



**T.C.**

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ST YÜKSELMESİZ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ (NSTEMI)  
TANISI İLE BAŞVURUP BİYOREZORBE STENT (BRS)  
UYGULANAN HASTALARIN ERKEN DÖNEM KLİNİK TAKİBİ  
VE SONLANIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Ersin İBİŞOĞLU**

**Tez Danışmanı**

**Yrd. Doç. Dr. H. Murat GÜNEŞ**

**İSTANBUL – 2017**

## ÖNSÖZ

*Asistanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bizlere yol gösteren başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bilal BOZTOSUN'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. Fethi KILIÇASLAN ve Prof. Dr. İrfan BARUTÇU'ya;*

*Bu tezin planlanması ve oluşturulmasında bilgi ve düşüncelerini benimle paylaşan, klinik gelişimimde büyük katkıları olan Yrd. Doç.Dr. H.Murat GÜNEŞ'e,*

*Tezimin hazırlanmasında ve özellikle istatistik analizi sürecinde bana büyük desteği olan Yrd.Doç.Dr. İ.Oğuz KARACA'ya ,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, seminerleriyle ufku genişleten, tecrübelerinden her daim yararlandığım Doç.Dr. Tayyar GÖKDENİZ, Yrd.Doç.Dr. Filiz KIZILIRMAK, Yrd.Doç.Dr. Ekrem GÜLER, Yrd.Doç.Dr. Mehmet Onur OMAYGENÇ, Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÇAKAL, Yrd.Doç.Dr. Gültekin GünhanDEMİR, Yrd.Doç.Dr. Gamze BABUR GÜLER ve Yrd.Doç.Dr. Sinem DENİZ ÇAKAL'a*

*Birlikte çalışmaktan sevinç ve onur duyduğum Dr. F.Erkam OLGUN, Dr. Ümeyir SAVUR, Dr. Filiz ÇELEBİ ve Dr. Deniz Dilan NAKİ'ye ve kliniği aile ortamı yapan tüm hemşire, anjiyo teknisyeni, yardımcı sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma,*

*Asistanlığım süresince sevgi ve destekleriyle her an yanımda hissettiğim aileme,*

**TEŞEKKÜR EDERİM...**

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO DİZİNİ .....	v
ŞEKİL DİZİNİ .....	vi
KISALTMALAR .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı (KAH).....	3
2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi .....	3
2.1.2. Erken Dönem Ateroskleroz.....	5
2.1.3. Endotel Disfonksiyonu.....	6
2.1.4. Lipoproteinler .....	6
2.1.5. Bağışıklık Sistemi ve Aterosklerotik Süreç .....	7
2.1.6. İleri Dönem Ateroskleroz .....	7
2.1.6.1. Vasküler Yeniden Biçimlenme .....	8
2.1.6.2. Vazo-Vazorum Neovaskülarizasyonu.....	8
2.1.6.3. Plak Kalsifikasyonu.....	9
2.1.7. Plak Progresyonu ve Aterotrombozun Fazları.....	9
2.2. Akut Koroner Sendromlar (AKS) ve Tanımları.....	10
2.2.1. Stabil olmayan anjina pectoris (USAP) tanımı.....	11
2.2.2. ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) tanımı.....	12
2.3. AKS de Epidemiyoloji ve Doğal Seyir .....	12
2.4. Fizyopatoloji.....	13
2.5. Klinik Tablo .....	15
2.6. Tanısal Araçlar .....	16
2.6.1. Fizik muayene .....	16
2.6.2. Elektrokardiyogram (EKG) .....	17
2.6.3. Biyolojik belirteçler .....	17
2.6.3.1. Kreatin kinaz-MB (CK-MB).....	19
2.6.3.2. Miyogloblin.....	20
2.6.3.3. Kardiyak troponinler .....	20

2.6.3.4.	Diğer biyobelirteçler .....	23
2.6.4.	Görüntüleme .....	24
2.6.4.1.	İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri .....	24
2.6.4.2.	İnvaziv görüntüleme (Koroner anjiyografi, KAG).....	25
2.6.5.	Klinik risk değerlendirmesi.....	25
2.6.6.	Risk skorları .....	26
2.6.6.1.	Sonuca ilişkin risk skorları .....	26
2.6.6.2.	Kanamaya ilişkin risk skorları .....	29
2.6.6.3.	Uzun dönemde risk.....	30
2.7.	Tedavi.....	30
2.7.1.	Antitrombositler ilaçlar .....	30
2.7.1.1.	Aspirin .....	30
2.7.1.2.	P2Y12 reseptörinhibitörleri .....	31
2.7.2.	Koroner revaskülarizasyon .....	32
2.8.	Girişimsel ve Konservatif Yaklaşımın Karşılaştırılması.....	33
2.9.	Anjiyografi ve Girişimin Zamanlaması.....	33
2.9.1.	Girişimsel Strateji .....	34
2.9.2.	Konservatif strateji (endikasyon olmaması veya elektif KAG seçenekleri)....	36
2.10.	Perkütan Koroner Girişim .....	36
2.11.	Koroner Arter Bypass Cerrahisi .....	36
2.12.	Stentler.....	37
2.13.	İlaç ve Gen Kaplı Polimer Stentler.....	37
2.13.1.	Polimerli Stentlerin Klinik Öncesi ve Deneysel Çalışmaları.....	38
2.13.2.	İlaç Kaplı Polimer Stentlerin Klinik Öncesi Deneysel Çalışmaları.....	39
2.13.3.	Gen Kaplı Polimer Stentlerin Klinik Öncesi Deneysel Çalışmaları .....	40
2.13.4.	Polimerli Stentlerle Yapılan Klinik Çalışmalar.....	40
2.14.	Eriyen stentler, biyorezorbe iskele (bioresorbable scaffold, BRS) .....	41
2.14.1.	Neden eriyebilir stentler gereklidir? .....	41
2.14.2.	Biyolojik Eriyebilir Polimerler ve Stent Dizaynı .....	42
2.14.3.	Biyolojik Eriyebilir Metal Stentlerin Deneysel ve Klinik Çalışmaları.....	43
2.14.4.	Biyorezorbe Skaffold, İskele (BRS) Çeşitleri.....	45
2.14.5.	Biyorezorbe Skaffold (İskele) Klinik Çalışmaları .....	47
2.14.5.1.	Absorb Çalışmaları .....	47
2.14.5.2.	DESolve Çalışmaları .....	49

2.14.6.	İnstent Restenoz (ISR)'da BRS kullanımı .....	50
2.14.7.	BRS implantasyonu sonrası İnstent Restenoz (ISR).....	50
2.14.8.	Bifurkasyon Vakalarında BRS implantasyonu .....	51
2.14.9.	Biyorezorbe Stentler ve Tromboz .....	53
2.14.10.	Biyorezorbe Skaffold ve Akut Koroner Sendromlar.....	53
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>55</b>
3.1.	Çalışma Popülasyonu .....	55
3.2.	Çalışmada Kullanılan Stentler.....	55
3.3.	Prosedür.....	56
3.4.	Anjiyografik Parametreler ve Lezyon Tanımlamaları .....	56
3.5.	Çalışmanın Sonlanım Noktaları ve Tanımlamaları .....	58
<b>4.</b>	<b>İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....</b>	<b>60</b>
<b>5.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>64</b>
<b>7.</b>	<b>ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI .....</b>	<b>68</b>
<b>8.</b>	<b>SONUÇ .....</b>	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>70</b>
<b>10.</b>	<b>ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>90</b>

## TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1:</b> Ağrısız miyokardiyal enfarktüs için risk faktörleri .....	16
<b>Tablo 2:</b> AKS dışında troponin yüksekliği yapabilecek klinik durumlar .....	23
<b>Tablo 3:</b> GRACE risk skoru .....	27
<b>Tablo 4:</b> Kaydedilmiş hasta popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda ölüm oranları .....	27
<b>Tablo 5:</b> TIMI risk skorlaması .....	28
<b>Tablo 6:</b> TIMI risk skoruna göre istenmeyen olayların görülme sıklığı .....	28
<b>Tablo 7:</b> Girişimsel tedavi endikasyonu taşıyan yüksek risk kriterleri .....	35
<b>Tablo 8:</b> Biyoeriyebilir polimerlerin sınıflaması ve alaşımları .....	42
<b>Tablo 9:</b> Güncel biyorezorbe skaffold, iskele (BRS) örnekleri.....	46
<b>Tablo 10:</b> Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri.....	61
<b>Tablo 11:</b> Çalışmaya dahil edilen damarların ve lezyonların özellikleri .....	62

## ŞEKİL DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1:</b> İleri dönem aterosklerozda gözlenen hassas plak (10).....	8
<b>Şekil 2:</b> Akut koroner sendromun spektrumu ve tanımı (ESC 2015, NSTEMI kılavuzu) ....	11
<b>Şekil 3:</b> Miyokard infarktüsü patogeneziyle ilişkili biyomarkırlar – Chan ve ark. (62)'dan alınmıştır. ....	18
<b>Şekil 4:</b> Miyokard infarktüsü sonrası biyomarkırların serum seviyelerinin seyri (64). ....	19
<b>Şekil 5:</b> Miyokard infarktüsü tanısında hsTnT'nin kullanımı – White (77)'tan alınmıştır. ..	22
<b>Şekil 6:</b> CRUSADE kanama skoru ile kanama arasındaki ilişki(ESC 2011, NSTEMI kılavuzu) .....	29
<b>Şekil 7:</b> PLLA liflerinden yapılmış Igaki-Tamai Stent .....	39
<b>Şekil 8:</b> Domuz koroner arterlerinde implantasyon sonrası magnesium stent ve 316L alaşımlı stent karşılaştırılması.....	44
<b>Şekil 9:</b> Damardan magnesium metal stentin eliminasyon etapları.....	45

## ÖZET

**Amaç:** Günlük pratiğimizde perkütan koroner girişim (PKG) uyguladığımız hasta grubunu Akut Koroner Sendrom (AKS) veya stabil anjina pectoris (SAP) tablosuyla başvuran hastalar oluşturmaktadır. AKS tanısı ile hastanemize başvuran hastalar SAP tanısı ile başvuran hastalara göre erken dönem major kardiyak olaylar açısından daha riskli grubu oluşturmaktadır. Biyorezorbe stentler (BRS), stent teknolojisinin son gelinen aşamasında kullanıma girmiş olup, ilaç kaplı stentlere (DES) göre daha az bilgi sahibi olunan materyallerdir. BRS'ler ile ilgili SAP tanılı hastalarda çalışılmış olan ve sonuçları yüz güldürücü olan birçok yayın mevcuttur. Biz de çalışmamızda AKS'lerin bir çeşidi olan ST yükselmez miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ile başvuran hasta gruplarında BRS'lerin erken dönem klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçladık.

**Yöntem:** İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Haziran 2015-Nisan 2016 tarihleri arasında NSTEMI tanısı ile başvurup; tedavilerinde BRS kullanılan 39 hasta ve 53 lezyon çalışmaya dahil edildi. Sonlanım noktaları; cihaz başarısı, işlem başarısı, stent trombozu ve majör kardiyak olaylar (MACE) olarak kabul edildi.

**Bulgular:** İşlemler, cihaz başarısı %98,1 ve işlem başarısı %98,1 oranlarında olacak şekilde gerçekleşti. Hiçbir hastada ölüm veya stent trombozu saptanmazken 1(bir) hastada hedef lezyon revaskularizasyonu (TLR) gerçekleştirildi. Toplam MACE %1,9 saptandı. İşlem sırasında ve yatış süresince, toplam 2(iki) hastada komplikasyon gelişti.

**Sonuç:** Yüksek işlem başarısı, düşük komplikasyon oranı ve düşük majör kardiyak olay oranı; BRS'lerin NSTEMI hastalarında da tecrübeli operatörler tarafından uygulandığı takdirde güvenle tercih edilebileceğini göstermektedir. Daha iyi sonuçlar elde etmek için radyal gücü iyi olan, strut kalınlığı daha ince ve daha kısa sürede eriyebilen BRS'lerin geliştirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut koroner sendrom, Biyorezorbe stent, Majör kardiyak olay



## ABSTRACT

**Aim:** Patients with percutaneous coronary intervention (PCI) in our daily practice constitute patients referred to the Acute Coronary Syndrome (ACS) or Stable Angina Pectoris (SAP) chart. Patients who applied to our hospital with the diagnosis of ACS constitute a more risky group in terms of early major cardiac events than patients with SAP diagnosis. Bioresorbable stents (BRS) are used in the last stage of stent technology and have less information than drug-eluting stents (DES). There are many publications on these stents that have been studied in patients with SAP and whose results are encouraging. We also aimed to evaluate the early clinical outcomes of BRS in patients who were admitted with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), a type of ACS in our study.

**Method:** The study included 39 patients with a total of 53 coronary lesions who were treated with BRS in Istanbul Medipol University Faculty of Medicine between June 2015-April 2016. Endpoints were considered as device failure, procedural success, stent thrombosis, and major cardiac events (MACE).

**Result:** The transactions took place with 98,1% of device success and 98,1% of transaction success. Target lesion revascularization (TLR) was performed in 1 (one) patient without death in any patient or detection of stent thrombosis. A total MACE of 1.9 was detected. During the procedure and during admission, complications developed in 2 (two) patients.

**Conclusion:** High procedural success, low complication rate and low rate of major cardiac events; BRSs can be safely chosen if they are operated by experienced operators in NSTEMI patients. To obtain better results, it is necessary to develop BRSs that have good radial strength, thinner strut thickness and shorter dissolution time.

**Key Words:** Acute coronary syndrome, Bioresorbable stent, Major cardiac event

## KISALTMALAR

<b>ACC</b>	: American College of Cardiology
<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>AHA</b>	: American Heart Association
<b>Apo-B</b>	: Apolipoprotein-B
<b>AKÖ</b>	: Ani Kardiyak Ölüm
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>AMI</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>ARC</b>	: Akademik araştırma konsorsiyumu
<b>ASA</b>	: Asetil Salisilik Asit
<b>BMS</b>	: Bare-Metal Stent
<b>BNP</b>	: Beyin Natriüretik Peptid
<b>BRS</b>	: Bioresorbable Stent
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>BVS</b>	: Biovascular Scaffold
<b>CE</b>	: Conformance European
<b>CK-MB</b>	: Kreatin Kinaz Miyokard Bandı
<b>CRUSADE</b>	: Kararsız anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması
<b>cTn-I/cTn-T/cTn-C</b>	: Kardiyak Troponin I/ Troponin T/ Troponin C
<b>CTO</b>	: Chronic Total Occlusion
<b>CURE</b> Klopidogrel	: Kararsız Anjinada Yinelenen Olayları Önlemek için
<b>CX</b>	: Circumflex Artery
<b>DAPT</b>	: Dual Antiplatelet Therapy
<b>DES</b>	: Drug Eluting Stent
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>DS%</b>	: Yüzde rezidü darlık
<b>EES</b>	: Everolimus Eluting Stent
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>ESC</b>	: European Society of Cardiology

<b>FRISC</b>	: Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (Koroner atardamar hastalığında kararsız durum sırasında fragmin)
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>GRACE</b>	: Global Registry of Acute Coronary Events (Akut Koroner Olayların Global Kayıtları)
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>HL</b>	: Hiperlipidemi
<b>hsCRP</b>	: Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Protein
<b>ICAM-1</b>	: Intercellular Adhesion Molecule-1
<b>ICTUS</b> Tedavi	: Kararsız Koroner Sendromlarda İnvaziv veya Konservatif
<b>ISR</b>	: İntent Restenoz
<b>IV</b>	: İntravenöz
<b>IVUS</b>	: Intravascular Ultrasound
<b>İSS</b>	: İlaç Salımlı Stent
<b>KABG</b>	: Koroner Arter By-pass Greftleme
<b>KAG</b>	: Koroner Anjiyografi
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalıklar
<b>LAD</b>	: Left Anterior Descending Artery
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>MACE</b>	: Major Adverse Cardiac Events
<b>MDRD</b>	: Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu
<b>MLD</b>	: Minimal lümen çapı
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NPD</b>	: Negatif Prediktif Değer
<b>NSTEMI</b>	: ST-segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü
<b>NSTEAKS</b>	: ST-segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü
<b>NT-proBNP</b>	: N terminal ön uçlu beyin natriüretik peptit
<b>OCT</b>	: Optic Coherence Tomography
<b>PCI</b>	: Percutaneous Coronary Intervention
<b>PCL</b>	: Polycaprolactone
<b>PDLLA</b>	: Poly (D,L-lactide/glycolide) copolymer
<b>PGA</b>	: Polyglycolic acid

<b>PKG</b>	:	Perkütan Koroner Girişim
<b>PLLA</b>	:	Poly-L-lactic acid
<b>PTCA</b>	:	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
<b>QCA</b>	:	Kantitatif koroner anjiyografi
<b>RCA</b>	:	Right Coronary Artery
<b>RKÇ</b>	:	Randomize Kontrollü Çalışma
<b>RVD</b>	:	Referans damar çapı
<b>ST</b>	:	Stent Trombozu
<b>STEMI</b>	:	ST-segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
<b>STEAKS</b>	:	ST-segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
<b>TIMACS</b>	:	Akut koroner sendrom hastalarında girişimin zamanlaması
<b>TIMI</b>	:	Trombolysis in myocardial infarction(Miyokard enfarktüsünde tromboliz)
<b>TLF</b>	:	Target Lesion Failure
<b>TLR</b>	:	Target Lesion Revascularization
<b>TVF</b>	:	Target Vessel Failure
<b>TVR</b>	:	Target Vessel Revascularization
<b>UAP</b>	:	Unstabil Angina Pectoris
<b>USAP</b>	:	Unstabil Angina Pectoris

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden olmanın yanında tüm ölüm nedenlerinin yarısından fazlasında rol alır. İskemik koroner arter hastalığının miyokardiyal hücre hasarı ile veya hasarsız sonuçlanan kritik fazının açığa çıkması ile oluşan duruma Akut koroner sendrom (AKS) denir. AKS, genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ile oluşan trombusun koroner arterde total ya da subtotal tıkanmaya neden olmasıyla oluşur. AKS; ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI), ST Yükselmeli Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI), Stabil Olmayan Anjina Pektoris (USAP) olmak üzere 3 klinik tablo şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Klinik ve girişimsel kardiyolojide, medikal ve girişimsel tedavi seçenekleri en çok araştırılan konuların başında gelmektedir. Zaman içinde gelişen teknoloji ve klinik çalışmaların sonucunda son derece etkili ve güvenilir tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Balon anjiyoplasti ile başlayan bu süreç stent teknolojisinin kardiyoloji pratiğinde yer edinmesini sağlamıştır. Günümüzde koroner damarların lezyonlarının stentlenmesi, AKS'nin uzun süredir kullanımda olan en etkili tedavi seçeneğidir (1).

Girişimsel kardiyolojide balon anjiyoplasti ilk tedavi yöntemi olarak günlük pratiğe kazandırılırken, tedaviden 6 ay sonrasında %30–40'lara ulaşan restenoz oranları bu tedavi yönteminin yerini stent teknolojisine bırakmasına neden olmuştur (2) (3). Stent teknolojisinin gelişim göstermeye başlamasıyla birlikte ortaya çıkan yeni sorunlar çözüm arayışlarını zorunlu kılmıştır. Özellikle stent yerleştirilmesiyle meydana gelen endotelial hücre hasarı ve başlattığı birtakım olaylar zinciri sonrası gelişen neointimal kalınlaşma olası sorunlardan en önde gelenidir (4). Neointimal kalınlaşma kısa ve uzun dönem stent restenozundan birincil olarak sorumlu tutulmuştur. Stentin yol açtığı vasküler hasar ve altta yatan hastalığın getirdiği inflamasyon ile çevre intimal ve düz kas dokusunun aşırı çoğalması olarak tariflenen bu durum takılan stentin ve dolayısıyla koroner arterin açıklığını belirlemede başrolü oynamaktadır (5).

İlaç salınımlı stentler (İSS) stent restenozunun aşılması için geliştirilmiş ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu stentler neointimal kalınlaşma ve

düz kas dokusunun büyümesini kontrol altına alan ve belirli bir süre boyunca salınım gösteren antiproliferatif ilaçlarla kaplıdır (6). Ancak bu stentlerin de damarda oluşturmuş olduğu metal yük; restenoz, tromboz ve hastaların ilerleyen zamanlarda açık cerrahi şanslarını azaltması gibi olumsuz durumlar stentlerin uzun dönemde damar içerisinde herhangi bir materyal kalmayacak şekilde geliştirilmesini ve yeni stent teknolojisi arayışlarını zorunlu kılmıştır.

Stent teknolojisinde ulaşılan son noktada eriyebilen koroner stentler kullanıma girmiştir. Eriyebilen koroner stentler zaman içerisinde çözünerek, uzun dönem stent biyouyumluluk problemini çözmek amacıyla geliştirilmişlerdir. Koroner lezyonları kalıcı çati olmadan tedavi ederek koroner anatominin ve reaktif vazomotor özelliklerin yeniden sağlanmasına ve gelecekteki olası cerrahi revaskularizasyon gerekliliği durumunda damarın bu tedaviye uygunluğuna olanak sağlamaktadırlar (7).

Biz de bu çalışmamızda kardiyoloji pratiğinde son yıllarda uygulanmaya başlanan eriyen stentlerin (biyoresorbable iskele, biyoresorbable scaffold, BRS) akut koroner sendromlardan olan NSTEMI hastalarında bir yıllık takipler sonucunda svo, restenoz, tromboz, ölüm, miyokard infarktüsü (MI) gibi sonlanımlarını araştırdık.

## 2. GENELBİLGİLER

### 2.1. Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı (KAH)

#### 2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi

Kardiyovasküler hastalıklar (KAH) bütün dünyada erişkinlerdeki en önemli mortalite ve morbidite nedenini oluşturmaktadır (8). Aterosklerotik damar hastalığı ve komplikasyonları ise kardiyovasküler hastalıkların en önemli bölümünü oluşturur. Ateroskleroz patogeneziinde birçok karmaşık mekanizma rol oynamaktadır. Bu karmaşık mekanizmaları açıklamak için zaman içinde dislipideminin, hiperkoagülobilitenin, oksidatif stresin, endotel disfonksiyonunun, inflamasyonun ve enfeksiyonun ön planda rol aldığını öne süren birçok teori bildirilmiştir. Buna göre ateroskleroz çok faktörlü, başlangıcından ilerleyişine kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı, çok basamaklı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (9). Hastalığın başlangıcı ve progresyonu üzerine olan etkisinin yanında inflamasyon, plak yırtılmasında ve trombus oluşumu gibi durumlarda da önemli rol oynamaktadır (10).

Ateroskleroz; başta orta çaplı elastik arterler olmak üzere tüm boyutlardaki kan damarlarını etkileyen sistemik arteryal bir hastalıktır ve sıklıkla aort, karotis, koroner ve periferik arterler etkilenmektedir (11). Aterosklerotik sürecin daha iyi anlaşılabilmesi için normal arterin yapısının ve bu yapıda görev alan tüm elemanların iyi bilinmesi gerekir. Koroner arterler orta çaplı muskuler damarlar arasında yer almaktadır. Koroner arter damarının duvarı geniş ve dairesel düzenlenmiş düz kaslardan zengin olup diğer orta çaplı arterlere göre daha kalındır. Koroner damar duvarı; intima, media ve adventisya olmak üzere 3 tabakaya ayrılmaktadır.

*İntima tabakası:*

Arteryal duvarın en iç kısmını intima tabakası oluşturmaktadır. İntima tabakasında

kan ile arter duvarının iletişimi ve ilişkisi endotel hücreleri denilen hücreler tarafından sağlanmaktadır. Endotel hücrelerinin yüzeyi antitrombin-III'ün kofaktörü olan heparan sülfat ile kaplıdır ve bu sayede trombin inhibisyonunun sağlanmasıyla kanın damar içerisinde pıhtılaşması engellenir. Endotel hücre yüzeyinde bulunan bir diğer molekül ise trombomodulindir. Trombine bağlanıp protein C ve protein S'nin aktivasyonunu sağlayan trombomodulin, bu sayede endotel hücrelerinin antitrombotik özelliğine katkıda bulunur. Trombüs oluşması durumunda ise normal endotel hücreleri sahip oldukları doku ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleri sayesinde plazmin oluşumunu sağlayarak fibrinolitik özellik gösterirler. Endotel hücreleri, laminin, fibronektin ve tip IV kollajen, bazal membran üzerinde tek sıra halinde dizilirler. Yaşlanmayla birlikte intima tabakası daha karmaşık bir hal alır ve düz kas hücreleri ile tip I ve III kollajenler baskın hale gelir. Düz kas hücreleri intima tabakasında yer alan hücre-dışı matriksin sentezinden sorumludurlar. İntimal tabaka iç elastik membran sayesinde, damar duvarının media tabakası ile ilişkilidir. Özellikle koroner arterler gibi orta çaplı muskuler arterlerde artere dayanıklılık sağlayan ve hasarlandığında aterosklerotik süreçte plak yırtılmasına neden olan iç elastik lamina ayrı bir yer ve önem taşımaktadır. Otopsi serilerinde, iç elastik laminanın kırılmalarına uğradığı ve özellikle kardiyak nedenli meydana gelen ölümlerde bu tabakanın ciddi hasara uğradığı gösterilmiştir (12).

