girişinde yan dal (Noguchi et al 2000, Olivari et al 2003, Suzuki et al 2006).

Bu özelliklerin çoğunluğu *J-CTO* (multicentre CTO registry in Japan) skoru içinde tanımlandı (tablo 2) (Morino et al, 2011). Bu puanlama sistemi lezyonun 30 dakika içerisinde geçilebilme zorluğunun derecelendirilmesini sağlamaktadır.

Her özellik 1 puan olarak değerlendirilir; kolay (skor: 0), orta (skor: 1), zor (skor: 2), çok zor (skor: 3-5) olarak belirlenmiştir.

Tablo 1 Lezyonu 30 dakika içerisinde başarılı bir şekilde geçebilmeyi tahmin eden J-CTO skoru (Morino et al, 2011).

Variables	OR (95% CI)	β coefficient	Point
Previously failed lesion	0.39 (0.15–0.97)	0.93	1
Blunt stump type	0.32 (0.18–0.55)	1.14	1
Bending	0.34 (0.20–0.58)	1.09	1
Calcification	0.26 (0.15–0.44)	1.36	1
Occlusion length \geq 20 mm	0.19 (0.09–0.39)	1.65	1

Abbreviations: J-CTO, multicentre CTO registry in Japan. Permission obtained from Morino, Y. et al. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC Cardiovasc. Interv.* 4, 213–221 © Elsevier (2011).

2.3. MİYOKARD TÜLLENME DERECESESİ (MBG)

Reperfüzyon tedavilerinin tek amacı epikardiyal koroner arterde akımı sağlamak değil, aynı zamanda enfarkt dokusunun tam ve devamlı bir şekilde reperfüze edilmesini sağlamaktır.

Koroner oklüzyon hücrel nekroza ve miyokart hasarına sebep olur. Oklüzyon sonrasında miyositler nekroze olurken kısa süreliğine mikrovasküler ağ hala sağlam kalır. Eğer oklüzyonun süresi uzarsa mikrovasküler anatomi bütünlüğünü kaybetmeye başlar (Kloner et al 1974 , Iliceto et al 1996). Koroner revaskülarizasyon sağlandıktan sonra mikrovasküler anatominin sağlam olduğu bölgelerde reperfüzyon sağlanırken, büyük mikrovasküler hasar gelişmiş olanlarda reflow gerçekleşmez. No-reflow fenomeni daha fazla miyokart nekrozu demektir, bunun sonucunda kötü bir bölgesel veya global kasılma fonksiyonu için ön gördürücüdür (Ito et al, 1996).

2.3.1. Reperfüzyonun Anjiyografik Değerlendirilmesi

2.3.1.1. TIMI akım skoru ve TIMI frame count

İnfarkt ilişkili damarda spazm, diseksiyon, darlık ve trombus olmadığı sürece 2' nin altında TIMI akım bulunması no-reflow tanısının koyulmasını sağlar. "no-reflow" fenomeni miyokardın kanlanması olmadan açık olan epikardiyal arteri tanımlamaktadır. Bu olay yaşanabilecek komplikasyonları ve sol ventrikül dilatasyonunu ön gördürür (Ito et al, 1996). Azalmış TIMI akım ile artmış mortalite arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır (Simes et al, 1995).

TIMI akım derecelendirilmesi: (Simes et al, 1995)

- TIMI 0: perfüzyon yok; oklüzyon noktasından daha ilerisine antegrad akım yok
- TIMI 1: perfüzyon olmadan sadece penetrasyon olması; kontrast madde tıkalı alanın daha ilerisine geçer fakat tüm distal koroner yatağı opak madde ile dolduramaz

- TIMI 2: kısmi perfüzyon; kontrast madde tıkalı alanın daha ilerine geçer ve distal koroner yatağı opak madde ile doldurur fakat tıkalı alanın distaline giriş oranı veya distal yataktan temizlenme oranı (veya her ikisi de) nonkölprit damarlar tarafından perfüze edilenlere göre daha yavaştır.
- TIMI 3: tamamen perfüzyon; tıkalı segmentin distaline geçen antegrad akım ve distal yataktan temizlenmesi nonkölprit damarlar kadar hızlıdır.

TIMI akımın görsel olarak değerlendirilmesi bazı kısıtlılıklar içermektedir, gözlemciye bağlı olarak verilebilecek farklı dereceler, düşük istatistiksel gücü ve nonkölprit damarların anormal olmasıdır (TIMI 3 akım için referans alınması sebebi ile). Bu sebepten Gibson ve ark.'ı kantitatif anjiyografik bir index ortaya koydu: corrected TIMI frame count (cTFC) (Gibson et al, 1996).

Yine de TIMI akım skoru ve cTFC mikrovasküler akım ve patensi için indirekt ölçümler sağlamaktaydılar. Reperfüzyon tedavisinin asıl amacı olan doku perfüzyonlarını değerlendirememektedirler. Böylece takip eden dönemde miyokardiyal perfüzyonu değerlendiren semikantitatif metodlar geliştirildi (Gibson et al, 2000).

2.3.2. Miyokardiyal Perfüzyonun Değerlendirilmesi

Kontrast madde yeterli miktarda verildiğinde ve cine süresi yeterince uzun alındığında, miyokardiyal mikrovasküler yapının kontrast madde ile doluşu tüllenme ya da boyanma görüntüsü oluşturmaktadır. Bu görüntü sayesinde kateter laboratuvarında mikrovasküler doluşun görsel değerlendirilmesi yapılabilmektedir, bu da mikrovasküler disfonksiyon ve no-reflow için bir belirteçtir. Miyokardiyal tüllenmeyi değerlendirmek için iki metod tanımlanmıştır: miyokard tüllenme derecesi (MBG, maksimum kontrast yoğunluğunun ölçülmesi) ve TIMI miyokardiyal perfüzyon derecesi (TMPG, kontrast maddenin yıkanma süresinin ölçülmesi).

TMPG kontrast maddenin mikrosirkülasyona giriş ve/veya çıkış sürelerini ölçen bir indekstir. Gibson ve ark. (2000) tarafından 762 hastalık TIMI-10B çalışması ile

tanıtılmıştır. Normal TMPG değeri azalmış mortalitenin TIMI 3 akıma kıyasla daha üstün bir belirteçidir.

TMPG derecelendirilmesi: (Gibson et al, 2000)

- 0/1: miyokardın hiç veya çok az şekilde kontrast madde ile boyanması
- 2: kontrast maddenin mikrosirkülasyona geç giriş yapması ve geç çıkış yapması. Külprit arterin yayıldığı alandaki opasifikasyonun yıkama fazındaki 3 kardiyak siklus sonrasında hala güçlü bir şekilde persistan kalması ve yıkama fazında kontrast yoğunluğunda hiç azalma olmaması ya da çok az azalma olması.
- 3: kontrast maddenin mikrosirkülasyona normal bir şekilde giriş ve çıkış yapması. Külprit arterin yayıldığı alandaki opasifikasyonun normal bir şekilde temizlenmesi ve yıkama fazındaki 3 kardiyak siklus sonrası tamamen kaybolması ya da hafif/orta derecede persistan olması ve yıkama fazındaki kontrast yoğunluğunun nonkülprit artere benzer bir şekilde belirgin bir şekilde azalması.

Miyokard tullenme derecesi (MBG) mikrosirkülasyondaki maksimum kontrast yoğunluğunu ölçen bir metoddur. MBG TIMI akım ile ikişkilidir. Fakat MBG'i ≤ 2 olan çoğu hasta normal bir TIMI akıma sahiptir (Van't Hof et al, 1998).

TIMI akım derecesi, miyokardın değil sadece epikardiyal koroner arterin akımı hakkında bilgi verir (Chesebro et al, 1987). Bu sebeple, akut MI hastalarında miyokardın reperfüzyonunu tanımlayan bir anjiyografik parametre olarak MBG tanıtılmıştır (Van't Hof et al, 1998).

MBG şu şekilde derecelendirilmiştir: (Van't Hof et al, 1998)

- 0 : miyokartta tullenmenin veya kontrast yoğunluğunun hiç olmaması
- 1 : hafif derecede miyokartta tullenme veya kontrast yoğunluğunun olması
- 2 : orta derecede miyokartta tullenme veya kontrast yoğunluğunun olması fakat infarkt ile ilişkili olmayan kontralateral ya da ipsilateral arterden daha az olması
- 3 : miyokartta tullenmenin veya kontrast yoğunluğunun normal olması

Primer PKG'nin başarısı anjiyografik olarak TIMI akım ve MBG ile, elektrokardiyografik olarak ise ST-segment rezolusyonu (STR) ile değerlendirilendirilebilir (Van't Hof et al 1998, Brener et al 2011). İnfarkt alanı genişliği ve mortalite ile MBG arasındaki ilişki çeşitli çalışmalar tarafından kanıtlanmıştır (Van't Hof et al. 1998, Costantini et al. 2004, Henriques et al. 2003).Başarılı miyokardiyal reperfüzyon MBG 2/3 olarak tanımlanmıştır (Poli et al, 2002).

Bu iki farklı tülleme dereceleri karşılaştırıldığında 0 derece (tülleme yok) ile 3 derece (normal tülleme) hem MBG de hem TMPG de aynıdır. Fakat orta derecelerde farklılıklar vardır. Primer PKG yapılan 62 hastanın dahil edildiği bir çalışmada MBG ve TMPG direkt olarak karşılaştırılmıştır. TPMG'nin enzimatik infarkt alanı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve ST rezolusyonunu ile MBG' ye göre daha güçlü bir ilişkisinin olduğu ortaya konmuştur (Ungi et al, 2009). Yine de MBG'nin bazı avantajları vardır, TPMG ile kıyaslandığında MBG 2 kategorisi MBG 0/1 ve MBG 3 derecesi arasında orta derecede bir prognoza işaret etmekteyken, TPMG' de daha nadir gerçekleşmektedir (Gibson et al, 2004). Ayrıca PKG esnasında mikrovasküler fonksiyonu değerlendirmede MBG daha pratik olabilir.

2.3.3. Klinik Sonlanım Noktaları ve Tülleme

2.3.3.1. ST-segment rezolusyonu

ST-segment rezolusyonu ve anjiyografik perfüzyon skorları sıklıkla yakın ilişkilidir. ST-segment elevasyonun toplamının primer PKG yapılan hastalarda 4 saat içerisinde %70'den fazla azalması ve MBG uzun dönem sağ kalım ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Sorajja et al, 2005).

2.3.3.2. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve remodeling

MBG ile sonraki dönemdeki sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasındaki ilişki çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur (Van't Hof et al. 1998, Lepper et al. 2001,

Bellandi et al. 2004). Poli ve ark. (2002) yapmış olduğu bir çalışmada primer PKG'den hemen sonra %50'den fazla ST-segment rezolüsyonu olan ve MBG'si 2/3 olan hastalar ekokardiyografide 7 günlük (%65) ve 6 aylık (%95) anlamlı fonksiyonel iyileşme göstermişlerdir. MBG 2/3 olan fakat persistan ST-segment elevasyonu olan hastalar erken dönemde fonksiyonel iyileşme göstermemiştir fakat uzun dönemde belirgin bir iyileşme göstermişlerdir. Son olarak MBG 0/1 olan ve persistan ST-segment elevasyonu olan hastalar erken ve uzun dönemde olumsuz ventriküler remodeling göstermişlerdir. Bu da şu anlama gelmektedir, ST rezolüsyonu 7 günlük fonksiyonel iyileşme için, MBG ise 6 aylık iyileşme için belirteçlerdir.

2.3.3.3. Aritmiler

Miyokardiyal tllenmesi TMPG ile değerlendirilen bir çalışmada, bozulmuş miyokardiyal tllenmeye sahip olan hastalarda ilk 30 gün içerisinde belirgin şekilde daha fazla olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve ölüm saptanmıştır (Gibson et al, 2008).

2.3.3.4. Mortalite

Miyokard tüllenme derecesi primer PKG yapılan hastalarda orta dönemde prognozun bağımsız bir n grdrcsdr (Costantini et al. 2004, Henriques et al. 2003). Daha sonra yapılan bir çalışmada ise MBG'nin uzun dönem mortalite için güçlü bir prediktör olduğu ortaya konmuştur (Haager et al, 2003). Daha da önemlisi primer PKG yapılmış 2118 hastanın dahil edildiği bir alışma MBG'nin prognostik değeri net bir şekilde ortaya konmuştur. Tüm nedenlere bağlı mortalite değerleri MBG 0, 1, 2, 3 olan hastalar için sırasıyla %24, %10, %6 ve %4 olarak saptanmıştır (Kampinga et al, 2010).