#### *Media tabakası:*

Ortada yer alan media tabakası temelde düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Düz kas hücreleri viseral organ duvarındaki düz kaslardan daha küçüktür. İntimaya bakan yüzdeki birkaç düz kas bandı longitudinal seyirlidir. Her düz kas hücresi bazal laminaya benzerlik gösteren bir dış lamina ile çevrilmiştir. Düz kaslar, matriks ve liflerin üretilmesinde, normal hemostazda ve aterosklerotik süreçte önemli bir yere sahip olan hücre-dışı matriks sentezinde de rol oynamaktadırlar. Düz kas hücrelerinin arasında beslenmeden sorumlu vaso-vasorumlar yer almaktadır. Media tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin önemli bir işlevlerinden birisi de kontrakte ya da dilate olarak hem kanın damar içerisinde ilerlemesini sağlamaları, hem de değişen işlevsel ve metabolik gereksinimlere yanıt vererek koroner kan akımını düzenlemeleridir. Dolayısıyla bu tip arterlere distribütör/dağıtıcı arter ismi verilmektedir. Aterosklerozun ortaya çıktığı arterlerde ise bu hücreler anormal kasılmalar nedeniyle vazospazma neden olabilmektedir.



Bu hücreler aynı zamanda göç etme ve çoğalma yeteneğine de sahiptir. Bu sayede aterosklerotik lezyonların ve stent içi restenozun gelişmesinden de sorumlu tutulmaktadır.

#### *Adventisya tabakası:*

Bu en dış tabakada bağ dokusu fibrilleri, fibroblastlar, yağ hücreleri, vaso-vasorumlar, lenfatik damarlar, miyelinsiz sinir sonlanmaları yer almaktadır. Sinir hücrelerinden salınan maddeler dış elastik membranın pencerelerinden geçerek media tabakasına ulaşırlar ve buradaki düz kas hücrelerini depolarize ederler. Bu uyarı diğer düz kas hücrelerine gap junctionlarla aktarılır. Kollajen ve elastik lifler, hasar gören arterin büzülmesini kolaylaştıracak şekilde longitudinal seyirli dirler.

Ateroskleroz; genellikle çocukluk çağlarından başlayan ve klinik sorunların daha çok orta ve geç yaşlarda ortaya çıktığı ilerleyici bir hastalık olmakla birlikte intimal düz kas hücre birikimi ve proliferasyonu, monositler tarafından oluşan makrofaj ve T hücre lenfositlerinin infiltrasyonu, kollajen, elastin lifleri, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matrisi, hücreler içerisinde ve çevresindeki bağ dokusunda özellikle serbest kolesterol veya kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize bir süreçtir (13) (14). Bu komponentler değişik plaklarda değişik oranlarda bulunmaktadır ve bu durum da lezyonların heterojenik bir yapıya sahip olmasına neden olmaktadır. Bu komponentler çoğunlukla intimalı etkilemektedir, ancak media ve adventisya tabakalarında da ek olarak sekonder değişiklikler izlenebilmektedir (15). Aterosklerozun en erken lezyonları olan yağlı çizgilenmelere erken çocukluk dönemlerinde bile rastlanabilirken daha ileri lezyonlar genellikle erken erişkinlik olarak adlandırılan dönemlerde izlenmektedir ve bu süreç yaş ilerledikçe devam etmektedir. Yıllar içinde gelişen aterosklerotik plaklar, koroner damarlarda darlıklara neden olarak veya plakların yırtılması sonucu akut koroner sendromlara yol açarak hastalarda klinik oluşturabilmektedirler.

#### **2.1.2. Erken Dönem Ateroskleroz**

Aterosklerozla ilgili yapılan patolojik çalışmalar arter duvarıyla ilişkili erken

değişikliklere yönelik bilgiler sunmaktadır. Bebeklik çağındaki bireylerin % 45'inin intimasında lipid birikiminin en erken bulgusu olan izole köpük hücreleri (makrofajlar) saptanmıştır (16). Ergenlik çağı ile birlikte bu köpük hücrelerinin birikimine hücre-dışı matriks ve düz kas hücrelerindeki lipid damlacıkları eşlik ettiği tespit edilmiştir. Yağlı çizgilenmeler olarak adlandırılan bu lezyonlar 12 – 14 yaş arasındaki çocukların %65'inde bulunmaktadır. İlerleyen yaş ile düz kas hücrelerinden ve kollajenden oluşan kılıfla birlikte fibroaterom plakları da izlenmeye başlanmaktadır. Bu fibröz kılıfların oluşumu oldukça yavaştır.

### **2.1.3. Endotel Disfonksiyonu**

Damar endotel; anti-inflamatuvar, mitojenik ve kontraktıl aktivitelerinin yanında damar lümenindeki hemostatik süreci de kontrol eden dinamik, otokrin ve parakrin bir organdır (17). Nitrik oksid (NO) sentezinde azalma ile karakterize endotel disfonksiyonu ortaya çıktığı zaman dolaşımdaki lipoproteinlerin damar duvarına geçişi ve oksidasyonu kolaylaşmakta ve monosit girişi artmakta, inflamasyon tetiklenmekte; düz kas hücre proliferasyonu, hücre-dışı matriks birikimi, vazokonstrüksiyon ve protrombotik durum artmaktadır (18). Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus ve sigara içimi gibi risk faktörleri endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkili faktörlerdendir. Endotel hücreleri oluşan lokal gerilim kuvvetlerine karşı çeşitli hücre adezyon moleküllerinin genlerinde ekspresyona neden olurlar. Bu hücre adezyon molekülleri dolaşımdaki monositlerin aktive endotel hücrelerine gelmesine ve adezyonuna yol açarlar (19).

### **2.1.4. Lipoproteinler**

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endotele infiltre olmakta ve oradan intimaya geçmektedir (20). İç elastik lamina ile endotel hücrelerinin bazal membran arasında bulunan proteoglikanlarla okside LDL arasındaki ilişki erken aterosklerozda önemli rol oynamaktadır (21). LDL'nin oksidatif modifikasyonu makrofaj alımına ve kolesterolün hücrede birikmesine yol açmaktadır. Hücre içi lipid peroksidazların başlattığı oksidasyon süreci plazma zarının bir parçası olan lipidlerin yapısını bozmakta ve yağ asitlerinin ortaya çıkmasında neden olmaktadır. Bu tepkimeler sonucu açığa çıkan lipoperoksidler plazma zarına toksik etkili olmakla beraber ve apolipoprotein B (apo B) ve fosfolipidlere

bağlanarak LDL'nin LDL reseptörüne bağlanmasını engellemektedirler. Asetile olan LDL okside formuna dönüşmekte ve kendi doğal reseptörlerine bağlanamamaktadır. Okside LDL'de bulunan lisofosfatidilkolin; makrofajlar için kuvvetli bir kemoatraktan olmakla beraber, endotel üzerinde bulunan ve monosit adezyonuna yol açan vasküler hücre adezyon moleküllerinin (ICAM – 1 gibi) ekspresyonunu arttırmaktadır. Makrofaj içine giren okside LDL monosit hareketini engellemekte ve makrofajı köpük hücrelerine dönüştürmektedir.

### **2.1.5. Bağışıklık Sistemi ve Aterosklerotik Süreç**

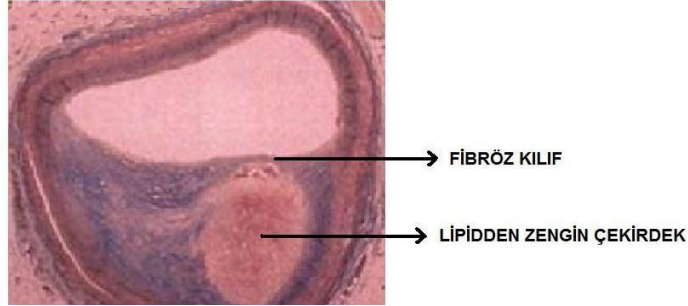
Aterosklerozun gelişiminde hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sistemi önemli rol oynar (22). Çöpçü (scavenger) ve tall-like reseptörler aterotrombozda doğal bağışıklık sisteminden sorumlu en önemli reseptörlerdir (23). Doğal bağışıklık yanıtının ilk basamağında çöpçü reseptörler, okside LDL'yi hücre içine alarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesini tetiklerler (24). Makrofaj/köpük hücreleri de sitokinler aracılığıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve bunun sonucu olarak hücre-dışı matriks artışına ve fibroze neden olurlar.

Kazanılmış bağışıklık sistemi doğal bağışıklık sistemine göre daha fazla özelleşmiş olup, T ve B hücre reseptörlerinin ve yabancı antijenleri tanıyan immünglobülinlerin oluşumuna yol açan organize bir sistemdir. Aktive T hücreleri aterogenez patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerin salınımında görev alırlar. CD4 (+) T hücrelerinin alt tipi olan TH1 hücreleri; interferon gama, lenfotoksin, CD40 ligand ve TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açarak plak stabilizasyonunu bozmakta ve trombojenitenin artışına neden olmaktadır. Sitotoksik CD8 (+) T hücreleri ise sitotoksik faktörler vasıtasıyla ile düz kas, endotel hücrelerinin ve makrofajların apoptozisine neden olmaktadır (25). Bu hücrelerin ölümü plak progresyonuna ve komplikasyonuna katkıda bulunmaktadır.

### **2.1.6. İleri Dönem Ateroskleroz**

Risk faktörlerinin katkıları ve devam eden inflamatuvar süreç ile monositlerin göçü, lipid birikimi, nekrotik çekirdekte büyüme ve fibröz kılıf oluşumu hızlanarak ileri dönem ateroskleroz daha da belirginleşmektedir (*Şekil 1*). Özellikle lipidden zengin plakların omuz

bölgelerindeki yoğun inflamasyon ve metalloproteinaz ekspresyonundaki artışlarla birlikte plak yırtılmaları ortaya çıkacaktır. Bu evrede ayrıca vasküler yeniden biçimlenme ve vazo-vazorumların neovaskülarizasyonu/kanaması görülmektedir.



**Şekil 1:** İleri dönem aterosklerozda gözlenen hassas plak (10)

#### **2.1.6.1. Vasküler Yeniden Biçimlenme**

Aterom plağı; lümende belirgin darlığa neden olmadan ekzantrik olarak damar duvarında dışa doğru büyüme olarak tanımlanmaktadır (26). Yeniden biçimlenme gösteren aterosklerotik plaklar daha geniş lipid çekirdeği; daha az düz kas hücresi ve daha fazla makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir (27). Aterosklerotik plaklar damar duvarlarına doğru ekzantrik olarak büyüdükleri için media ve adventisya tabakalarında önemli değişiklikler meydana getirebilmektedirler. Bu plaklarda matriks metalloproteinaz ekspresyonunda artış ve plak yırtılmasının güçlü bir öngördürücüsü olan iç elastik laminada hasar olduğu gösterilmiştir (28) (29).

#### **2.1.6.2. Vazo-Vazorum Neovaskülarizasyonu**

Vazo-vazorumlar; damarların adventisya ve media tabakasında yer alan ve damar duvarının kendi beslenmesinden sorumlu olan damarlardır. Damar duvar kalınlığındaki artış vazo-vazorumlarda proliferasyona neden olmaktadır. Beraberinde okside LDL ile aktive olmuş makrofajlar sitokin üretimini arttırarak yeni damar gelişimini sağlamaktadırlar. Prolifere olan vazo-vazorumlar lipidden zengin olan aterom plağına doğru neovaskülarize olarak ilerlemektedirler (30). Çalışmalarda yırtılan plaklarda

neovaskularizasyonun yırtılmayan plaklara göre daha fazla arttığı gösterilmiştir (31).

Diyabetik hasta gruplarında da aterotrombotik içeriklerinde neovaskularizasyonda artış olduğu görülmüştür (28). Yırtılmaya daha elverişli lezyonlar olan lipidden zengin plaklarda da kalsifiye plaklara göre neovaskularizasyonun daha yoğun ortaya çıktığı saptanmıştır.

### **2.1.6.3. Plak Kalsifikasyonu**

İlerleyen süreçte aterosklerotik plaklar kalsifikasyon alanları içermeye başlamaktadırlar. Plak kalsifikasyonunda düz kas hücreleri önemli yer tutar. Bu hücreler kemik morfogenetik proteinleri gibi sitokinler salarak kalsifikasyon oluşumuna katkıda bulunurlar (32). Aterom plakları aynı zamanda kalsiyum salan ve plak mineralizasyonunu aktive eden gama karboksilasyona uğramış glutamik asit rezidüleri içeren proteinleri ihtiva etmektedirler. İleri evre aterom plaklarında kalsifikasyon arttıkça neovaskularizasyonun kaybolduğu gözlenmiş ve bunun plak stabilizasyonunun bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (29).

### **2.1.7. Plak Progresyonu ve Aterotrombozun Fazları**

Aterosklerotik plak progresyonu 5 (beş) patolojik / klinik faza ayrılmaktadır (33).

#### *Faz 1*

Lezyonlar genellikle gençlerde izlenmekte ve 3 (üç) alt sınıfa ayrılmaktadır.

- Tip 1 lezyonlar lipid damlacıkları içeren makrofajlardan oluşmuş köpük hücrelerini içerirler.
- Tip 2 lezyonlar hem makrofajları hem de düz kas hücrelerini ve hafif derecede hücre dışı lipid birikimini içerirler.
- Tip 3 lezyonlar ise hücre dışı bağ dokusu, fibriller ve lipid birikimi ile çevrelenmiş düz kas hücrelerini içerirler.

### *Faz 2*

Genelde darlık oluşturmasalar da yüksek lipid içerikleri, artmış inflamasyon ve ince fibröz kılıf nedeniyle yırtılmaya elverişlidirler. Morfolojik olarak 2 (iki) tipe ayrılmaktadırlar. Bu alt tipler Faz 1'de görülen alt tiplerin devamı niteliğindedir.

- Tip 4 lezyonlar birbiriyle birleşmiş hücrelerle, yoğun hücre dışı lipid birikimi ve fibröz kılıfla karakterizedir.
- Tip 5a lezyonlar hücre dışı lipid çekirdeği kapsayan fibröz kılıf içermektedir.

### *Faz 3*

Bu lezyonlar yırtılmış veya erode olmuş Tip 4 veya 5a lezyonlardan oluşan akut komplike Tip 6 lezyonları içermektedir. Bu durum mural, tıkayıcı olmayan trombüse neden olur ve klinik olarak genellikle sessizdir.

### *Faz 4*

Bu lezyonlar sabit veya tekrarlayan tıkayıcı trombüsle karakterize akut komplike Tip 6 lezyonlardır. Bu durum genellikle akut koroner sendrom (AKS) kliniği ile ilişkilidir.

### *Faz 5*

Bu lezyonlar anginaya neden olan Tip 5b (kalsifik) ve Tip 5c (fibrotik) lezyonlardır. Uzun süreli iskemi nedeniyle gelişen kollateral dolaşımın etkisiyle miyokard korunmakta ve klinik olarak bu lezyonlar sessiz seyretmektedir.

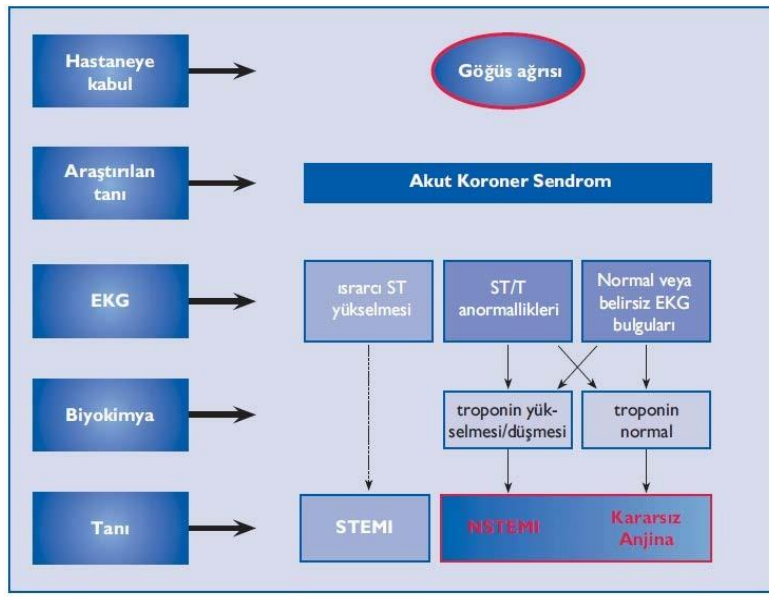
## **2.2. Akut Koroner Sendromlar (AKS) ve Tanımları**

Akut Koroner Sendrom(AKS), koroner arteryel plağın erozyonu ve/veya rüptürünü takiben koroner arterde tromboz, embolizasyon ve miyokart perfüzyonunun farklı derecelerde bozulmasıyla komplike olabilen klinik belirtiler spektrumunu tanımlar. Klinik pratikte AKS terimi; ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI ya da

STEAKS), ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI ya da NSTEMI), stabil olmayan anjina pektoris (Kararsız anjina=USAP ya da UAP) ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) olmak üzere geniş spektrumlu bir dizi klinik tabloyu içeren başlangıç tanısı olarak kullanılır (34). Spesifik tanıya yönelme için ilk adım, çekilen EKG’deki ST segmentine dayanır. Tipik ST elevasyonunun olması durumu STEMI’yi düşündürür. ST elevasyonunun olmaması halinde laboratuvar parametrelerinde miyokard nekroz belirteçlerine (özellikle kardiyak troponinler) bakılır (35). NSTEMI’nin USAP’tan ayırımı semptom ve elektrokardiyografi (EKG) ile mümkün olmamakla birlikte bu iki klinik durum için uygulanacak ilk müdahale ve koroner girişim yaklaşımı da farklı değildir. NSTEMI’de miyokard nekroz belirteçlerinin artışı söz konusu iken USAP’ta kardiyak enzimler normal değerlerdedir (Şekil 2).

### 2.2.1. Stabil olmayan anjina pektoris (USAP) tanımı

Akut koroner sendromlar içinde en subjektif tanı konulabilen klinik durumdur. Daha önceden de değinildiği gibi semptom ve EKG bulguları açısından klinik prezentasyonu NSTEMI ile benzer olsa da ayırıcı tanıda kardiyak biyobelirteçlerin önemi ön plandadır. Kardiyak enzimlerde artış olmaması ile ayırım yapılır.



Şekil 2: Akut koroner sendromun spektrumu ve tanımı (ESC 2015, NSTEMI kılavuzu)

### **2.2.2. ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) tanımı**

AKS kliniği olan fakat dirençli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar USAP veya NSTEMI'dir. EKG'de ST segment çökmesi, kendiliğinden veya nitroglicerinele geçebilen ST segment yükselmesi, T dalga inversiyonu, geçirilmiş MI bulgusu ve sol dal bloğu olabilir. Yeni gelişen sol dal bloğu STEMI eşdeğeridir. EKG tamamen normal de olabilir. USAP veya NSTEMI'li hastalarda ölüm veya reinfarktüs riski ilk 30 gün boyunca yaklaşık %10'dur. ST segment yükselmesi olmayan AKS'lilerin yaklaşık %35-50'si medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemiyle karşılaşabilir (36) (37) (38) (39). Akut miyokard infarktüsü (AMI)'nin klinik belirtilerinin olduğu ve buna miyokard nekrozuna işaret eden enzim yüksekliklerinin eşlik ettiği, ancak EKG'de dirençli ST yükselmesi/ patolojik Q dalgalarının bulunmadığı AMI tipini tanımlamak için kullanılır. Nekrozun subendokardiyal bölgede yer alması yani transmural olmaması, EKG'de daha çok ST segment ve T dalga değişikliklerine sebep olur. Bu klinik durum için daha önceleri kullanılmakta olan nontransmural veya subendokardiyal AMI gibi tanımlar yerine bugün NSTEMI deyimini tercih edilmektedir (36) (37). NSTEMI tablosu trombusun koroner arteri tamamına yakın tıkadığı, ancak kısa sürede kendiliğinden veya tedavi ile çözüldüğü durumlarda oluşmaktadır. Otopside subendokardiyal nekroz bulunmasına rağmen, koroner arterlerde tam tıkanma nadiren görülür. NSTEMI'li olguların %13'ünde tam tıkanmaya neden olan trombus saptanmıştır. NSTEMI vakaları tüm infarktüs olgularının yaklaşık %30- 50'sini meydana getirmektedir (39).

### **2.3. AKS'de Epidemiyoloji ve Doğal Seyir**

Göğüs ağrısı nedeniyle acil servis başvuran hastaların %15 ile 25'i AKS tanısı ile interne edilmektedir (40) (41). Genelde yıllık AKS görülme sıklığı 1/80-1/170 arasında değişmektedir. Hastane kayıtlarından elde edilen veriler NSTEMI'nin STEMI'den daha sık görüldüğünü göstermektedir (42). NSTEMI'si olanlara göre STEMI hastalarında, hastanede ölüm oranları daha yüksek (sırasıyla %3-5 ve 7) olmasına rağmen 6. aylardaki oranlar her iki durumda da birbirlerine çok benzemektedir (sırasıyla %12 ve 13) (42) (43). Uzun vadede NSTEMI'nin prognozunun STEMI'den daha kötü olduğu gösterilmiştir. Dördüncü yıl sonunda ölüm oranları 2 kat daha fazla NSTEMI lehinedir (44). Orta ve uzun dönemde bu gelişme farklı hasta profillerine bağlı olabilir. Çünkü NSTEMI hastaları daha yaşlı, daha



fazla komorbiditeli (özellikle diyabet ve böbrek yetmezliği) olma eğilimindedir.

## 2.4. Fizyopatoloji

Ateroskleroz, KAH'ın en önemli ve yaygın nedenidir (45) (46). AKS aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Akut miyokard infarktüsünü (AMI) başlatan olay, koroner plak yırtılması ya da rüptürüdür. Ateromun fibröz şapkası rüptüre olunca, subendotelyal matriks kan ile temas eder ve trombositler aktive olur ve trombin sentezlenir. Meydana gelen trombin ve trombosit tıkaç trombus oluşumuna yol açar. Sonuç damarın tamamen ya da kısmen tıkanmasıdır. Anlamli kollateral damar yokluğunda tıkaç trombus sıklıkla ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü ile sonuçlanır. Miyokard infarktüslerinin büyük kısmı, hemodinamik olarak önemli olmayan (<%60) lezyonların aktivasyonu sonucu oluşur. Altta yatan neden genellikle rüptüre aterom plağının ya da daha az sıklıkla yüzeyi erozyona uğramış plağın akut trombozudur. Nadir de olsa AKS non-aterosklerotik bir sebeple de gelişebilir. Arterit, travma, diseksiyon, spazm, tromboemboli, konjenital anomaliler, hematolojik hastalıklara bağlı in-situ tromboz, kokain kullanımı ya da kardiyak kateterizasyonu takiben gelişen bir komplikasyon sonucunda AKS oluşabilir.

Plak rüptürü nedeniyle gelişen AKS'larda önemli olan, lezyonun darlık derecesi değil, plağın biyolojik durumudur. Rüptüre olmaya eğilimli pek çok plak koroner anjiyografide (KAG) tespit edilememektedir.

Seri anjiyografik ve patoanatomik gözlemler KAH'ın temelde iki farklı zeminde yol aldığını gösterirler. Bunlardan birincisi fiks, geri dönüşümü zor olan, kademeli lümen daralmasına yol açan aterosklerozdur. İkinci yol ise potansiyel olarak geri dönüşümlü, dinamik yapıda, öngörülemeyen şekilde yavaş ilerleyen fazı kesintiye uğratıp, hızlı koroner tam tıkanıklığa yol açabilen tromboz ya da vazospazm yoludur. Genel olarak aterosklerozun baskın olduğu lezyonlar kronik stabil anjina pektoris kliniğinden sorumlu iken; aterotromboz ise AKS'den sorumlu olan lezyonların ana komponentidir (45) (47).

AKS koroner plağın, incelmış olan fibröz kapsülünün yırtılması ile başlar. Hassas plağın yırtılması için çoğu zaman tetikleyici bir faktöre ihtiyaç vardır. Emosyonel stres, fiziksel aktivite, ilaç alımı, akut enfeksiyon ve travma tetikleyici faktörler olarak rol oynayabilir, fakat AKS oluşumu için tetikleyici faktör şart değildir. Plağın hassas ve büyük

olması AKS oluşumu için en önemli rolü teşkil eder. Plak yırtılması sıklıkla plağın büyümesi esnasında görülür. Bunun sonucunda trombüs oluşumu gözlenir. Koroner plak yırtılması esnasında, fibrinoliz, trombosit ve koagülasyon aktivasyonu arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Plak yırtılmasına karşı dinamik bir trombotik cevap süreci izlenmektedir. Tromboz ve tromboliz bu süreç içinde birlikte oluşur. Bu süreçte koroner akım tıkanması ve distal emboliler gözlenir (45). İşte bu distal emboliler nedeni ile koroner arter rekanalize edilse de miyokard reperfüzyonu tam olarak sağlanamaz. Meydana gelen bu durum hastalığın uzun dönem seyrinde oldukça önemlidir (48).