2.3.4. Anjiyografik Reperfüzyonun Kısıtlılıkları

MBG ve TMPG kullanılarak perfüzyonun anjiyografik olarak değerlendirilmesi semi-kantitatif ve gözlemciye bağlı değişkenlik gösterebilir. Karşılaşılabilecek teknik zorluklar ise anjiyografik olarak doğru projeksiyonlarından poz alınmaması ve venöz yapıların doluşunun (örn. great kardiyak ven) yanlışlıkla doku tüllemesi olarak değerlendirilmesidir. Anjiyografi zaten başlı başına 3 boyutlu yapıları 2 boyutlu olarak görüntülediği için kısıtlılıklara sahiptir. Perfüze olan alanların perfüze olmayan alanlar üzerine superimpoze olması sebebi ile yalancı pozitif sonuçlar, ön duvarın ve apeksin görsel değerlendirilmesinde yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilir (Bertomeu-Gonzalez et al, 2006).

2.4. IN-STENT RESTENoz

1980'lerin sonunda çıplak metal stentlerin (BMS) tanıtılmasından önce (Sigwart et al, 1987) restenoz, balon anjiyoplasti ile tedavi edilen hastaların %50'sinde karşılaşılan sık görülen bir problemdi (Fischman et al, 1994). Çeşitli farmakoterapiler denenmiş fakat bu tedaviler muhtemelen yetersiz lokal etkiler ve damar duvarına yetersiz penetrasyon sebebi ile hayal kırıklığı yaratmıştır. Sadece BMS'lerin kullanılmasına başlanılmasından sonra restenoz oranları düşmeye başlamıştır (%20-30) (Fattori et al, 2003). İlaç kaplı stentlerin (DES) restenozu BMS'lere göre daha etkili bir şekilde azalttığı kanıtlanmasına rağmen (%5-10), bu sorun hala tam anlamıyla halledilebilmiş değildir (Roiron et al, 2006).

Restenoz rastlantısal karşılaşılan bir fenomen değildir, belli hastalar bu komplikasyonun gelişmesi açısından yüksek risk altındadırlar (Monraats et al, 2004). Multipl PKG prosedürü uygulanan hasta popülasyonunun artması, kullanılan destekleyici ilaçlar ve cihazlar sebebiyle girişimsel kardiyolojinin artan finansal maliyeti (Califf et al, 1995) ve in-stent restenozların tedavisinin zor olması sebebiyle restenoz için artmış riske sahip hasta alt grubunu tanımlamak faydalı olabilir. Bu hastalar ek tedavi yaklaşımlarından fayda görebilirler, örneğin KABG gibi (Agema et

al, 2001). Şuana kadar risk altındaki subgruplar biyolojik, klinik, lezyon ilişkili ve işlemsel risk faktörleri şeklinde tanımlanmıştır (Agema et al. 2001, Monraats et al. 2004, Weintraub et al. 1993, Kastrati et. al 1997, Roy et al. 2007, Rathore et al. 2009). Restenoz gelişimi için risk faktörlerinin tanımlanması sadece hastaların risk sınıflandırılması için yardımcı değil, aynı zamanda restenozun altında yatan moleküler ve hücrel mekanizmaların açığa çıkmasına yardımcı olarak yeni tedavi yaklaşımlarının da keşfinin önünü açabilir. Restenoz sürecinin tam olarak anlaşılabilmesi bundan korunmayı sağlayarak hastaları ilerleyen dönemdeki işlemlerden de korumayı sağlayabilir (Jukema et al, 2011).

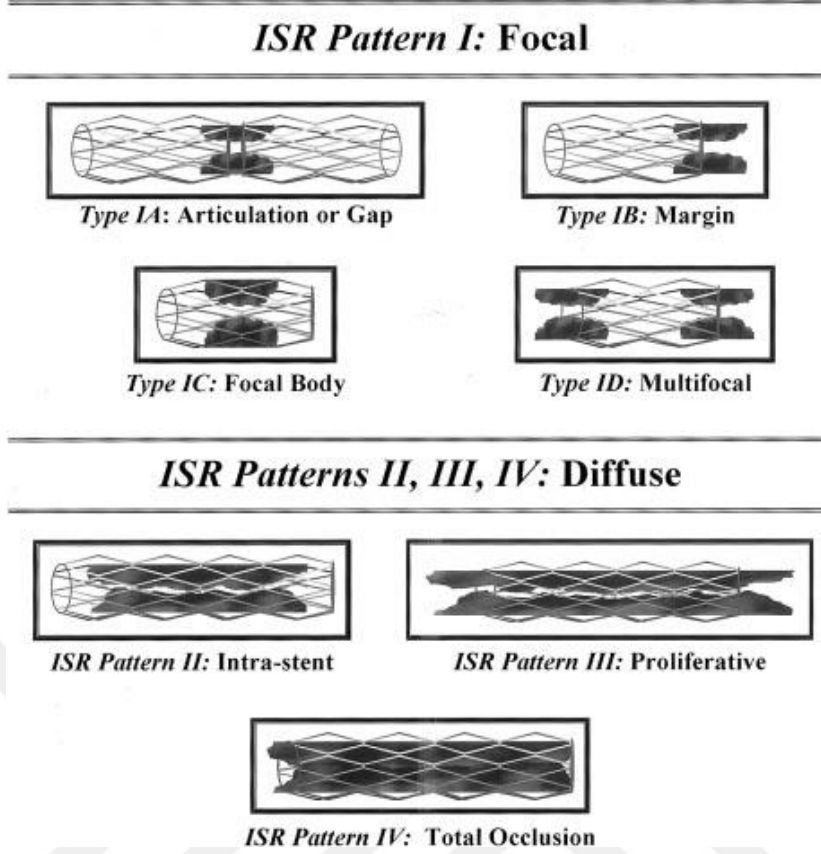
2.4.1. Tanımlama

In-stent restenoz (ISR), stentin içinde veya stentin proksimal/distal 5 mm dışına kadar % 50'den fazla lüminal darlık olması şeklinde tanımlanmıştır (Cosgrave et al, 2006).

10 mm'den uzun lezyonlar diffüz, 10 mm'den kısa lezyonlar fokal olarak tanımlanmıştır.

ISR şu şekilde sınıflandırılmıştır: (Mehran et al, 1999)

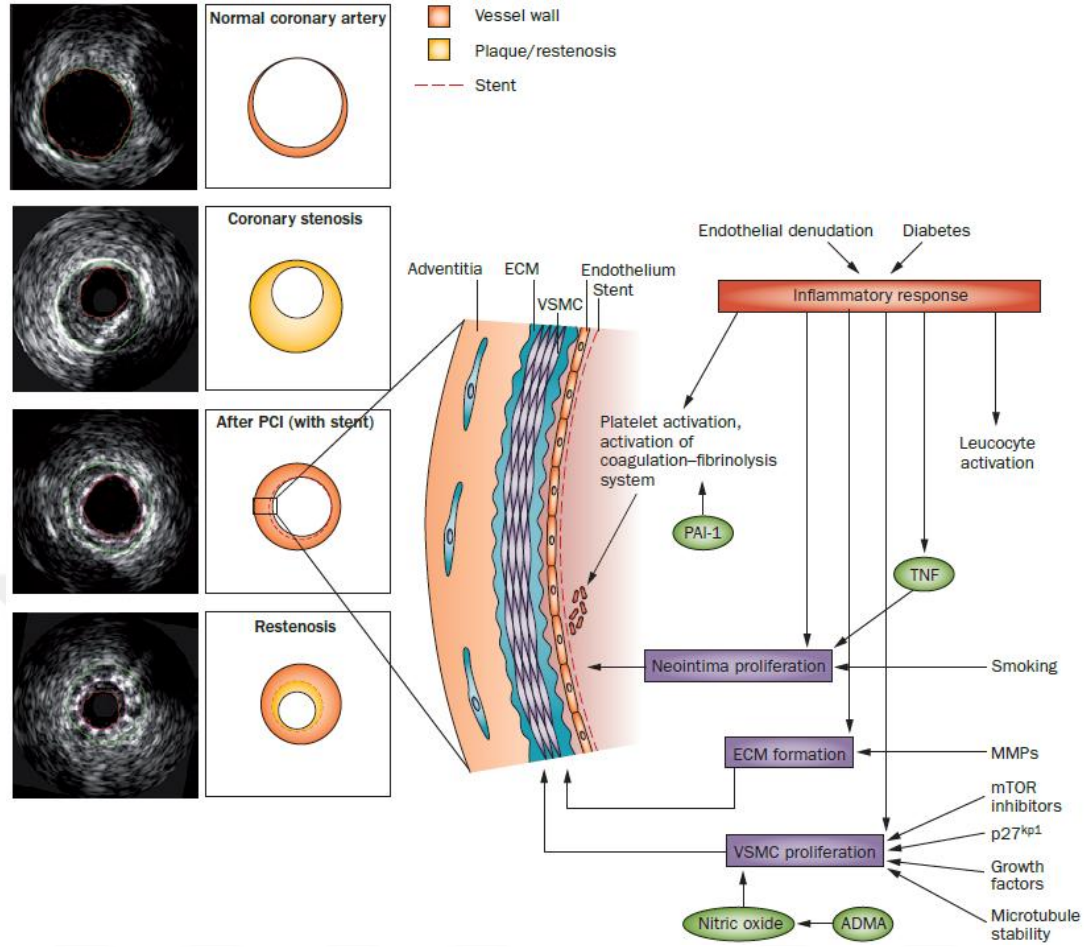
- Klas I: Fokal ISR grubu. Lezyonlar <10 mm uzunluktadır, iki stent arasındaki stentsiz bölgede (articulation or gap), stenting gövdesinde, proksimal veya distal sınırında (fakat beraber değil) veya bu bölgelerin kombinasyonu şeklinde olabilir (multifokal ISR).
- Klas II: Diffüz intrastent ISR. Lezyonlar >10 mm uzunluktadırlar ve stentin distal ve proksimal sınırlarının dışına taşmamaktadır.
- Klas III: Diffüz proliferatif ISR. Lezyonlar >10 mm uzunluktadırlar ve stentin distal ve/veya proksimal sınırlarının dışına taşmaktadırlar.
- Klas IV: Total oklüzyonlar beraber ISR. Lezyonda TIMI 0 akım bulunmasıdır.



Şekil 2 ISR'nin sınıflandırılmasını gösteren şematik görsel (Mehran et al, 1999)

2.4.2. Patofizyoloji

Tam olarak olarak açığa kavuşturulamamış olsa da, şuna kadarki elimizdeki bilgiler ışığında restenotik sürecin, PKG esnasında balon dilatasyonu (barotravma) ve stent yerleştirilmesi sebebiyle gelişen vasküler hasarın tetiklediği olaylar kaskadının sonucunda geliştiği düşünülmektedir (Monraats et al, 2004). Bu kaskad geniş bir kavramdır ve pek çok süreci içermektedir. (Şekil 2.3)



Şekil 3 Restenozun mekanizması (Jukema et al, 2011)

Balon anjiyoplasti sebebi ile gelişen endotel erezyon ve subintimal kanama sonucu oluşan inflamatuvar cevap anahtar bir role sahiptir, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, ekstrasellüler matris formasyonu ve neointimal hiperplazi gibi çeşitli proliferatif süreçleri başlatır (Agema et al. 2001, Monraats et al. 2004). Bu olaylar platelet ve ilişkili büyüme faktörlerin , proinflamatuvar sitokinlerin, lökositlerin ve koagülasyonun aktive edilmesini harekete geçirmektedir (Agema et al. 2001, Lee et al. 2004). Bu reaksiyon fizyolojik olmakla beraber bazı hastalarda bu proliferatif süreç daha fazla olmaktadır, bu hiper-cevabın neden bazı hastalarda olup diğerlerinde olmadığı tam olarak anlaşılabilmiş değildir (Jukema et al, 2011).

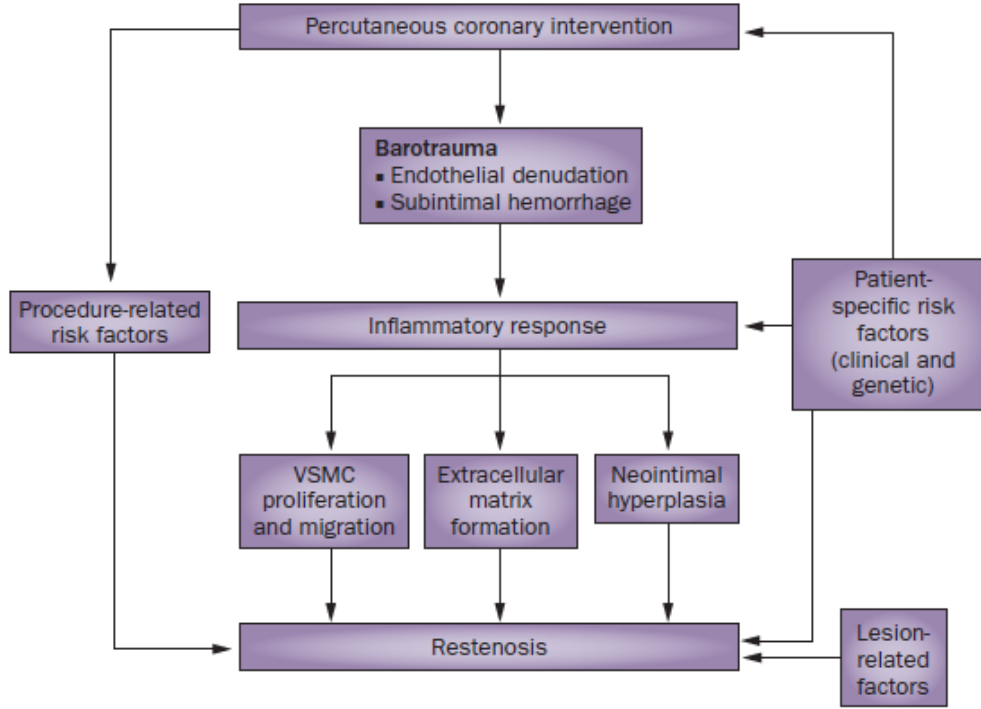
Stent implantasyonu yapılması ile sadece balon anjiyoplasti yapılması sonrasında gelişen restenozun mekanizması aynı olsa da, stent yerleştirilmesi restenoz riskini

etkileyen bazı ilave faktörleri de beraberinde getirmektedir. Balon anjiyoplasti sonrasında restenozun önemli nedenlerinden biri olan damar recoili koroner stent implantasyonu ile yok edilmektedir (Sigwart et al, 1987). Fakat stentin implantasyonu sırasında underekspansiyonu da damar recoilin eşdeğeri olabilecek kadar risklidir (Dangas et al. 2010, de Ribamar Costa Jr et al. 2007). İlave olarak barotravma tarafından indüklenmiş inflamasyona karşı gelişen vasküler cevaptan stent implantasyonu ile kısmen kaçınılabılır (Dangas et al. 2010). Stent tarafından kapatılmamış olan balon hasarına uğramış olan bölgeler restenozun gelişmesine sebep olan primer alanlardır, bu sebepten barotravma etkisini azaltmak için balon hasarına uğramış tüm bölgelerin uzunca tek bir stentler örtülmesi önerilmektedir (Moses et al, 2003).

İmplant edilmiş stent sebebiyle restenoz gelişmesinin nedenlerinden biri de stent kırılmasıdır. Tekrarlayan kardiyak kontraksiyonlar yüzünden stentin sürekli maruz kaldığı kompresyon, torsiyon, bending ve shear stres sonucu gelişen mekanik yorgunluk buna yol açabilir (Chakravarty et al, 2010). Stent kırılmasının oranı yaklaşık olarak %4'tür (Chakravarty et al, 2010), fakat oran daha yüksek olabilir, çünkü stent kırılmasının tanısını koyan intravasküler ultrason (IVUS) rutin olarak tüm çalışmalarda kullanılmamaktadır, bu sebeple stent kırılma oranının tespit edilenden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Stent kırılmasının restenoza yol açma patofizyolojisi bilinmemektedir fakat stent kırılması ile bütünlüğü bozulan stentin damar recoiline sebep olduğu veya kırılan stent strutının lümene doğru protrüde olarak damarda kısmi bir tıkanıklığa sebep olduğu düşünülmektedir (Jukema et al, 2011). Stent kırılması gelişen lezyonlar stent kırılması olmayanlara göre daha fazla revaskülarizasyona ihtiyaç duymaktadır (sırasıyla %17.0 vs %5.6, $P < 0.01$) (Chakravarty et al, 2010). Diğer taraftan, restenoz olanlarda stent kırılması ihtimali olmayanlara göre daha yüksektir (sırasıyla %12.8 vs %2.8, $P < 0.01$) (Chakravarty et al, 2010). Başka bir çalışmada ise geç dönem restenozunun stent kırılması ile ilişkisi olmadığı, daha çok erken ve orta dönem restenozu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Ino et al, 2010).

Stent yapısında olan bazı maddelere karşı gelişebilen hipersensitiviteler nadirdir fakat yine de önemlidir. Niker alerjisi, restenoz gelişmesini tekikleyici

mekanizmalardan biri olarak ileri sürülse de çalışmaların tümü tarafından onaylanmamıştır (Saito et al. 2009, Koster et al. 2000, Hillen et al. 2002). İlaç kaplı stentlere karşı da hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir ancak bu durum stent restenozu ile ilişkili değildir (Nebeker et al, 2006).



Şekil 4 Restenoz gelişiminde rol alan faktörler (Jukema et al, 2011)

2.4.3. Restenoz İçin Risk Faktörleri

2.4.3.1. Klinik risk faktörleri

Stent restenoz riskini arttıran en güçlü klinik parametre diabetes mellitustur (Gilbert et al, 2004).

- Diabetes mellitus (Gilbert et al, 2004)
- Erkek cinsiyet (Brown et al, 2010)
- İleri yaş (Weintraub et al, 1993)

- Hipertansiyon (Agema et al, 2004)
- Restenoz öyküsü (Kastrati et al, 1998)

Sigaranın restenoz ile paradoksal ilişkisi vardır, stent restenozun gelişmesini engelleyici bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Sigara içenlerde restenozun daha düşük oranlarda saptandığına dair birçok yayın bulunmaktadır (Singh et al. 2004, Pell et al. 2000, Hasdai et al. 1997, Cohen et al, 2001).

2.4.3.2. Biyolojik risk faktörleri

Koroner restenoz gelişmesi için bilinen tüm biyolojik risk faktörlerinde en önemli rolü inflamasyon almaktadır (Kornowski et al, 1998).

- Genetik varyasyon (Monraats et al, 2004)
- Yüksek TNF (Tümör nekroz faktör) düzeyi (Kubica et al, 2005)
- Yüksek CRP değeri (Ferrante et al, 2008)
- Artmış ADMA (Asimetrik dimetilarjinin) değeri (Ari et al, 2010)

2.4.3.3. Lezyon ilişkili risk faktörleri

Lezyon ilişkili risk faktörlerinden, restenoz ile en fazla ilişkili olan lezyon uzunluğudur, ne kadar uzun stentli lezyon varsa o kadar fazla restenoz riski vardır (Roy et al. 2007, Singh et al. 2004, Agema et al. 2004).

- Kronik total oklüzyonlar (Rathore et al, 2009)
- Restenotik lezyonlar (Rathore et al, 2009)
- Tortüöz lezyonlar (Rathore et al, 2009)
- Uzun lezyon boyu (Singh et al, 2004)
- Küçük damar çapı (Kastrati et al, 2006)
- Kalsifiye lezyonlar (Onuma et al, 2010)

2.4.3.4. İşlemsel risk faktörleri

IVUS rehberliğinde tedavi edilen hastalarda stent underekspsansiyonu (Russo et al, 2009) ve stent restenozu (Parise et al, 2011) daha az görülmektedir.

- Multipl stent implantasyonu (Roy et al. 2007)
- Stent kırılması (Chakravarty et al, 2010)
- PKG sonrası minimal lümen çapı (Kastrati et al, 2006)
- Balon anjiyoplasti (Greenhalgh et al, 2010)
- Çıplak metal stent implantasyonu (Greenhalgh et al, 2010)

2.4.4. Restenozun Prezantasyonu ve Sonlanımı

Eğer restenoz gelişirse bunun klinik prezantasyonu farklı şekillerde olabilir ve her zaman benign seyirli olmaz (Rathore et al, 2010). ISR' ye bağlı gelişen miyokard infarktüsünün altında birden fazla mekanizmalar bulunmaktadır. Okluziv bir restenozu trombotik bir olaydan ayırt etmek zor olabilir, ileri derecede stenotik bir lezyon nonokluziv bir trombojenik süreci başlatabilir ve ST-segment elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü şeklinde prezente olabilir (Dangas et al, 2010).

“ Restenoz üzerine gelişmiş tromboz “ gelişiminde BMS ile DES arasında farklılık olup olmadığı net olarak bilinmemektedir, fakat bu konuda ışık tutabilecek patoloji çalışmaları vardır (Nakawaza et al, 2011). BMS ve DES implantasyonu sonrası her iki stentte de neointimal büyümeyle beraber neoateroskleroz gelişmektedir, fakat DES'lerde daha sık ve erken unstabil özellikte neoateroskleroz gelişmektedir (Nakawaza et al, 2011).

2.4.5. Restenozun Tedavisi

2.4.5.1. Sistemik tedavi

Restenozun gelişmesinin engellenmesinde bazı sistemik tedaviler kullanılabilir. Fakat anti-inflamatuar ve antiproliferatif bu ilaçların kullanımını genellikle yan etkileri kısıtlamaktadır.

Restenozda ana etkenlerin başında gelen inflamasyonu engellemek için oral prednizon kullanımı, BMS implantasyonu yapılan hastaların anjiyografik ve klinik sonuçlarında faydalı etkiler göstermiştir (Versaci et al, 2002).

BMS implantasyonu sonrası oral sirolimus tedavisinin ISR gelişimini azalttığı çeşitli klinik çalışmalarca kanıtlanmıştır (Hausleiter et al. 2004, Rodriguez et al. 2009). Fakat OSIRIS çalışmasının uzun dönemli sonuçlarına göre, yeni gelişen malignitelerle ilişkisi olabileceğinin saptanması endişeye sebep oldu (Kufner et al, 2009).

Antiproliferatif etkileri olan bir fosfodiesteraz-III inhibitörü silostazolun, hem BMS hem DES implantasyonu sonrası gelişen intimal hiperplaziyi ve restenozu azalttığı gösterilmiştir (Douglas et al. 2005, Lee et al, 2008). 2011' de yayınlanan bir metaanalize göre, dual anti-platelet tedaviye eklenmiş olan silostazolun, MACE ve kanamada anlamlı bir artış yaratmadan anjiyografik restenozda azalma sağladığı saptanmıştır (Jennings et al, 2010). Fakat silostazol bazı minör yan etkilerin artışı ile ilişkilidir, bunlar: baş ağrısı, gastrointestinal şikayetler ve çarpıntıdır (Jennings et al, 2010).

2.4.5.2. Vasküler brakiterapi

İntrakoronar brakiterapi 2000'lerin başlarında ISR tedavisinde etkili bir tedavi olarak önerilmekteydi, çeşitli randomize, kontrollü çalışmalarca etkinliği kanıtlanmıştı (Leon et al. 2001, Waksman et al. 2002). Fakat, ilaç kaplı stenlerin kullanımının artması ve işlemin zorluğu sebebi ile günümüzde pek kullanılmamaktadır. Yine de, 2011 yılında yayınlanan SIRS çalışmasının 5 yıllık takipleri sonucunda,

brakiterapinin ISR'yi tedavi etmede sirolimus kaplı stent implantasyonu ile eşdeğer olabileceği önerilmektedir (Holmes et al, 2011).

2.4.5.3. Cutting-balon anjiyoplasti

Cutting-balon, şişirme esnasında aterosklerotik lezyonda longitudinal kesiler yapabilecek 3 veya 4 adet bıçak ya da ateroma sahip balon kateterdir. Okluziv lezyonun dilatasyonunda balonun kontrollü bir şekilde şişirilmesi normal balona göre daha az güç ihtiyacı gerektirir. BMS implantasyonu sonrası gelişen restenozun tedavisinde IVUS rehberliğinde cutting-balon anjiyoplasti yapmanın DES tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Ozaki et al, 2010). Fakat 2010 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, cutting-balon anjiyoplastinin konvensiyonel anjiyoplastiye göre MI geçirme riskini arttırabileceği gösterilmiştir (Park et al, 2010).

2.4.5.4. İlaç kaplı balon anjiyoplasti

İlaç kaplı balonlar ile ilacın transferi DES' lerde olduğu gibi sadece stent strutlarının temas ettiği damar lümenine değil tüm damara homojen bir şekilde sağlanmaktadır. Şu anda kullanımda olan ilaç kaplı balonların tamamı paklitaksel içermektedir (Jukema et al, 2011).

İlaç kaplı balonların konvensiyonel anjiyoplastiden daha etkin (Scheller et al, 2006) , paklitaksel kaplı stentler kadar da etkili (Unverdorben et al, 2009) olduğu gösterilmiştir.

2.4.5.5. İlaç kaplı stentler

DES yerleştirilmesi sonrasında gelişen ISR ile BMS yerleştirilmesi sonrasında gelişen ISR birbirinden farklılık gösterir, bu sebepten, bu ayrımın tedavi seçiminde de yapılması gerekebilir (Jukema et al, 2011).