AKS'de anormal vazospazm sık görülür. Bu spazmlar genel olarak sorumlu lezyon bölgelerinde sınırlıdır. Bu duruma o bölgeden salınan mediyatörlerin neden olduğu düşünülmektedir (49). Bu süreç içinde plak ve beraberindeki yapılardan vazospazma neden olan vazoaktif maddeler (endotelin, serotonin, tromboksan) salgılanmaktadır.

AKS'de erken dönemde vasküler inflamasyon oluşumunda makrofaj aktivasyonu ve serbest radikal salınımı ilk sırada yer almaktadır. Bunun sonucunda metallerproteinazlar aktive olur ve plak destabilize olur. Paradoks vazokonstriksiyon görülmektedir. Bu duruma endotel disfonksiyonu eşlik etmektedir. Doku faktörü ve endotel kaynaklı apoptotik mikropartiküllerin tetiklediği protrombotik uyarı artmaktadır. Bunun sonucunda nitrik oksit, prostasiklin, protein C/S, doku plazminojen aktivatörü oluşumu ve aktivitesinde denge bozukluğu meydana gelir (50). Endotel disfonksiyonu sonucu nitrik oksit salınımı ve biyoyararlılığı azalırken, endotelin-1, anjiyotensin ve oksidan vazoaktif maddelerin salınımı artış göstermektedir. Bütün bu bilgiler ışığında endotel disfonksiyonu, KAH'ın tüm safhalarında ve komplikasyonlarında en önemli patogenezi oluşturmaktadır (51).

Plak rüptürü veya erozyonu sonucu gelişen AKS'de inflamasyon sadece sorumlu plak bölgesinde artış göstermez. Aynı zamanda tüm sistemik dolaşım ve diğer plaklarda da inflamasyon artışı mevcuttur (52) (20c). Stabil anjinada aynı oranda koroner arter tutulumu olsa da, sistemik inflamasyonda artış gözlenmez. Vasküler duvarlardan kaynaklanan sistemik inflamasyonun tespiti, bizlere AKS için risk altındaki kişilerin saptanmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olur. Sistemik inflamasyon, periferik kan damarlarındaki inflamasyon belirteçleri (selektin, interselüler ve vasküler adezyon molekülleri) ve akut faz reaktanlarının (C-reaktif protein, amiloid A ve fibrinojen) bulunması ile belirlenir.

Miyokard infarktüsü (MI) koroner arterin tamamen tıkanması ve şiddetli iskemi sonucu 15-20 dakika sonra gelişir. Tıkalı koroner arterin beslediği alanda şiddetli iskemi ilk olarak subendokardiyal alanda gözlenir ve epikardiyal alana doğru ilerler (53). Ayrıca iskemik nekroza yatkınlık kişisel farklılıklar gösterir. Miyokardın iskemi öncesi durumu (prekondisyon), oksijen sunumu ve ihtiyacı bu farklılığı belirleyen unsurlardır.

Koroner oklüzyon esnasında mevcut kollateral damarlarca miyokardiyal akımın sağlanması miyokard hasarını tamamen veya büyük ölçüde engellemektedir. NSTEMI'li hastaların %10'unda sorunlu lezyon koroner arteri tamamen tıkanmıştır. Kollateral damarlar sayesinde bu hastalarda miyokard hasarı gözlenmez (45). Yine Q dalgasız MI' de sorumlu koroner arter tam olarak tıkanmıştır. Kollateraller aracılığı ile miyokard hücrelerinin büyük bölümü korunmuştur (45). İyi gelişmiş kollateral damarları olmayan hastalar ise erken dönemde revaskülerize edilmediği durumlarda yaygın miyokard hasarı ve bunun sonucunda STEMI'ye maruz kalmaktadırlar.

## 2.5. Klinik Tablo

NSTEMI'nin tipik klinik belirtileri; retrosternal veya sol prekordiyal yerleşimli, yanma, sıkıştırma-baskı tarzında, sol kola-çeneye-sırta yayılım gösterebilen, bazen nefes darlığı, terleme, baş dönmesi, çarpıntı, bulantı ve kusma yakınmalarının eşlik ettiği ve 15-20 dakika süren ve nitrata cevap verebilen bir ağrı tipindedir. Ancak atipik belirtiler de seyrek görülmemektedir (54). Bu belirtiler epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır gibi, bazen plöretik bir ağrıya benzeyen göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığını içerir. Atipik belirtiler daha çok yaşlı (> 75 yaş), kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan kişilerde gözlenmektedir (54) (55). Anjinası olmayan veya atipik belirtileri olan AKS olguları tahmin edilenden daha yüksek orandadır (*Tablo 1*) (56).

Hastayla iletişim kurulurken göğüs ağrısının akut aort disseksiyonu, pulmoner emboli, pnömotoraks, perfora peptik ülser ve özefagus rüptürü gibi mortalitesi yüksek kardiyak kökenli olmayan nedenleri de sorgulanmalıdır.

**Tablo 1:** Ağrısız miyokardiyal enfarktüs için risk faktörleri

<b>Risk Faktörleri</b>	<b>Ağrısız Miyokardiyal Enfarktüs Oranı(%)</b>
Yaş>85	60
Kalp yetmezliği hikayesi	51
İnme geçirme hikayesi	47
Yaş>75	45
Kadın cinsiyet	39
Diabetes mellitus	38
Beyaz ırktan olmamak	34

## **2.6. Tanısal Araçlar**

### **2.6.1. Fizik muayene**

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi, göğüs ağrısı, iskemiye bağlı olmayan kalp bozuklukları (örn. akciğer embolisi, aort disseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları) veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenleri örn: pnömotoraks, pnömoni, plevral efüzyonu dışlamaktır. Bu açıdan üst ve alt ekstremitelerden ölçülen kan basınçları arasında farklılıklar, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonla ağrı ve karın içi kitleler NSTEMI dışı tanılara işaret eden fiziksel bulgulardır.

## 2.6.2. Elektrokardiyogram (EKG)

AKS kliniği ile başvuran olgularda ilk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) EKG çekilmeli ve uzman doktor tarafından hemen yorumlanmalıdır (57).

NSTEMI'nin karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir (43) (58). MI'nın erken evrelerinde sivrileşmiş hiperakut T dalgaları tek bulgu olabilir. Israrcı ST-yükselmesi (> 20 dk) farklı bir tedaviyi gerektiren STEMI'yi düşündürür. İlk çekilen EKG normale veya kesin sonuç vermiyorsa, hastada semptomlar geliştiğinde ilave EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumda elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır. Özellikle sol ventrikül hipertrofisi veya MI öyküsü olanlarda mümkünse önceki EKG'lerle karşılaştırma önemlidir. EKG çekimleri ilk başvurudan sonraki en azından 3. 6. 9. ve 24. saatte, göğüs ağrısı veya semptomlar nüks ettiğinde hemen yinelenmelidir. Tamamen normal bir EKG'nin NSTEMI olasılığını ekarte etmediği bilinmelidir. Yapılan çalışmalar normal EKG nedeniyle acil ünitelerinden taburcu edilen olguların %5'ine sonradan AMI veya USAP tanısının konduğunu göstermiştir (59). Yine yapılan bir çalışmada, Akut Miyokard İnfarktüsü (AMI) hastalarında ilk alınan EKG'nin hastaların %45'inde tanısal olmadığı ve yine hastaların %20'sinde normal olduğu saptanmıştır (60).

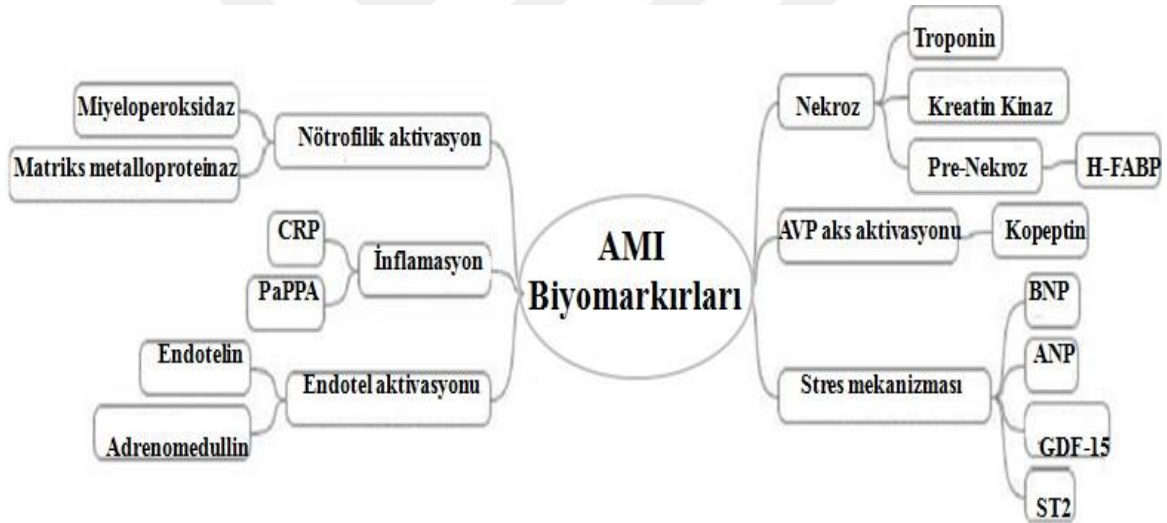
## 2.6.3. Biyolojik belirteçler

Kardiyak markırlar, AMI veya minör miyokardiyal hasarın saptanmasında yararlı olan klinik laboratuvar testleridir (61). Miyokard hasarı için ideal markır şu özellikleri taşımalıdır:

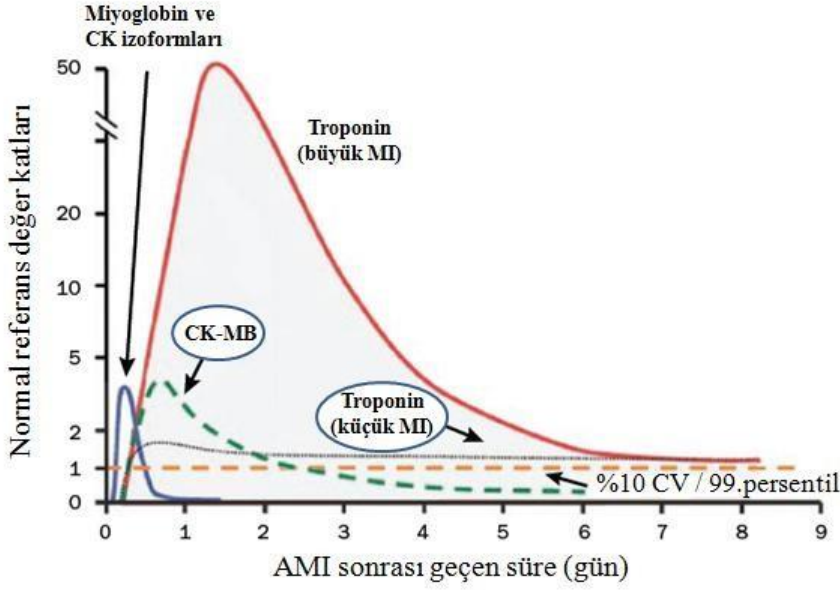
- AMI için erken tanı imkanı sağlama,
- Risk belirlemede yardımcı olma,
- Trombolitik tedavi sonrası reperfüzyon başarısının idaresini optimize etme,
- Tekrarlayan oklüzyon ve tekrarlayan infarktüsleri saptama,

- İnfarkt boyutunu belirleme,
- Kardiyak ve kardiyak olmayan cerrahi sırasında AMI'ıs aptama,
- 60 dakika içinde çalışılabilme.

Kardiyak hasarı değerlendirmek için birçok markır geliştirilmiştir (Şekil 3). Ancak bugün en iyi bilinen ve en çok kullanılan iki biyomarkır Kreatin Kinaz-MB (CK-MB) ve kardiyak troponinlerdir (62). Kardiyak troponinler; 2000 yılında, AMI tanısında üstün bir markır olarak CK-MB'nin yerini almıştır (63). Miyokarda spesifik olmamasına rağmen en erken yükselen markır olan miyoglobinin, negatif prediktif değerinin (NPD) %100 olması nedeniyle klinik kullanımını devam ettirmektedir. Bu üç markırın AMI sonrası seviyelerinin seyri Şekil 4'da gösterilmiştir.



**Şekil 3:** Miyokard infarktüsü patogeneziyle ilişkili biyomarkırlar – Chan ve ark. (62)'dan alınmıştır.



Şekil 4: Miyokard infarktüsü sonrası biyomarkırların serum seviyelerinin seyri (64).

### 2.6.3.1. Kreatin kinaz-MB (CK-MB)

Kreatin kinaz, kreatin ve adozin trifosfatı kullanarak fosfokreatin oluşumunu katalizler. Sitoplazmik ve mitokondriyal izoenzimleri tanımlanmıştır. Enzimin sitozolik formu iki alt üiteden (M ve B) oluşan bir dimer olup üç izoenzime sahiptir: 1-CK-BB, 2-CK-MB, 3-CK-MM. Mitokondriyal CK ise iki izoenzime sahiptir. CK-MM kalp ve iskelet kasında bulunurken, CK-MB miyokarda daha özgündür. Normal iskelet kası yaklaşık %1 oranında CK-MB içerir. Ancak muskuler distrofi ve polimiyozit gibi kronik kas hastalıklarında ve aşırı egzersiz veya fiziksel aktivitede bulunan sağlıklı kişilerde de serum CK-MB seviyelerinde kararlı artışlar saptanabilir. Bu artışların nedeninin, kasın rejenerasyon işlemi ile birlikte kalptekine benzer şekilde CK-B geninin ekspresyonu olduğu düşünülmektedir. AMI'li olgularda CK-MB seviyesi hızlı artış gösterir ancak, üst referans değerini geçmesi için 4-6 saat gereklidir. Tepe değerlerine ise yaklaşık 24 saat içinde ulaşır. Bu klasik değişim modelini etkileyen faktörler, miyokarddaki CK-MB içeriği, eşlik eden iskelet kası hasarının olması ve reperfüzyonun sağlanmasıdır. Geliştirilmiş CK-MB kütle immün ölçümleri ile AMI için başvuru anında duyarlılık %17-62 arasında olup, başvurudan 3 saat sonra %92-100'e ulaşır (65).

### 2.6.3.2. Miyogloblin

Kalp ve iskelet kasının oksijen bağlayıcı proteinidir. Kas hasarından sonra düşük moleküler ağırlığı ve sitoplazmik yerleşimi nedeniyle dolaşımında en erken yükselen markırdır. AMI oluşumundan 1 saat sonra referans aralığının üzerine çıkar ve tepe değerine %90-100 duyarlılıkla 4-12 saatte ulaşır. Serumdan hızla temizlendiğinden 12 saat sonraki klinik duyarlılığı belirgin ölçüde azalır. Serum miyogloblin ölçümleri ile doku kaynağı ayırt edilemez. İskelet kasındaki küçük hasarlar bile miyogloblin değerlerini yükseltebileceğinden, AMI tanısı açısından yanlış pozitifliklere neden olabilir. Negatif prediktif değeri'nin (NPD) yüksek olması nedeniyle, esas olarak AMI tanısının dışlanmasında kullanılır. Eğer göğüs ağrısından sonraki ilk 2-4 saat içinde alınan erken ve çoklu ölçümlerde miyogloblin konsantrasyonu değişmiyor ve referans aralığı değerleri içinde kalıyorsa, %100 kesinlikle yakın dönemde kalp veya iskelet kası hasarının oluşmadığı söylenebilmektedir (65).

### 2.6.3.3. Kardiyak troponinler

Troponin kompleksi üç alt protein ünitelerden oluşur:

- Troponin C (kalsiyumbağlayıcı bileşen),
- Troponin I (inhibitör bileşen),
- Troponin T (tropomiyozin bağlayıcı bileşen).

Troponinler büyük oranlarda (%94-97) miyofibrillerde yerleşmiş olup, küçük oranlarda ise sitoplazmik bileşenler içerirler. Troponinlerin alt üniteleri bir dizi izoform olarak bulunur. Bu izoformların dağılımı kalp kası ile yavaş ve hızlı kasılımlı iskelet kası arasında değişir. Troponin C'nin 2 izoformu yavaş kasılımlı iskelet kası ile benzer olup, bu nedenle yararlı bir kardiyak belirteç değildir. Ancak, kalp için cTnT ve cTnI izoformları belirlenmiştir (65).

Kardiyak ve iskelet kası troponin I ve T'leri değişik genler tarafından kodlanırlar.



İskelet kası ile karşılaştırıldığında, cTnI 30 amino asit daha uzundur, cTnT'nin ise kendine has 11 amino asitlik dizisi vardır. Bu özellikler kardiyak özgüllüğü sağlar. cTnI'nin normal, rejenerasyon gösteren veya hasta iskelet kasından eksprese olmadığı gösterilmiştir (66). Ancak iskelet kasında düşük miktarda cTnT insan fetal gelişimi sırasında, rejenerasyon olan ve hasta kas dokularında yapılmaktadır ve muskuler distrofi, polimiyozit ve kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde elde edilen iskelet kası örneklerinde cTnT saptanmıştır (67). Yapılacak cTnT immün ölçümleri açısından da sorun oluşturabilecek bu durum, izoformlar arasında çapraz reaksiyon göstermeyen 3. kuşak reaktif ve antikorların kullanımıyla problem olmaktan çıkmıştır (65).

Kardiyak troponinler AMI sonrası ilk 4-8 saat içinde artar. Bu ilk artıştan %5'lik sitoplazmik bileşen sorumludur. Miyofibrillere bağlı bileşenden troponinlerin devam eden salınımı, seviyelerin 5-10 gün yüksek seyretmesine neden olur. AMI sonrası cTnT, göğüs ağrısından sonraki 6 saatlik dönemde düşük bir klinik duyarlılık (%50-65) gösterir. Buna karşın ağrı sonrasında geçen süre uzadıkça klinik duyarlılık %90'ların üzerine çıkmaktadır (65).

Pek çok çalışma cTnI'nın, AMI tanısında CK-MB ile eşdeğer olduğunu göstermiştir (68) (69). Bu nedenle CK-MB gibi cTnI, AMI'nın çok erken ve etkili tanısı için yeterli değildir. Ancak AMI sonrası ilerleyen saatlerde cTnI duyarlılığında artma görülür (70) (71). Bununla birlikte cTn'lerin kalbe spesifik olduğu unutulmamalıdır (65) (66) (67).

Son zamanlarda cTnT'nin ölçümlerinde yüksek duyarlılıklı yöntemler geliştirilmiştir. HsTnT göğüs ağrısı başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde artmaya başlar (72) ve bu yeni yöntem sayesinde konvansiyonel ölçümler ile tespit edilemeyen konsantrasyonlar belirlenebilir. Böylece hastaneye başvuru sırasında NSTEMI tanısının konulabilmesi veya ekarte edilebilmesi olanaklı hale gelmiştir (73). HsTnT testi, 99. persentil referans üst sınırında %10'dan daha düşük varyasyon katsayısı (CV) göstermekte olup, bu seviye şu anda mevcut olan en üstün test seviyesidir (74). Bu özellik, tanısal *cut-off* değerlerinin kesin olarak tanımlanmasını ve sağlıklı insanların hastalardan ayırt edilmelerini sağlar (75). İki büyük çok merkezli prospektif çalışma, HsTnT ölçümünün başvuru anında AMI tanısının konulmasında konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında daha yüksek tanı doğruluğuna sahip olduğunu göstermiştir (72) (76). HsTnT'nin klinikte

kullanımı *Şekil 5*'te (77) özetlenmektedir.

Kardiyak troponinler, koroner arter hastalığı dışında bazı durumlarda da yükselebilirler. Miyokardit, kalbi tutan amiloidoz/sarkoidoz gibi kollajen doku hastalıkları, pulmoner emboli, kardiyak travma gibi durumlar troponin pozitifliği yapabilir. Bu durumlar *Tablo 2*'de özetlenmiştir.



**Şekil 5:** Miyokard infarktüsü tanısında hsTnT'nin kullanımı – White (77)'tan alınmıştır.

**Tablo 2:** AKS dışında troponin yüksekliği yapabilecek klinik durumlar

<b>AKUT KORONER SENDROMLAR DIŞINDA YÜKSEK TROPONİN DEĞERLERİNİN OLASI NEDENLERİ</b>
1-Akut veya kronik böbrek işlev bozukluğu
2-Ağır konjestif kalp yetersizliği(akut veya kronik)
3-Hipertansif krizler
4-Taşı veya bradiaritmiler
5-Pulmoner emboli veya ağır pulmoner hipertansiyon
6-İnflamatuvar hastalıklar(Ör: Miyokardit)
7-İnme veya subaraknoid kanama olmak üzere akut merkezi sinir sistemi hastalıkları
8-Aort diseksiyonu, aort kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiyopati
9-Kalp kontüzyonu, ablasyon, pacing, kardiyoversiyon, endomiyokardiyal biopsi
10-Hipotiroidi
11-Rabdomiyoliz
12-Apikal balonlaşma sendromu
13-İnfiltratif hastalıklar(Ör: Amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis)
14-İlaç toksisitesi (Ör: adriamisin, 5- fluorourasil, herceptin, yılan zehirleri)
15-Vücut yüzeyinin %30 dan fazlasını etkileyen yanıklar
16-Kritik hastalar, özellikle solunum yetmezliği veya sepsisi olan hastalar

#### **2.6.3.4. Diğer biyobelirteçler**

Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) ve beyin natriüretik peptit (BNP) testleri AKS prognozunu değerlendirmede rutin olarak uygulanabildiği gibi geçerlilikleri yaygın biçimde doğrulanmıştır. Güçlü kanıtlara dayalı retrospektif veriler NSTEMI'de BNP veya NT-proBNP düzeyleri yükselmiş hastalarda, daha düşük düzeyleri olan hastalara göre troponin ve hsCRP ölçümlerinden bağımsız olarak ölüm oranlarının üç veya beş kat arttığını göstermiştir (78). Bu belirteçlerin düzeyi, yaş, killip sınıfı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) için düzenlemeler yapıldıktan sonra bile ölüm riskiyle kuvvetle ilişkilidir (79). Ancak, uzun dönemli prognoz belirteçleri olarak ilk risk sınıflandırması ve

sonuçta NSTEMI'de ilk tedavi stratejisini seçmede kısıtlı değere sahiptirler (78).

Troponin negatif NSTEMI hastaları arasında hsCRP (>10 mg/L) düzeylerinin uzun dönemde oluşan ölüm oranlarının (6 ay-4 yıl arası) öngördürücü faktörleri olduğuna ilişkin sağlam kanıtlar mevcuttur (79) (80) (81). FRISC çalışması yüksek hsCRP düzeylerinin ilk tipik atak sırasında yüksek ölüm oranlarıyla ilişkili olduğunu ve bu riskin 4 yıl boyunca sürekli arttığını doğrulamıştır (82). Sürekli hsCRP düzeylerine sahip hastalar en yüksek riski taşımaktadır (83).

Böbrek işlevlerinde bozulma AKS hastalarında daha uzun sürede oluşan mortalitenin güçlü bir bağımsız öngördürücü faktörüdür (84). Böbrek işlevlerini değerlendirmek ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) tahmini olarak hesaplamak için Cockcroft- Gault ve Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (MDRD) formülü gibi çeşitli formüller geliştirilmiştir. GFR'de azalmayla birlikte üssel olarak uzun dönemde ölüm oranları artmaktadır.

## **2.6.4. Görüntüleme**

### **2.6.4.1. İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri**

Ulaşılabilirliği kolay olması nedeniyle AKS de ekokardiyografi (EKO) en önemli görüntüleme yöntemidir. Tecrübeli kişiler tarafından bakıldığında iskemi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akinezi saptanabilir. Pulmoner emboli, aort diseksiyonu, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiopati ve perikard effüzyonu gibi ayırıcı tanılar da tanımlanabilir (85).

AKS şüphesine rağmen EKG'si tanısız olmayan kardiyak biyolojik belirteçleri negatif olan ve anjinası o sırada olmayan hastalarda stres görüntüleme testi yapılabilir. Çeşitli çalışmalar stres ekokardiyografisini kullanmış stres ekokardiyogramlar normal olmasına rağmen yüksek oranda negatif öngördürücü değerler ve/veya mükemmel sonuçlar almıştır (86).