BMS sonrası restenozun tedavisinde DES'lerin kullanılmasının faydalı sonuçları çeşitli çalışmalarca bildirilmiştir (Ozaki et al. 2010, Park et al. 2010, Unverdorben et al. 2009, Scheller et al. 2006). Restenozun DES implantasyonu ile tedavi edilmesi konvensiyonel balon anjiyoplastiden (Alfonso et al, 2008), brakiterapiden (Holmes et al, 2006), ve BMS ile tedavisinden (Singh et al, 2010) daha güvenli ve etkilidir. BMS ilişkili restenozun tedavisinde seçilecek tedavi seçeneği DES olmalıdır, fakat aynı şeyi DES ilişkili restenozlar için söylemek pek mümkün değildir. DES ilişkili restenozun tedavisi daha zordur. Bu tedavi için hangi yaklaşımın optimal olduğu tam olarak keşfedilmiş değildir (Dangas et al. 2010, Mehilli et al. 2010).

ISR tedavisi DES ile yapılan hastalar tekrarlayan iskemik olaylar açısından artmış riske sahiptirler, bundan dolayı bu hastaların herhangi bir komplikasyon gelişmediği sürece dual anti-platelet tedavisine devam edilmelidir (Dangas et al. 2010). Dual anti-platelet tedaviye kontraendikasyon geliştiğinde ya da hasta kompliyansının sağlanamadığı durumlarda KABG cerrahi düşünülmelidir (Jukema et al, 2011).

2.4.5.6. KABG cerrahi

KABG restenoz tedavisinde genellikle son basamak olarak düşünülmektedir. Fakat bu tedavi stratejisinin belirli kompleks vakalarda ilk seçenek olması daha uygundur, bunlar: çok damar ISR'ler, diffüz ISR'ler, tekrarlayan DES implantasyonları ile tedavi edilmiş ISR lezyonları ve dual anti-platelet tedavinin uygun olmadığı durumlardır (Jukema et al, 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Retrospektif veri toplama yönteminin kullanıldığı çalışmamıza 01.02.2015 ile 01.10.2017 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılan koroner anjiyografilerde kronik total oklüzyon tespit edilen hastalar dahil edildi. Çalışmamız 31.01.2018 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır.

3.2. ÇALIŞMA POPULASYONU

01.02.2015 ile 01.10.2017 tarihleri arasında hastanemiz Kardiyoloji Kliniği'nde yapılan koroner anjiyografiler retrospektif olarak tarandı ve en az 1 koroner arterinde KTO saptanan 250 hastanın arasından başarılı şekilde revaskülarize edilen ve sonrasında 6-12 ay içerisinde tekrar anjiyografi yapılmış olan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. KTO; 3 aydan uzun süre TIMI 0 (gerçek total oklüzyon) veya TIMI 1 (fonksiyonel total oklüzyon) akıma neden olan lezyonlar olarak tanımlanmıştır. En az 3 ay önceki koroner anjiyografide total oklüzyonun varlığı, damarın beslediği miyokard bölgesinde 3 aydan eski miyokard enfarktüsünün varlığı , ilk efor anginanın başlangıç zamanı veya lezyonun anjiyografik özelliklerinde dayanarak total oklüzyonun kronik olduğuna karar verildi. Sadece balon anjiyoplasti yapılarak revaskülarize edilen hastalar çalışmadan dışlandı, stent implantasyonu yapılan

hastalar çalışmaya dahil edildi. Revaskularize edilen tüm hastalarda everolimus kaplı stent kullanıldı. Bu hastaların anamnez bilgileri, kliniğimizde yapılan ekokardiyografi sonuçları, koroner anjiyografilerin yapıldığı sırada yapılan laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak incelendi. Revaskularizasyon sonrası miyokard tüllenme dereceleri (MBG) üç bağımsız gözetmen tarafından değerlendirildi ve ortalamaları esas alındı. MBG 0/1 başarısız, MBG 2/3 başarılı miyokardiyal reperfüzyon olarak tanımlanmıştır (Poli et al, 2002). Kontrol anjiyografilerdeki % 50 ve üzeri stent içi daralma instent restenoz olarak değerlendirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler ortalama, standart sapma ve ortanca kullanılarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda T Testi normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 51'i erkek (%85,0), 9'u (%15,0) kadın olmak üzere toplam 60 hastayla gerçekleştirildi. Hastaların yaş ortalaması $60,88 \pm 8,9$, vücut kitle indeksi (BMI) $28,81 \pm 3,6$ ydı. Hastaların 19'u (%31,7) halen sigara kullanmakta, 3'ü (%5,0) ise eski kullanıcıydı (Tablo 2).

Tablo 2 Hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi

		n	%
Cinsiyet	Kadın	9	15,0
	Erkek	51	85,0
Sigara	Var	19	31,7
	Yok	38	63,3
	Ex-Smoker	3	5,0
Yaş*		$60,88 \pm 8,9$	61,00
BMI*		$28,81 \pm 3,6$	28,00

*ölçümsel verilerde n yerine ortalama \pm standart sapma, % yerine medyan değeri verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastalarda var olan ek hastalıklar incelendi. Buna göre hipertansiyonu olan 51 kişi (%85,0), diyabetes mellitus'u olan 18 kişi (%30,0), koroner arter hastalığı olan 38 kişi (%63,3), miyokard infarktüsü geçirmiş olan 22 kişi (%36,7), KABG geçiren 1 kişi (%1,7), konjestif kalp yetmezliği olan 15 kişi (%25,0), KOAH olan 5 kişi (%8,3), serebrovasküler hastalığı olan 3 kişi (%5,0), kronik böbrek yetmezliği olan 9 kişi (%15,0), hiperlipidemi tanısı olan 34 kişi (%56,7) bulunmaktaydı (Tablo 3).

Tablo 3 Hastalarda var olan ek hastalıkların incelenmesi

		n	%
Hipertansiyon	Var	51	85,0
	Yok	9	15,0
Diyabetes mellitus	Var	18	30,0
	Yok	42	70,0
Koroner arter hastalığı	Var	38	63,3
	Yok	22	36,7
Miyokard enfarktüsü	Var	22	36,7
	Yok	38	63,3
KABG	Var	1	1,7
	Yok	59	98,3
Konjestif kalp yetmezliği	Var	15	25,0
	Yok	45	75,0
KOAHA	Var	5	8,3
	Yok	55	91,7
Serebrovasküler hastalık	Var	3	5,0
	Yok	57	95,0
Kronik böbrek yetmezliği	Var	9	15,0
	Yok	51	85,0
Hiperlipidemi	Var	34	56,7
	Yok	26	43,3

*ölçümsel verilerde n yerine ortalama \pm standart sapma, % yerine medyan değeri verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların kullandıkları ilaçlar incelendi. Beta bloker kullananlar 42 kişi (%70,0), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ya da anjiotensin reseptör blokörü (ARB) kullananlar 35 kişi (%58,3), P2Y12 inhibitörü kullanan 35 kişi (%58,3), asetilsalisilik asit kullanan 47 kişi (%78,3), furosemid kullanan 5 kişi (%8,3), statin kullanan 24 kişi (%40,0), oral antidiyabetik kullanan 8 kişi (%13,3), insülin kullanan 3 kişi (%5,0), kalsiyum kanal blokeri kullanan 9 kişi (%15,0), trimetazidin kullanan 5 kişi (%8,3), isosorbit mononitrat kullanan 4 kişiydi (%6,7) (Tablo 4).

Tablo 4 Hastaların kullandıkları ilaçların incelenmesi

		n	%
Beta bloker	Var	42	70,0
	Yok	18	30,0
ACE inhibitörü ya da ARB	Var	35	58,3
	Yok	25	41,7
P2Y12 inhibitörü	Var	35	58,3
	Yok	25	41,7
Asetilsalisilik asit	Var	47	78,3
	Yok	13	21,7
Furosemid	Var	5	8,3
	Yok	55	91,7
Statin	Var	24	40,0
	Yok	36	60,0
Oral antidiyabetik	Var	8	13,3
	Yok	52	86,7
İnsülin	Var	3	5,0
	Yok	57	95,0
Kalsiyum kanal blokeri	Var	9	15,0
	Yok	51	85,0
Trimetazidin	Var	5	8,3
	Yok	55	91,7
İsosorbit mononitrat	Var	4	6,7
	Yok	56	93,3

Hastaların anjiyografik özellikleri incelendi. PCI yapılan hastalarda hedef damar % 31,7 LAD, %16,7 CX, %51,7 RCA'di. J-CTO skoruna göre işlem uygulanan lezyonların %26,7'si kolay, %33,3'si orta, %26,7'si zor, %13,3'ü çok zor şekilde değerlendirildi. Miyokard tülleme derecesi başarılı olan hastaların oranı %90,0'dı. Restenoz gelişimi olan hastaların oranı %18,3'tü. Diğer damar lezyonu olmayan hastaların oranı %45,0 , bir damar lezyonu olan hastaların oranı %43,3, iki damar lezyonu olan hastaların oranı %11,7'ydı. Ortalama lezyon uzunluğu 23,48±14,3, lezyon çapı 2,75±0,3, stent uzunluğu 52,73±21,1'di (Tablo 5).

Tablo 5 Anjiyografik özelliklerinin incelenmesi

		n	%
PCI yapılan damar	LAD	19	31,7
	CX	10	16,7
	RCA	31	51,7
J-CTO	Kolay	16	26,7
	Orta	20	33,3
	Zor	16	26,7
	Çok Zor	8	13,3
MBG	Başarısız	6	10,0
	Başarılı	54	90,0
Restenoz gelişimi	Var	11	18,3
	Yok	49	81,6
Diğer Damar Lezyonu varlığı	Yok	27	45,0
	Bir Damarda	26	43,3
	İki Damarda	7	11,7
*Lezyon uzunluğu		23,48±14,3	20,00
*Lezyon çapı		2,75±0,3	2,75
*Stent uzunluğu		52,73±21,1	53,00

*ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine medyan değeri verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların kan değerleri incelendi. Buna göre ortalama MPV değeri 7,58±1,0, nötrofil/lökosit oranı 3,15±4,2, platelet değeri 238,23±74,7, Üre değeri 37,48 ±15,4, kreatinin değeri 1,04±0,6, açlık kan şekeri değeri 136,50±69,3, ürik asit değeri 5,78±1,2, HDL kolesterol değeri 42,13±9,4, LDL kolesterol değeri 127,17±41,5, trigliserid değeri 187,50 ±112,6, total kolesterol 191,13±53,3'tü (Tablo 6).

Tablo 6 Hastaların kan değerlerinin incelenmesi

	Ortalama±SS	Ortanca
MPV	7,58±1,0	7,52
Nötrofil/lökosit oranı	3,15±4,2	2,14
Platelet	238,23±74,7	223,50
Üre	37,48±15,4	34,50
Kreatinin	1,04±0,6	0,90
Açlık kan şekeri	136,50±69,3	105,00
Ürik asit	5,78±1,2	5,85
HDL kolesterol	42,13±9,4	41,00
LDL kolesterol	127,17±41,5	125,00
Trigliserid	187,50±112,6	140,50
Total kolesterol	191,13±53,3	190,00

Restenoz varlığına göre demografik özellikler karşılaştırıldı. Restenoz varlığına göre gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7 Restenoz varlığına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

		Restenoz				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	1	(9,1)	8	(16,3)	>0,999 ^a
	Erkek	10	(90,9)	41	(83,7)	
Sigara	Var	3	(27,3)	16	(32,7)	0,719 ^a
	Yok	7	(63,6)	31	(63,3)	
	Ex-Smoker	1	(9,1)	2	(4,1)	
Yaş*		60,82±7.4	62,00	60,90±9.2	61,00	0,976 ^b
BMI*		28,82±2.1	28,00	28,80±3.9	28,00	0,848 ^c

*ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine medyan değeri verilmiştir. ^aFisher testi, ^bbağımsız gruplarda t testi, ^cmann whitney u testi

Hastalarda restenoz gelişimine göre hastalıklar karşılaştırıldı. Restenoz gelişimine göre hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8 Hastalarda restenoz gelişimine göre ek hastalıkların karşılaştırılması

	Restenoz gelişimi				p	
		Var		Yok		
		n	%	n		%
Hipertansiyon	Var	10	90,9	41	83,7	>0,999 ^a
	Yok	1	9,1	8	16,3	
Diyabetes mellitus	Var	6	54,5	12	24,5	0,071 ^a
	Yok	5	45,5	37	75,5	
Koroner arter hastalığı	Var	6	54,5	32	65,3	0,511 ^a
	Yok	5	45,5	17	34,7	
Miyokard infarktüsü	Var	2	18,2	20	40,8	0,299 ^a
	Yok	9	81,8	29	59,2	
KABG	Var	0	0,0	1	2,0	>0,999 ^a
	Yok	11	100,0	48	98,0	
Konjestif kalp yetmezliği	Var	4	36,4	11	22,4	0,442 ^a
	Yok	7	63,6	38	77,6	
KOAHA	Var	0	0,0	5	10,2	0,573 ^a
	Yok	11	100,0	44	89,8	
Serebrovasküler hastalık	Var	0	0,0	3	6,1	>0,999 ^a
	Yok	11	100,0	46	93,9	
Kronik böbrek yetmezliği	Var	2	18,2	7	14,3	0,664 ^a
	Yok	9	81,8	42	85,7	
Hiperlipidemi	Var	4	36,4	30	61,2	0,182 ^a
	Yok	7	63,6	19	38,8	
^c Ejeksiyon fraksiyonu (EF)		44,09±14,8	50,0	50,31±12,9	55,0	0,134 ^b

^aFisherTesti, ^bBağımsız gruplarda t testi, ^cölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine medyan değeri verilmiştir

Hastalarda restenoz gelişimine göre kullanılan ilaçlar karşılaştırıldı. Restenoz gelişimine göre kullanılan ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9 Hastalarda restenoz gelişimine göre kullanılan ilaçların karşılaştırılması

	Restenoz gelişimi				p	
	Var		Yok			
	n	%	n	%		
Beta bloker	Var	7	63,6	35	71,4	0,719 ^a
	Yok	4	36,4	14	28,6	
ACE inhibitörü ya da ARB	Var	9	81,8	26	53,1	0,101 ^a
	Yok	2	18,2	23	46,9	
P2Y12 inhibitörü	Var	4	36,4	31	63,3	0,174 ^a
	Yok	7	63,6	18	36,7	
Asetilsalisilik asit	Var	7	63,6	40	81,6	0,231 ^a
	Yok	4	36,4	9	18,4	
Furosemid	Var	0	0,0	5	10,2	0,573 ^a
	Yok	11	100,0	44	89,8	
Statin	Var	4	36,4	20	40,8	0,074 ^b
	Yok	7	63,6	29	59,2	
Oral antidiyabetik	Var	1	9,1	7	14,3	>0,999 ^a
	Yok	10	90,9	42	85,7	
İnsülin	Var	1	9,1	2	4,1	0,462 ^a
	Yok	10	90,9	47	95,9	
Kalsiyum kanal blokeri	Var	0	0,0	9	18,4	0,189 ^a
	Yok	11	100,0	40	81,6	
Trimetazidin	Var	0	0,0	5	10,2	0,573 ^a
	Yok	11	100,0	44	89,8	
İsosorbit mononitrat	Var	0	0,0	4	8,2	>0,999 ^a
	Yok	11	100,0	45	91,8	

^a Fisher testi, ^b Kikare testi

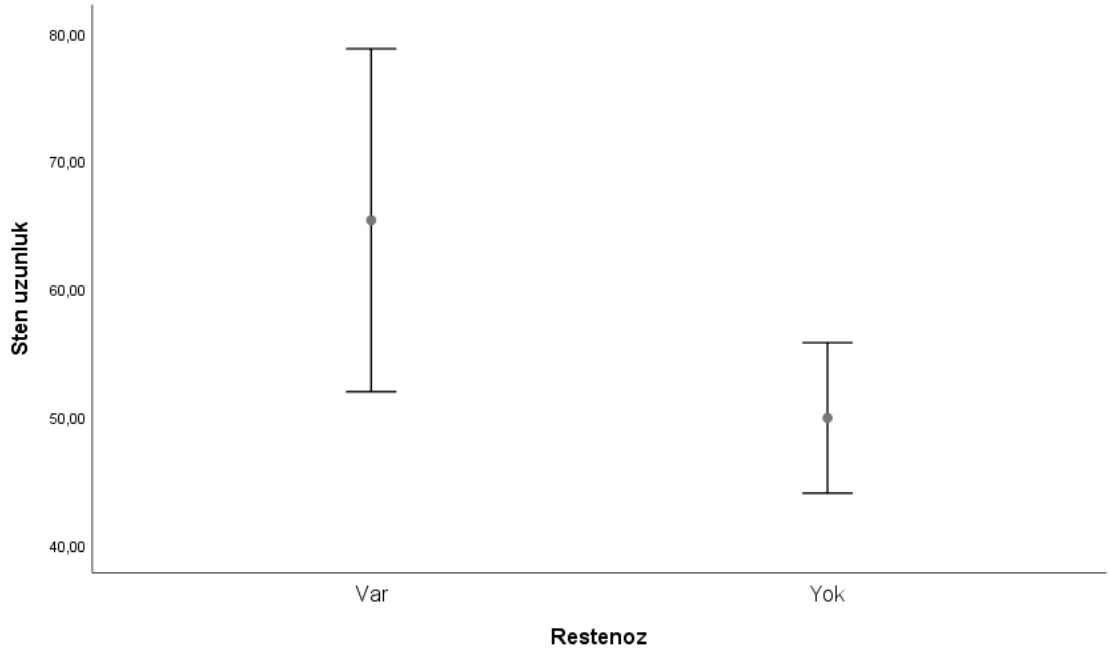
Hastalarda restenoz gelişimine göre anjiyografik özellikler karşılaştırıldı. Restenoz gelişimine göre sağ kalım durumu ve stent uzunluğu dışındaki diğer klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Restenoz gelişimi

olan hastalarda ortalama stent uzunluğu (65,36±20,0) restenoz gelişimi olmayan hastalara göre (49,90±20,5) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p:0,027) (Tablo 10).

Tablo 10 Hastalarda restenoz gelişimine göre anjiyografik özelliklerinin incelenmesi

		Restenoz gelişimi				p
		Var		Yok		
		N	%	N	%	
PCI yapılan damar	LAD	3	27,3	16	32,7	>0,999 ^a
	CX	2	18,2	8	16,3	
	RCA	6	54,5	25	51,0	
JCTO	Kolay	2	18,2	14	28,6	0,266 ^a
	Orta	2	18,2	18	36,7	
	Zor	4	36,4	12	24,5	
	Çok Zor	3	27,3	5	10,2	
MBG	Başarısız	3	27,3	3	6,1	0,069 ^a
	Başarılı	8	72,7	46	93,9	
Diğer Damar	Yok	5	45,5	22	44,9	
Lezyonu varlığı	Bir Damarda	3	27,3	23	46,9	0,189 ^a
	İki Damarda	3	27,3	4	8,2	
*Lezyon uzunluğu		26,91±13,3	30,00	22,71±14,5	19,00	0,259 ^b
*Lezyon çapı		2,80±0,3	2,75	2,74±0,3	2,75	0,952 ^b
*Stent uzunluğu		65,36±20,0	62,00	49,90±20,5	48,00	0,027^c

*ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine medyan değeri verilmiştir. ^a Fisher testi, ^b Mann whitney u testi, ^c Bağımsız gruplarda t testi



Şekil 5 Restenoz gelişimine göre stent uzunluğunun dağılımı

Hastalarda restenoz gelişimine göre kan değerleri karşılaştırıldı. Restenoz gelişimine göre kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11 Hastalarda restenoz gelişimine göre kan değerlerinin karşılaştırılması

	Restenoz gelişimi				p
	Var		Yok		
	Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca	
MPV	7,70 ±1,0	7,60	7,55 ±1,1	7,50	0,709 ^b
Nöt./lök. oranı	2,18 ±0,5	2,04	3,37 ±4,6	2,16	0,848 ^b
Platelet	227,18 ±60,7	209,00	240,71 ±77,8	224,00	0,613 ^b
Üre	41,36 ±24,5	35,00	36,61 ±12,7	34,00	0,767 ^b
Kreatinin	1,28 ±1,0	1,00	,99 ±0,5	0,90	0,181 ^b

Açlık şeker	kan	173,36 ±99,3	126,00	128,22 ±58,8	103,00	0,104 ^b
Ürik asit		5,79 ±1,5	5,50	5,77 ±1,1	5,90	0,886 ^b
HDL kolesterol		38,27 ±5,5	38,00	43,00 ±9,9	41,00	0,131 ^b
LDL kolesterol		114,73 ±36,1	111,00	129,96 ±42,4	135,00	0,275 ^a
Trigliserid		159,64 ±96,7	138,00	193,76 ±115,9	148,00	0,349 ^b
Total Kolesterol		173,18 ±47,0	161,00	195,16 ±54,2	199,00	0,219 ^a

^a Bağımsız gruplarda t testi ^b Mann whitney u testi, Nöt.:Nötrofil, lök.: lökosit

Miyokardiyal tüllenme derecelerine göre demografik bilgiler karşılaştırıldı. Miyokardiyal tüllenme derecelerine göre demografik bilgiler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12 Miyokardiyal tüllenme derecelerine göre demografik bilgilerin karşılaştırılması

		Miyokardiyal tüllenme dereceleri				p
		Başarısız		Başarılı		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	1	(16,7)	8	(14,8)	>0,999 ^a
	Erkek	5	(83,3)	46	(85,2)	
Sigara	Var	3	(50,0)	16	(29,6)	0,114 ^a
	Yok	2	(33,3)	36	(66,7)	
	Ex-Smoker	1	(16,7)	2	(3,7)	
*Yaş		58,50±99	61,50	61,15±8,8	61,00	0,493 ^b
BMI		27,63±39	27,50	28,94±3,6	28,00	0,391 ^c

*ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine medyan değeri verilmiştir. ^aFisher testi, ^bbağımsız gruplarda t testi, ^c mann whitney u testi

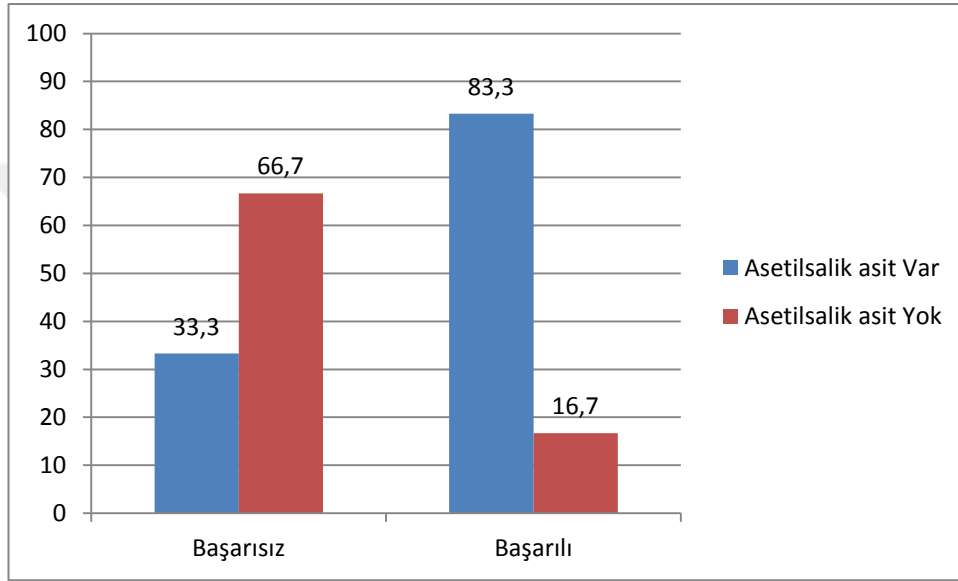
Hastaların miyokardiyal tüllenme derecelerine göre kullanılan ilaçların karşılaştırıldı. Asetilsalisilik asit hariç, miyokardiyal tüllenme derecesine göre diğer ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Miyokardiyal tüllenmesi

başarılı olan hastalarda asetilsalisilik asit kullananların oranı (%83,3), miyokardiyal tüllenme başarısız olan hastalara oranla (%33,3) anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0,017) (Tablo 13).