Kalbin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) kalbin fonksiyonel durumunu, perfüzyon ve skar dokusu varlığını tek çekimde değerlendirebilir. Ancak MRG, henüz yaygın biçimde kullanılmamaktadır. Çeşitli çalışmalar AKS'yi tespit veya dışlama açısından MRG'nin yararlı olduğunu göstermiştir (87). Ayrıca MRG, miyokard dokusunun canlılığını koruyup korumadığını ve miyokarditi de saptayabilmektedir. Aynı şekilde nükleer görüntülemenin de yararlı olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bu hizmetlerden her zaman yaygın biçimde yararlanılamamaktadır. EKG değişiklikleri, süregelen iskemi veya MI kanıtı olmaksızın göğüs ağrısıyla gelen hastalar arasında önceliklerine göre sıralama yapmak için istirahatte çekilen miyokart sintigrafisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (88).

Günümüzde iskeminin belirlenmesi için multidedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı yaygın olarak kullanılmamakla birlikte bu cihaz koroner anatominin doğrudan görüntülenmesini sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalar tarama testleri normal olduğu halde yüksek negatif öngördürücü değerler ve/veya mükemmel sonuçlar bildirmişlerdir (89) (90). Bu sonuçla koroner BT anjiyografisi göğüs ağrısının AKS ve diğer nedenlerinin ayırımında yardımcı olabilir.

#### **2.6.4.2. İnvaziv görüntüleme (Koroner anjiyografi, KAG)**

Koroner anjiyografi (KAG), KAH'nın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart bir incelemedir. İlişkin EKG bulguları ve bölgesel duvarı hareket anormallikleri bağlamında koroner anjiyografi bulguları sıklıkla suçlu lezyonun tanımlanmasına olanak tanır.

#### **2.6.5. Klinik risk değerlendirmesi**

İleri yaş, diyabet, böbrek yetmezliği veya eşlik eden rahatsızlıklar gibi genel klinik risk belirteçlerine ilaveten başlangıçtaki klinik belirtiler erken prognozun yüksek derecede öngördürücü faktörleridir.

İstirahat halinde semptomların varlığı fiziksel efor sırasında oluşan semptomlara

göre daha kötü bir prognozun habercisidir. Ara ara hastalık belirtileri gösteren hastalarda tipik olaydan önce oluşan giderek artan sayıda olay da sonucu etkiler. Hastaneye başvuruda taşikardi, hipotansiyon veya kalp yetersizliği varlığı kötü bir prognozu gösterdiği gibi hızlı tanı ve tedaviyi gerektirir (91) (92) (93).

### **2.6.6. Risk skorları**

Klinik karar verme süreci için riskin sayısal değerlendirilmesi yararlıdır. İskemi ve kanama risklerini değerlendirme amacıyla farklı sonuçlar ve zaman dilimleri için birkaç skor geliştirilmiştir. Klinik uygulamada basit risk skorları daha uygun ve tercih edilebilir parametrelerdir.

#### **2.6.6.1. Sonuca ilişkin risk skorları**

Kısa ve orta vadede iskemik olayları öngören birkaç risk skoru arasında en yaygın biçimde GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (Akut Koroner Olayların Global Kayıtları) (93) ve TIMI (Trombolysis in myocardial infarction (Miyokart enfarktüsünde tromboliz)) (92) risk skorları kullanılmaktadır. Popülasyonlar, sonuçlar, zaman dilimleri ve yine başlangıçtaki karakteristik özellikler, hasta öyküsü, klinik veya hemodinamik belirtiler, EKG, laboratuvar ölçümleri ve tedaviler göz önüne alınarak belirlenen öngördürücü faktörler açısından bazı farklılıklar mevcuttur.

Doğrudan karşılaştırmalara dayanan (94) (95) GRACE risk skoru iyi bir ayırt edici güce sahip olduğundan hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin en doğru sınıflandırmasını sağlamaktadır (*Tablo 3-4*). TIMI risk skorunun (*Tablo 5-6*) (bir ek skorlama sistemindeki yalnızca 6 değişkeni kullanarak) kullanılması daha basit olmasına rağmen tanıları ayırt etmedeki doğruluk derecesi GRACE risk skoruna göre daha düşüktür (61). Bunun nedeni Killip sınıfı, kalp hızı ve sistolik kan basıncı gibi kilit risk faktörlerini hesaba katmamasını dayatmaktadır (96).

**Tablo 3:** GRACE risk skoru

GRACE RİSK SKORU(puan)		
<b>YAŞ(yıl)</b> <40=0 40-49=18 50-59=36 60-69=55 70-79=73 ≥80=91	<b>SİSTOLİK KB(mmHg)</b> <80=63 80-99=58 110-119=47 120-139=37 140-159=26 160-199=11	<b>KİLLİP SINIF</b> Clas I =0 Clas II = 21 Clas III=43 ClasIV=64  <b>KARDİYAK ARREST=43</b>
<b>KALP HIZI(dk)</b> <70=0 70-89=7 90-109=13 110-149=123 150-199=36 ≥200=0	<b>KREATİNİN(mg/dl)</b> 0-0.39=2 0.4-0.79=5 0.8-1.19=8 1.2-1.59=11 1.6-1.99=14 2-3.99=23 ≥4=31	<b>KARDİYAK ENZİMLERDE ARTIŞ=15</b>  <b>ST SEGMENT DEĞİŞİKLİĞİ=30</b>

**Tablo 4:** Kaydedilmiş hasta popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda ölüm oranları

Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastanede mortalite(%)
<b>Düşük</b>	≤108	<1
<b>Orta</b>	109-140	1-3
<b>Yüksek</b>	>140	>3
Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastaneden çıkıştan itibaren 6. Aya kadar mortalite (%)
<b>Düşük</b>	≤88	<3
<b>Orta</b>	89-118	3-8
<b>Yüksek</b>	>118	>8

**Tablo 5:** TIMI risk skorlaması

<b>TIMI risk skorlaması kriterleri</b>	
<b>PUAN</b>	<b>KRİTER</b>
1	Yaş >65
1	3 veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörünün olması
1	Koroner arterlerde %50 ve üzeri daralma ile seyreden koroner arter hastalığı
1	EKG'de ST segment değişikliği olması
1	Son 24 saat içinde ikiden fazla anjina atagının varlığı
1	Son bir hafta içinde aspirin kullanılması
1	Artmış serum kardiyak biyobelirteçleri

**Tablo 6:** TIMI risk skoruna göre istenmeyen olayların görülme sıklığı

<b>NSTEMI de TIMI risk skorlaması</b>	
<b>TIMI risk skoru</b>	<b>14. günde ölüm, yeni ya da tekrarlayan MI, acil revaskülarizasyon gerektiren şiddetli, tekrarlayan iskemi (%)</b>
0-1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6-7	40,9

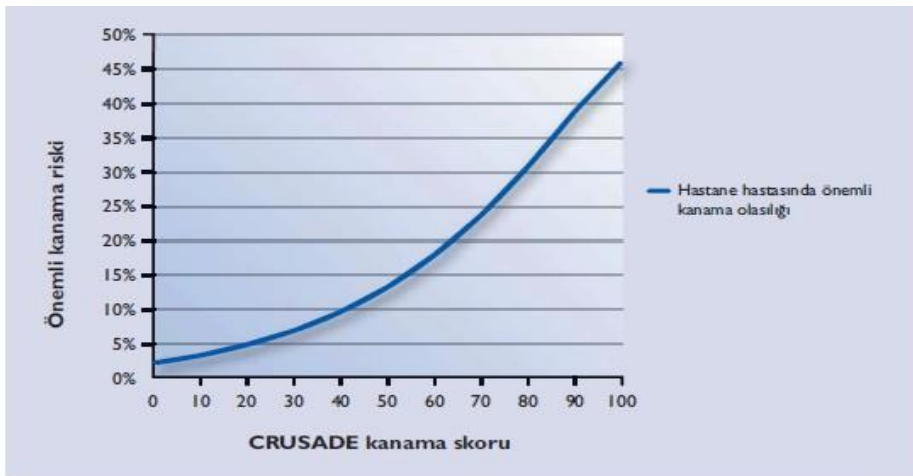


### 2.6.6.2. Kanamaya ilişkin risk skorları

Kanama, NSTEMI’de olumsuz prognozla ilişkilidir. Mümkünse kanamayı azaltmak için her çaba sarf edilmelidir. Birkaç değişken hastanede yatış sırasında önemli kanama riskinin farklı düzeylerde sınıflandırılmasına yardımcı olabilmektedir. AKS ve perkütan koroner girişim(PKG) ortamında hastaların kayıtları veya çalışma kohortları göz önüne alınarak kanama risk skorları geliştirilmiştir. Geniş ölçekli (71277 hastayı kapsayan) CRUSADE (Kararsız anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması) çalışması kayıtlarından CRUSADE kanama risk skoru geliştirilmiş ve daha sonra aynı kayıtlar göz önüne alınarak düzenlenen bir validasyon kohortunda da (17857 hastayı kapsayan) bu skorların geçerliliği doğrulanmıştır (97).

Risk skorlarındaki artışla birlikte önemli kanama oranları giderek artmıştır (*Şekil 6*). Hasta kabul ve tedavi değişkenlerini bütünleştirerek kanama riskini tahmin eden bu skor göreceli olarak yüksek bir doğruluk derecesine sahiptir. Bu kanama risk skorunda öngördürücü faktörler listesi içinde yaş bulunmamakla birlikte kreatinin klirensi hesaplamalarına dahil edilmektedir (80).

Hiçbir skor klinik değerlendirmenin yerini tutmamakta, aksine bireyler ve belli bir popülasyonda kanama riskini değerlendiren somut bir klinik aracı temsil etmektedirler.



**Şekil 6:** CRUSADE kanama skoru ile kanama arasındaki ilişki(ESC 2011, NSTEMI kılavuzu)

### **2.6.6.3. Uzun dönemde risk**

Erken dönemdeki risk faktörlerine ilaveten yıllar süren izlem sırasında birçok başka faktör de uzun dönemde oluşan riskle ilişkilidir. Belirlenmiş risk skorları üzerine erken risk sınıflandırmasını ayrıntılı tanımlamak için bu faktörler önem taşımakta olduğu gibi başlangıçta tedavi ve girişimsel stratejilerin yoğunlaştırılmasına yol açabilmektedir. Bu faktörler, komplike olmuş klinik süreci, sol ventrikül sistolik fonksiyonu, KAH'ın şiddet derecesini, revaskülarizasyon durumunu, girişimsel olmayan testlerle belirlenen arta kalmış iskemi kanıtlarını içerir.

## **2.7. Tedavi**

### **2.7.1. Antitrombositer ilaçlar**

Hem akut iskemik komplikasyonlar hem de yinelenen aterotrombotik olayların gelişme riskini azaltmak amacıyla NSTEMI tanısı konduğunda mümkün olduğu kadar erkenden antitrombositer tedaviye başlanmalıdır. Trombositler her biri farklı etki mekanizması olan üç sınıf ilaç grubu Örn; aspirin, P2Y12 inhibitörleri ve glikoprotein IIb/IIIa ile inhibe edilebilmektedir.

#### **2.7.1.1. Aspirin**

Aspirin, platelet siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz olarak bağlanarak tromboksan A2 sentezini ve böylece platelet agregasyonunu inhibe eder. Kararsız anjina ve NSTEMI hastalarında, aspirin ölüm ve tekrarlayan MI riskini %51 oranında azaltmaktadır (98) (99) (100).

### 2.7.1.2. P2Y12 reseptör inhibitörleri

Klopidogrel ve prasugrel gibi tiyenopiridin grubu ön ilaçlar P2Y12 reseptörüne geri dönüşsüz bağlanan moleküller oluşturmak üzere aktif biçimde biyolojik dönüşüme uğramaktadır. Pirimidin türevi yeni bir ilaç sınıfından olan tikagrelor biyolojik dönüşüme uğramaksızın, adenzin difosfat (ADP) sinyal iletilisini ve trombositlerin aktivasyonunu antagonize edip geri dönüşlü olarak P2Y12'e bağlanır.

#### *Klopidogrel*

CURE (Kararsız Anjında Yinelene Olayları Önlemek için Klopidogrel) çalışmasında NSTEMI olan hastalarda aspirin ve klopidogrel kullanımının yalnızca aspirin kullanımına göre kardiyovasküler mortalite, nonfatal MI ve inme gibi kombine son noktalarda %20 rölatif risk azalması sağladığı gösterilmiştir (101). Bu yarar 65 yaş üzerindeki hastaları da içine alan tüm hasta popülasyonunda gözlenmesine rağmen, yaşlı popülasyondaki önemi azalmaktadır. Klopidogrelle önemli kanamaların oranında artış gözlenmiştir. Yaşamı tehdit edici olaylar ve ölümcül kanamaların oranlarında ise önemsiz artışlar olmuştur (102). Kanama, mide-bağırsak bozuklukları (diyare, karında rahatsızlık hissi) gibi klopidogrelin olumsuz etkilerine ilaveten ara sıra deri döküntüleri de görülmektedir. Nadiren trombotik trombositopenik purpura ve kan diskrazileri de oluşmaktadır.

#### *Prasugrel*

TRITON-TIMI -38 (Prasugrel ile trombosit inhibisyonunu optimal düzeye çıkararak tedavi sonuçlarında elde edilen iyileşmenin değerlendirilmesi-Miyokart enfarktüsünde tromboliz çalışması) çalışmasında prasugrel ile klopidogrel karşılaştırılmış, klopidogrel ile tedavi edilen hastaların % 11,2'si ve prasugrel hastalarının % 9,3'ünde birincil bileşik son nokta (kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme) gerçekleşmiş ve esasen bunu MI riskinde anlamlı düşüş sağlamıştır, ölümcül olmayan inme veya kardiyovasküler nedenli ölüm oranları arasında hiçbir farklılık saptanmamıştır (103). Prasugrel'in yan etkileri: İstenmeyen etkiler klopidogrel ile benzer saptanmıştır,

trombositopeni klopidogrel ile eşit sıklıkta oluşurken, prasugrele göre nötropeni daha az görülmüştür.

### ***Tikagrelor***

Tikagrelor, oral yolla alınan, geri dönüşlü olarak P2Y12 inhibitörüne bağlanan, plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan yeni bir moleküldür. Prasugrele olduğu gibi klopidogrelle karşılaştırıldığında etkisi daha çabuk ve tutarlı biçimde başlar, bu sebeple trombosit fonksiyonunun normale dönmesi de daha hızlı olmaktadır (104).

PLATO (Trombosit inhibisyonu ve hasta sonuçları) çalışmasında hastalar klopidogrel veya tikagrelor alacak şekilde randomize edilmiştir. Toplamda 11067 hastaya kesin olarak NSTEMI veya kararsız anjina tanısı konmuştur. Primer bileşik etkinlik son noktasının (damar hastalıklarından ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme) görülme sıklığı klopidogrel grubunda %11,7 iken, tikagrelor grubunda %9,8'e inmiştir. Önemli kanama oranları açısından klopidogrelle tikagrelor grupları arasında hiçbir anlamlı farklılık mevcut değildi. Yan etki olarak; nefes darlığı, ventriküler pause sıklığında artış ve ürik asit düzeylerinde asemptomatik artışlar olabilir (105). Tikagrelorla tetiklenen nefes darlığı en büyük sıklıkla (%15'e kadar) tedavinin ilk haftası içinde meydana gelmektedir. Nadiren tedavinin kesilmesine neden olacak derecede şiddetlenmektedir (105) (106) Gastrointestinal rahatsızlıklar ve deri döküntüleri açısından tikagrelor ve klopidogrel benzerlik göstermiştir (105). Küçük çaplı veya koroner arter by-pass greftleme (KABG) ile ilişkili olmayan önemli kanama oranlarında artış görülebilir.

### **2.7.2. Koroner revaskülarizasyon**

NSTEMI için uygulanan revaskülarizasyon semptomları giderir, hastanede yatış süresini kısaltır ve prognozu iyileştirir. Miyokard revaskülarizasyonun endikasyonları, zamanlaması ve tercih edilen yaklaşımın seçimi (perkütan koroner girişim(PKG) veya KABG) hastanın durumu, risk faktörleri, eşlik eden hastalıkların varlığı ve koroner anjiyografi ile belirlenmiş lezyonların yaygınlık ve şiddet derecesine bağlıdır. En uygun tedavi stratejisinin seçimi için risk sınıflandırması kritik önem taşımaktadır. Genellikle

kabul edilebilir yüksek risk kriterlerinin değerlendirmesi ya da GRACE risk skoru gibi önceden tanımlanmış risk skorlarını uygulayarak hastanın risk profili analiz edilmelidir (107).

## **2.8. Girişimsel ve Konservatif Yaklaşımın Karşılaştırılması**

Sekiz randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'nin daha güncel bir metaanalizi 1. yıllarda AKS için uygulanan girişimsel stratejiyle ölüm, MI veya yeniden hastaneye yatış oranlarında anlamlı bir düşüş olduğunu göstermiştir (108). Ancak bu yararın büyük bir bölümü biyolojik belirteçleri pozitif (yüksek riskli) hastalarda sonuçların iyileşmesiyle ilişkiliydi. Rutin invaziv ve selektif invaziv stratejileri karşılaştıran FRISC-2, ICTUS (Kararsız Koroner Sendromlarda İnvaziv Veya Konservatif Tedavi) ve RITA-3(Koroner Atardamar Hastalığında Kararsızlık Durumunu Araştırma Grubu-3) çalışmalarının bireysel hasta verilerine dayanan güncel bir metaanaliz en belirgin farklılık yüksek riskli hastalarda görülmek üzere 5 yıllık izlemde ölüm ve ölümcül olmayan MI oranlarında bir azalma olduğunu göstermiştir (109).

## **2.9. Anjiyografi ve Girişimin Zamanlaması**

NSTEMI'de anjiyografi ve revaskülarizasyonun optimal zamanlaması yaygın biçimde incelenmiştir. Yaşam kurtarma potansiyeli olan tedaviden vazgeçmemek için çok yüksek riskli hastalar (örn. tedavilere yanıt vermeyen anjina, ağır kalp yetersizliği, yaşamı tehdit edici ventrikül ritim düzensizlikleri veya hemodinamik durumu değişken hastalar) genellikle bu RKÇ'lere dahil edilmemiştir. Bu hastalarda MI gelişmiş olabildiğinden EKG veya biyolojik belirteçlerin sonuçlarına bakılmaksızın acilen (<2 saat) invaziv değerlendirmeye alınmaları gerekir. Yüksek risk profiline sahip hastalarda 24 saat içinde müdahalenin yararlı olduğunu düşündüren kanıtlar giderek artmaktadır. TIMACS (Akut koroner sendrom hastalarında girişimin zamanlaması) çalışması, yüksek riskli hastalarda (GRACE skoru >140) ertelenmiş ( $\geq 36$  saat) müdahale stratejisine göre erken girişimin ( $\leq 24$  saat) ölüm, MI veya inme olaylarında anlamlı (%38) bir azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur. Düşük-orta risk profiline (GRACE skoru <140) sahip olan hastalarda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (110).

Özetle anjiyografi ve revaskularizasyonun zamanlaması hastanın risk profiline göre ayarlanmalıdır. Çok yüksek risk altındaki hastalar (yukarıda tanımlandığı gibi) için acil (<2 saat) koroner anjiyografi düşünülmelidir. GRACE risk skoru >140 veya en azından bir önemli yüksek risk kriteri olan hastalar için erken dönem girişimsel strateji makul bir zamanlama ile 24 saat içinde uygulanabilir. Bu tespit kateterizasyon olanakları olmayan hastanelere kabul edilmiş hastaların acilen sevk edilmeleri anlamı taşır. Daha düşük riskli (GRACE risk skoru <140), en azından bir yüksek risk kriteri olan hasta alt gruplarında riski artırmaksızın girişim geciktirilebilir. Yine de bu değerlendirme aynı hastanede tercihen hastaneye kabulden sonraki 72 saat içinde gerçekleştirilmelidir. Bu hastalarda acil sevk zorunlu olmamakla birlikte yine de 72 saat içinde (örn: diyabet hastaları) organize edilmelidir. Yinelenen semptomları olmayan diğer düşük riskli hastalarda hastaneden çıkıştan önce tetiklenebilir iskeminin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirmesini yapmak gerekir. Sonuçlar geri dönüşlü iskemiği gösteriyorsa koroner anjiyografi yapılmalıdır.

### 2.9.1. Girişimsel Strateji

Bir girişimsel yöntemin uzun vadede faydasını öngörmek için birkaç tanımlanmış risk faktörünün varlığı bilinmelidir(*Tablo7*).

Riskin aciliyetine göre anjiyografinin zamanlaması dört gruba ayrılır:

**İnvaziv** (<72s);

**Acil invaziv** (<120dk);

**Erken invaziv** (<24s);

Birincil olarak **konservatif**

**Acil invaziv strateji** (*ilk tıbbi temastan sonraki 2 saat içinde*)

Çok yüksek risk altındaki hastalarda uygulanır. Bu hastaların karakteristik özellikleri:

\* Refrakter anjina

\* Yoğun antianjinal tedaviye rağmen ST çökmesi (2 mm) veya derin negatif T dalgalarıyla birlikte yinelenen anjina atakları

\* Kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlığın ('şok') klinik semptomları

\* Yaşamı tehdit edici aritmiler (ventriküler fibrilasyon veya ventriküler taşikardi)

Bu özellikleri bulunan hastalar için kateterizasyona geçiş süreci sırasında GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin (eptifibatit veya tirofiban) kullanılması düşünülebilir.

**Erken invaziv strateji** (ilk tıbbi temastan sonraki 24 saat içinde)

GRACE skorunun 140 üstü ve/veya en azından bir birincil yüksek risk kriterine sahip oldukları belirlenmiş hastalara (Tablo 3-4) 24 saat içinde invaziv strateji uygulanmalıdır.

**İlk tıbbi temastan sonraki 72 saat içinde invaziv strateji**

Tablo 7'e göre semptomları yinelenmemiş, aciliyeti o kadar fazla olmayan hastalara 72 saat içinde anjiyografi uygulanabilir. O halde bu hastalar yerel koşullara göre ilk fırsatta elektif invaziv değerlendirmeye alınmalıdır.

**Tablo 7:** Girişimsel tedavi endikasyonu taşıyan yüksek risk kriterleri

<b>Birincil kriterler</b>
Troponinde anlamlı artış vedüşüşler
Dinamik ST veya T dalga değişiklikleri (semptomatik veya asemptomatik)
<b>İkincil kriterler</b>
Diabetes mellitus
Böbrek yetersizliği (GFR <60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )
SV işlevinde azalma (ejeksiyon fraksiyonu<%40)
Enfarktüs sonrası erken dönemde geçirilmiş anjina
Yakın zamanda geçirilmiş PKG
Eskiden geçirilmiş KABG
Orta-yüksek GRACE risk skoru (Tablo 4)

## 2.9.2. Konservatif strateji (endikasyon olmaması veya elektif KAG seçenekleri)

Aşağıdaki kriterleri tümünü yerine getirmiş hastaların düşük riskli oldukları düşünülebilir. Bu hastalar rutin olarak erkenden invaziv değerlendirmelere tabi tutulmamalıdır:

- \* Göğüs ağrısı yinelenmemişse;
- \* Herhangi bir kalp yetersizliği belirtisi yoksa;
- \* İlk ve daha sonra çekilen EKG’de (6.-9. saatte) hiçbir anormallik yoksa;
- \* Troponin düzeyi yükselmemişse (hastaneye başvuruda ve 6.-9.saatlerde)
- \* Tetiklenebilir iskemi yoksa

Risk skoruyla değerlendirilen düşük risk, konservatif strateji lehine karar verme sürecini desteklemelidir.

## 2.10. Perkütan Koroner Girişim

Koronerlere stent implantasyonu ve modern antitrombotik-antitrombositer tedavilerin kullanılması kılavuzlarda da belirtildiği üzere NSTEMI’de sonuçları iyileştirmiştir (son güncelleme ESC-2015 NSTEMI kılavuzu). NSTEMI’de randomize çalışmaların yapılmamış olması nedeniyle çıplak metal stent veya ilaç salımlı stent arasındaki seçim yarar ve risklerin bireysel değerlendirilmesine dayanmalıdır. Stentin tipinden bağımsız olarak ikili antiplatelet tedavisine 12 ay devam edilmelidir.

## 2.11. Koroner Arter Bypass Cerrahisi

NSTEMI hastalarında PKG’den sağlanan yarar erken girişime bağlı olmakla birlikte bireysel riske göre hastalar sağlık durumları stabilize olduktan sonra ameliyat edildikleri takdirde KABG’den en büyük yararı sağlamaktadır. AKS nedeniyle hastaneye kabul edilmiş seçilmemiş hastaların geniş veri tabanlı analizinde, yüksek riskli hastalarda bile erken dönemde KABG çok düşük hastane içi ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (111).



## 2.12. Stentler

Girişimsel kardiyoloji teknikleri her geçen gün artan kullanım alanlarına ve gelişen teknolojilere sahip olsa da, insan ölümlerinin en sık nedeni olan koroner kalp hastalığı günümüzde geçerliliğini hala sürdürmektedir. İnvaziv kardiyolojide kullanılan intrakoronar stent tekniği ana metod haline gelmiştir ve stent kullanımı balon anjioplastide müdahale esnasında görülen akut kollaps ve disseksiyon gibi istenmeyen komplikasyonları belirgin olarak azaltmış, restenoz oranlarını düşürmüştür. Koroner stent uygulamaları dünya genelinde tüm hastalara uygulanan perkütan korone girişimlerin büyük bir yüzdesini oluşturan en sık kullanılan girişimsel yöntemdir. Ayrıca stent kullanımı erken elastik recoili engeller ve geç damar remodelizasyonunu değiştirmez (112) (113) (114). İnvasküler ultrasound çalışmaları stent kullanımının elastik recoili ve negatif yeniden şekillenmeyi ortadan kaldırdığını gösterirken, temel olarak neointimal büyümenin sorumlu olduğu instent restenozdan bahsedilmektedir (115). Stent kullanımında, trombüs oluşumu ve restenoz aşılması gereken en önemli sorunlar olmuştur.

Standart metalik stentler için ikili antitrombotik tedaviden sonra trombüs oluşumu hatırı sayılır şekilde azalmıştır fakat restenoz büyük bir problem olarak geçerliliğini sürdürmektedir (116). İlaç salınımlı stentler, restenoz sıklığını azaltmak amacıyla geliştirilmiş teknolojilerdir ve klinik olarak standart çıplak stentlerle kıyaslandığında stent restenozunu azaltırlar. Fakat yine de stentlerdeki kullanım kısıtlamaları devam etmektedir. İlaç kaplı stentlerde hipersensivite reaksiyonları, geç trombüs, endotelizasyonda gecikme gibi problemler görülmektedir. Yeni gelişen teknolojiler ile ilaç kaplı stentler, polimer teknolojisi, gen ilave edilebilen stentler eriyebilen polimer stentler ve eriyebilen metal stentler kullanım alanı bulmuşlardır (117).

## 2.13. İlaç ve Gen Kaplı Polimer Stentler

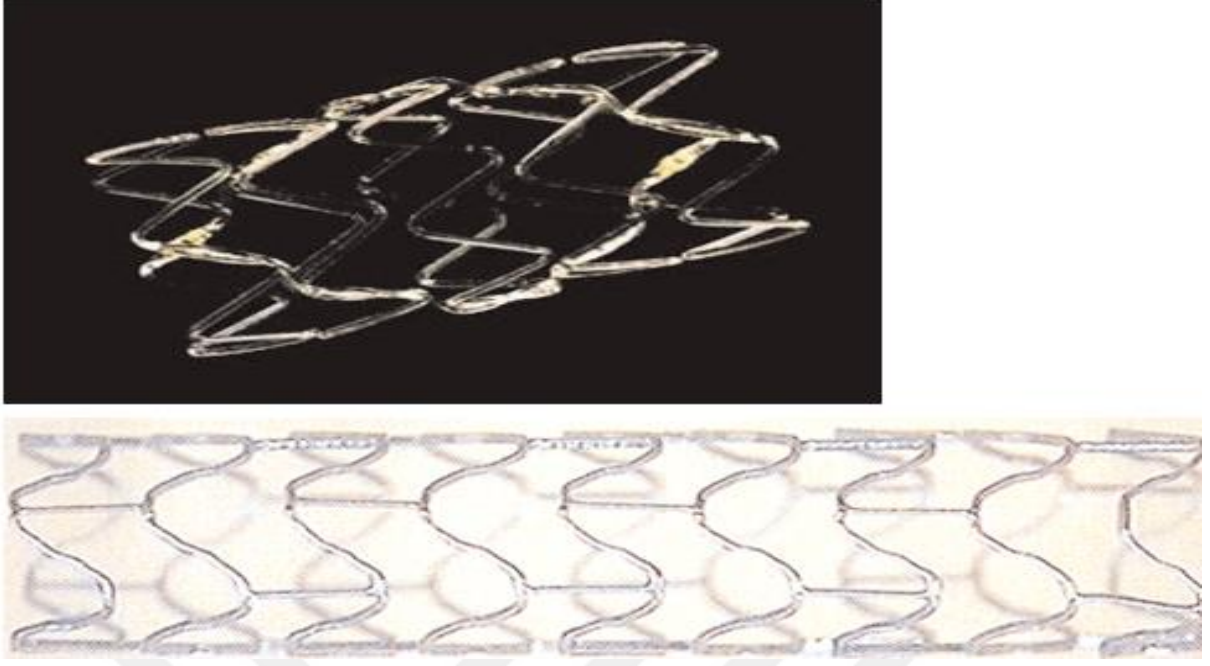
Polimer stentler ilaç ve gen taşıyabilme potansiyellerinin yanında özellikle eriyebilen polimerler ilaçların kontrol altında salınmasına imkan sağlar (118) (119) (120).

Bu ilaçlı eriyebilen polimerler sadece damar duvarıyla stent arasında fiziki bariyer oluşturmazlar, ayrıca trombüs oluşumunu ve neointima kalınlaşmasını engellerler. Bu kullanılan biyopolimerler daha sonra eriyerek yerini damar duvarıyla etkileşen metalstentlere bırakırlar.

### **2.13.1. Polimerli Stentlerin Klinik Öncesi ve Deneysel Çalışmaları**

Deneylele yapılan ilk araştırmalarda; Poly-L-lactic acid (PLLA), Polycaprolactone (PCL), Polyglycolic acid (PGA), Polyhidroksibutirat ve hidroksi valerat kullanılmış. Domuz koroner arterlerine implante edilen stentin yüzeyle ince film şeritleri şeklinde bu polimerlerle kaplanmıştır. İmplantasyondan 30 gün sonraki histolojik incelemelerde aşırı inflamatuvar cevap, neointima kalınlaşması, belirli hücre infiltrasyonu, büyük hücreli nötrofil varlığı, lökositoz, lenfositoz, monositoz ve eozinofili görlmştır. Bunlara ek olarak damar mediasında nekroz ve aynı şekilde psödoanevrizma teşekkül etmiştir (121). Lincoff ve ark. İse çalışmalarında PLLA düşük molekül ağırlığına bağlantılı olarak aşırı inflamatuvar reaksiyon, yüksek molekül ağırlıklı PLLA'dan sonra ise minimum inflamatuvar reaksiyon gözlemlenmişlerdir (122).

Igaki-Tamai stent (*şekil 7*) ile Palmaz-Schatz stent karşılaştırılmalarında ise 6 ay sonraki trombüsklığında damar çapı daralmasında önemli farklar olduğu gösterilmiştir. Palmaz-Schatz stent kıyasla PLLA ile yapılanda minimum neointima kalınlaşması ve minimum inflamasyon olduğu fark edilmiştir (123). Hietala ve ark. ise L-D Laktatlı Polimerlerle tavşanlarda gerçekteştirdikleri deneysel araştırmalar 34 ayla bilinen en uzun deneysel çalışmalar olmuştur. Bu çalışmalar sırasında polimerli stentin implantasyonundan 3 ay sonra damarda tam bir endotelizasyon gözlemişler ancak sonraki 6 ayda herhangi bir inflamatuvar reaksiyon bulamamışlardır. Stentin oksitlenmesi ise 12. ayda meydana gelmiş ancak tamamen parçalanması ve erimesi 24 ay srmştır. Daha sonra bu stent kısmen yerini fibrozise bırakmıştır. Tüm izlem zamanları süresince de damar çapı ve ağıklığı geçilebilir düzeyde olduğu görlmştır (124).



**Şekil 7:** PLLA liflerinden yapılmış Igaki-Tamai Stent

### **2.13.2. İlaç Kaplı Polimer Stentlerin Klinik Öncesi Deneysel Çalışmaları**

Yamawaki ve arkadaşları yüksek moleküllü PLLA Igaki-Tamai stentlerine antiproliferatif ST-638-spesifik inhibitör tirozin kinaz ya da aktif olmayan metabolitleriyle ST-368, ST-494 ekleyerek domuz koroner arterlerine implante ettiler. Daha sonra yapılan histolojik analizlerde maddelerin stentten ayrılma zamanlarında aktif ST-368'in aktif olmayan ST-494 ile karşılaştırıldığında geometrik damar remodelizasyonuna engel teşkil etmeyecek şekilde az bir neointimal kalınlaşma gözlenmiştir (120). Vogt ve arkadaşları ise Poly (D,L)-Lactic acid (PDLLA)'li stentlere paclitaxel yükleyip stentten ayrılan ilaç profilini değerlendirdiler ve paclitaxelin hıza bağımlı ayrışmasını keşfettiler. Düşük kesitle ayrışma başlangıçta 5-8 mikrogram/gün, 4. haftaya doğru 1 mikrogram/gün ve 3. aya doğru 0 mikrogram/gün oluyordu. Sonuç olarak histolojik ve morfolojik analizler neticesinde PDLLA + paclitaxel kaplı stentin, PDLLA polimerli stente göre iyi bir mekanik desteğinin yanında neointima kalınlaşmasını %53 azalttığını, normal metal stente göre de %44 azalttığını göstermiştir. Bu neointimal kalınlaşmadaki azalma 3 ay boyunca izlenmiş ve tespit edilmiştir. Bu çalışmalar bioeriyeblen stentlerin ilaçla kaplanabileceğini ve bununla birlikte neointima kalınlaşmasını azalttığını göstermiş oldu (125).

### **2.13.3. Gen Kaplı Polimer Stentlerin Klinik Öncesi Deneysel Çalışmaları**

Ye ve arkadaşları tavşan arteriyal duvar hücrelerine beta-Gal reporter hızlı nükleer gen lokalizasyonunu ve naklini gösterdiler ve bunun içinde PLLA/PCL stent kullandılar. Bunu beta-Gal reporter gen içeren adenovirus rekombinantı ile gerçekleştirdiler (126) (127).

### **2.13.4. Polimerli Stentlerle Yapılan Klinik Çalışmalar**

Tamai ve arkadaşları ilk kez 15 hastaya taktıkları Igaki-Tamai polimer stentlerle 6 aylık implantasyon sonuçlarını gösterdiler. 19 darlıklı damar segmentine tamamı 25 stent implante edildi. 3-6 ay boyunca gün aşırı anjiyografik ve klinik izlemler neticesinde 30.gün sonunda herhangi bir kalp damar komplikasyonu ve trombüs görülmedi. Altı ay sonundaki restenoz varlığı ve revaskülarizasyon gereksinimi değerlendirilmiş, tüm darlıklarda %10,5, tüm hastalarda %6,75 oranları bulunmuştur, damar çapı index kaybı ise 0,48 olarak kaydedilmiştir. Üç ay sonraki damar içi ultrason görüntülemesinde ise büyütülmüş alanlardaki transvers kesitlerde 7,42 mm kare'den 8,18 mm kare'ye kadar artış olmuştur (128).

Yine Tsuji ve arkadaşları Igaki-Tamai stent implantasyonlarının bir yıllık çalışmalarını bildirdiler. Bu çalışmada elektif olarak 50 hasta alınmış. 63 darlıklı segmente bu polimer stentler takılmış ve sayısal koroner analizde 3,6,12 ay sonraki ortalama stenoz çapı yüzdesi olarak %12-/+8, %38-/+23 ve %33-/+23 olarak uyumlu bulunmuştur. Önemli restenoz sıklığı 6. Aya kadar %21 (58 hastanın 12'sinde), 12.aya kadar %19 (36 hastanın 7'sinde), sol koroner arter tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı ise 6. ayda %12,12. ayda %17 olmuştur. Bir sonraki kontroller 4 yıl sonra yapılmış ve bu stentlerin uzun vadede de güvenli olduğu gösterilmiştir (129).

## 2.14. Eriyen stentler, biyorezorbe iskele (bioresorbable scaffold, BRS)

### 2.14.1. Neden eriyebilir stentler gereklidir?

Halk arasında eriyen stent olarak bilinen biyorezorbe iskele (bioresorbable scaffold, BRS), koroner artere ilaç kaplı stent uygulaması sonrası geçici iskele desteği sağlarken zamanla geride bir kavite bırakmadan eriyerek, damar duvarı fizyolojisi ve vazomotor fonksiyonlar korunmasını sağlayacağı düşünülerek geliştirilmiştir (130). Metal stentlerin kullanımındaki gelişmelere ve ilerlemelere rağmen kullanım kısıtlamaları halen devam etmektedir. Trombüs oluşumu nedeniyle uzun süreli antitrombotik tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Damarda uzun süre kalan metal stent damarın geometrik yapısını bozabilmekte ve damar bütünlüğünü zayıflatabilmektedir. Ayrıca çoğu zaman yan dalları tamamen kapatabilmektedir. Yeni çıkan ilaç kaplı stentler restenoz oranlarını ve tekrar revaskülarizasyon gereksinimlerini azaltmışlardır, ancak ikili antitrombotik tedavinin 12 aya kadar kullanılmasına rağmen geç trombüs yüzdesini azaltmamışlardır. Ayrıca ilaç kaplı stentlerde kullanılan polimerler implantasyon bölgesinde damar endotelinde reaksiyonlar verebilir. Hipersensitivite reaksiyonlarına ve kronik inflamasyonlara sebep olabilir (131). Stentlerin çoklu kullanımı damar içerisinde metalik bir yığın ve yoğunluk oluşturur, bu da koroner bypass ameliyatlarında sorun teşkil edebilir. Oysa tamamen eriyebilen stentler bir süre sonra tüm damar duvarlarından eriyeceğinden bir rahatlama sağlarlar. Zaman içerisinde küçük parçalara ayrılarak geride damar lümeni veya duvarında herhangi bir yapı bırakmaksızın kaybolmasıyla; İlaç salımlı stent (Drug eluting stent, DES)'lerden farklı olarak damarların gerek inflamasyona bağlı gerekse de doğal vazomotor özelliklerine yeniden kavuşmasını sağlayıp normal kan akımı ve shear stress oluşumunu sağlayıp instent restenozu (ISR), geç stent trombozu ve restenozu riskini azalmaktadır. Metal stentler görüntüleme yöntemlerinden MRG ve BT'de yanlış teşhislere neden olabilirler. Metal stentlerden farklı olarak eriyebilen stentler damardan eriyerek yok olurken damar çapı ve genişliği normal kalır ve potansiyel damar remodelizasyonuna müsaade eder ve geç stent trombüsü oluşmadığından uzun süreli antitrombotik tedavi ihtiyacını azaltır (130).

## 2.14.2. Biyolojik Eriyebilen Polimerler ve Stent Dizaynı

Biyolojik eriyebilen stentlerde, polimer ve alaşım seçiminde birkaç şart vardır. Hızlı negatif remodelizasyona imkan vermemek için sert olmalıdır, parçalanma hızı damara uyumlu olmalı ve toksik olmamalıdır. Eriyen stentin mekanik profilinin değişmesi ve ilaçların ayrılması, stentin kendisinin eriyebilme hızına çok bağlıdır. Ayrıca hangi tip stent olduğu, hangi alaşımdan yapıldığı ajanın ayrılmasına direk tesir eder (117).Günümüzde 2 tip materyal eriyebilen stent kullanılmaktadır. Bunlar temel yapısı polimer olanlar ve temel yapısı metal olanlar olarak sınıflandırılabilir.

Polimer yapılar ilaç kaplı olarak kalp damar cerrahisinde geniş kullanım alanları bulmuştur. Günümüzde biyolojik eriyebilen stentlerde kullanılan bilenen polimerler PLLA, PGA, PDL ve PCL'dir. Bu polimerlerin eriyebilme hızları *Tablo 8*'de gösterilmiştir. Yukarıda gösterilen polimerlerin hepsi kendiliğinden genişleyebilen ve balonla genişletilebilen stentler için düşünülmüştür. Hem mekanik destek sağlamak, hemde erken dönemde negatif remodelizasyonu engellemek için sert olması gerekir (132) (133).Tüm kombine edilmiş stent dizaynlarında temel iskelet yapı ve kombine edilmiş polimer eriyebilen komponentler kullanılır. İlk kullanılan biyoeriyebilir stent PLLA'dan yapılmıştır. Stack ve arkadaşları PLLA kullanarak yapmış oldukları stentler üzerinde çalışmışlardır. 1000 mm Hg basınç altında 1 ay boyunca bu stentleri gözlemlemişler ve deney sonrası bunların hiçbir değişikliğe, deformasyona uğramadığını bildirmişlerdir. Bu stentin domuz koroner arterinde 9 ay sonra minimal trombüs varlığıyla yine minimal neointima kalınlaşması ve sınırlı inflamasyonla tamamen eridiğini göstermişlerdir (134).

**Tablo 8:** Biyoeriyebilir polimerlerin sınıflaması ve alaşımları

Polimer	Erime noktası, °C	Erime zamanı (ay)
Poly-L-lactic acid (PLLA)	173-178	>24
Polyglycolic acid (PGA)	225-230	6-12
Poly (D, L-lactide/glycolide) copolymer (PDLLA)		12-16
Polycaprolactone (PCL)		>24
Magnesium alaşım		1-3

Bir başka polimer stent ise -Igaki Tamai stent PLLA liflerinden (moleküler ağırlığı 183 kilodalton) spiral ve zigzaglı dizaynlarla yapılmıştır (*Şekil 7*).

Eury ve ark. yine değişik ve ilginç çok katlı eriyebilen stent yapmışlardır. Bu stentler PLLA, PGA, PCL, Polyortoesteraz ve polyanhidridlerden kombine edilmiştir. Bu stentin diğer stent yapılarından farkı ise ilave katları sayesinde ilaç salınımına imkan vermesi olmuştur (135).

Buda kaplanan yapıda birkaç değişik ilacın aynı anda etkileşmeden salınımına olanak sağlamıştır. İlaçların yapısı ise tamamen polimerin yapısına ve karakterine bağlıdır.

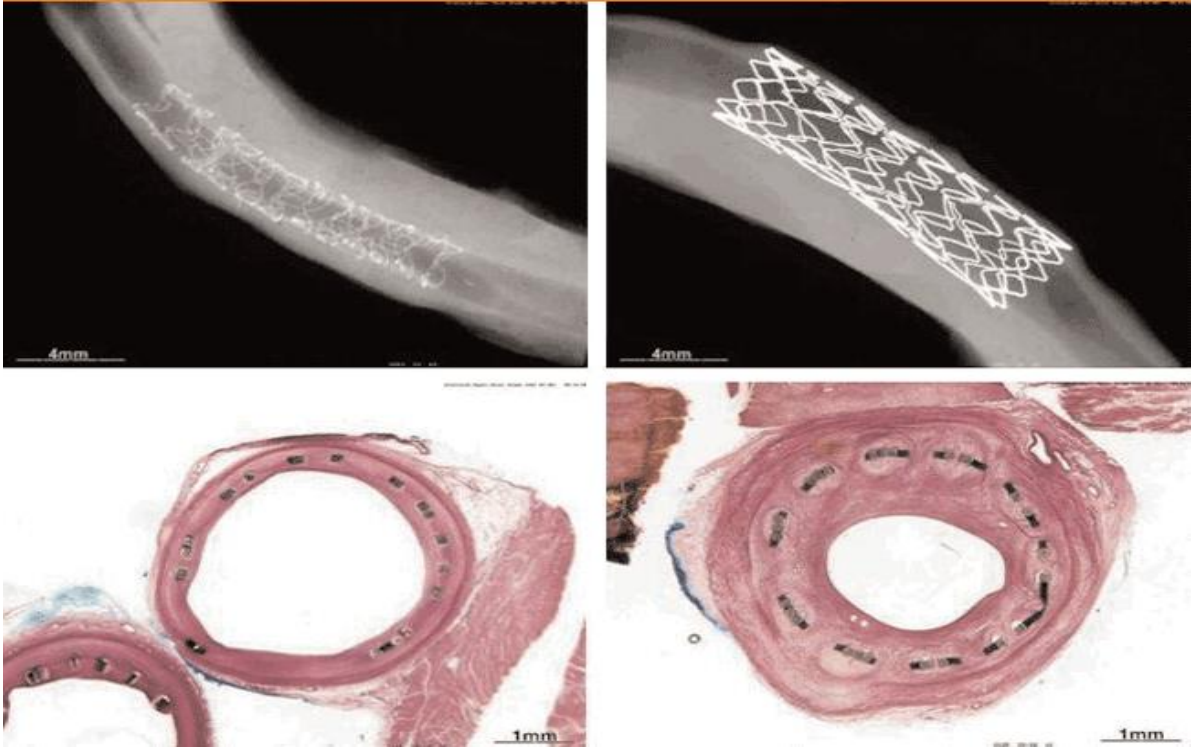
### **2.14.3. Biyolojik Eriyebilir Metal Stentlerin Deneysel ve Klinik Çalışmaları**

Metalik eriyebilen stentler bu konuda gelecek vaad eden stentlerdir. İnsanlar ve hayvanlarda özellikle bu alanda gerçekleştirilen temel çalışmalar efektif ve tehlikesizdir. Eriyen metal stentlerde asıl komponent magnesiumdur (136).

Gayet tabi ki magnesium organizmada zararsız olarak eriyebilen cazip bir maddedir. Heublein ve arkadaşlarının magnesium stentle invivo ve invitro bazı çalışmaları olmuştur. Bu çalışmalar göstermiştir ki; stentler implantasyonlarından sonraki ilk 28 günde damar içinde büyük bir bölümü korunmuş 30-90 günlük süreçte ise yüksek oranlarda erimişlerdir. Ayrıca stentin endotel ve düz kas hücreleriyle biyolojik birlikteliği çok iyi bulunmuştur. Hayvanlara takılan magnesium stentlerle 316L çelik stentlerin karşılaştırılmasında 30-56 günlük intervallerde pozitif remodelizasyon ve eriyen stent sonrası minimum neointima kalınlaşması izlenmiştir (136)(*Şekil 8*).

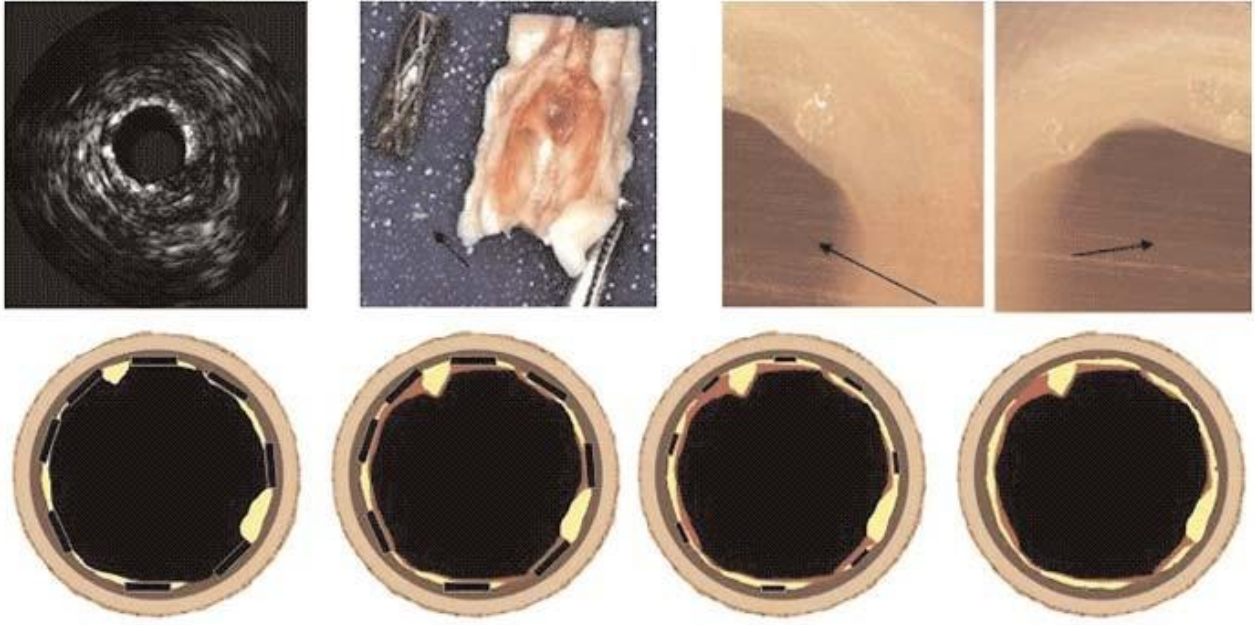
Daha sonra yapılan çalışmalar 7 Avrupa merkezinde 65 hastada gerçekleştirilmiş, damar içi ultrason gözlemleri implante edilen stentlerin tam olarak dört ay içinde eridiğini ispatlamıştır. Ancak restenoz oranlarını çok da azaltmamıştır (137)(*Şekil 9*).

Günümüzde temel çalışma planları restenozu azaltan lokal ilaçlarla kombine edilen magnesium stentlerdir. Antiproliferasyonu sağlayan madde içeren stentler inflamasyonu ve neointima kalınlaşmasını azaltır ve 30-60 günlük periyotlarda biyolojik eriyebilen stentlerle birlikte eriyip kaybolurlar. O zaman biyoeriyebilir magnesium stentlerle damar revaskülarizasyonunda optimal sonuçlar elde edilebilir.