Tablo 13 Hastaların miyokardiyal tüllenme derecelerine göre kullanılan ilaçların karşılaştırılması

		Miyokardiyal tüllenme dereceleri				p*
		Başarısız		Başarılı		
		n	%	n	%	
Beta Bloker	Var	3	50,0	39	72,2	0,352
	Yok	3	50,0	15	27,8	
ACE inhibitörü yada ARB	Var	4	66,7	31	57,4	>0,999
	Yok	2	33,3	23	42,6	
P2Y12 inhibitörü	Var	2	33,3	33	61,1	0,223
	Yok	4	66,7	21	38,9	
Asetilsalisilik asit	Var	2	33,3	45	83,3	0,017
	Yok	4	66,7	9	16,7	
Furosemid	Var	0	0,0	5	9,3	>0,999
	Yok	6	100,0	49	90,7	
Statin	Var	2	33,3	22	40,7	>0,999
	Yok	4	66,7	32	59,3	
Oral antidiyabetik	Var	1	16,7	7	13,0	>0,999
	Yok	5	83,3	47	87,0	
İnsülin	Var	0	0,0	3	5,6	>0,999
	Yok	6	100,0	51	94,4	
Kalsiyum kanal blokeri	Var	1	16,7	8	14,8	>0,999
	Yok	5	83,3	46	85,2	
Trimetazidin	Var	1	16,7	4	7,4	0,421
	Yok	5	83,3	50	92,6	
İsosorbit mononitrat	Var	0	0,0	4	7,4	>0,999
	Yok	6	100,0	50	92,6	

*Fisher testi



Şekil 6 MBG' ye göre asetilsalisilik asit kullanımının dağılımı

Hastaların miyokardiyal tülleme derecelerine göre ek hastalıkları karşılaştırıldı. Miyokardiyal tüllemesine göre hastaların ek hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14 Hastaların miyokardiyal tülleme derecelerine göre ek hastalıkların karşılaştırılması

		Miyokardiyal tülleme dereceleri				p
		Başarısız		Başarılı		
		n	%	n	%	
Hipertansiyon	Var	5	83,3	46	85,2	$>0,999^a$
	Yok	1	16,7	8	14,8	

Diyabetes mellitus	Var	3	50,0	15	27,8	0,352 ^a
	Yok	3	50,0	39	72,2	
Kroner arter hastalığı	Var	2	33,3	36	66,7	0,179 ^a
	Yok	4	66,7	18	33,3	
Miyokard infarktüsü	Var	2	33,3	20	37,0	>0,999 ^a
	Yok	4	66,7	34	63,0	
KABG	Var	1	16,7	0	0,0	0,100 ^a
	Yok	5	83,3	54	100,0	
Konjestif kalp yetmezliği	Var	2	33,3	13	24,1	0,634 ^a
	Yok	4	66,7	41	75,9	
KOAHA	Var	1	16,7	4	7,4	0,421 ^a
	Yok	5	83,3	50	92,6	
Serebrovaskuler hastalık	Var	0	0,0	3	5,6	>0,999 ^a
	Yok	6	100,0	51	94,4	
Kronik böbrek yetmezliği	Var	2	33,3	7	13,0	0,218 ^a
	Yok	4	66,7	47	87,0	
Hipertansiyon	Var	3	50,0	31	57,4	>0,999 ^a
	Yok	3	50,0	23	42,6	

* Ejeksiyon fraksiyonu 45,83±15,0 50,0 49,54±13,3 55,0 0,539^b

*Ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine medyan değeri verilmiştir ^aFisher testi, ^bMann whitney u testi,

Hastaların miyokardiyal tülleme derecelerine göre klinik özellikleri karşılaştırıldı. Miyokardiyal tüllemesine göre klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15 Hastaların miyokardiyal tülleme derecelerine göre anjiyografik özelliklerin karşılaştırılması

		Miyokardiyal tülleme dereceleri				p
		Başarısız		Başarılı		
		n	%	n	%	
PCI yapılan damar	LAD	2	33,3	17	31,5	0,366 ^a
	CX	2	33,3	8	14,8	
	RCA	2	33,3	29	53,7	
JCTO	Kolay	1	16,7	15	27,8	0,221 ^a
	Orta	1	16,7	19	35,2	

	Zor	4	66,7	12	22,2	
	Çok Zor	0	0,0	8	14,8	
Restenoz gelişimi	Var	3	50,0	8	14,8	0,069 ^a
	Yok	3	50,0	46	85,2	
Diğer Damar Lezyonu varlığı	Yok	3	50,0	24	44,4	>0,999 ^a
	Bir Damarda	3	50,0	23	42,6	
	İki Damarda	0	0,0	7	13,0	
*Lezyon uzunluğu		31,17±15,5	30,00	22,63±14,0	20,00	0,229 ^b
*Lezyon çapı		2,71±0,2	2,75	2,76±0,3	2,75	0,539 ^b
*Stent uzunluğu		68,50±13,4	67,00	50,98±21,1	50,00	0,053 ^c

^a Fisher testi, ^b Mann whitney u testi, ^cBağımsız gruplarda t testi, *ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine medyan değeri verilmiştir.

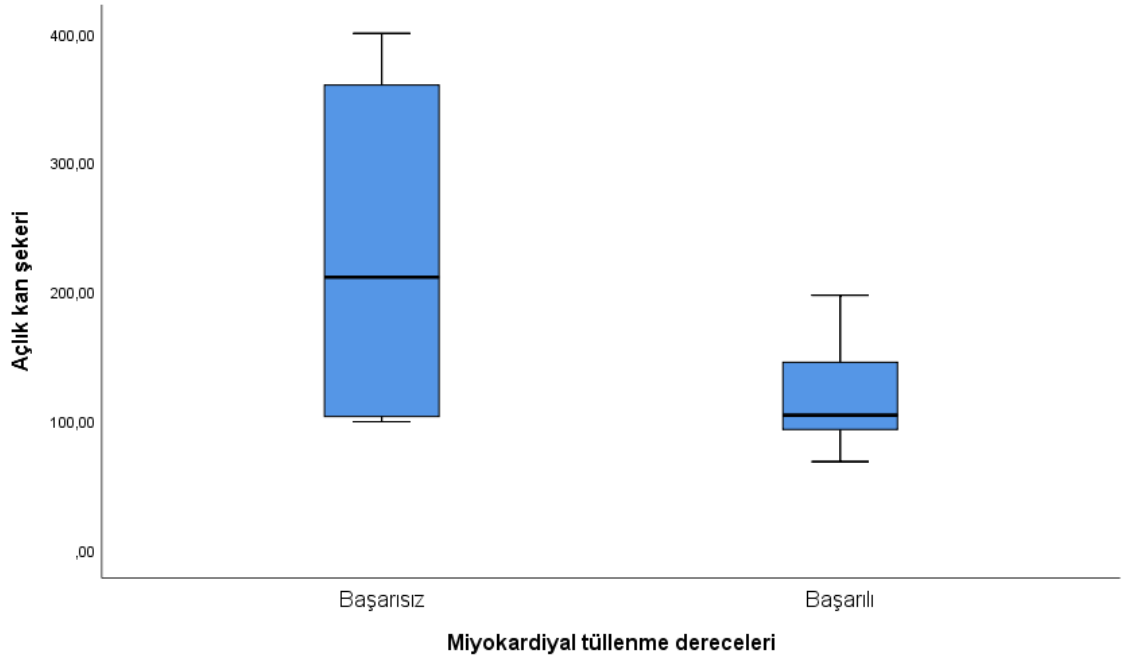
Hastalarda miyokardiyal tüllenme derecelerine göre kan değerleri karşılaştırıldı. Açlık kan şekeri dışında, miyokardiyal tüllenme derecelerine göre kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Miyokardiyal tüllenme başarılı olan hastalarda ortalama açlık kan şekeri (126,04±49,8), başarısız olanlara göre (230,7±135,9) istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p:0,030) (Tablo 16).

Tablo 16 Hastalarda miyokardiyal tüllenme derecelerine göre kan değerlerinin karşılaştırılması

	Miyokardiyal tüllenme dereceleri				p
	Başarısız		Başarılı		
	Ortalama±Ss	Ortanca	Ortalama±Ss	Ortanca	
MPV	8,3 ±1,2	8,0	7,5 ±1,0	7,5	0,092 ^a
Nöt./lök. oranı	2,4 ±1,1	2,2	3,2 ±4,4	2,1	>0,999 ^b
Platelet	197,3 ±30,3	197,5	242,8 ±76,9	226,0	0,055 ^b
Üre	34,5 ±12,7	28,5	37,8 ±15,7	35,0	0,477 ^b
Kreatinin	1,1 ±0,3	1,1	1,0 ±0,6	0,9	0,201 ^b
Açlık kan şekeri	230,7 ±135,9	211,0	126,0 ±49,8	104,0	0,030 ^b
Ürik asit	5,9 ±1,8	6,3	5,8 ±1,1	5,9	0,409 ^b
HDL kolesterol	40,0 ±5,9	39,5	42,4 ±9,7	41,0	0,572 ^b
LDL kolesterol	120,2 ±30,2	123,0	127,9 ±42,7	125,0	0,667 ^a
Trigliserid	122,8 ±40,2	116,0	194,7 ±115,9	149,5	0,153 ^b

Total	173,5	175,5	193,1	194,5	0,397 ^a
Kolesterol	$\pm 32,9$		$\pm 54,9$		

^a Bağımsız gruplarda t testi ^b Mann whitney u testi, Nöt.:Nötrofil, lök.: lökosit



Şekil 7 Miyokardiyal tülleme derecelerine göre açlık kan şekeri dağılımı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda in-stent restenoz (ISR) ile implante edilen stent uzunluğu arasında anlamlı ilişki saptandı. Stent uzunluğu arttıkça ISR artmaktaydı ve bu veri literatürü destekler nitelikteydi (Singh et al. 2004, Kobayashi et al. 1999, Dietz et al. 2006). Restenoz nedeni tam olarak anlaşılammış kompleks bir hastalıktır. Her ne kadar restenoz revaskularizasyon esnasında damar lümeninde oluşan hasara bağlı gelişen bir iyileşme süreci olarak kabul edilse de, altta yatan mekanizmasının aydınlatılmasına ihtiyaç vardır (Scheinowitz et al, 1994). Bu durum takiplerde yapılan koroner anjiyografiyle veya hastada gelişen iskemi ilişkili semptomlar ile belirlenebilir. Binary anjiyografik restenoz genellikle 3-6 ay içerisinde lümenin %50'den fazla daralması olarak tanımlanmaktadır (Mehran et al, 1999).

Restenoz için işleme bağlı risk faktörleri; multiple stent (Roy et al, 2007), stent fraktürü (Chakravarty et al, 2010), PKG sonrası minimal lümen çapı (Kastrati et al, 2006), balon anjiyoplasti ve çıplak stent implantasyonudur (Mehran et al, 1999). İlaç kaplı stentlerin gelişimiyle restenoz oranı çıplak stentlere göre belirgin bir şekilde azalmıştır, ama yine de tam anlamıyla çözülmüş bir problem değildir (Roiron et al, 2006). İlaç kaplı stent implantasyonu ve çıplak stent yerleştirilmesi sonrası ISR gelişme oranları sırasıyla %3-20 ile %20-40'tır (Dangas et al. 2010, Alfonso et al. 2014). Restenoz gelişiminde rol oynayan klinik özellikler; erkek cinsiyet (Brown et al, 2010), ileri yaş (Weintraub et al, 1993), hipertansiyon (Agema et al, 2004), diabetes mellitus (Gilbert et al, 2004), daha önce restenoz öyküsüdür (Kastrati et al, 1998). Paradoksal olarak, sigara içmenin koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, PKG sonrası restenoz gelişiminden koruyucu muhtemel etkileri olabilir. Sigara içenlerde restenozun daha düşük oranlarda saptandığına dair birçok yayın bulunmaktadır (Singh et al. 2004, Pell et al. 2000, Hasdai et al. 1997, Cohen et al, 2001). Bizim çalışmamızda hastaların demografik özellikleri ve sigara kullanımı ile restenoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte, restenoz için en önemli risk faktörlerinden biri olan diabetes

mellitus sayısal olarak restenoz gelişenlerde daha fazla saptandı. Bu, literatüre kıyasla çalışmamızda daha az sayıda hasta olması ile ilişkilendirilebilir.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), sistemik inflamasyonun efektif bir belirteçidir ve bazı kötü kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olabilmektedir, bunlar: koroner arter ektazisi (Isik et al, 2013), kardiyak sendrom X (Okyay et al, 2015), atriyal fibrilasyon (Li et al, 2015) ve bilhassa koroner arter hastalığıdır (Balta et al, 2016). NLO, femoropopliteal KTO'larda stent implantasyonu yapılanlarda erken dönemde ISR ile bağımsız olarak ilişkilidir (Chang et al, 2017), aynı zamanda NLR ile PKG sonrası ISR ilişkisi araştırılmış, NLR'si yüksek olanlarda daha fazla oranda ISR saptanmıştır (Turak et al, 2012). Öngörülenin aksine çalışmamızda NLR ve diğer kan değerleri ile ISR arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastaların kullandığı ilaçlar ile restenoz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı, bu sonuç literatürü destekler nitelikteydi (Li et al, 2018).

Binlerce hastanın dahil edildiği bazı büyük klinik çalışmalarda, miyokard tüllenme derecesi (MBG) ile enfarkt alanı genişliği ve mortalite arasında ilişki ortaya konulmuştur (Van't Hof et al. 1998, Costantini et al. 2004, Henriques et al. 2003). MBG ile takip eden dönemde sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme arasında anlamlı ilişki daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir (Van't Hof et al. 1998, Lepper et al. 2001, Bellandi et al. 2004).

Aspirin koroner arter hastalığı tedavisinde faydası kanıtlanmış ilk antiplatelet ilaçtır. (Cairns et al. 1985, Thérout et al. 1988). Aspirinin antiplatelet etkisi, araşidonik asitin güçlü bir vasokontrüktör ve aggregan olan tromboksan A₂' ye dönüşümünü katelize eden platelet siklooksijenaz-1 enziminin aspirin tarafından geri dönüşümsüz olarak inhibe edilmesi ile sağlanmaktadır. Tromboksan A₂ oluşumunu engellemek ve bu sayede platelet aggregasyonunu önlemek için platelet siklooksijenaz-1 aktivitesinin neredeyse tamamının (>%90) inhibe edilmesi gerekmektedir (Di Minno et al. 1983, Reilly et al. 1987, Davi et al. 2007, FitzGerald et al. 1991). Çalışmamızda kronik aspirin kullanan hastalarda miyokard tüllenme derecesinin daha yüksek olduğu saptandı. Literatürdeki aspirin-MBG ilişkisini inceleyen bir çalışma bizi destekler niteliktedir (Basili et al, 2014). Bu çalışmada elektif PKG yapılacak olan

kronik düşük doz aspirin (günlük 100 mg) kullanıcısı 91 hasta randomize olarak ikiye ayrılmıştır. 46 kişiye işlem öncesinde 325 mg aspirin yüklemesi yapılmış, kalan 45 kişilik kontrol grubuna aspirin yüklemesi yapılmamıştır. Bu hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası MBG'leri karşılaştırılmıştır. İşlem öncesinde 91 hastanın 85'inde (%93) MBG değeri 2 veya altında olarak saptanmıştır. Revaskülarizasyon sonrası MBG değerlendirmesinde, aspirin yüklenen grubun %61'i, aspirin yüklenmeyen kontrol grubunun ise sadece %32'si MBG=3' e ulaşabilmiştir (p=0.0067) (Basili et al, 2014).

Diabetes mellitus (DM) hastalarında mortalite ve morbiditenin ana sebebi koroner arter hastalığıdır (Kannel et al. 1979, Haffner et al. 1998). Diabetes mellitus anormal endotel fonksiyonu, artmış inflamatuvar cevap ve platelet kümeleşmesiyle ilişkilidir, bu sebeplerden ötürü miyokard infarktüsünde miyokard perfüzyonunun bozulmasına sebep olan önemli faktörlerden birisidir (Prasad et al. 2005, Hokama et al. 2000, Biondi-Zoccai et al. 2003). Çalışmamızda açlık kan şekeri ile MBG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı, açlık kan şekeri düşük olan hastalarda MBG değeri daha yüksek olarak saptandı (p:0.030). Ayrıca diabetes mellitus olmayanlarda MBG değeri sayısal olarak daha yüksek olarak saptanmakla birlikte bunun istatistiksel anlamlı değere ulaşmamasının sebebi hasta sayısının az olmasına bağlandı. Bu ilişki literatürdeki daha önceki çalışmalar ile benzerdir (Prasad et al. 2005, Araszkievicz et al. 2014, Sucato et al. 2014). DM hastalarında, DM olmayanlara göre miyokardiyal perfüzyon daha düşük saptanmıştır (62.8% vs. 45.7%, p = 0.04) (Araszkievicz et al, 2014). Miyokardiyal mikrovasküler akım DM hastalarında daha sık olarak bozuktur, bozulmuş miyokardiyal perfüzyon da tedaviye rağmen anormal MBG ile sonuçlanır. DM, işlem sonrası kötü miyokardiyal perfüzyonun bağımsız bir öngördürücüsüdür (Prasad et al, 2005).

Çalışmamızda KTO hastalarında, MBG ile takip eden sürede stent restenozu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bildiğimiz kadarıyla literatürde KTO hastalarında bu ilişkiyi araştıran bir çalışma yoktur, çalışmamızın sonucu bu açıdan değerlidir.

Bu çalışmamız bazı kısıtlılıklar içermektedir: öncelikle bu çalışma retrospektif, nonrandomize ve tek merkezli tasarlanmış bir çalışmadır. İkincisi, her ne kadar üç bağımsız gözetmen tarafından değerlendirilmiş olsa da restenoz tanımlamasının

görsel olarak yapılması ve MBG değerinin subjektif olarak puanlandırılabilmesidir. Üçüncü olarak çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı da hasta sayımızın az oluşudur. Hasta sayımızın artırılması bazı bulgularımızın istatistiksel anlamlılığa ulaşmasını sağlayabilirdi. Son olarak çalışmamızın retrospektif olması sebebi ile MBG için gerekli açılardan ve gerekli sürelerden sine kayıtların alınamaması MBG değerlendirmesinin bazı hastalarda suboptimal olmasına sebep olmuş olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda stent uzunluğu ile ISR arasında anlamlı ilişki saptandı, stent uzunluğu arttıkça ISR oranı artmaktaydı. Ayrıca aspirin kullanan hastalarda ve açlık kan şekeri düşük olan hastalarda MBG değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. MBG ile ISR arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı, ancak prospektif, çok merkezli, vaka sayısı yüksek olarak planlanan çalışmalarla bu ilişkinin araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Agema, W. R., Jukema, J. W., Pimstone, S. N. & Kastelein, J. J. Genetic aspects of restenosis after percutaneous coronary interventions: towards more tailored therapy. *Eur. Heart J.* 22, 2058–2074 (2001).

Agema, W. R. *et al.* Current PTCA practice and clinical outcomes in The Netherlands: the real world in the pre-drug-eluting stent era. *Eur. Heart J.* 25, 1163–1170 (2004).

Airaksinen, K. E. Autonomic mechanisms and sudden death after abrupt coronary occlusion. *Ann. Med.* 31, 240–245 (1999).

Akin I, Nienaber C. Obesity paradox in coronary artery disease. *World journal of cardiology.* 2015;7(10):603.

Alfonso, F. *et al.* Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52, 1621–1627 (2008).

Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2659-73.

Al-Lamee R, Ielasi A, Latib A, *et al.* Clinical and angiographic outcomes after percutaneous recanalization of chronic total saphenous vein graft occlusion using modern techniques. *Am J Cardiol.* 2010;106:1721-7.

Ambrose JA, Rajat S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *Journal of the American college of cardiology* 2004;43(10):1731-1737.

Araszkievicz A, Janus M, Prech M et al. Relations of diabetes mellitus, microvascular reperfusion and left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Kardiol. Pol.* 72, 20-6 (2014).

Ari, H. *et al.* A novel predictor of restenosis and adverse cardiac events: asymmetric dimethylarginine. *Heart Vessels* 25, 19–26 (2010).

Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22:405-11.

Basili S, Tanzilli G et al. Aspirin Reload Before Elective Percutaneous Coronary Intervention Impact on Serum Thromboxane B2 and Myocardial Reperfusion Indexes *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:577-584.

Bellandi F, Leoncini M, Maioli M, et al. Markers of myocardial reperfusion as predictors of left ventricular function recovery in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Clin Cardiol* 2004;27:683-8.

Bertomeu-Gonzalez V, Bodi V, Sanchis J, et al. Limitations of myocardial blush grade in the evaluation of myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction and TIMI grade 3 flow. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:575-81.

Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1071–1077.

Borgia, F. *et al.* Improved cardiac survival, freedom from MACE and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions. *Int. J. Cardiol.* 161, 31–38 (2011).

Brener SJ, Cristea E, Mehran R, et al. Relationship between angiographic dynamic and densitometric assessment of myocardial reperfusion and survival in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in AMI (HORIZONS-AMI) trial. *Am Heart J* 2011;162(6):1044-51.

Brown, R. A. *et al.* Sex-specific outcomes following revascularization with zotarolimus-eluting stents: comparison of angiographic and late-term clinical results. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 76, 804–813 (2010).

Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostuk WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Sealey BJ, Tanser PH Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med.* 1985;313:1369–1375.

Califf, R. M. Restenosis: the cost to society. *Am. Heart J.* 130, 680–684 (1995).

Chakravarty, T. *et al.* Meta-analysis of incidence, clinical characteristics and implications of stent fracture. *Am. J. Cardiol.* 106, 1075–1080 (2010).

Chang Z, Zheng J, Liu Z, Guo Q. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and in-stent restenosis in patients with femoropopliteal chronic total occlusions. *Angiology.* 2017: 3319717714918.

Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-54.

Christofferson, R. D. *et al.* Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am. J. Cardiol.* 95, 1088–1091 (2005).

Cohen, D. J. *et al.* Impact of smoking on clinical and angiographic restenosis after percutaneous coronary intervention: another smoker's paradox? *Circulation* 104, 773–778 (2001).

Colmenarez, H. J. *et al.* Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 1854–1866 (2010).

Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GG, et al. Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2399–404.

Costantini CO, Stone GW, Mehran R, et al. Frequency, correlates, and clinical implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibition, in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:305-12.

Crawford M: Current Diagnosis&Treatment in Cardiology, 4 Edition).

Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1897-907.

Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482–2494.

de Ribamar Costa Jr, J. *et al*. Intravascular ultrasound assessment of drug-eluting stent expansion. *Am. Heart J*. 153, 297–303 (2007).

Di Minno G, Silver MJ, Murphy S. Monitoring the entry of new platelets into the circulation after ingestion of aspirin. *Blood*. 1983;61:1081–1085.

Dietz, U., Holz, N., Dauer, C. & Lambertz, H. Shortening the stent length reduces restenosis with bare metal stents: matched pair comparison of short stenting and conventional stenting. *Heart* 92, 80–84 (2006).

Douglas, J. S. Jr. *et al*. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 112, 2826–2832 (2005).

Fattori, R. & Piva, T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 361, 247–249 (2003).

Fefer, P. *et al*. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J. Am. Coll. Cardiol*. 59, 991–997 (2012).

Ferrante, G. *et al*. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. *Cardiovasc. Revasc. Med*. 9, 156–165 (2008)

Fischman, D. L. *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.* 331, 496–501 (1994).

FitzGerald GA. Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as an amplifying signal for other agonists. *Am J Cardiol.* 1991;68:11B–15B.

Galassi, A. R. *et al.* In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *EuroIntervention* 7, 472–479 (2011).

Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.

Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs.[see comment]. *Circulation* 2000;101:125-30

Gibson CM, Schomig A. Coronary and myocardial angiography: angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. *Circulation* 2004;109:3096-105.

Gibson CM, Pride YB, Buros JL, et al. Association of impaired thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade with ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:546-51.

Gilbert, J., Raboud, J. & Zinman, B. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. *Diabetes Care* 27, 990–994 (2004).

Grantham, J. A., Jones, P. G., Cannon, L. & Spertus, J. A. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the FlowCardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 3, 284–290 (2010).

Greenhalgh, J. *et al.* Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 5*. Art. No.: CD004587. doi:10.1002/14651858.CD004587.pub2 (2010).

Haager PK, Christott P, Heussen N, et al. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:532-8.

Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–34.

Hasdai, D., Garratt, K. N., Grill, D. E., Lerman, A. & Holmes, D. R. Jr. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 336, 755–761 (1997).

Hausleiter, J. *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis: the Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-stent Stenosis (OSIRIS) trial. *Circulation* 110, 790–795 (2004).

Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 2003;107:2115-9.

Hillen, U., Haude, M., Erbel, R. & Goos, M. Evaluation of metal allergies in patients with coronary stents. *Contact Dermatitis* 47, 353–356 (2002).

Hokama JY, Ritter LS, Davis-Gorman G et al. Diabetes enhances leukocyte accumulation in the coronary microcirculation early in reperfusion following ischemia. *J Diabetes Compl*, 2000; 14: 96–107.

Holmes, D. R. Jr. *et al.* Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 295, 1264–1273 (2006).

Holmes, D. R. Jr. *et al.* 5-year final results of the SISR (Sirolimus-Eluting Stents versus Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis) trial [abstract 2904–9]. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57 (Suppl. S), E1641 (2011).

Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ma EH, Ko JS, Lee MG, “et al.” Age-related differences in virtual histology-intravascular ultrasound findings in patients with coronary artery disease. *Journal of cardiology.* 2010;55(2):224-231.

Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, Amico A, Galiuto L, Rizzon P. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction: pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J.* 1996;17:344 – 353.

Ino, Y. *et al.* Serial angiographic findings and prognosis of stent fracture site without early restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Am. Heart J.* 160, 775–779 (2010).

Isik T, Ayhan E, Uyarel H, et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with presence of isolated coronary artery ectasia. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41:123-30.

Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the “no reflow” phenomenon. *Circulation.* 1996;93:223–228.

Jennings, D. L. & Kalus, J. S. Addition of cilostazol to aspirin and a thienopyridine for prevention of restenosis after coronary artery stenting: a meta-analysis. *J. Clin. Pharmacol.* 50, 415–421 (2010).

Jeroudi, O. M. et al. Prevalence and management of coronary chronic total occlusions in a tertiary veterans affairs hospital. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.25264>.

Jones, D. A. *et al.* Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc. Interv.* 5, 380–388 (2012).

Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2011;9:53-62.

Jukema, J. W., Ahmed, T. A., Verschuren, J. J. & Quax, P. H. Restenosis after PCI. Part 2: prevention and therapy. *Nat. Rev. Cardiol.* 79–90 (2011).

Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J.* 1993;126(3 pt 1):561–564.

Kamal, A. K., Naqvi, I., Husain, M. R. & Khealani, B. A. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7. Art. No.: CD008076. doi:10.1002/14651858.CD008076.pub2 (2011).

Kampinga MA, Nijsten MW, Gu YL, et al. Is the myocardial blush grade scored by the operator during primary percutaneous coronary intervention of prognostic value in patients with ST-elevation myocardial infarction in routine clinical practice? *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:216-23.

Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59:8 –13.

Kastrati, A. *et al.* Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 30, 1428–1436 (1997).

Kastrati, A. *et al.* Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in multiple lesions. *Circulation* 97, 2396–2401 (1998).

Kastrati, A. *et al.* Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 113, 2293–2300 (2006).

Keeley, E. C., Boura, J. A. & Grines, C. L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361, 13–20 (2003).

Kereiakes DJ, Selmon MR, McAuley BJ, McAuley DB, Sheehan DJ, Simpson JB. Angioplasty in total coronary artery occlusion: experience in 76 consecutive patients. *JACC*. 1985;6:526–33.

Khan, M. F., Wendel, C. S., Thai, H. M. & Movahed, M. R. Effects of percutaneous revascularization of chronic total occlusions on clinical outcomes: a meta-analysis comparing successful versus failed percutaneous intervention for chronic total occlusion. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 82, 95–107 (2013).

Kirschbaum, S. W. *et al.* Combining magnetic resonance viability variables better predicts improvement of myocardial function prior to percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiol.* 159, 192–197 (2012).

Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54: 1496–1508.

Kobayashi, Y. *et al.* Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34, 651–659 (1999).

Kornowski, R. *et al.* In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 31, 224–230 (1998).

Koster, R. *et al.* Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* 356, 1895–1897 (2000).

Kubica, J. *et al.* Combined periprocedural evaluation of CRP and TNF-alpha enhances the prediction of clinical restenosis and major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int. J. Mol. Med.* 16, 173–180 (2005).

Kufner, S. *et al.* Long-term risk of adverse outcomes and new malignancies in patients treated with oral sirolimus for prevention of restenosis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2, 1142–1148 (2009).

La Rovere, M. T., Bigger, J. T. Jr, Marcus, F. I., Mortara, A. & Schwartz, P. J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac

mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351, 478–484 (1998).

Lee, M. S., David, E. M., Makkar, R. R. & Wilentz, J. R. Molecular and cellular basis of restenosis after percutaneous coronary intervention: the intertwining roles of platelets, leukocytes, and the coagulation-fibrinolysis system. *J. Pathol.* 203, 861–870 (2004).

Lee, S. W. *et al.* Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus the DECLARE-DIABETES Trial (A Randomized Comparison of Triple Antiplatelet Therapy with Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic Patients). *J. Am. Coll. Cardiol.* 51, 1181–1187 (2008).

Leon, M. B. *et al.* Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N. Engl. J. Med.* 344, 250–256 (2001).

Lepper W, Sieswerda GT, Vanoverschelde JL, et al. Predictive value of markers of myocardial reperfusion in acute myocardial infarction for follow-up left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;88: 1358-63.

Li Z, Cui L, Ma J, Ma X, Li G. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015;187: 361-2.

Li C, Shen Y, Xu R, Dai Y, Chang S, Lu H, Dong Z, Deng J, Qian J, Ge J. Evaluation of Preprocedural Laboratory Parameters as Predictors of Drug Eluting Stent Restenosis in Coronary Chronic Total Occlusion Lesions. *Angiology.* 2018: 3319717752245.

Liu W, Wagatsuma K, Nii H, Toda M, Amano H, Uchida Y. Impact of diabetes on long term follow-up of elderly patients with chronic total occlusion post percutaneous coronary intervention. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10:16-20.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, “et al.” 2013 ESH/ESC arteriyel hipertansiyon kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2014;4:1-72.

Mayo Clinic cardiology:Concise Textbook 4 Edition, 2015.

Mehilli, J. *et al.* Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 2710–2716 (2010).

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.

Monraats, P. S., Agema, R. P. & Jukema, J. W. Genetic predictive factors in restenosis. *Pathol. Biol. (Paris)* 52, 186–195 (2004).

Morino Y, Abe M, Morimoto T, et al. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (multicenter CTO registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:213–21.

Moses, J. W. *et al.* Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 349, 1315–1323 (2003).

Nakazawa, G. *et al.* The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57, 1314–1322 (2011).

Nebeker, J. R. *et al.* Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 175–181 (2006).

Noguchi, T. *et al.* Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Determinants of primary success and long-term clinical outcome. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 49, 258–264 (2000).

Nombela-Franco, L. *et al.* Ventricular arrhythmias among implantable cardioverter-defibrillator recipients for primary prevention: impact of chronic total coronary occlusion (VACTO Primary Study). *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 5, 147–154 (2012).

Okyay K, Yilmaz M, Yildirim A, *et al.* Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and impaired myocardial perfusion in cardiac syndrome X. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:1881-7.

Olivari, Z. *et al.* Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J. Am. Coll. Cardiol.* 41, 1672–1678 (2003).

Onuma, Y. *et al.* Efficacy of everolimus eluting stent implantation in patients with calcified coronary culprit lesions: two-year angiographic and three-year clinical results from the SPIRIT II study. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 76, 634–642 (2010).

Opitz, C. F., Finn, P. V., Pfeffer, M. A., Mitchell, G. F. & Pfeffer, J. M. Effects of reperfusion on arrhythmias and death after coronary artery occlusion in the rat: increased electrical stability independent of myocardial salvage. *J. Am. Coll. Cardiol.* 32, 261–267 (1998).

Ozaki, Y. *et al.* A quantitative coronary angiography-matched comparison between a prospective randomised multicenter cutting balloon angioplasty and bare metal stent trial (REDUCE III) and the Rapamycin-Eluting Stent Evaluation At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *EuroIntervention* 6, 400–406 (2010).

Parise, H., Maehara, A., Stone, G. W., Leon, M. B. & Mintz, G. S. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am. J. Cardiol.* 107, 374–382 (2011).

Park, S. J. *et al.* Comparison of plain balloon and cutting balloon angioplasty for the treatment of restenosis with drug-eluting stents vs bare metal stents. *Circ. J.* 74, 1837–1845 (2010).

Patel, V. G. *et al.* Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovasc. Interv.* 6, 128–136 (2013).

Pell, J. P. Does smoking cessation reduce the risk of restenosis following coronary angioplasty? *Heart* 84, 233–234 (2000).

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, “et al.” ESC 2012 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, *European Heart Journal.* 2012;33(13):1635-1701.

Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, “et al.” 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2016, *European Heart Journal.* 2016;37(29):2315-2381.

Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, et al. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty: real-time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation* 2002;106(3):313-8.

Prasad A, Stone G, Stuckey TD et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 508–514.

Rathore, S. *et al.* Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients. *EuroIntervention* 5, 349–354 (2009).

Rathore, S. *et al.* A comparison of clinical presentations, angiographic patterns and outcomes of in-stent restenosis between bare metal stents and drug eluting stents. *EuroIntervention* 5, 841–846 (2010).

Reilly IA, FitzGerald GA. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood*. 1987;69:180–186.

Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, “et al.” ESC 2011 Dislipidemilerin Tedavisi Kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2011;3:5-72.

Rodriguez, A. E. *et al.* Percutaneous coronary intervention with oral sirolimus and bare metal stents has comparable safety and efficacy to treatment with drug eluting stents, but with significant cost saving: long-term follow-up results from the randomised, controlled ORAR III (Oral Rapamycin in ARgentina) study. *EuroIntervention* 5, 255–264 (2009).

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Jun 5;125(22):e1002.

Roifman, I. *et al.* The effect of percutaneous coronary intervention of chronically totally occluded coronary arteries on left ventricular global and regional systolic function. *Can. J. Cardiol*. 29, 1436–1442 (2013).

Roiron, C., Sanchez, P., Bouzamondo, A., Lechat, P. & Montalescot, G. Drug-eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 92, 641–649 (2006).

Rosendorff C. Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, “et al.” Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of cardiology*. 2015; 65(18):1998-2038.

Roy, P. *et al.* Correlates of clinical restenosis following intracoronary implantation of drug-eluting stents. *Am. J. Cardiol*. 100, 965–969 (2007).

Russo, R. J. *et al.* A randomized controlled trial of angiography versus intravascular ultrasound-directed bare-metal coronary stent placement (the AVID Trial). *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2, 113–123 (2009).

Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, “et al.” ESC 2007 Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases, *European Heart Journal*. 2007;28(1):88-136.

Ryden L, Grant P, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, “et al.” 2013 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration *European Heart Journal* 2013(34):3035-3087.

Sachdeva, R., Agrawal, M., Flynn, S. E., Werner, G. S. & Uretsky, B. F. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 83, 9–16 (2014).

Safley, D. M., House, J. A., Marso, S. P., Grantham, J. A. & Rutherford, B. D. Improvement in survival following successful percutaneous coronary intervention of coronary chronic total occlusions: variability by target vessel. *JACC Cardiovasc. Interv.* 1, 295–302 (2008).

Saito, T. *et al.* Metal allergic reaction in chronic refractory in-stent restenosis. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 10, 17–22 (2009).

Sakuda H, Nakashima Y, Kuriyama S, Sueishi K. Media conditioned by smooth muscle cells cultured in a variety of hypoxic environments stimulates in vitro angiogenesis. *Am J Pathol.* 1992;141:1507–1516.

Scheinowitz M, Shou M, Banai S, Gertz SD, Lazarous DF, Unger EF. Neointimal proliferation in canine coronary arteries. A model of restenosis permitting local and continuous drug delivery. *Lab Invest.* 1994;71:813-9.

Scheller, B. *et al.* Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N. Engl. J. Med.* 355, 2113–2124 (2006).

Schwartz, P. J. & Stone, H. L. Left stellatectomy in the prevention of ventricular fibrillation caused by acute myocardial ischemia in conscious dogs with anterior myocardial infarction. *Circulation* 62, 1256–1265 (1980).

Sianos G, Werner GS, Galassi AR, Papafaklis MI, Escaned J, Hildick-Smith D, et al. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. *EuroIntervention* 2012; 8: 139-45.

Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F. & Kappenberger, L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 316, 701–706 (1987).

Simes RJ, Topol EJ, Holmes Jr DR, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1923-8.

Singh, M. *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* 109, 2727–2731 (2004).

Singh, I. M. *et al.* Drug-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of bare-metal in-stent restenosis. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 76, 257–262 (2010).

Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667-74.

Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, Grill DE, Sangiorgi GM, Garratt KN, Schwartz RS, Holmes DR Jr. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:955–963.

Stone, G. W. *et al.* Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation* 112, 2364–2372 (2005).

Sucato V, Evola S, Quagliana A, Novo G et al. Comparison of coronary artery flow impairment in diabetic and hypertensive patients with stable microvascular angina. 2014; 18: 3687-3689.

Sun, D. *et al.* Multimodality imaging evaluation of functional and clinical benefits of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion lesion. *Theranostics* 2, 788–800 (2012).

Suzuki, S. *et al.* Radiation exposure to patient's skin during percutaneous coronary intervention for various lesions, including chronic total occlusion. *Circ. J.* 70, 44–48 (2006).

Szwoch, M. *et al.* Comparison the effects of recanalisation of chronic total occlusion of the right and left coronary arteries on the autonomic nervous system function. *Kardiol. Pol.* 67, 467–474 (2009).

Thérroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988;319:1105–1111.

Turak O, Ozcan F, Isleyen A, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *Am J Cardiol.* 2012;110:1405-10.

Ungi T, Sasi V, Ungi I, et al. Comparison of two visual angiographic perfusion grades in acute myocardial infarction. *Ups J Med Sci* 2009; 114:149-53.

Unverdorben, M. *et al.* Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 119, 2986–2994 (2009).

Valenti, R. *et al.* Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion. *Eur. Heart J.* 29, 2336–2342 (2008).

Van't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation.* 1998;97:2302–2306.

Versaci, F. *et al.* Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 1935–1942 (2002).

Waksman, R., Raizner, A. E., Yeung, A. C., Lansky, A. J. & Vandertie, L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 359, 551–557 (2002).

Webb, S. W., Adgey, A. A. & Pantridge, J. F. Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. *Br. Med. J.* 3, 89–92 (1972).

Weintraub, W. S., Kosinski, A. S., Brown, C. L. 3rd & King, S. B. 3rd Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J. Am. Coll. Cardiol.* 21, 6–14 (1993).

Werner GS, Surber R, Kueth F, et al. Collaterals and the recovery of left ventricular function after recanalization of a chronic total coronary occlusion. *Am Heart J.* 2005;149:129-37.

Werner, G. S., Surber, R., Ferrari, M., Fritzenwanger, M. & Figulla, H. R. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 27, 2406–2412 (2006).

Werner, G. S. *et al.* Chronic total coronary occlusions in patients with stable angina pectoris: impact on therapy and outcome in present day clinical practice. *Clin. Res. Cardiol.* 98, 435–441 (2009).