**Şekil 8:** Domuz koroner arterlerinde implantasyon sonrası magnesium stent ve 316L alaşımlı stent karşılaştırılması





**Şekil 9:** Damardan magnesium metal stentin eliminasyon etapları

#### 2.14.4. Biyorezorbe Skaffold, İskele (BRS) Çeşitleri

Günümüzde tümüyle biyorezorbe skaffold kullanılarak revaskülarizasyon stratejileri geliştirilmektedir. Halihazırda yaklaşık 20 adet biyorezorbe skaffold prelinik ya da klinik test edilmektedir, bunlardan üçünün Conformite European(CE) onayı mevcuttur (Tablo 9). Klinikte en sık kullanılanlar; Absorb ve DESolve ve Magmaris stentlerdir.

Absorb ve DESolve; Poly-L-laktik asit (PLLA) ten üretilmiş olup ortalama 150 mikrom kalınlığındadır. PLLA radyolüsent olduğundan anlaşılması için her iki ucunda radyopak marker mevcuttur. Büyük PLLA zincirleri hidrolize olup küçük parçalara ayrıştıktan sonra makrofajlar tarafından fagositoza uğrar. Oluşan metabolitler krebs siklusu yoluyla su ve karbondioksite dönüşür (138). Damar duvarına sağladığı radial strength en az 3 ay devam eder, tam olarak kaybolması 24-36 ay sürede olur. PLLA kaplı polimer antiinflamatuvar ilaç ile kaplıdır; Absorb (Absorb BVS; Abbott Vascular, SantaClara, CA, USA) 100 mg everolimus/cm<sup>2</sup>; DESolve (Elixir Medical Corporation) 5mg novolimus /mm ile kaplıdır. Desolve BRS avantaj olarak yüksek postdilatasyonda daha güvenilirdir ve

uygun nominal basınçta yerleştirilen skaffoldlarda minör malapoze segment varlığında kendiliğinden düzelebilir (139).

Magmaris; diğerlerinden farklı olarak eriyen magnezyum iskeletten oluşmakta olup x-ray'de görülebilen 2 tantalum markır'a sahiptir. Magnezyum erimesi iki aşamalı olmaktadır; ilk aşamada su ile temasla magnezyum hidrokside dönüşür, ikinci aşamada magnezyum hidroksit yavaş şekilde yüksek sıvı içeren kalsiyum fosfata dönüşür. Diğer BRS'lerden üstünlüğü, daha iyi pushibility ve tracakability ve lezyon geçiş kolaylığına sahip olması, radyal strength'in daha destekleyici olması olarak belirtilebilir. Magnezyumun %95 i ilk 12 ayda kaybolmaktadır. Kendi çalışmasında (biosolve 2 study); acut recoil diğer BRS'lere göre %20 daha az, 28 günlük takipte diğer BRS'lere göre %15 daha fazla endotelizasyon saptanırken, 36 aylık takipte 121 hastanın hiçbirinde tromboza rastlanmamıştır (140).

**Tablo 9:** Güncel biyorezorbe skaffold, iskele (BRS) örnekleri

İskele	Firma	İlaç	Strut kalınlığı (µm)	Rezorbsiyon süresi (ay)	Durum
<b>Polimerik</b>					
Absorb	Abbott Vasc	Everolimus	150	24-48	CE onayı var
DESolve	Elixir Medical	Novolimus	150	12-24	CE onayı var
Xinsorb	Huaan Biotech	Sirolimus	160	12-24	Klinik çalışma evresinde
ARTI8AZ	ART	Yok	170	3-6	Klinik çalışma evresinde
ReZolve	Reva Medical	Sirolimus	114-228	4-6	Klinik çalışma evresinde
IDEAL II	Xenogenics	Sirolimus	200	—	Preklinik evrede
MeRes	Meril Life	Sirolimus	<200	—	Preklinik evrede
FORTITUDE	Amaranth	Sirolimus	120	3-6	Preklinik evrede
ON-AVS	OrbusNeich	Sirolimus	150		Bilinmiyor
<b>Metalik</b>					
DREAMS	Biotronik	Paklitaksel	120	12	Klinik çalışma evresinde
DREAMS 2G	Biotronik	Paklitaksel	140	12	Preklinik evrede

## 2.14.5. Biyorezorbe Skaffold (İskele) Klinik Çalışmaları

### 2.14.5.1. Absorb Çalışmaları

Absorb biyorezorbe olabilen biyovasküler skaffold (BVS), ilk olarak ABSORB Cohort A çalışmasında araştırıldı. İnsanda ilk kez absorb'un denendiği bu çalışmaya tek denovo koroner darlığı olan 30 hasta alındı. Beş yıllık takipte, iskemi nedeni istenmeyen kardiyovasküler olay (MACE) oldukça düşüktü (%3.4), stent trombozu ve kardiyak ölüm gelişmedi. Ortalama minimal lümen alanı ve iskele içerisinde kalan segmentin ortalama lümen alanının 1,5 yıllık ve 5 yıllık izlemde değişmediği (3.10 mm<sup>2</sup> vs. 3.25 mm<sup>2</sup>, p=0.21; 4.47 mm<sup>2</sup> vs. 4.29 mm<sup>2</sup>, p=0.11) izlendi (141). Güncel 1.1 versiyonu, daha öncekinin modifiye edilmiş hali olup balon-ekspandable bir cihazdır. PLLA polimer yapıdaki omurgası, antiproliferatif ilaç everolimusu içeren PDLLA tabakası ile kaplıdır. Bu yeni nesil absorb, ABSORB Cohort B çalışmasında 101 hastada (102 lezyon) test edilmiştir. Hastalar Cohort B1 ve B2 olarak iki gruba ayrılmıştır. Üç yıllık takipte, MACE oranı %10.0 (3 Q dalgasız miyokard infarktüsü, 7 iskemi nedeniyle hedef lezyon revaskülarizasyonu), iskele trombozu %0'dır (142).

Daha sonra yayınlanan BSEARCH çalışmasına Rotterdam'daki iki merkezden, 3 kohortun (ABSORB Cohort A, B ve EXTEND) hastaları dahil edilmiş ve bir aylık takipte hiçbir hastada iskemiye bağlı MACE gelişmemiştir. ABSORB EXTEND çalışmasına dahil edilen ilk 450 hastanın 12 aylık sonuçları, oldukça düşük MACE oranı (%4.2), iskemiye bağlı hedef lezyon revaskülarizasyonu (%1.8) ve iskele trombozunu (%0.9) ortaya koymuştur (143).

Absorb ile analog everolimus kaplı metalik stentin (Everolimus eluting stent, EES) karşılaştırıldığı ilk randomize çalışma olan ABSORB II çalışmasının üç yıllık ilk sonuçlarında ABSORB grubunda DES grubuna göre sayısal olarak daha fazla ama istatistiksel olarak anlamsız olumsuz sonuçlar elde edilirken 3 yıllık takipte toplam MACE (hedef damar ile ilişkili MI, periprocedürel MI) ABSORB grubunda istatistiksel olarak daha

fazla saptanmıştır. Anginal yakınma, efor testine yanıt iki grup arasında fark saptanmamıştır. Çalışmanın dizaynı superior vazomotor yanıt ve non-inferir geç lümen daralması üzerine kurgulu olup, bu sonuç elde edilemeyip, geç stent daralması ABSORB grubunda daha sık saptanmıştır (144).

ABSORB III çalışmasına tüm dünyada 220 merkezden 2250 hasta alınması planlanmıştır. Birincil son noktası 1. yılın sonunda hedef damar başarısızlığı olan bu çalışma, bir non-inferiorite çalışmasıdır. En fazla iki farklı nativ koroner arterde referans damar çapları 2.5-3.75 mm, uzunluğu  $\leq 24$  mm denovo lezyonu olan hastalar dahil edilmiştir. ABSORB III klinik programının ikinci bölümü olan ABSORB IV çalışmasına, ek olarak 3000 hasta daha dahil edilerek EES ile 1:1 mukayese edilecektir. Birincil son noktası, birinci yılda hastanın tariflediği angina, 1 ve 5 yıllık takipte hedef lezyon başarısızlığıdır (145).

EVERBIO 2; randomize kontrollü ve tüm hasta gruplarını kapsayan ilk çalışması; Hastalar 1/1/1 ABSORB, Everolimus-DES, Biolimus-DES olarak randomize edilmiştir. 240 hasta alınmıştır ve %37 si AKS tanısı almıştır. 9 aylık takipte ABSORB grubunda 0,28 mm instent lümen kaybı olup diğer DES grupları ile benzerdir, bu da yeterli antirestenoz etkiyi destekler ayrıca Hedef damar revaskülarizasyonu (Target lesion revascularization, TLR), MI ve tromboz yönünden DES'lerle istatistiksel bir farklılık yoktur (146).

GHOST-EU çalışması; 10 avrupa ülkesini kapsayan 1189 hastalı retrospektif bir çalışma olmakla birlikte hastaların neredeyse yarısi AKS ve bir çoğu kompleks lezyon (%6.7 kronik total oklüzyon (chronic total occlusion, CTO), %7.0 osteal lezyon, %23.1 bifurkasyon lezyonları ve %3.4 instent restenoz) 12 aylık takipte stent trombozu %2 TLR %4.1. Trombozların %70 i ilk 30 gün içerisinde olması ve işlemlerin sadece %39.1'ine postdilasyon uygulanmış olması, trombozun skaffoldla ilgili değil de prosedürel yetersizlikle ilgili olabileceğini düşündürmektedir (147).

ASSURE çalışması; ABSORB'un pazara çıktıktan sonraki sürveyansını değerlendirmek için gerçekleştirdiği çalışmadır. 183 hastalık, QCA ile akut skaffold

performansını ve 12 aylık TLR ve trombozu değerlendirmek amaçlanmıştır. TLR: %2.8 tromboz: %0 olarak saptanmış. Sonuç olarak etkin, güvenilir olduğu izlenmiştir (148).

German-Austrian-ABSORB (GABI-R); 2000 hastalık kayıt çalışması şeklinde planlanmış. Hastaların %50'si AKS, %40.5 Tip B2 ve Tip C, %5.9'u da uzun lezyonlardır (>34mm). 1536 hastanın 30 günlük takibi yapılabildiği. %1.2 TVF, %1 skaffold trombozu gerçekleşmiştir (149). Gerçekleşen 15 trombozun 14'ü ilk 14 günde olması, benzer durumdan ötürü GHOST-EU (147) çalışmasını akla getirmektedir.

ABSORB First çalışması yine 958 hastalık kompleks lezyon gruplarını kapsayan çalışma işlem başarısı %98,5, 1 yıllık takipte TLR %1,4 Tromboz %0,8 olarak saptanmış (150).

#### **2.14.5.2. DESolve Çalışmaları**

Henüz sonuçlanmamış olan X-PAND çalışması; 2000 hastalık 75 merkezi kapsayan büyük çalışma, sonuçları elde edilince DESolve ile ilgili gerçek yaşam verilerinin elde edilmesi planlanmaktadır.

Abizaid ve ark 2016 da yayınladıkları DESolve Nx çalışması; çok merkezli 126 hastalı tek ve kısa skaffold (<14mm) kullanılan hastaları kapsayacak şekilde planlanmış olup; çalışmada 6 aylık MACE %3,3 24 aylık MACE %7,4 iken; 1 hastada ilk bir ay içerisinde tromboz gelişmiş, 6 ay sonunda scaffold recoil 0,2 mm saptanmıştır (151).

Mattesini A ve arkadaşlarının ABSORB ve DESolve akut başarısını optik koherens tomografi (optic coherence tomography, OCT) ile karşılaştırdıkları çalışmada minimum lümen alanı her ikisinde eşit iken, desolve grubunda daha küçük rezidüel stent stenozu ve daha büyük minimum ve maksimum stent çapı saptanmıştır (152).

#### **2.14.6. İntent Restenoz (ISR)'da BRS kullanımı**

Moscarella E. ve ark.'larının İtalya'da multicenter dizayn ettikleri bir çalışmada ISR'de BRS ve DES stentleri kıyaslanmış ve BRS'nin ISR'de uygun ve güvenilir bir tedavi olduğunu ispatlamışlardır. BRS uygulanan hiçbir hastada periprocedürel veya akut stent trombozu gelişmemiştir. Major kardiyak olay ve serebrovasküler olay açısından BRS ve DES arasında farklılık gözlemlenmemiştir (153).

Colombo ve ark.'larının 25 hastalık ISR'ye BRS uyguladıkları çalışmada hiçbir periprocedürel MI gelişmezken, uzun dönemde bir hastada MI gözlenmiş ve başka bir hastada da restenoza bağlı revaskülarizasyon uygulanmış (154).

Yapılan çalışmalara bakılınca agresif predilatasyon, IVUS gibi görüntüleme eşliğinde skaffold yerleştirilmesi ve postdilatasyon uygulanması önerilmektedir. Bu aşamalar uygun yapıldığında BRS'lerin tatmin edici sonuçlar sağladığı saptanmıştır (155).

Predilatasyonun; atrektomi, cutting baloon ve rutin kompliyen balon anjiyoplasti ile yapılmasıyla ilgili yapılan çalışmalarda en iyi sonuçlar cutting balloon ile elde edilmiştir (156).

#### **2.14.7. BRS implantasyonu sonrası İntent Restenoz (ISR)**

Diabetes mellitus, çoklu damar hastalığı, stent uzunluğu, bifurkasyon lezyonlar, küçük damar çapları, kronik total oklüzyon, strut kalınlığı, çoklu stent kullanımı, stent tipi, kalınlığı ilaç dozu ve ilacın salınım profili stentin tam açılmaması BMS ve DES'lerdeki gibi BRS için de İSR için risk faktörlerindedir.

Uzun dönemde metal varlığı iritasyona ve hipereozinofilik reaksiyona bağlı metal stentlerde geç dönem ISR için risk iken BRS'lerde skaffold eriyip kaybolacağı göz önüne

alınırsa uzun dönemde bu risk kaybolacaktır.

ABSORB 2 çalışması 1 yıllık TLR BVS grubunda %1, DES grubunda %2 olarak saptanmış (144).

ABSORB Cohort A düşük riskli kompleks olmayan lezyonlarda TLR %3.4 (141), EES(XIENCE) SPIRIT 3 çalışmasında 5 yıllık TLR %8.6 olarak saptanmış (157).

GHOST-EU çalışmasında 6 aylık TLR %2.5; TLF, diyabetik ve sigara içenlerde istatistiksel olarak olmazsa da daha sık rastlanmıştır (147).

Özetle çalışma sonuçlarında 1 yıllık TLR %3 gibi yüksek oranlarda olabilirken, sıklıkla BRS'lerde ISR; geographical miss, skaffold sıyrılması, skaffold malapozisyonu ve underexpansiyonu, lezyon uzunluğu ve dual anti-platelet (DAPT) kullanılmamasına bağlı olarak ortaya çıktığı şeklinde yorumlanabilir.

#### **2.14.8. Bifurkasyon Vakalarında BRS implantasyonu**

Bifurkasyon bölgeleri turbülansın daha fazla olduğu bölgelerdir. BRS'lerde de diğer stentlerde olduğu gibi mümkün oldukça provizyonel stentleme önerilmektedir. 150 mikrom kalınlığında strutlar olması turbülansı daha da arttıracaktır, o yüzden özellikle gerçek bifurkasyon lezyonlarında iki stent takılması gereken durumlarda BRS tercih edilmesinden kaçınılmalıdır. BRS'lerdeki sorun stent yerleştirildikten sonra stent size'nin üzerinde ekspansiyonla ilgili kısıtlamadır. Ana dal distaline göre size seçilip proksimal 0.5 cm'i geçmeyecek şekilde expanse edilebileceği gibi, anatomi uygunsa size proksimale göre seçildikten sonra stent fazla şişirilmeyip distali de oversize yapılmadan sonrasında stent proksimali expanse edilebilir. BRS özellikle distal ve proksimal arasında 0,5 cm'den büyük fark olmayan ayrıca yan dalın 2 mm'den küçük olduğu bifurkasyon lezyonlarında tercih edilebilir. Postdilatasyon yaparken mini-kissing perkütan koroner anjiyoplasti (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) uygulanıp 5 atm üzerine çıkılmaması strut

kırılmasının önüne geçmek için önerilmektedir (158).

2 BRS takılması gereken durumlarda; yan dal 2.5 mm ve üzerindeyse ve açısı T stentinge uygunsa o zaman düşünülebilir. Yan dal açısı T stentinge uygun değilse o zaman yan dala DES ve ana dala BRS takılabilir.

ABSORB stentler ana dal proksimalinde belirtilen patlama basıncını geçecek seviyelerde ekspansiyon edilmesi gerekiyorsa, kullanılmaması önerilmektedir (158).

Kalıcı bir protez yapı kalmadan damarın tekrardan vazomotor özelliklerine kavuşması özellikle bifurkasyon lezyonlarında daha önemlidir. BRS bunu bize vaat etse de kullanımındaki kısıtlılıklar (bulky profile, sınırlı ekspansiyon kapasitesi, tam olarak rezorbsiyonu için gerekli olan sürenin uzunluğu ki GHOST-EU (147) ve AMC (159) çalışmalarında neointimal köprülenme, jailed strutlar erken skaffold trombozu ile ilişkili bulunmuştu) yaygın kullanımında sınırlamalara neden olmaktadır.

2012-2014 yılları arasında yapılan 132 hastalık bir çalışmada; provizyonel yöntem ve çift stent kullanılan bifurkasyon girişimleri karşılaştırılmıştır. Provizyonel bifurkasyon girişimleri sonrası TLR %5,5 saptanmışken çift stent tekniği ile bifurkasyon uygulananlarda TLR %11,2 olarak saptanmıştır. 27 hastalık bir çalışmada; 6'sına yan dala da BRS konmuş ve daha kompleks lezyonlara sahip hastalardan oluşan bir grupta; MACE %16.1 TVF%15.7, stent trombozu (ST) %8 saptanmıştır (160).

Daha önce de bahsedildiği gibi DESolve BRS daha iyi ekspansiyon olduğu sınıma çalışmalarında gösterilmiş olduğundan, DESolve stentlerde özellikle mini-kissing veya sequential yan dal postdilatasyonu uygulamalarında strut kırılması riski daha düşük gözlenmesine karşılık, skaffold'un yan dal ağzına doğru olan kısmını dilate ederken absorb strut'larının kırılma ve skaffold distorsiyonu riski daha yüksektir.



### **2.14.9. Biyorezorbe Stentler ve Tromboz**

BRS'lerin DES'lere göre kalın strutlardan oluştuğundan bu artmış strut kalınlığı akım patternini bozup platelet depolanmasını indükleyebilir. Platelet aggregasyonu; skaffold underekspansiyonu, tromboze lezyon tedavisi, AKS süreci ve DAPT'e devam edilmemesi durumunda artar.

BRS underekspansiyonu başarısızlığında en kesin kanıttır ve genellikle damar çapıyla 1:1 predilatasyon uygulandığında bu risk belirgin azalır. DAPT'ın kesilmesi ve edge disseksiyonların ST ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İsabiashi ve ark.; ABSORB BVS, ST birçok çalışmanın raporunu özetleyip; ST %0-3 olarak saptanmışlardır (161).

Halen devam eden çalışmalarda; BRS'lerin mevcut DES'lere göre uzun dönem stent trombozlarında daha iyi sonuçlar sağlaması ümit edilirken ABSORB 2 çalışmasının uzun dönem sonuçlarında MACE daha yüksek çıkması hayal kırıklığı yaratmıştır (144).

### **2.14.10. Biyorezorbe Skaffold ve Akut Koroner Sendromlar**

Her ne kadar şimdiye kadar yapılan çalışmalar BRS'lerin güvenliğini ve etkinliğini ortaya koysa da AMI geçiren hastalarda kullanımı ve performansı geniş çaplı çalışmalarla gösterilmemiştir. Absorb ile yapılan çok sayıda küçük çalışma kısa dönem klinik sonuçlarının son derece başarılı olduğunu göstermiştir.

BVS-EXAMINATION ;290 Absorb , 290 DES 290 BMS; STEMI, propensity score matched ile analizler elde edilmiş. 12 aylık takipte her üç grupta da tromboz ve TLR yönünden fark yokken ABSORB subgrubunda TLR %1,7 Tromboz %2,4 saptanmış (162).

150 ABSORB ve 103 DES takılan benzer klinik özelliklere sahip AKS'li hastada, her iki grupta da birer tromboz vakası olmuştur.

Yapılan başka çalışmalarda da (BVS-RAİ; 220 günden sonrasında, PRAGUE-19) BRS grubunda DES'e göre anlamlı fark saptanmamıştır (163) (164).

İşlem sonrası strut malapozisyonu dışında ikili antitrombosit tedavinin süresi, akut skaffold fraktürü, geç yapısal devamsızlık, kalın skaffold strutları gibi sebepler iskele trombozu ile ilişkili olabilecek potansiyel faktörlerdir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Çalışma Popülasyonu

Tek merkezli, retrospektif olarak planladığımız çalışmamıza Haziran 2015 – Nisan 2016 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü'nde NSTEMI tanısıyla yatırılıp, PCI uygulanarak eriyen stent takılan 39 hasta alındı. Çalışma için Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınıp tüm hastaların bilgilendirilmiş onay formu ile rızası alındı. Referans damar çapı  $\geq 2.50$  mm ve lezyon bölgesindeki darlığı %50'nin üzerinde olan perkütan koroner girişime uygun olan lezyonlar tercih edildi. Sol ana koroner arter lezyonları, gerçek bifurkasyon lezyonları (Medina 1,0,1, Medina 1,1,1, Medina 0,1,1), 2.5 mm'den küçük ve 4.0 mm'den büyük stent gereksinimi olan durumlar dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Tedavi edilen lezyonların ve damarların sayısı, lezyon uzunluğu ve implante edilen stentlerin sayısı ile ilgili herhangi bir kısıtlama yapılmadı. Hastalardan bir veya daha fazla eriyen stent yerleştirilmesi ve operatörün tercihinine göre eş zamanlı olarak ilaç kaplı metal stent takılması için izin alındı.

Hastaların işlem sonrası acil veya rutin poliklinik başvuruları sırasındaki takip kayıtları incelenip, sonrasında telefonla da kayıtlar alınarak klinik izlemleri yapıldı. Gerek acil başvurusu gerekse de poliklinik takibinde koroner anjiyografi endikasyonu doğan hastalara yapılan kontrol anjiyografi ve gerek halinde uygulanan perkütan girişimler de klinik takiplerine kaydedildi.

#### 3.2. Çalışmada Kullanılan Stentler

**ABSORB eriyen stent:** Polilaktik asit polimer den üretilmiş, 150 mm strut kalınlığında olup 2 radyopak markır'a sahiptir. 6 ay süresince damar desteği sağlayıp 3 yıl içerisinde eriyerek kaybolduğu kabul edilmektedir. 2,5 mm, 3,0 mm, 3.5 mm genişlikte; 18 mm, 23 mm, 28 mm uzunlukta farklı stentler mevcuttur. Eriyen stentler polilaktik asit polimer ve everolimus kaplıdır. Toplam taşıma sistemin uzunluğu 145 mm olup 0,014 mm guidewire ve 6 F klavuz kateteri ile uyumludur.

**DEsolve eriyen stent:** Polilaktik asit polimer den üretilmiş,150 mm strut kalınlığında olup 2 platin- markır'a sahiptir. 2,5 mm, 3,0 mm, 3,25 mm, 3.5 mm, 4 mm genişlikte; 14 mm, 18 mm, 28 mm uzunlukta farklı stentler mevcuttur. Eriyen stentler polilaktik asit polimer ve novolimus kaplı olup, ortalama mm başına 5 mcg novolimus içermektedir. İlacın büyük kısmı 4 hafta boyunca salınmaktadır. Eriyen stentler 1 yıl içerisinde rezorbe olacak şekilde dizayn edilmiştir. Toplam taşıma sisteminin uzunluğu 139 mm olup 0,014 mm guidewire ve 6 F klavuz kateteri ile uyumludur (139).

### **3.3. Prosedür**

Bütün girişimler zorunlu predilatasyon ve patlama basıncını geçmeyen basınçta stent yerleştirilmesiyle güncel PCI standartlarına göre yapıldı. Tüm hastalara mutlaka postdilatasyon uygulandı. Ek stent yerleştirilmesi gibi spesifik tedavi stratejisi operatörün tercihinin bırakıldı. Predilatasyon balonu çapı referans damar çapı ile aynı boyutta, post-dilatasyon balonunun çapı implante edilen stent çapına eşit veya stent çapının 0.5 mm üstü olarak seçildi. Kronik aspirin tedavisi almayan hastalara PCI öncesi 300 mg yükleme dozunu takiben günde 100 mg oral aspirin verildi. Kronik tedavi almayan hastalara PCI öncesinde Clopidogrel (600 mg) veya prasugrel (60 mg) veya ticagrelor (180 mg) yükleme dozunu takiben clopidogrel (75 mg) veya prasugrel (10 mg) veya ticagrelor (90 mg bid) idame dozu 12 ay süreyle verildi. Hiçbir hastada glycoprotein IIb/IIIa inhibitörleri kullanılmadı.

### **3.4. Anjiyografik Parametreler ve Lezyon Tanımlamaları**

Hastanenin anjiyografi analiz merkezinde standart kantitatif koroner anjiyografi (QCA) teknikleri (Versiyon 1.4) kullanılarak ölçümler elde edildi. Her hasta için stent segmenti ve peristent segment (scaffold uçlarından 5 mm proksimal ve distal uzunluk olarak tanımlandı) analiz edildi. Minimal lümen çapı (MLD), lezyon uzunluğu, referans damar çapı (RVD), yüzde rezidü darlık (DS) hesaplandı. Başlangıç görüntüye ek olarak PCI sonrası iki imaj analiz edildi. Bu imajlar foreshortening durumunu minimize etmek için aynı anjiyografik projeksiyondan analiz edildi.

*Tortiyozite;* lezyon proksimalinde 45 dereceyi geçen açılanma olması tortiyozite olarak kabul edildi. Lezyon öncesinde 45-90 derece arasındaki tek açılanma hafif tortiyozite; 45-90 derece arasında üç ve üçten daha fazla açılanma veya 90 derece üzerinde bir ve birden daha fazla açılanma ciddi tortiyozite olarak kabul edildi. Bunların dışındakiler orta derece tortiyozite olarak kabul edildi (165).

*Kalsifikasyon;* lezyonun olduğu bölgede damar duvarında aşikar radyopasite görülmesi olarak tanımlandı. Orta (yalnız kontrast enjeksiyonu yapılamadan önce kardiyak hareket sırasında radyopasite izlenmesi) ve ciddi (kardiyak hareketten bağımsız olarak enjeksiyon öncesi ve genellikle damar lümeninin iki tarafında izlenen radyopasite) olarak sınıflandırıldı (166).

ACC/AHA'ya göre lezyon sınıflaması (167) (168) (169):

***TİP A:***

Diskret (<10 mm length), konsantrik, 45 dereceden daha az açılı, düzgün kontürlü, hafif kalsifik veya hiç kalsifikasyon olmaması, total tıkalı olmaması, ostial lezyon olmaması, trombüs yokluğu, büyük yan dal olmayışı

***Tip B:***

Tubuler (10mm-20mm) eksantrik, proksimal segmentte orta derece tortiyozite, 45-90 derece açılanma, düzensiz kontür, orta ileri kalsifikasyon, ostial lezyon, bifurkasyon lezyonları, 3 aydan kısa süreli total tıkanıklık

***Tip C:***

Diffüz (>2cm), ciddi tortiyozite, 90 dereceden büyük açılanma, dejenere venöz greftlere müdahale, 3 aydan uzun süreli total tıkanıklık, büyük yan dalı koruyamama riski

### 3.5. Çalışmanın Sonlanım Noktaları ve Tanımlamaları

Çalışmamızın ana amacı stent yerleştirilmesi sonrası prosedürel işlem başarısı, hastane içi veya 1(bir) yıllık major kardiyak olayları (MACE) ve stent tromboz oranlarını analiz etmektir.

Hastalar 1, 6 ve 12. aylarda vizitlere çağırılmıştır. Vizitlere gelemeyen hastalar telefonla aranarak yakınmalarının olup olmadığı sorgulanmıştır. Takipler sırasında tüm hastalar noninvaziv ve gerek halinde invaziv testlerle değerlendirilmiştir. Takip süresince gerçekleşen ölüm, miyokard enfarktüsü (MI), TLR, stent trombozu varlığı takip edilmiştir.

*Cihaz başarısı;* stentin hedef lezyon bölgesine başarılı bir şekilde ilerletilip yerleştirilmesi ve stent taşıma sisteminin başarılı bir şekilde çekilmesi ile birlikte QCA ile değerlendirmede final rezidüel darlığın < 30% saptanması olarak tanımlandı.

*Prosedür başarısı;* cihaz başarısı gerçekleşenlerde periprosedürel ve yatış süresince MACE gelişmemesi olarak tanımlandı.

*MACE;* kardiyak ölüm, stent trombozu, hedef damar miyokard infarktüsü (MI) ve hedef lezyon revaskularizasyonunu (TLR) kapsar.

*Kardiyak ölüm;* primer kardiyak nedenli (e.g. MI, fatal aritmi, kalp yetmezliği) herhangi bir ölüm olarak tanımlandı. Şahitsiz ölüm ve nedeni belli olmayan ölümler kardiyak ölüm olarak kabul edildi.

*TLR;* iskemik semptomlarla birlikte QCA ile angiographic minimal lumen diameter stenosis  $\geq 50\%$  olması veya pozitif fonksiyonel iskemi çalışması veya iskemik semptomlar veya pozitif fonksiyonel iskemi çalışması olmadan QCA ile  $>70\%$  diameter stenozu olması nedeniyle hedef lezyonun tekrar PCI veya bypass cerrahisi olması olarak tanımlandı.

*Stent trombozu;* akut (<1 gün), subakut (1-30 gün) gecikmiş (>30 gün) olarak sınıflandırıldı. Akademik araştırma konsorsiyumu (ARC) yaptığı tanımla esas alınarak tanımlanmıştır (170).

***Kesin stent trombozu:***

Anjiyografik olarak stent içerisinde veya stentin proksimal/distal 5 mm'lik komşuluğunda trombüs saptanması, damar oklüzyonu olsun veya olmasın tipik iskemik semptomların istirahatte oluşması veya iskemi düşündürülen tipik EKG değişiklikleri veya tipik laboratuvar kardiyak belirteçlerdeki yükseliş ve düşüşün izlenmesi, otopside stent bölgesinden uygulanan trombektomi sonucunda tromboz tanısının konmasıdır.

***Muhtemel stent trombozu:***

İşlem sonrası 30 gün içerisinde gelişen nedeni belli olmayan ani ölüm, KAG ile konfirme edilememiş ama konulan stent alanı ile uyumlu EKG bulgularının izlendiği yeni miyokard enfarktüsü durumu olarak tanımlanır.

***Olası stent trombozu:***

30 günden uzun süredir stent takılmış olan hastanın nedeni açıklanamayan ani ölümü durumuna verilen isimdir.

#### 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın tüm verileri IBM SPSS (Version 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Devamlı verilerin dağılımı Kolmogrov Similrov testi yardımıyla incelendi. Normal dağılan devamlı değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılmayanlar ise ortanca (25. Persantil - 75. Persantil) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdeleri (%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık, p değerinin  $< 0.05$  olması kabul edildi.





## 5. BULGULAR

Çalışmamıza ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) tanısıyla yatırılmış olan 39 hasta ve toplam müdahale uygulanmış olan 53 lezyon alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların genel yaş ortalaması  $57,51 \pm 13,28$ 'di ve %12,8'i kadındı. Klasik risk faktörleri açısından %69,2'unda HT, %41'inde DM, %71,7'sinde HL vardı ve %53,8'i aktif sigara kullanıcısı ya da sigara öyküsü olan hastalardan oluşmaktaydı. Ailesinde kardiyak hastalık öyküsü olanlar hastaların %41'ini oluşturmakla birlikte daha önceden MI geçirmiş hastaların oranı %35,9; kalp yetersizliği olan hastaların oranı ise 10,2'ydi. Hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ortalaması (%)  $55,69 \pm 9,06$ , kreatin ortalaması  $0,96 \pm 0,21$  (mg/dL), hemoglobin ortalaması  $13,31 \pm 2,59$  (g/dL), platelet oranı  $236,33 \pm 53,30$ , GFR'leri ise  $94,51 \pm 23,25$  (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) olarak hesaplandı. Ayrıca hastaların %79,4'ünün işlemi yeni p2y12 inh. kullanılarak gerçekleştirildi ve bu preparatlar reçete edilerek hastalar taburcu edildi. Çalışmaya alınan 39 hastanın temel demografik özellikleri *Tablo 10*'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 10:** Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Yaş Mean+SD	$57,51 \pm 13,28$
Kadın cinsiyet, n (%)	5 (12,8)
Hipertansiyon n (%)	27 (69,2)
Diyabet n (%)	16 (41,0)
Hiperlipidemi, n (%)	28 (71,7)
Sigara n (%)	21 (53,8)
Aile öyküsü, n (%)	16 (41,0)
Geçirilmiş MI, n (%)	14 (35,9)
Kalp yetersizliği, n (%)	4 (10,2)
New p2y12 inh., n (%)	31 (79,4)
LVEF (%)	$55,69 \pm 9,06$
Hemoglobin (g/dl)	$13,31 \pm 2,59$
Platelet Mean+SD	$236,33 \pm 53,30$
Kreatin Mean+SD	$0,96 \pm 0,21$
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	$94,51 \pm 23,25$

Veriler Ortalama  $\pm$  Standart Sapma veya Sayı (Yüzdesi) olarak verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen lezyonların olduğu damarların %50,9'unu LAD, %17'sini CX ve %32,1'ini RCA oluşturmaktaydı. Tek damarda lezyonun olduğu grup %37,7'yi, iki damarda lezyonun olduğu grup %49,1'i ve üç damarda lezyonun olduğu grup %13,2'yi oluşturmakla birlikte bu lezyonların %33,9'u Tip A, %49,1'i Tip B ve %17'si Tip C lezyonlardan oluşmaktaydı. Lezyonların %15'ine femoral yolla girişim uygulandı. %28,3 lezyon kalsifik ve %20,7 lezyonda proksimal segment tortiyozitesi mevcuttu. İşlemler %56,6 oranında ABSORB, %43,4 oranında DESolve marka stentler kullanılarak gerçekleştirildi. Lezyonların darlık yüzdeleri  $83,16 \pm 9,8$  olarak; lezyon uzunlukları ise  $24,26 \pm 10,57$  olarak hesaplanmıştı. Predilatasyonda kullanılan balonların ortalama size'ları  $2,75 \pm 0,43$ ; postdilatasyon balonlarının ortalamaları ise  $3,23 \pm 0,42$  olmakla birlikte stentler ise  $3,1 \pm 0,43$  boyutlarında ve  $24,98 \pm 4,42$  uzunluğundaydı. Preminimal lümen diameter  $1,02 \pm 0,5$  olarak ölçüldü. Balon sonrası minimal lümen diameter  $1,87 \pm 0,58$ ; stent sonrası diameter  $2,8 \pm 0,47$ ; referans diameter ise  $3,2 \pm 0,42$  şeklindeydi. Lezyonların %DS oranları  $0,12 \pm 0,07$  olup akut gain'ler ise  $1,77 \pm 0,49$  olarak belirlendi. Çalışmaya alınan toplam 53 lezyonun özellikleri *Tablo 11*'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 11:** Çalışmaya dahil edilen damarların ve lezyonların özellikleri

Hedef damar, n (%):	
LAD	27 (50,9)
CX	9 (17,0)
RCA	17 (32,1)
Hasta Damar Sayısı, n %	20 (37,7) / 26 (49,1) / 7 (13,2)
Lezyon Tipi A/B/C, n %	18(33,9) / 26(49,1) / 9(17,0)
Ponksiyon bölgesi, n %	8 (15,0)
Lezyon kalsifikasyonu, n %	15 (28,3)
Proksimal Segment tortiyozitesi, n %	11 (20,7)
Stent markası n %	30 (56,6)
Darlık yüzdesi	$83,16 \pm 9,80$
Lezyon uzunluğu	$24,26 \pm 10,57$
Predilatasyon PTCA	$2,75 \pm 0,43$
Stent çapı	$3,10 \pm 0,43$
Stent uzunluğu	$24,98 \pm 4,42$
Postdilatasyon PTCA	$3,23 \pm 0,42$
Preminimal lümen diameter	$1,02 \pm 0,50$
Balon sonrası minimal lumen diameter	$1,87 \pm 0,58$
Stent sonrası minimal lumen diameter	$2,80 \pm 0,47$
Referans diameter	$3,20 \pm 0,42$
Yüzde DS	$0,12 \pm 0,07$
Akut Gain	$1,77 \pm 0,49$

Lezyonların 8 (%15,1)'i uzun segment lezyonu olduğundan overlap uygulanarak BRS yerleştirildi, bunun yanında 1 (%1,9) lezyonda instent restenoza BRS yerleştirildi. Tüm hastalara predilatasyon ve postdilatasyon kompliyan olmayan balon aracılığıyla gerçekleştirildi. Hiçbir lezyonda scorefleks, cutting balon veya rotablator gibi debulking cihazları kullanmaya gerek duyulmadı. 2 (%3,8) lezyon Guideliner (7F Guideliner V3 Catheter, Vascular solutions, Inc Galway/Ireland) destek kateteri kullanılarak geçilebilirken cihaz başarısı %98,1 saptandı. Tüm BRS'ler başarıyla lezyon bölgesine ilerletilebilirken sadece 1 lezyonda %30'dan fazla rezidüel darlık saptandı. İşlem başarısı ise %98,1 saptandı. Yatış süresince 1 hastada beş kattan daha fazla troponin yüksekliği saptanması üzerine periprocedürel MI olarak kabul edildi.

İşlem ve yatış süresince 2 hastada komplikasyon gelişti. İşlem sırasında bir hastada koroner rüptür gelişmesiyle rüptür bölgesi uzun süreli balon dilatasyonu uygulandıktan sonra kontrol altına alınamayınca bölgeye greft stent yerleştirildi. Anjiyografik ve ekokardiyografik değerlendirme sonucunda rüptürün kontrol altına alındığı saptandıktan sonra 1 gün yoğun bakımda takip edilen hasta sorunsuz taburcu edildi. İşlem sonrasında ise 1 hastada serebrovasküler infarkt gelişti ve sonrasında hastanın takibinde kliniğin kendiliğinden düzeldiği görülmesi üzerine iki gün takip edildikten sonra sekelsiz taburcu edildi.

Hastalar minimum 248 maksimum 542 ve ortalama olarak da 384 gün takip edildi. Takip süresince 4 hastaya koroner anjiyografi yapma gerekliliği oluştu. Bu hastaların 1 tanesinde instent kritik darlık saptanması üzerine o bölgeye DES yerleştirildi. Takip süresince kardiyak veya kardiyak olmayan ölüm, akut veya subakut stent trombozu saptanmadı. 1 yıllık MACE %1,9 (1 hastaya hedef lezyon revaskularizasyonu (TLR) uygulandı) olarak saptandı.

## 6. TARTIŞMA

ST elevasyonsuz akut koroner sendrom (NSTEMI, NSTEMI-AKS) tanısıyla başvuran ve Biyoeriyebilir stent (BRS) uyguladığımız hastalarda bu stentlerin kullanımıyla ilgili klinik sonuçlarımızı retrospektif olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonucunda:

1) BRS'lerin, yerleştirilme kurallarına uyulduğu takdirde 1(bir) yıllık klinik sonuçlarımızın metal stentlerle elde edilen önceki sonuçlarla benzer olduğunu saptadık.

2) DESolve BRS'nin AKS'de kullanımıyla ilgili elde etmiş olduğumuz veriler, bu stentlerin de en az ABSORB BRS'ler kadar güvenilir olduğunu gösterdi.

Biyoeriyebilir stentlerin AKS, bifurkasyon lezyonları, osteal lezyonlar, kronik total tıkanıklıklar, uzun segment lezyonlar gibi kompleks durumlarda kullanımıyla ilgili veriler çok kısıtlı olduğundan, günlük pratikte basit lezyonlar dışındaki kullanımı konusunda kuvvetli şüpheler mevcuttur.

AKS hastalarında uygulanan perkütan koroner girişimlerde (PCI), vazospazm nedeniyle normal size'a kıyasla daha küçük çaplı stentlerin tercih edilmesi ve stent strutları altında kalan trombüs formasyonu nedeniyle malapozisyona yol açabildiğinden, bu hastalar; stabil koroner hastalarına göre daha yüksek erken ve geç stent trombozu riskine sahiptir (171) (172).

Günümüzde AKS hastalarında ikinci jenerasyon ilaç salımlı metal stentlerin (DES) kullanımı altın standart olarak kabul edilse de, uzun dönemde kalıcı metal kafes varlığı, yan dalın hapsolmesine bağlı akımının bozulması ve damarın vazomotor tonusunun kaybolması gibi handikaplar BRS'lerin geliştirilme gereksinimini ortaya çıkarmıştır (173) (7).

BRS'lerin AKS'de kullanımıyla ilgili daha önce yapılmış olan çalışmalar, günlük kullanıma da ilk girmiş olan ABSORB BRS'ler ile ilgilidir.

EVERBİO-2 çalışması; ABSORB BRS ile Everolimus salınımlı DES ve Biolimus salınımlı DES'in AKS hastalarında kullanımının karşılaştırıldığı randomize klinik bir çalışmadır. Çalışma sonucunda çalışmanın birincil sonlanım noktası olan 9. aydaki geç lümen kaybı açısından her üç grupta fark saptanmamış olup, DES takılanlarda stent trombozuna rastlanmazken BRS grubunda bir hastada olası geç stent trombozu saptanmıştır (146).

Bir başka randomize çalışma olan TROFİ 2'de; ST elevasyonlu Akut Koroner Sendromlu (STEMI) hastalarda ABSORB ve Everolimus salınımlı DES karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası; 6. aydaki örtünmemiş veya malapoze strut varlığına bağlı dolun defektlerini OCT ile değerlendirme olarak belirlenmiş, sekonder sonlanım noktası olarak da cihazla ilişkili kardiyak olaylar kabul edilmiştir. TROFİ 2'de primer sonlanımda istatistiksel olarak olmasa da sayısal olarak BRS grubunda daha iyi sonuçlar elde edilmiş olup; kardiyak olaylar DES grubunda izlenmezken BRS grubunda 1 hastada (%1,1) subakut stent trombozu saptanmıştır (174).

Çok merkezli registry çalışmalarından birisi olan POLAR-ACS çalışmasında 1 yıllık takipte MACE %2 saptanmıştır (175). Hastaların %47,4'ünün AKS grubu olduğu GHOST-EU çalışmasında 6. aydaki hedef lezyon başarısızlığı (TLF) %4,4 saptanmışken, AMC-PCI çalışmasında TLF %8,5 saptanmıştır (147) (159).

Yine GHOST-EU çalışmasında kesin veya olası stent trombozu oranı %2,1 saptanırken, AMC-PCI da %3, ASSURE çalışmasında %0 olarak saptanmıştır (147) (148) (159). Önceki çalışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda da majör kardiyak olaylar (MACE) %1,8 saptanırken, yüksek işlem başarısı elde edilmiştir.

AKS hastalarında BRS kullanımıyla ilgili ön klinik çalışma bulguları umut verici

olsa da bazı teknik zorluklar dikkate alınmalıdır. BRS yerleştirilmesi normal stent yerleştirmesinden farklı bir prosedür gerektirdiğinden; öncelikle lezyonun bire bir oranda balon ile predilate edilmesi, skaffoldun yavaş yavaş şişirilmesi ve sonrasında uygun çap kompliyon olmayan balon ile postdilatasyon uygulanması hem işlem süresini uzatacağından hem de kontrast madde miktarını arttıracığından hemodinamisi stabil olmayan hastalarda klinik tabloyu kötüleştirebilir (176) (177).

BRS kullanımı sonrası erken dönem en önemli problem stent trombozudur. Bu klinik tabloya neden olan durumlar; güncel kullanımdaki stentlerin strut kalınlığının fazla olması (150 µm), vazokonstriksiyona veya trombüse bağlı uygun lezyon hazırlığı ve stent ölçüsünün optimal seçilememiş olmasından kaynaklı malapozisyon gelişmesi olarak sıralanabilir. Rutin kullanımının faydalı olduğu gösterilememiş olsa da manuel trombüs aspirasyon cihazlarının, BRS kullanılacak trombüslü lezyona sahip AKS hastalarında güvenle kullanılabilceğini destekleyen bilgiler mevcuttur. Ayrıca tüm hastalara intrakoroner nitrat uygulanıp gerçek damar çapını ölçmek de faydalı bir yol olabilir (178) (179) (180). IVUS ve OCT gibi intrakoroner görüntüleme teknikleri de işlem öncesi optimal stent ölçüsünü almada fayda sağlayabilirler. Bunun yanında işlem sonrası malapozisyon, trombüs ve kenar disseksiyonları hakkında bilgi verdiklerinden kullanımları faydalı olabilir (180).

BRS yerleştirilmesi sonrası MACE oranlarını azaltmak için önemli bir diğer durum da seçilen antiplatelet ajanların hangileri olduğu ve ikili antiplatelet tedavinin (DAPT) süresidir. Güncel klavuzlarda BRS'lerle ilgili özel belirtilmiş bir DAPT kullanım süresi yokken, AKS'de 1 yıl süre ile kullanım önerilmektedir (173). Gerek çalışmalarda edinilen tecrübelerden gerekse uzman görüşü olarak asetilsalisilik asit (ASA) ile potent p2y12 inhibitörlerinden olan prasugrel ve tikagrelor tercih edilmesi tavsiye edilmektedir. Geç stent trombozunun eriyen stentlerde daha sık görülmesi nedeniyle özellikle kanama riski yüksek olmayan hastalarda DAPT'ın 1(bir) yıldan daha uzun süre kullanılması tercih edilebilir.

Biyoeriyebilir stentlerin tombozu veya restenozu sonrası girişimlerde işlem üzerinden altı ay geçmişse biyoeriyebilir stentin önemli kısmı erimiş olacağından DES uygulanması önerilirken erken dönem BRS trombozu ve restenozunda; malapozisyon veya

yeterli ekspansiyon olamaması altta yatan neden ise ön planda uygun kompliyasyon olmayan balon ile postdilata edilmesi önerilmektedir. Bunun yanında BRS kırılmışsa; DES tercih edilmesi, kenar disseksiyonu varsa BRS veya DES yerleştirilmesi önerilmektedir. Biz de stabil anjina pektoris (SAP) tanısıyla kontrol anjiyografi (KAG) yapıp instent BRS restenozu saptadığımız hastamızı, ilk işlem üzerinden 7 ay geçmiş olduğu için DES uygulayarak tedavi ettik

Yakın zamanda Serruys ve ark ABSORB2 çalışmasının 3 yıllık sonuçlarında umulanın aksine ABSORB BRS'ler; DES'lere göre vazomotor reaktivite üstünlüğü ve geç lümen kaybında non-inferiorite sağlayamamış olup, ABSORB grubunda MACE daha sık izlenmiştir (144). Bu durum yeni jenerasyon eriyen stent geliştirilme gereksinimini arttırmaktadır. Daha ince yapıya sahip yeterli damar desteği sağlandıktan sonra daha kısa sürede kaybolacak eriyen stent geliştirilmesi ideal BRS'den beklentileri karşılayabilir. Nitekim daha ince strukturlara sahip ikinci jenerasyon DES'lerle, birinci jenerasyon DES'lerin karşılaştırıldığı bir çalışmada everolimus salınımlı ikinci kuşak DES'lerde anlamlı derecede daha iyi sonuçlar elde edildiği ve ikinci kuşak DES'lerin özellikle uzun segment lezyonlarda overlap uygulanacağı durumlarda güvenle tercih edilebileceği tespit edilmiştir.

Bizim çalışma sonuçlarımıza baktığımızda, sonuçların yüz güldürücü olarak sonuçlanmasını sağlayan birkaç etken de çalışmanın tek merkezli olması ve işlemlerin BRS konusunda tecrübe kazanmış tek operatör tarafından yapılmasıdır. Tüm hastalarda uygun predilatasyon ve postdilatasyonun uygulanmış olması başarıyı arttıran faktörlerin başında gelmektedir.

## 7. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandı. Hasta dosyaları geriye dönük olarak taranıp, anjiyografi ve QCA ölçümleri daha önce kayıt edilmiş verilerden elde edildi. Çalışmamız prospektif düzenlenmiş olsaydı takipler daha uygun yapılabilir ayrıca kontrol grubu olarak DES takılan hastalar tercih edilerek iki grup arasındaki klinik sonuçları karşılaştırılabilirdi.

Çalışmamızın tek merkezli olması ve sadece AKS tablosuyla başvurup BRS yerleştirilen hastaları içerdiğinden hasta sayısının az olması örneklemimizin büyüklüğünün az olmasına sebep olmuştur. Çalışmamızdaki takip süresi 1 yıldır fakat eriyen stentlerle ilgili yayınlanan son çalışmalarda geç stent trombozuna rastlanması, BRS'lerle ilgili daha uzun süreli takip çalışmalarının yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu durum bizim çalışmamız için de kısıtlılığa neden olmuştur.

Çalışmamızda tüm hastalara predilatasyon ve postdilatasyon uygulanmış olsa da , uygun BRS seçimi ve BRS yerleştirmesi sonrası malapozisyon ve kenar disseksiyonunu dışlamak için intrakoroner görüntüleme tekniklerinin kullanılmamış olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılık nedenidir.



## 8. SONUÇ

BRS'lerin AKS'de kullanımıyla ilgili bilgiler kısıtlı olsa da, daha önce ABSORB BVS ile ilgili yapılan çalışmalarla benzer olarak çalışmamızda ABSORB ve DESolve BRS'lerin kısa ve orta dönem klinik sonuçları dikkate alınca AKS tablosunda tercih edilebileceğini gördük.

Uygun hasta seçimi ve lezyon hazırlığı, uygun çapta BRS tercih edilmesi, uygun postdilatasyon uygulanması ve optimal DAPT kullanımı BRS tercih edilecek hastalarda işlem başarısı için gerekli temel noktaları oluşturmaktadır.

Yeni geliştirilecek eriyen stentler, erken dönem ve çok geç dönem izlenebilecek tromboz riski gibi teknik sorunları çözerek, daha iyi klinik sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

## **9. KAYNAKÇA**

- 1.** Morice MC. Xience v spirit women clinical trial: Characterization of the female population undergoing stent implantation. *Womens Health (Lond Engl)*.2008;4:439-443.
- 2.** Dorros G, Stertz S. [percutaneous transluminal coronary angioplasty]. *Biull Vsesoiuznogo Kardiol Nauchn Tsentra AMN SSSR*. 1983;6:105-111.
- 3.** Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent restenosis study investigators. *N Engl J Med*.1994;331:496-501.
- 4.** Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, Moses J, Leon MB, Kutryk M, Serruys P. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: Vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:733- 739.
- 5.** Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *J Pathol*.2000;190:300-309.
- 6.** Garg S, Serruys PW. Drug-eluting stents: A reappraisal. *Heart*. 2010;96:489-493.
- 7.** Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbablescaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J Jan* 2012;33(1):16–25b.
- 8.** Bebbington P. The world health report 2001. Social psychiatry and psychiatric epidemiology.2001;36:473-474.
- 9.** Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiochemical perspective. *Angiology*.2007;58:513-522.
- 10.** Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671.
- 11.** Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovascular diseases*. 2002;13 Suppl1:1-6.
- 12.** Masuoka T, Hayashi N, Hori E, Kuwayama N, Ohtani O, Endo S. Distribution of internal elastic lamina and external elastic lamina in the internal carotid artery: Possible relationship with atherosclerosis. *Neurologia medico-chirurgica*.2010;50:179-182.

- 13.** Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Jr., Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Circulation*.1992;85:391-405.
- 14.** Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis.*Circulation*. 2002; 105:1135-1143.
- 15.** Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, O'Connor WN. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: Implications for plaque vulnerability. *Circulation*.2002;105:2504-2511.
- 16.** Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Circulation*. 1994;89:2462-2478.
- 17.** Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:168- 175.
- 18.** Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:998-1005.
- 19.** Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart failure reviews*.2003;8:71-86.
- 20.** Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *The New England journal of medicine*. 1989;320:915-924.
- 21.** Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.1995;15:551-561.
- 22.** Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research*. 2002;91:281-291.
- 23.** Gordon S. Pattern recognition receptors: Doubling up for the innate immune response. *Cell*.2002;111:927-930.
- 24.** Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc*

Biol.2001;21:1876-1890.

25. Raines EW. Antigen-independent targeting of long-lived cd4+ cytolytic t effector cells to lesions of atherosclerosis. *Circulation research*. 2006;98:434-436.
26. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine*.1987;316:1371-1375.
27. Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2000;102:1186- 1191.
28. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part i: Evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*.2005;46:937-954.
29. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part ii: Approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*.2005;46:1209-1218.
30. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapf R, Biedermann BC. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: Early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation*.2004;110:2843-2850.
31. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, Echeverri D, Trusczyńska H, Sharma SK, Badimon JJ, O'Connor WN. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: Implications for plaque vulnerability. *Circulation*.2004;110:2032-2038.
32. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, Dunstan CR, Shah PK, Rajavashisth TB. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.2003;100:11201-11206.
33. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1177-1178.
34. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Coronary artery disease progression and acute coronary syndromes:psrt 1. *N Eng J Med*1992;326:242-50.
35. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The JointEuropean Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial

infarction. *Eur Heart J* 2000; 21; 1502-1513.

**36.** Theroux, Nanette K., Wenger and James Patrick Zidar Hani Jneid, A. Michael Lincoff, Eric D. Peterson, George J. Philippides, Pierre Donald E. Casey, Jr, Steven M. Ettinger, Francis M. Fesmire, Theodore G. Ganiats, R. Scott Wright, Jeffrey L. Anderson, Cynthia D. Adams, Charles R. Bridges, Interventions, and Society of Thoracic Surgeons Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice (Updating the 2007 Guideline): A Report of the American College of Patients With Unstable Angina/NonST-Elevation Myocardial Infarction 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of J. *Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57:1920-1959.

**37.** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Authors/Task Force Members: Christian W. Hamm (Chairperson) (Germany)\*, Jean-Pierre Bassand (Co-Chairperson)\*, (France), Stefan Agewall (Norway), Jeroen Bax (The Netherlands), Eric Boersma (The Netherlands), Hector Bueno (Spain), Pio Caso (Italy), Dariusz Dudek (Poland), Stephan Gielen (Germany), Kurt Huber (Austria), Magnus Ohman (USA), Mark C. Petrie (UK), Frank Sonntag (Germany), Miguel Sousa Uva (Portugal), Robert F. Storey (UK), William Wijns (Belgium), Doron Zahger (Israel). *European Heart Journal* 2011; 32, 2999–3054.

**38.** Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 210-247.

**39.** Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics–2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009; 119: 480– 486.

**40.** Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al: Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342:1163-1170.

**41.** Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, et al: Clinical features of emergency department patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: A multicenter

study. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 6:63-74.

**42.** Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362:2155–2165.

**43.** Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.

**44.** Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non- ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.

**45.** Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, 2004.1123-1139.

**46.** Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366.

**47.** Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes, *Circulation* 104 (2001) (3);365–372.

**48.** Falk E, Thuesen L. Pathology of coronary microembolisation and no reflow. *Heart* 2003; 89:983-985.

**49.** Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A, Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 2000; 101: 841-843.

**50.** Mallat Z, Benamer H, Hugel B et al: Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 841-843.

**51.** Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101; 1899-1906.

**52.** Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A, Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347: 5-12.

**53.** Reimer KA, Jennings RB. The 'wavefront phenomenon' of myocardial ischemic cell

death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size(myocardium at risk)and collateral flow. *Lab Invest* 1979; 40: 633-644.

**54.** Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.

**55.** Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144: 1012–1017.

**56.** Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, Ornato JP, Barron HV, Kiefe CI. Prevalance, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *J Am Med Assoc* 283: 3223-29,2000.

**57.** Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97:437– 442.

**58.** Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.

**59.** Rouan G, Lee T, Cook E. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with normal or nonspecific electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1989;64:1087-92.

- 60.** Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 31: 3-11,1998.
- 61.** Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Sayre MR, Kacich R, Hattemer CR, Hamilton C, Gerlach JW, Walsh RA. A rapid diagnostic and treatment center for patient with chest pain in emergency department. *Ann Emerg Med*. 1995; 25:1-8.
- 62.** Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med*. 2010;8:34-44.
- 63.** Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP: Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000,36:959-969 .
- 64.** Amit Kumar, and Christopher P. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(10):917-938.
- 65.** Burtis C.A, Ashwood E.R. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. İç:Fred S. Apple,editör. Kardiyak fonksiyon. Palme Yayıncılık;2005.p682-697.
- 66.** Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem*. 1995;41:1710-1715.
- 67.** Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PA, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive results by second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem*. 1998; 44:1919-1924.
- 68.** Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl Med*. 1997;337:1648-1653.
- 69.** Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr.National Academy of Clinical Biochemistry Standards of laboratory practice: recommendations for use of cardiac markers in coronary artery disease. *Clin Chem*. 1999;45:1414-1423.
- 70.** Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem*. 1997;43:2047-2051.



- 71.** Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, McCoy M, Miller EA, Murakami MA, Apple FS. Implementation of cardiac troponin I for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999;138:798-800.
- 72.** Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assay. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(9):858-867.
- 73.** Giannitsis E, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. Analytical Validation of a High Sensitive Cardiac Troponin T Assay. *Clin Chem.* 2010;56(2),254-261.
- 74.** Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem.* 2009;55(7):1303-1306.
- 75.** Giannitsis E, Katus HA. Current recommendations for interpretation of highly sensitive troponin T assay for diagnostic, therapeutic and prognostic purposed in patients with NSTEMI. *European Cardiology.* 2010;5(2):44-7.
- 76.** Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Fröhlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Münzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361(9):868-877.
- 77.** White HD. Higher sensitivity troponin levels in community: What do they mean and how will the diagnosis of myocardial infarction be made? *Am Heart J.* 2010;159(6):933-936.
- 78.** Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2011; 10.1093/eurheartj/ehq509.
- 79.** James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial

infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)- IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–281.

**80.** Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-1542.

**81.** Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *TIMI. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–1465.

**82.** Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–1147.

**83.** Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008;94:457–462.

**84.** Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:974–980.

**85.** Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/ AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.

**86.** Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, Pettinati G, Astarita C, Vysniauskas V, Gregori D, Ilerigelen B, Marinigh R, Fioretti PM.

Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068–1073.

**87.** Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:531–537.

**88.** Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693–2700.

**89.** Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomograph angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J. Am. Coll. Cardiol* 2009;53:1642-1650. ESC Guidelines Page 47/56.

**90.** Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, Kim KS, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Chang HJ. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 20.

**91.** Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.

**92.** Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.

**93.** Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.

- 94.** de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*2005;26:865–872.
- 95.** Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*2009;4:e7947.
- 96.** Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174–2181.
- 97.** Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*2009;119:1873–1882.
- 98.** Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309:396-403.
- 99.** Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- 100.** Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105-11.
- 101.** The CURE Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
- 102.** Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502. ESC Guidelines Page49-56.

- 103.** Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
- 104.** Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Paris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSet of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577– 2585.
- 105.** Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
- 106.** Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel P. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:185–193.
- 107.** Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, Fitchett D, Grima E, Langer A, Goodman SG. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol* 2005;96:913–916.
- 108.** O’Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71–80.
- 109.** Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a metaanalysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435–2445.
- 110.** Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R,

Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–2175.

**111.** Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;114:I467–I472.

**112.** Fischman D, Leon M, Baim D, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. The STRESS Trial. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.

**113.** Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. for the BENESTENT Study Group. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.

**114.** Savage PM, Fischman DL, Schatz RA, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after implantation of a balloon-expandable stent in the native coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1207-12.

**115.** Hoffmann R1, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996 Sep 15;94(6):1247-54.

**116.** Lee SW, Park SW, Hong MK, Kim YH, Lee BK, Song JM, Han KH, Lee CW, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SJ. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: impact on stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15;46(10):1833-7. Epub 2005 Oct 19.

**117.** Thamarasee M. Jeewandara 1,2, Steven G. Wise 1,2,3 and Martin K. C. Review Biocompatibility of Coronary Stents *Ng Materials* 2014, 7, 769-786.

**118.** Tsuji T, Tamai H, Igaki K, et al. Biodegradable stents as a platform to drug loading. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003;5:13-16.

**119.** Blindt R, Hoffmeister KM, Bienert H, et al. Development of a new biodegradable intravascular polymer stent with simultaneous incorporation of bioactive substances. *Int J Artif Organs* 1999;22:843-53.

**120.** Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, et al. Intra-mural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary

artery in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:780-86.

**121.** van der Giessen W, Lincoff M, Schwartz R, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;94:1690-97.

**122.** Lincoff AM, Furst JG, Ellis SG, et al. Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:808-16.

**123.** Tamai H, Igaki K, Tsuji T, et al. A biodegradable poly-l-lactic acid coronary stent in porcine coronary artery. *J Interv Cardiol* 1999;12:443-50.

**124.** Hietala EM, Salminen US, Stahls A, et al. Biodegradation of the copolymeric polylactide stent: Long-term follow-up in a rabbit aorta model. *J Vasc Res* 2001;38:361-69.

**125.** Vogt F, Stein A, Rettmeier G, et al. Long-term assessment of a novel biodegradable paclitaxel-eluting coronary polylactide stent. *Eur Heart J* 2004;25:1330-40.

**126.** Ye YW, Landau C, Willard JE, et al. Bioresorbable microporous stents deliver recombinant adenovirus gene transfer vectors to the arterial wall. *Ann Biomed Eng* 1998;26:398-408.

**127.** Ye YW, Landau C, Meidell RS, et al. Improved bioresorbable microporous intravascular stents for gene therapy. *ASAIO J* 1996;42:M823-827.

**128.** Tamai H, Igaki K, Kyo E, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation* 2000;102:399-404.

**129.** Tsuji T, Tamai H, Igaki K, et al. One year follow-up biodegradable self-expanding stent implantation in humans. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(Abstr): A47.

**130.** Brugaletta S, Radu MD, Garcia-Garcia HM, Heo JH, Farooq V, Girasis C, van Geuns RJ, Thuesen L, McClean D, Chevalier B, Windecker S, Koolen J, Rapoza R, Miquel-Hebert K, Ormiston J, Serruys PW. Circumferential evaluation of the neointima by optical coherence tomography after ABSORB bioresorbable vascular scaffold implantation: can the scaffold cap the plaque? *Atherosclerosis*. 2012 Mar;221(1):106-12.

**131.** Virmani R, Farb A, Guagliumi G, Kolodgie FD. Drug-eluting stents: Caution and concerns for long-term outcome. *Coron Artery Dis* 2004;15:313-18.

**132.** Hastings GW (Ed). *Cardiovascular Biomaterials*. Springer-Verlag: London, 1992.

- 133.** Murphy JG, Schwartz RS, Huber KC, Holmes DR Jr. Polymeric stents: Modern alchemy or the future? *J Invasive Cardiol* 1991;3:144-48.
- 134.** Stack RE, Califf RM, Phillips HR, et al. Interventional cardiac catheterization at Duke Medical Center. *Am J Cardiol* 1988;62(Suppl F):3F-24F.
- 135.** Eury KR. Multi-layered biodegradable stent and method for its manufacture. European Patent 604022 A1.
- 136.** Heublein B, Rohde R, Kaese V, et al. Biocorrosion of magnesium alloys: A new principle in cardiovascular implant technology? *Heart* 2003; 89: 651-56.
- 137.** Waksman R. Biodegradable Stents: They Do Their Job and Disappear. *J Invasive Cardiol*. 2006;18:70-74.
- 138.** Giacchi G, Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ishida K, Sabate M. Bioresorbable vascular scaffold implantation in acute coronary syndromes: clinical evidence, tips and tricks. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2015;11:161–169.
- 139.** Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, et al. A next-generation bioresorbable coronary scaffold system: from bench to first clinical evaluation: 6- and 12-month clinical and multimodality imaging results. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:89–99.
- 140.** Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Neumann FJ, Kaiser C, Eeckhout E, Lim ST, Escaned J, Garcia-Garcia HM, Waksman R. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial. *Lancet*. 2016 Jan 2;387(10013):31-9.
- 141.** Onuma Y, Dudek D, Thuesen L, et al. Five-year clinical and functional multislice computed tomography angiographic results after coronary implantation of the fully resorbable polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB cohort A trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:999–1009.
- 142.** Bernard De Bruyne, Gabor Toth, Yoshinobu Onuma, Patrick W Serruys. ABSORB Cohort B Trial: Five Year Angiographic Results Of The ABSORB Everolimus Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold *Journal of the American College of Cardiology* 64(11):B181.



- 143.** Abizaid A, Ribamar Costa J, Bartorelli AL, et al. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention*. 2015;10: 1396–1401.
- 144.** Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ, Van Boven AJ, Dominici M, Dudek D, McClean D, Helqvist S, Haude M, Reith S, de Sousa Almeida M, Campo G, Iñiguez A, Sabaté M, Windecker S, Onuma Y. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2479-2491.
- 145.** Baron SJ, Lei Y, Chinnakondapalli K, Vilain K, Magnuson EA, Kereiakes DJ, Ellis SG, Stone GW, Cohen DJ. Economic Outcomes of Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: 1-Year Results From the ABSORB III Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Apr 24;10(8):774-782.
- 146.** Arroyo D, Togni M, Puricel S, Gerard B, Sonja L, Corpataux N, Villeneuve H, Boute E, Stauffer JC, Goy JJ, Cook S. Comparison of everolimus-eluting and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable scaffold: study protocol of the randomized controlled EVERBIO II trial. 2014 Jan 7; 15:9. doi: 10.1186/1745-6215-15-9.
- 147.** Capodanno D, Gori T, Nef H, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention*. 2015;10:1144–1153.
- 148.** Wohrle J, Naber C, Schmitz T, et al. Beyond the early stages: insights from the ASSURE registry on bioresorbable vascular scaffolds. *Euro- Intervention*. 2015;11:149–156.
- 149.** Nef H, Wiebe J, Achenbach S, Münzel T, Naber C, Richardt G, Mehilli J, Wöhrle J, Neumann T, Biermann J, Zahn R, Kastner J, Schmermund A, Pfannebecker T, Schneider S, Limbourg T, Hamm CW. Evaluation of the short- and long-term safety and therapy outcomes of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system in patients with coronary artery stenosis: Rationale and design of the German-Austrian ABSORB RegIstRy (GABI-R). *Cardiovasc Revasc Med*. 2016 Jan-Feb;17(1):34-7.

- 150.** Eeckhout E, Seth A, Mao VW, et al. TCT-613 ABSORB FIRST: An interim report on baseline characteristics and acute performance on the first 1,200 patients from a prospective, multi-center, global registry. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11\_S).
- 151.** Abizaid A, Costa RA, Schofer J, Ormiston J, Maeng M, Witzenbichler B, Botelho RV, Costa JR Jr, Chamié D, Abizaid AS, Castro JP, Morrison L, Toyloy S, Bhat V, Yan J, . Serial Multimodality Imaging and 2-Year Clinical Outcomes of the Novel DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold System for the Treatment of Single De Novo Coronary Lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Mar 28;9(6):565-74 .
- 152.** Mattesini A1, Boeder N, Valente S, Löblich K, Dörr O, Secco GG, Foin N, Caiazzo G, Ghione M, Gensini GF, Porto I, Di Mario C, Nef H. Absorb vs. DESolve: an optical coherence tomography comparison of acute mechanical performances. *EuroIntervention.* 2016 Aug 5;12(5):e566-73. doi: 10.4244/EIJV12I5A96.
- 153.** Moscarella E, Ielasi A, Granata F, Coscarelli S, Stabile E, Latib A, Cortese B, Tespili M, Tanaka A, Capozzolo C, Caliendo L, Colombo A, Varricchio A. Long-Term Clinical Outcomes After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis: A Multicenter Italian Experience. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016 Apr;9(4):e003148.
- 154.** Ielasi A, Latib A, Naganuma T, Cortese B, Sato K, Miyazaki T, Panoulas VF, Tespili M, Colombo A. Early results following everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold implantation for the treatment of in-stent restenosis. *Int J Cardiol.* 2014;173:513-4.
- 155.** Erhan Tenekecioglu, MD; Hiroki Tateishi, MD, PhD; Patrick W. Serruys. Bioresorbable scaffolds for the treatment of in-stent restenosis: an alternative to double metal layers? *EUROINTERVENTION VOLUME 11 NUMBER:13.*
- 156.** Montorsi P, Galli S, Fabbiochi F, Trabattoni D, Ravagnani PM, Bartorelli AL. Randomized trial of conventional balloon angioplasty versus cutting balloon for in-stent restenosis. Acute and 24-hour angiographic and intravascular ultrasound changes and long-term follow-up. *Ital Heart J.* 2004;5:271-9.
- 157.** Gada H, Kirtane AJ, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Mahaffey KW, Cutlip DE, Sudhir K, Hou L, Koo K, Stone GW. 5-year results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent

system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Dec;6(12):1263-6.

**158.** Hiroyoshi Kawamoto, MD, Neil Ruparelia, MBBS, DPHIL, Akihito Tanaka, MD, Alaide Chieffo, MD, Azeem Latib, MD, Antonio Colombo, MDa. Bioresorbable Scaffolds for the Management of Coronary Bifurcation Lesions *JACC : CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS VOL.9 , NO.10*, 2016.

**159.** Kraak RP, Hassell ME, Grundeken MJ, Koch KT, Henriques JP, Piek JJ, Baan J Jr, Vis MM, Arkenbout EK, Tijssen JG, de Winter RJ, Wykrzykowska JJ. Initial experience and clinical evaluation of the Absorb bioresorbable vascular scaffold (BVS) in real-world practice: the AMC Single Centre Real World PCI Registry. *EuroIntervention.* 2015 Feb;10(10):1160-8.

**160.** Kawamoto H, Latib A, Ruparelia N, Miyazaki T, Sticchi A, Naganuma T, Sato K, Figini F, Chieffo A, Carlino M, Montorfano M, Colombo A. Clinical outcomes following bioresorbable scaffold implantation for bifurcation lesions: Overall outcomes and comparison between provisional and planned double stenting strategy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015 Oct;86(4):644-52. doi: 10.1002/ccd.26045. Epub 2015 May 27.

**161.** Ishibashi Y, Nakatani S, Onuma Y. Definite and probable bioresorbable scaffold thrombosis in stable and ACS patients. *EuroIntervention.* 2015 Jul 22;11(3):e1-2. .

**162.** Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2016;387:387:357–366.

**163.** Cortese B, Ielasi A, Varricchio A, Tarantini G, LaVecchia L, Pisano F, Facchin M, Gistri R, D'Urbano M, Lucci V, Loi B, Tumminello G, Colombo A, Limbruno U, Nicolino A, Calzolari D, Tognoni G, Defilippi G, Buccheri D, Tespili M, Corrado D, Steffenino G; BVS-RAI investigators. Registro Absorb Italiano (BVS-RAI): an investigators-owned and -directed, open, prospective registry of consecutive patients treated with the Absorb™ BVS: study design. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015 Sep;16(6):340-3.

**164.** Toušek P, Kočka V, Malý M, Kozel M, Robert P, Hajšl M, Jarkovský J, Widimský P. Two-year follow-up after bioresorbable vascular scaffold implantation in STEMI patients - Results from PRAGUE-19 study. *Int J Cardiol.* 2016 Apr 15;209:20-1.

- 165.** Ho HH, Jafary FH, Loh KK, et al. Deliverability of integrity coronary stents in severely tortuous coronary arteries: a preliminary experience. *J Invasive Cardiol.* 2012;24:650-654.
- 166.** Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* 1995;91:1959–1965.).
- 167.** Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB III, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL Jr, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1988;78:486–502.
- 168.** Ellis, SG.; Roubin, GS.; King, SB.; Douglas, JS.; Weintraub, WS.; Thomas, RG.; Cox, WR. (1988). "Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty." *Circulation.* 77 (2): 372–9.
- 169.** Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990;82:1193-1202.
- 170.** Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardize definitions. *Circulation.* 2007 May 1;115(17):2344-51.8.
- 171.** Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Incidence, mechanism, predictors, and long-term prognosis of late stent malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation* 2004; 109: 881-6.
- 172.** Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006; 113: 414-9.
- 173.** Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial

Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-619.

**174.** Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S, Hofma SH, Räber L, Christiansen EH, Suttorp M, Pilgrim T, Anne van Es G, Sotomi Y, García-García HM, Onuma Y, Serruys PW. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):229-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehv500. Epub 2015 Sep 23.

**175.** Dudek D, Rzeszutko Ł, Zasada W, Depukat R, Siudak Z, Ochała A, Wojakowski W, Przewłocki T, Żmudka K, Kochman J, Lekston A, Gąsior M. Bioresorbable vascular scaffolds in patients with acute coronary syndromes: the POLAR ACS study. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;14(12):669-77.

**176.** Brown AJ, McCormick LM, Braganza DM, et al. Expansion and malapposition characteristics after bioresorbable vascular scaffold implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84: 37-45.

**177.** Mattesini A, Secco GG, Dall'Ara G, et al. ABSORB biodegradable stents versus second-generation metal stents: a comparison study of 100 complex lesions treated under OCT guidance. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 741-50.

**178.** Otsuka F, Pacheco E, Perkins LE, et al. Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt- chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 330-42.

**179.** Kirtane AJ, Stone GW. How to minimize stent thrombosis. *Circulation* 2011; 124: 1283-7.

**180.** Tamburino C, Latib A, van Geuns RJ, et al. Contemporary practice and technical aspects in coronary intervention with bioresorbable scaffolds: a European perspective. *EuroIntervention* 2015; 11: 45-52.

# 10.ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.27475  
Konu : Etik Kurulu Kararı

21/12/2016

**Sayın Dr. Ersin İBİŞOĞLU**

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Akut Koroner Sendrom (AKS) ve Stabil Angina Pectoris (SAP) Tanıları ile Başvurup Biyoresorbable Stent (BRS) Uygulanan Hastaların Erken Dönem Klinik Takibi ve Sonlanımlarının Değerlendirilmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

EK:

-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 21.12.2016 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 49E90989X0 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Koroner Sendrom (AKS) ve Stabil Angina Pectoris (SAP) Tanıları ile Başvurup Biyoresorbable Stent (BRS) Uygulanan Hastaların Erken Dönem Klinik Takibi ve Sonlanımlarının Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Ersin İBİŞOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	29.11.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	29.11.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 533</b>	<b>Tarih: 21/12/2016</b>				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma