

KORONER ARTER HASTALIĞI - 2

Adnan ABACI¹, Murat ÖZDEMİR¹, Deniz DEMİRKAN¹, Volkan SİNCİ²

KORONER ARTER HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE GİRİŞİMSSEL YÖNTEMLER

Adnan ABACI

Koronere arter hastalığının tedavisinde amaç hayat kalitesini iyileştirmek (angina pektorisin tedavisi), morbidite/mortaliteyi önlemek ve yaşam süresini uzatmaktır. Koroner arter hastalıklarının tedavisinde başlıca iki yol vardır. Bunlar medikal (ilaç) tedavisi ve revaskülarizasyondur. Revaskülarizasyon cerrahi yol ile (köprüleme ameliyatları) veya perkütan yol ile yapılabilir.

Koronere anjiyoplasti

Koronere arter hastalıklarının tedavisinde girişimsel yöntemlerin kullanılması, 1977 yılında Andreas Gruntzing tarafından ilk perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) uygulaması ile başladı (1). PTKA uygulamasında ince bir kılavuz tel ile darlık geçilir. Daha sonra üzerinde balon bulunan kateter, kılavuz tel üzerinde ilerletilerek, balon koroner darlığa yerleştirilir ve balon şişirilerek darlık açılır. PTKA ilk başladığında belirli darlıklara uygulanabiliyordu ve koroner anjiyografi yapılan hastaların ancak %5'inin PTKA için uygun olduğu düşünülüyordu ve başarı oranı %65, acil cerrahi gereksinimi %6'larda idi (2). PTKA'da kullanılan ekipmandaki teknolojik gelişmeyle birlikte tecrübenin de artmasıyla PTKA ile tedavi edilebilir hasta oranı hızla arttı ve 1990'lı yılların başında PTKA sayısı bypass ameliyatı sayısını yakaladı. İşlemin başarı oranı %90'ları geçti ve acil cerrahi gereksinimi %2'lerin altına indi (2).

Teknik ve ekipmandaki teknolojik gelişmelere rağmen, balon uygulanan hastaların yaklaşık %35'inde darlık bölgesinde yeniden daralma (restenoz) meydana gelmesi, balon anjiyoplastinin en önemli sınırlılığı olmuştur. Koroner darlığı balona göre daha iyi açmak ve yeniden daralmayı önlemek/azaltmak amacıyla, kateter temelli yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin başlıcaları extraction aterektomi, directional aterektomi, rotational aterektomi, excimer laser aterektomi ve cutting balon sayılabilir. Ancak bu yöntemlerin restenozu azaltma açısından düz balon anjiyoplastiye üstünlüğü gösterilememiştir. Bu nedenle bu yeni yöntemlerin çoğu terk edilmiş ya da sınırlı bazı darlık tiplerinde uygulamaya devam edilmiştir.

Koronere girişimsel tedavide PTKA dışındaki yöntemlerin de kullanıma girmesi ile koroner girişimler için daha genel bir ifade olan, perkütan koroner girişim (PKG) tanımı daha çok kullanılır olmuştur.

Koronere stentler

Perkütan koroner girişim alanındaki ikinci önemli gelişme, 1990'lı yılların başlarında geliştirilmeye başlanan ve 90'lı yılların ikinci yarısında yaygın klinik kullanıma giren koroner stentler ile olmuştur. Stent, koroner darlık bölgesine yerleştirilen metalik endoprotezlerdir. Balon üzerine yerleştirilen stent, darlık bölgesinde balonun şişirilmesi ile damara yerleştirilmektedir. Balon anjiyoplasti uygulanan damarlarda yeniden daralmanın nedeni, balon ile genleşen damarın bir süre sonra eski haline gelmesi (recoil) ve darlık bölgesinde intimal hiperplazi olmasıdır. Stent yerleştirilmesi ile recoilin önlenmesi mümkün olmuştur. Ancak stent sonrası intimal hiperplazi önlenememiş, hatta balon anjiyoplastiye göre daha fazla intimal hiperplazi meydana gelmiştir. Bu nedenle balon anjiyoplastinin en önemli sınırlılığı olan restenoz, stent uygulaması ile daha az olmakla birlikte önemli bir sorun olmaya devam etmiştir. Örneğin stent ile normal balon anjiyoplastiyi karşılaştıran ilk randomize çalışmalardan BENESTENT (BELgian NETHERlands STENT study) çalışmasında restenoz oranı %22 ye karşı %32 (3), STRESS (STent REStenosis Study) çalışmasında %32 ye karşı %42 (4) ve BENESTENT II çalışmasında %16'ya karşı %31 bulunmuştur (5). Stent uygulaması ile yeniden daralma oranı yaklaşık %25'dir. Stent uygulamasının normal balon anjiyoplastiye en önemli üstünlüğü restenozun azaltılmasından ziyade, işlemin başarı şansının yükselmesi, daha zor lezyonların açılabilir hale gelmesi ve balon anjiyoplastinin akut komplikasyonlarının azalması olmuştur. Stent uygulanan hastalarda intimal hiperplaziyi ve dolayısı ile restenozu azaltmaya yönelik bir çok araştırma yapılmış, değişik teknikler ve ilaçlar denenmiştir. Bu çalışmalar genellikle başarısız olmuş ve restenoz sorun olmaya devam etmiştir. Stent restenozunu önlemede denenilen yöntemler arasında brakiterapi (koroner damara lokal radyoterapi uygulaması) restenozu azaltmada başarılı olmasına rağmen işlemin zorluğu ve pahalı olması nedeni ile yaygın kullanım alanı bulmamıştır.

Stentlerin kullanıma girmesi ile başarılı PKG tanımı da değişmiştir. Ölüm, miyokard infarktüsü (Mİ) veya acil bypass gereksinimi doğmadan, TIMI 3 akım sağlanarak, girişim yapılan darlığın %50'nin altına indirilmesi başarılı PKG olarak kabul edilirdi. Ancak stentlerin kullanıma girmesi ile başarı kriteri %50 yerine %20 rezidüel darlık olması şeklinde değiştirilmiştir (6).

Stentlerin kullanıma girmesi ile elektif PKG başarı oranı %95'lere, acil cerrahi gereksinimi %1'lere, ölüm oranı ise %1'in altına inmiştir (7-8). Stentlerin kullanıma girmesi ile yılda uygulanan PKG sayısı, bypass sayısının yaklaşık iki katına ulaştı. İkibinli yıllara gelindiğinde koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık %40'ına PKG uygulanırken ancak

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

%20'sine bypass uygulanmaktadır (2). PKG uygulanan hastaların yaklaşık %40'ında tek damar, %30'unda iki damar ve %25'inde üç damar hastalığı vardır (7). Önümüzdeki yıllarda PKG oranının daha da artması ve tüm koroner revaskülarizasyon işlemlerinin %80-85'inin PKG olması beklenmektedir (2).

İlaç kaplı stentler

PKG'da üçüncü büyük gelişme ilaç kaplı stentlerin geliştirilmesi ile olmuştur. Sistemik verilen ilaçların stent restenozunu önlemede başarısız kalması üzerine, ilaçların stent üzerine yerleştirilerek direk lezyon bölgesine verilmesi gündeme gelmiştir. Bu amaçla intimal hiperplaziyi önlemek için hücre çoğalmasını baskılayan ilaçlar denenmiştir. İlk başarı sirolimus (rapamycin) kaplı stentler ile elde edilmiştir. Sirolimus kaplı stent ile yapılan ilk randomize çalışma olan RA-VEL (The Randomized Study with the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent) çalışması, sirolimus kaplı stentin restenozu önlemede başarılı olduğunu göstermiştir (9). Kısa bir süre sonra SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in Coronary Lesions) çalışması ile sirolimusun başarısı onaylanmıştır (10). Amerika 2003 yılında sirolimus kaplı stentin kullanımını onaylamıştır. Kısa bir süre sonra paclitaxel kaplı stent ile de başarılı sonuçlar elde edilmiş ve klinik kullanımı onaylanmıştır (11). İlaç kaplı stentler ile restenoz oranı 20 mm uzunluğunun altındaki darlıklar için %10'un altına inmiştir (9-11). İlaç kaplı stentler ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve yeni ilaç kaplı stentlerin geliştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir.

Bypass cerrahisi mi? PKG mı ?

PKG'nin cerrahiye göre üstünlüğü genel anestezi ve torakotomi gerektirmemesi, merkezi sinir sistemi komplikasyonlarının daha az olması ve iyileşme sürecini çok daha kısa olmasıdır (6). Ayrıca tekrar bypass ameliyatı tekrar PKG yapılmasına göre daha zor ve risklidir. PKG'nin cerrahiye göre dezavantajı ise restenozun daha sık olması ve total oklüzyonların genellikle açılmamasıdır. Ancak bypass ameliyatının, özellikle greft olarak arter kullanılması durumunda kalıcılığı çok daha uzundur. Genel olarak ateroskleroz ne kadar yaygın ve diffüz ise bypass ile revaskülarizasyon PKG'ya göre daha iyi yapılabilir. Ateroskleroz yaygınlığı az ve darlıklar fokal ise PKG'ya iyi adaydır.

PKG ile cerrahiye karşılaştıran çok sayıda randomize ve nonrandomize çalışmalar yapılmıştır (12). Tek damar hastalığı olan kişilerde her iki tedavi stratejisi benzer görünmektedir. Ancak bypass uygulananlarda tekrar girişim gereksinimi daha azdır ve angina kontrolü daha iyidir. Çok damar hastalarında PKG ile cerrahiye karşılaştıran çalışmalarda iki strateji arasında mortalite ve Mİ açısından fark bulunmazken, tekrar koroner revaskülarizasyon gereksinimi cerrahi grubunda daha düşüktür. Sadece diyabetik alt grupta çok damar hastalığında, mortalite açısından bypass PKG'ye üstün bulunmaktadır (13). Stentlerin kullanıma girmesi ile cerrahi ile PKG arasındaki fark azalmakla birlikte cerrahi lehine devam etmektedir (14). Henüz ilaç kaplı stentler ile cerrahiye direk karşılaştıran çalışma yoktur.

PKG'nın medikal tedavi ile karşılaştırılması

PKG ile medikal tedaviyi karşılaştıran çalışmalar az sayıdadır ve genellikle PTKA ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda mortalite ve Mİ açısından medikal tedavi ile PKG arasında fark bulunmamıştır. Bu nedenle CCS sınıf I ve II kararlı anginası olan bir çok hastaya medikal tedavi uygulanabilir (6). Ancak angina kontrolü PKG ile daha iyidir (15-17).

PKG'yi kimler yapmalı

Elektif PKG yapacak operatörün yılda 400 üzerinde PKG yapılan bir merkez yılda en az 75 girişim yapıyor olması ve merkezde koroner cerrahi yapılıyor olması istenir (6). STE-MI için primer PTCA yapacak operatörün yılda 400'den fazla elektif, 36'dan fazla primer PKG yapılan merkezde yılda 75'den fazla elektif ve 11'den fazla primer PKG yapıyor olması önerilir.

PKG endikasyonları

PKG endikasyonları koroner arter hastasının durumuna göre değişiklikler gösterir. Bu nedenle endikasyonlar başlıca üç başlık altında incelenebilir. Burada verilecek endikasyonlar ACC/AHA/SCAI tarafından 2005 yılında yayınlanan kılavuzdan özetlenmiştir (6).

PKG endikasyonlarını üç başlık altında incelemek doğru olur.

- 1.Kararlı koroner arter hastalığında koroner girişim
- 2.Kararsız angina/ ST yükselmesi Mİ'da koroner girişim.
- 3.ST yükselmeli Mİ'da koroner girişim.

1a-Aseptomatik veya Kanada Kalp Cemiyeti sınıf I/II anginası olan hastalarda PKG endikasyonları

Aseptomatik veya sınıf I/II anginası olan hastalarda, orta veya büyük canlı miyokard alanını besleyen ve PKG'ya uygun 1 veya 2 damarında ciddi darlık olan hastaya PKG yapılması makuldür. Aynı şartlardaki restenotik darlığa da müdahale edilebilir. Sol ana koroner damar darlığında, eğer cerrahi tedavi mümkün değilse, PKG yapılabilir. Ancak iskeminin objektif iskemisi yoksa, başarı şansı düşük ise, miyokard iskemisine bağlı olması muhtemel olmayan hafif semptomlar varsa, morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu durumlarda, bypass ameliyatına uygun hasta sol ana darlığında, %50'den daha az darlık olduğunda veya küçük bir miyokard alanını besleyen damara PKG yapılması kesinlikle önerilmez. Ayrıca proksimal LAD darlığı bulunan 2 veya 3 damar darlıklı hastalarda, diyabet veya sol ventrikül fonksiyonunda bozulma varsa ve en az bir arter grefti kullanılabilirse PKG yerine bypass önerilir.

1b-CCS sınıf III anginası olan hastalarda PKG endikasyonları

Medikal tedavi almasına rağmen sınıf III anginası olan hastalarda PKG'ya uygun, morbidite ve mortalite riski düşük, 1 veya daha fazla damarında ciddi darlık olan hastaya PKG yapılması makul kabul edilir. Cerrahiye uygun olmayan sol

ana darlığında da PKG uygulanabilir. Ancak iskemiyin objektif iskemisi yok ve medikal tedavi denenmemişse, morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu durumlarda, tüm lezyonlarda veya iskemiden sorumlu olduğu düşünülen lezyonda başarı şansı düşük ise, bypass ameliyatına uygun hasta sol ana darlığında, %50'den daha az darlık olduğunda veya küçük bir miyokard alanını besleyen damara PKG yapılması kesinlikle önerilmez. Ayrıca proksimal LAD darlığı bulunan 2 veya 3 damar darlıklı hastalarda, diyabet veya sol ventrikül fonksiyonunda bozulma varsa PKG yerine bypass önerilir.

2-Kararsız angina/ST elevasyonsuz Mİ'da PKG endikasyonları

Koroner darlığı PKG'ya uygun ve ciddi bir komorbid durumu olmayan hastalara, yüksek risk kriterlerinin varlığında erken girişimsel stratejisi önerilir. Erken girişimsel strateji, hastalara erken dönemde koroner anjiyografi yapılması ve uygun hastalara PKG veya bypass cerrahisi uygulanmasıdır. Yüksek risk kriterleri: anti-iskemik tedaviye rağmen tekrarlayan iskemi, troponin düzeyinde yükselme, yeni ST depresyonu, kalp yetmezliği semptomları veya yeni ya da kötüleşen mitral yetmezliği, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma, hemodinamik instabilite, sürekli ventriküler taşikardi, önceki 6 ay içinde PKG uygulanmış olması, daha önce koroner bypass ameliyatı uygulanmış olmasıdır.

Yüksek risk kriterleri olmayan hastalarda erken konservatif veya erken girişimsel strateji uygulanabilir. Reoperasyon riskli ise tek damar veya çok damar safen greftlerine de PKG yapılabilir. Cerrahiye uygun olmayan ciddi sol ana darlığında da PKG uygulanabilir. Yüksek risk kriterleri olmayan hastalarda, medikal tedavi denenmemişse, morbidite ve mortalite yüksekse, tüm lezyonlarda veya iskemiden sorumlu olduğu düşünülen lezyonda başarı şansı düşükse, bypass ameliyatına uygun olan sol ana darlığına, %50'den daha az darlığa veya küçük bir miyokard alanını besleyen damara PKG yapılması kesinlikle önerilmez. Ayrıca proksimal LAD darlığı bulunan 2 veya 3 damar darlıklı hastalarda, diyabet veya sol ventrikül fonksiyonunda bozulma varsa PKG yerine CABG önerilir.

3a-Akut ST elevasyonlu Mİ'da PKG endikasyonları

Semptomların başlamasından itibaren ilk 12 saat içinde, tecrübeli merkezde, tecrübeli operatörler tarafından, zamanında (hastaneye başvurudan damar açılmasına kadar geçen süre 90 dakikadan kısa olmalı) uygulanabilecekse tüm STEMI hastalarına primer PKG yapılmalıdır. Mİ'nin ilk 36 saati içinde olup şoka giren ve şokun ilk 18 saati içinde olan ve damarları revaskülarizasyona uygun olan, 75 yaş altındaki hastalarda da primer PKG yapılmalıdır. 75 yaş üzerindeki seçilmiş vakalara da uygulanabilir. Ciddi konjestif kalp yetmezliği ve/veya pulmoner ödemi (Killip sınıf 3) olan ve semptomların başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde bulunan hastalarda primer PKG yapılmalıdır. Ayrıca akut Mİ'nin 12-24 saatleri arasında olan ancak ciddi kalp yetmezliği, hemodinamik veya elektriksel instabilite olan veya devam eden iskemisi olanlara da PKG önerilir.

Tecrübesiz hekim (yılda 75 elektif veya 11 primer PKG'dan daha az yapan) tarafından yapılan primer PKG'nin tromboli-

tik tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir. Hemodinamisi stabil olan hastalara, primer PKG sırasında, infarktın sorumlu olmayan darlıklara PKG yapılması kontrendikedir. Ayrıca hemodinamik ve elektriksel olarak stabil ve semptomsuz olup, Mİ başlangıcından itibaren 12 saat geçmiş ise primer PKG önerilmez.

Trombolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda da primer PKG endikasyonları aynıdır. Ancak bu durumda yukarıda bahsedilen tecrübe şartı yoktur.

3b-Başarısız fibrinolitik tedavi sonrası PKG (kurtarıcı PKG)

Mİ'nin ilk 36 saati içinde olup şoka giren ve şokun ilk 18 saati içinde olan ve damarları revaskülarizasyona uygun olan ve 75 yaş altındaki hastalarda kurtarıcı PKG yapılmalıdır. 75 yaş üzerindeki seçilmiş vakalara da uygulanabilir. Ciddi konjestif kalp yetmezliği ve/veya pulmoner ödemi (Killip sınıf 3) olan ve semptomların başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde bulunan hastalara da kurtarıcı PKG yapılmalıdır. Hemodinamik veya elektriksel instabilite olan veya devam eden iskemisi olanlara da kurtarıcı PKG yapılabilir. Bu şartları taşımayan hastalara kurtarıcı PKG yapılması kontrendikedir.

3c-Başarılı fibrinolitik tedavi sonrası veya reperfüzyon uygulanmayan hastalarda PKG endikasyonları

Tekrarlayan Mİ gelişirse veya spontan yada uyarılabilir iskemi varsa veya kardiyojenik şok veya hemodinamik instabilite varsa PKG önerilir. Ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 ve altında olanlara, kalp yetmezliği veya ciddi ventriküler aritmisi olanlara rutin PKG uygulanabilir. Ejeksiyon fraksiyonu %40'dan yüksek olsa bile, akut olay sırasında kalp yetmezliği gelişenlerde PKG yapmak makuldür.

PKG'nin komplikasyonları

PKG sırasında koroner arter açılmaya çalışılırken tamamen tıkanabilir ve acil cerrahi gereksinimi doğabilir. Stentlerin kullanıma girmesinden sonra acil cerrahi gereksinimi azalsa da bu olasılık her zaman için mevcuttur. Bu nedenle PKG yapılan merkezlerde bypass cerrahisinin yapılabiliyor olması gerekir (6).

PKG sırasında görülmesi muhtemel komplikasyonlar, diagnostik koroner anjiyografide görülen komplikasyonlar ile benzerdir (6). Ancak bu komplikasyonlar PKG'da daha sık görülür. PKG'ya bağlı komplikasyonlar major (ölüm, Mİ, inme) veya minor (aritmiler, geçici iskemik atak, giriş yeri komplikasyonları, böbrek yetmezliği, kontrast ajana bağlı allerjik reaksiyonlar) olarak sınıflandırılabilir. PKG sırasında diagnostik koroner anjiyografide pek görülmeyen koroner perforasyon ve kalp tamponadı gibi komplikasyonlar da görülebilir. PKG işleminin başarısında ve komplikasyon görülmesinde müdahale edilecek damar ve darlığın özellikleri ve hastanın klinik özellikleri büyük rol oynar.

PKG'nin en önemli komplikasyonu ölümdür. Son zamanlarda PKG'ya bağlı ölüm oranı %1'lerin altına inmiştir (18-20). Bu oranı belirleyen en önemli etmen PKG'nin uygulandığı hastanın ve damarın özellikleridir. Lezyon riskini be-

lirlemek için koroner darlığın ve müdahale edilecek damarın özellikleri sınıflandırılmıştır. İleri yaş, kadın cinsiyet, diyabet, eski Mİ, çok damar hastalığı, sol ana, veya sol ana eşiti, risk altındaki miyokardın çok fazla olması, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozuk olması, böbrek fonksiyonlarının bozuk olması durumlarında PKG'nin riski daha yüksektir (21). Örneğin şok durumunda veya akut Mİ sırasında uygulanan PKG'da ölüm oranı yüksektir. Akut Mİ sırasında uygulanan PKG'nin hastane içi ölüm oranı %5'dir (6).

PKG'nin ikinci önemli komplikasyonu, işleme bağlı Mİ'dir. İşleme bağlı Mİ tanımı üzerinde fikir birliği yoktur ve kullanılan tanıma göre sıklığı çok değişkendir. Tipik ve uzun süreli göğüs ağrısı, patolojik Q dalgası gelişimi ve kardiyak enzimlerde tipik yükselme kriterlerinden ikisinin varlığı şeklinde yapılan klasik Mİ tanımına göre PKG'ya bağlı Mİ sıklığı %0.4 ile %4.9 arasında değişir (6). Sadece kardiyak enzimlerde normalin üzerinde yükselme olması şeklinde yapılan tanıma göre sıklığı çok daha fazladır. Bu yükselmelerin klinik önemi tartışmalıdır. Kardiyak enzimlerde çok fazla yükselme olması durumunda prognoz daha kötüdür. Genellikle CK-MB'de normalin 5 katından daha fazla yükselmesi prognostik olarak önemli kabul edilir (H1-3). Ancak genel olarak 5 kattan fazla yükselmesi prognostik olarak önemli kabul edilir (25). PKG sonrası troponin yükselmesi çok daha sık görülür. Troponinlerde normalin 5 katından daha fazla yükselme olması önemli kabul edilir (6). PKG sırasında veya sonrasında Mİ belirti ve bulguları var ise CK-MB ve troponin T ya da I bakılması önerilmektedir. Bazıları bu enzimlerin tüm hastalara bakılması taraftarıdır.

Stentlerin kullanıma girmesi ve stent trombozunu önlemek için antitrombin ve antiplatelet tedavinin daha fazla kullanılması gereği, PKG'ya bağlı kanama komplikasyonunun daha fazla görülmesine neden olmaktadır. PKG'ya bağlı intrakraniyal, intraoküler, retroperitoneal kanam olması veya transfüzyon gerektiren kanama olması ya da hemoglobin düzeyinin 5 g/dL'den daha fazla düşmesi major kanama kabul edilir (6).

Yazışma Adresi

Dr. Adnan ABACI

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
Beşevler Ankara*

KORONER ARTER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE GİRİŞİMSEL YÖNTEMLER, KÖPRÜLEME AMELİYATLARI VE MEDİKAL TEDAVİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Murat ÖZDEMİR

Koroner arter hastalığı farklı klinik tablolar ile kendisini gösterebilir. Bu tabloları çok temel olarak akut ve kronik koroner sendromlar olarak ikiye ayırmak mümkündür. Her klinik tabloda tedavi yaklaşımları doğal olarak farklılıklar içerir. Bu derleme yazıda koroner arter hastalığının klinik biçimlerinden sadece birisindeki, kronik koroner sendromlardaki tedavi yaklaşımları karşılaştırmalı olarak ele alınacaktır. Akut koroner sendromlardaki tedavi stratejilerinin karşılaştırmalı olarak in-

celenmesi başlı başına bir diğer derleme konusu olacağından bu yazıda irdelenmeyecektir.

Koroner arter hastalığı tedavisinde temel olarak 3 yaklaşım vardır :

1. Medikal tedavi

2. Cerrahi tedavi

3. Cerrahi olmayan girişimsel tedavi yöntemleri (perkütan koroner girişim [PKG])

Hangi koroner arter hastasında bu 3 yöntemden hangisinin seçilmesi gerektiği sorusu hep tartışılmış, halen de tartışılmaktadır. Muhtemelen sürekli de tartışılacaktır. Bu soruya cevap vermede kullanılacak veri tiplerini iyi irdelenmek gerekir. 2006 senesi itibarıyla "kanıta dayalı tıp" dünyasında yaşanmaktadır. Bu dünyanın temelini "prospektif, randomize", geniş kapsamlı ve çoğu zaman da çok merkezli çalışmalar oluşturmaktadır. Gerçekten de iki tedavi yaklaşımını karşılaştırırken hata payını en aza indirmede bu yöntemle tasarlanmış çalışmaların faydası kaçınılmazdır. Ancak, bir çok prospektif randomize çalışmada, çalışmaya alınmak üzere değerlendirilmeye alınan olguların sadece % 10 – 15'inin randomize edilebildiği de akılda tutulması gereken bir noktadır. Böyle bakınca, bu çalışmalarda yer alan olguların gerçek hayatı ne kadar yansıttığı sorusu haklı olarak akla gelmektedir. Bu sebeple, gerçek hayat olgularını ya da prospektif randomize çalışmalardan bir şekilde dışlanmış olan olguları değerlendirmek amacıyla geniş kapsamlı prospektif "kayıt" verilerinden de faydalanılabilir.

Koroner arter hastalığı tedavisinde kullanılan 3 yöntemi karşılaştıran çalışmaları değerlendirirken karşılaşılan bir diğer büyük sorun da her 3 yöntemin gösterdiği gelişmenin baş döndürücü hızıdır. Bir prospektif, randomize çalışmanın planlanması, vaka kaydedilmesi ve sonuçlarının alınıp yazı haline getirilmesi en az 3-4 sene almaktadır. Bu süre içerisindeki teknolojik gelişmeler çalışma sonuçları çıktığı zaman o çalışmada kullanılmış olan yöntemi tamamen çağdışı bırakabilmektedir veya o çalışmadan elde edilmiş veriler, çalışma yayınladığı gündeki pratiğe ışık tutmaktan uzak kalabilmektedir. Bu nedenle, her çalışmayı değerlendirirken çalışmanın yapıldığı zaman aralığı ve kullanılan yöntemin mutlaka göz önüne alınması gerekir.

Bu yazıda, kronik koroner arter hastalığındaki 3 temel tedavi yaklaşımı prospektif, randomize çalışmalar esas alınarak, ancak yer yer geniş prospektif kayıt verilerinden de faydalanılarak karşılaştırmalı olarak ele alınacaktır.

I. Koroner Arter Hastalığında Medikal Tedavi İle Perkütan Koroner Girişimin Karşılaştırılması

Koroner arter hastalığı tedavisinde medikal tedavi ile PKG yöntemlerinin kıyaslandığı randomize, prospektif çalışmaların çoğunluğu eski tarihli olup bu çalışmaların büyük kısmında perkütan koroner girişim yöntemi olarak sadece balon anjiyoplasti kullanılmıştır.

Bunlardan birinde (26), kararlı anginası ve egzersiz testinde iskemisi olan 212 tek damar koroner arter hastasında 6

aylık takipte balon anjiyoplastinin semptom kontrolü ve egzersiz kapasitesi bakımından medikal tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir. Mortalite açısından iki yöntem arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı grup araştırmacılar çalışmalarını iki-damar koroner arter hastalarını da katarak genişlettiklerinde, 227 tek-damar, 101 iki-damar koroner arter hastasının 6 aylık takibinde egzersiz toleransı, yaşam kalitesi ve semptom kontrolü bakımından balon anjiyoplasti ile medikal tedavi arasında anlamlı bir fark saptayamamışlardır (27). Bu bulgudan hareketle, balon anjiyoplastinin angina kontrolüne yönelik üstünlüğünün tek-damar koroner arter hastaları ile sınırlı olduğu, 2-damar koroner arter hastaları da değerlendirmeye alındığında anjiyoplastinin bu üstünlüğünün ortadan kalktığı yorumu yapılabilir.

Daha kapsamlı bir çalışma olan RITA-2 çalışmasında (28), 1018 kararlı anginalı olgu (% 40'ında çok-damar koroner arter hastalığı) ortalama 2.7 sene takip edilmiş, balon anjiyoplasti kolunda ölüm veya miyokard infarktüsü (Mİ) sıklığı medikal tedavi koluna kıyasla anlamlı biçimde fazla bulunmuştur (% 6.3'e karşı, % 3.3, $p < 0.05$). Bu olayların işleme ilgili olaylar olduğu bildirilmiştir. Aynı hasta grubunun 7 senelik takip sonuçlarına baktığımızda ölüm ve Mİ sıklığı açısından iki yöntem arasında anlamlı fark yoktur (29). Ancak semptom kontrolü ve egzersiz kapasitesi bakımından balon anjiyoplasti medikal tedaviden üstün durmaktadır (28).

Asemptomatik iskemisi olan koroner arter hastalarının çalışıldığı ACIP çalışmasında (30) 3 tedavi stratejisi karşılaştırılmıştır : 1-) Angina kılavuzluğunda medikal tedavi, 2-) İskemi kılavuzluğunda medikal tedavi, 3-) Revaskülarizasyon. Bu çalışmada revaskülarizasyon işlemi olarak cerrahi veya balon anjiyoplasti seçimi hekime bırakılmıştır, yani randomize değildir. Toplam 2 senelik takipte olgularda ölüm veya Mİ sıklığı bakımından revaskülarizasyon stratejisinin diğer iki stratejiye üstün olduğu gösterilmiştir. Bu faydanın proksimal LAD lezyonu olan olgulardan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

İzole sol ön inen arter (LAD) hastalığı, kararlı anginası ve normal sol ventrikül fonksiyonları olan 214 olgunun balon anjiyoplasti, cerrahi (internal mammarian arter ile köprüleme) ve medikal tedaviye randomize edilerek 3 sene takip edildikleri MASS çalışmasında (31), 3 grup arasında mortalite ve Mİ sıklığı açısından fark gösterilememiştir. Mükerrer revaskülarizasyon gereksinimi balon anjiyoplasti grubunda daha sık görülmüş, revaskülarizasyon (cerrahi veya balon anjiyoplasti) ile semptom ve iskeminin daha iyi kontrol edildiği gösterilmiştir.

Günümüze yakın tarihlerde yapılmış olan çalışmalarda PKG işlemlerinde stent kullanımı sıklığında bir artma vardır. Stent kullanımının PKG işlemlerinin en temel kısıtlayıcı yanlarını azalttığı bilinen bir gerçektir.

Stent döneminde yapılmış olan MASS-2 çalışmasında (32) kararlı anginalı, sol ventrikül fonksiyonları korunmuş olan 611 çok-damar koroner arter hastası medikal tedavi, cerrahi ve PKG (% 70 olguda en az 1 stent kullanımı) kollarına randomize edilerek 1 sene takip edilmişlerdir. Angina kontrolü her 2 revaskülarizasyon kolunda medikal tedaviye üstün bulunmuş ancak ölüm ve Mİ sıklığı bakımından 3 strateji arasın-

da anlamlı bir fark bulunamamıştır. Medikal tedaviye kıyasla PKG kolunda mükerrer revaskülarizasyon işlemleri daha sık gerekmiştir.

Yine yakın zamanda yayınlanan AVERT çalışmasında (33), sol ventrikül fonksiyonu korunmuş, hafif-orta şiddette anginası olan ve PKG için karar verilen 341 kararlı koroner arter hastası PKG (stent kullanımı yaklaşık % 35) ve atorvastatin 80 mg/gün tedavi kollarına randomize edilerek izlenmişlerdir. Yaklaşık 18 aylık takipte iskemik olay gelişme sıklığı atorvastatin kolunda daha az bulunmuştur. Bunun temel sebebi atorvastatin kolunda hastaneye yatmayı gerektiren angina gelişimi ve PKG veya cerrahi tedavi gereksinimi sıklığının daha az olmasıdır. Diğer taraftan PKG ile angina kontrolü bu çalışmada da medikal tedaviden daha iyidir. İlk iskemik olaya kadar olan süre atorvastatin kolunda anlamlı biçimde uzun bulunmuştur.

Tüm bu çalışmaları özetlemek gerekirse, kararlı koroner arter hastalığında medikal tedavi ve PKG (stent kullanımı veya kullanılmaması) arasında ölüm ve Mİ gibi önemli sonuçların noktaları bakımından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Semptom kontrolü PKG ile daha iyi bir şekilde sağlanmakta ancak bunun karşılığında hastalar bazı iskemik olay tehlikeleri ve daha sık mükerrer revaskülarizasyon gereksinimi riski ile karşı karşıya bırakılmaktadır. Bu nedenle, sınıf 1 veya 2 kararlı anginası olan koroner arter hastalarının ilk tedavisinde medikal tedaviye öncelik verilmeli, revaskülarizasyon işlemleri daha ciddi semptomları olan veya semptom kontrolünün daha iyi olmasını arzu eden hastalarda düşünülmelidir.

II. Koroner Arter Hastalığında Medikal Tedavi İle Cerrahi Tedavinin Karşılaştırılması

Koroner arter hastalığı tedavisinde medikal tedavi ile cerrahinin karşılaştırıldığı 3 tane geniş kapsamlı, randomize, prospektif çalışma mevcuttur (34-36). Bunlardan Avrupa çalışmasında (34), 768 olgu, 8 sene süreyle takip edilmiş ve 3-damar hastası olanlar ile beraberinde proksimal LAD darlığı da içeren 2 veya 3-damar hastalarında cerrahi tedavi ile anlamlı yaşam uzaması elde edildiği gösterilmiştir. Kararlı anginalı 686 hastanın ortalama 11.2 yıl takip edildiği VA Çalışmasında (35) 7 senelik yaşam oranının cerrahi grupta anlamlı şekilde arttığı, 11 seneden sonra bu faydanın azalmaya başladığı ve artık sadece yüksek risk kriterlerine (3-damar hastalığı ve bozuk sol ventrikül fonksiyonu, hipertansiyon veya Mİ öyküsü, preoperatif ST depresyonu) sahip hasta gruplarına sınırlı kaldığı bildirilmiştir. Kararlı anginası ve ejeksiyon fraksiyonu % 35'in üzerinde olan 780 olgunun 8 sene izlendiği CASS çalışmasında (36), tüm çalışma grubunda cerrahi ile yaşamsal bir fayda gösterilememiş ancak 3-damar hastalığı olup beraberinde ejeksiyon fraksiyonu % 35-50 olan bir alt grupta 7 senede yaşam oranı medikal tedaviden anlamlı şekilde iyi bulunmuştur. Bu 3 çalışmanın bir ortak özelliği sol ana koroner arterinde % 50'nin üzerinde darlık bulunan olgularda cerrahinin yaşam uzaması bakımından medikal tedaviye üstün olduğudur.

Bu 3 büyük çalışma ve birkaç tane küçük kapsamlı randomize çalışmanın metaanalizinde (37) cerrahi ve medikal tedavi kollarında 5-yıllık mortalitenin sırasıyla % 10.2 ve % 15.8

($p < 0.0001$), 10 yıllık mortalitenin de yine sırasıyla % 26.4 ve % 30.5 ($p = 0.03$) olduğu bildirilmiştir. Görüldüğü gibi takip uzadıkça cerrahi ile elde edilen yaşamsal fayda devam etmekle birlikte bir miktar azalma göstermektedir. Bunun en muhtemel nedeni köprüleme ameliyatlarında kullanılan greftlerin takip süresi uzadıkça dejenere olmaya başlamasıdır. Bir diğer neden, başlangıçta medikal tedaviye randomize olan olguların takipte dirençli angina nedeniyle diğer tedavi koluna geçmek (cross-over) zorunda kalması olabilir. Sol ana koroner lezyonu, 3-damar hastalığı, LAD lezyonu içeren 1 veya 2-damar hastalığı olan olgu gruplarında cerrahinin medikal tedaviye kıyasla hayatı uzattığı bu metaanalizle gösterilmiştir. Bir veya 2-damar hastalarında, LAD lezyonu yoksa ve özellikle de sol ventrikül fonksiyonu normal ise cerrahi ve medikal tedavi arasında yaşam süresi bakımından anlamlı bir fark gösterilememiştir. Sol ventrikül fonksiyonu bozuk, klinik riski yüksek, anginası şiddetli ve egzersiz testi pozitif olan olgularda cerrahinin yaşamsal faydası belirginleşmektedir. Bu da aslında cerrahi paradoksu oluşturmaktadır. Şöyle ki, cerrahi tedaviden yaşamsal fayda göreceği gösterilmiş olgu popülasyonu aslında cerrahi riski de yüksek olan olgu grubundan oluşmaktadır.

Koroner arter hastalığında medikal tedavi ile köprüleme ameliyatlarının karşılaştırıldığı prospektif, randomize çalışmaların bir takım kısıtlılıkları olduğu muhakkaktır. Bu çalışmaların çoğunda 65 yaştan genç (ortalama yaş 50.8 yıl), düşük-riskli ve kararlı olgular yer almaktadır. Büyük çalışmalardan sadece CASS çalışmasında kadın olgular yer almaktadır. Olguların yaklaşık sadece % 20'sinde ejetasyon fraksiyonu % 50'nin altındadır. Dolayısıyla bu randomize çalışmaların genel popülasyonu ne kadar temsil edeceği tartışılabilir. Yine sadece CASS çalışmasında arteriyel greft kullanımı (oranı % 14) vardır. Üç büyük çalışmanın yapıldığı yıllardaki (1972 – 1984) medikal tedavi alternatifleri ve cerrahi tekniklerin bugün yansıtmadığı da akılda tutulmalıdır.

Mortalite değil de diğer klinik olaylar üzerine etkilerine bakıldığı zaman, randomize çalışmalarda cerrahinin medikal tedaviye kıyasla Mİ geçirme sıklığında anlamlı bir azalma yarattığına dair bulgu yoktur. Bunun sebebi, peroperatuar dönemde geçirilen Mİ olabilir. Semptom kontrolü 5 senede cerrahi kolda medikal kola göre daha iyidir ancak 10 yıllık takip verilerine bakıldığında bu farkın ortadan kalktığı ve gerek semptom kontrolü gerekse diğer yaşam kalitesi parametreleri bakımından medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.

Özetlemek gerekirse, kronik koroner arter hastalığı olan olgularda medikal ve cerrahi tedavi karşılaştırıldığında, tüm olgularda ancak özellikle sol ana koroner hastalığı veya ekivalanı, 3-damar hastalığı ve bozuk sol ventrikül fonksiyonu olan olgularda cerrahi tedavi ile yaşam süresi medikal tedaviye kıyasla daha uzundur. Yüksek riskli olgular cerrahi ile yaşamsal fayda görmektedir. Semptom kontrolü kısa vadede cerrahi ile daha iyi olmakla birlikte uzun vadede bu fark ortadan kalkmaktadır. Uzun vade takipte iki strateji arasında yaşam kalitesi bakımından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

III. Koroner Arter Hastalığında Cerrahi Tedavi İle Perkütan Koroner Girişimin Karşılaştırılması

Koroner arter hastalığında cerrahi tedavi ile PKG yöntemi bir çok prospektif randomize çalışmada karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaları iki grupta incelemekte fayda vardır : 1-) Balon anjiyoplastinin kullanıldığı dönemde yapılanlar, 2-) Koroner stentlerin kullanıldığı dönemde yapılanlar.

1-) Balon anjiyoplasti dönemi :

Balon anjiyoplasti yönteminin kullanıldığı MASS çalışması (31), izole LAD lezyonu olan, sol ventrikülü normal, kararlı anjinal ve düşük riskli olgularda her 3 tedavi stratejisinin karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Cerrahi kolda internal mamarian arter (IMA) kullanılmıştır. Toplam 3 senelik takipte cerrahi ve PKG kolları arasında ölüm veya Mİ gelişmesi sıklığı benzer bulunmuştur. Balon anjiyoplastiye randomize olan olgularda ilave revaskülarizasyon gereksinimi daha fazla olmuştur.

İzole LAD lezyonu olan olguların değerlendirildiği bir diğer çalışmada (38), MASS çalışmasındaki hasta grubuna benzer bir popülasyonda balon anjiyoplasti ile sol IMA kullanılarak yapılan koroner köprüleme ameliyatı karşılaştırılmış, ortalama 2.5 senelik izlemde kardiyak ölüm veya Mİ gelişimi açısından bir fark bulunamamıştır. Balon anjiyoplasti kolunda hastaların daha fazla antianginal ilaç ihtiyacı olduğu ve takipte ilave revaskülarizasyon işlemi gereksiniminin daha fazla olduğu kaydedilmiştir.

Çok-damar koroner arter hastalarının alındığı çalışmalardan birinde (39), 3 senelik takipte ölüm veya Mİ bakımından balon anjiyoplasti ve cerrahi arasında fark bulunamamıştır. Balon anjiyoplastiye randomize edilen hastalarda angina sıklığı ve mükerrer revaskülarizasyon işlemi gereksinimi cerrahi gruba kıyasla daha fazladır. Bu bulgu, yani benzer mortalite ve Mİ oranları ancak balon anjiyoplasti kolunda daha fazla tekrarlayan işlem gereksinimi, çok-damar hastalarında yapılan başka çalışmalarda da aynen vardır (40-43). Bu çalışmalardan EAST çalışmasının 8 senelik takip sonuçlarına bakıldığında, yaşam oranlarında halen bir fark olmadığı, proksimal LAD lezyonu olan ve diyabetik olan olgularda mortalitenin cerrahi tedavi ile azalma eğiliminde olduğu ve randomizasyondan sonraki 3-8 yıllar arasındaki revaskülarizasyon işlemleri sıklığının iki grupta da benzer olduğu rapor edilmiştir (44).

Balon anjiyoplasti ile koroner köprüleme ameliyatlarının karşılaştırıldığı çalışmaların metaanalizinde (45), toplam 3371 olgunun ortalama 2.7 senelik takibinde kardiyak ölüm ve ölümcül olmayan Mİ kombine sonlanım noktası açısından iki grup arasında fark bulunamamıştır. Mükerrer girişim PKG kolunda anlamlı ölçüde daha fazladır. Ortalama 1 senelik takipte angina sıklığı PKG kolunda fazla olmakla birlikte, 3 senede bu fark ortadan kalkmaktadır. Metaanalize alınan çalışmaların hepsinin sonuçları tutarlı ve tek-damar ve çok-damar hastalarındaki bulgular benzerdir.

Randomize, prospektif çalışmaların iki tedavi stratejisi arasında mortalite farkı gösterebilmesi için yeterli vaka içermesi, takip süresinin yeterince uzun olması ve bir tedavi kolundan

diğerine geçiş oranının (crossover) düşük olması gerekir. Bu açıdan bakınca, var olan çalışmalardan sadece BARI çalışması (41) olası bir mortalite farkını ortaya koyacak kuvvete sahip durmaktadır. Bu çalışmada 1829 çok-damar hastası ortalama 5.4 yıl takip edilmiştir. Cerrahi kolda hastane içi Q-dalgali Mİ sıklığı PKG koluna kıyasla fazladır (% 4.6'ya karşılık % 2.1, $p < 0.05$). Ortalama 5.4 senelik takipte, mortalite ve Mİ oranları benzerdir. Hastaneye yatış ve mükerrer revaskülarizasyon sıklığı yine PKG kolunda cerrahiye kıyasla anlamlı ölçüde fazladır. Beş sene takipte mükerrer revaskülarizasyon sıklığı cerrahi grupta % 8, balon anjiyoplasti grubunda ise % 54'tür. Her ne kadar tekrarlayan girişim ihtiyacı fazla da olsa, başlangıçta PKG koluna randomize olan olguların % 69'unda 5.4 senelik ortalama takipte cerrahi gerekmemiştir. Bu çalışmanın enteresan bulgularından birisi tedavi alan diyabetik olgularda cerrahinin anlamlı düzeyde mortalite avantajı sağladığının gösterilmiş olmasıdır. Tedavi almayan diyabetikler ve diyabetik olmayanlarda 5 senede mortalite farkı yoktur. Benzer bir bulgu CABRI çalışmasının (43) diyabetik alt grubunda da izlenmiştir. BARI çalışmasının 7 senelik takip sonuçlarına bakıldığında, tüm olguların değerlendirilmesinde yaşam oranı cerrahi ve PKG gruplarında sırasıyla % 84.4 ve % 80.9 ($p = 0.043$), tedavi alan diyabetiklerde % 76.4 ve % 55.7 ($p = 0.0011$), diyabetik olmayanlarda ise % 86.4 ve % 86.8 ($p > 0.05$) olarak bildirilmiştir (46). Tedavi alan diyabetiklerdeki bu mortalite azalması kardiyak mortalitedeki azalmaya bağlıdır ve bu fayda en az 1 IMA grefti alan olgularla sınırlıdır. Tedavi almayan diyabetikler ile diyabetik olmayanlar arasında mortalite açısından herhangi bir fark saptanamamıştır. Yine 7 senelik takipte BARI hasta grubundaki olguların içinde cerrahinin medikal tedaviye üstün olduğunun bilindiği seçilmiş vaka alt gruplarında (3-damar hastaları, proksimal LAD lezyonu için 2-damar hastaları ve sol ventrikül disfonksiyonu) cerrahi tedavi ile PKG arasında mortalite farkı göstermek mümkün olmamıştır (47).

Diyabetik hastalarda BARI çalışmasında gösterilen cerrahi lehine mortalite faydası randomize olmayan başka çalışmalarla da irdelenmiştir. Bunlardan birinde (48), prospektif bir gözlemsel çalışmada, diyabetik ve çok-damar hastası olan 834 olgu balon anjiyoplasti, 1805 olgu cerrahi ile tedavi edilmiş, işlem sonrası hastane-içi ölüm cerrahide daha fazla, Q-dalgali Mİ sıklığında da yine cerrahi grupta bir artma eğilimi saptanmıştır. Beş ve 10 senelik yaşam oranları her iki tedavi ile de benzerdir. Randomize çalışmalara benzer bir şekilde bu çalışmada da takipte ilave revaskülarizasyon gereksinimi balon anjiyoplasti kolunda daha sık ortaya çıkmıştır (48). Yakın zamanlarda yapılan ve koroner stentlerin kullanıldığı bir diğer çalışmada (49) tedavi alan diyabetik ve çok-damar koroner arter hastası olan olgularda bilateral IMA ile köprüleme ($n = 469$) ve koroner stentleme ($n = 363$) yapılan olguların 3-6.5 yıllık takiplerinde angina kontrolü ve yeniden girişim gereksinimi açısından cerrahi tedavi üstün bulunurken, 6 senelik yaşam benzer bulunmuştur. Sadece sol ana koroner hastalığı ve 3-damar hastalığı alt gruplarında cerrahi ile yaşam anlamlı ölçüde uzamıştır (49).

Çok-damar koroner arter hastalarındaki balon anjiyoplasti ile köprüleme ameliyatlarının karşılaştırıldığı prospektif, randomize çalışmaların tümü değerlendirildiğinde;

Akut dönemde :

- İşlemlerle ilgili komplikasyonlar (Mİ veya ölüm) cerrahi kolda daha fazla olma eğilimindedir

- Hastanede yatış süresi PKG kolunda daha kısadır
- Cerrahi ile daha ileri düzeyde bir revaskülarizasyon elde edilmektedir

Uzun dönemde :

- Mortalite benzerdir ancak tedavi alan diyabetiklerde cerrahi tedavinin üstünlüğü kabul edilmelidir.
- Miyokard infarktüsü gelişimi açısından 2 yöntem arasında fark yoktur
- Yaşam kalitesi farklı değildir
- Angina kontrolü cerrahi ile daha iyidir
- Mükerrer işlem sıklığı PKG kolunda belirgin şekilde fazladır
- Maliyet başlangıçta PKG lehinedir ancak mükerrer işlemler nedeniyle uzun vadede bu avantaj ortadan kalkmaktadır

Görüldüğü gibi balon anjiyoplasti ile cerrahi kıyaslandığında en çarpıcı ve istikrarlı farklılık mükerrer girişim gereksiniminden kaynaklanmaktadır. Bunun da en temel nedeni balon anjiyoplasti sonrası ortaya çıkan yeniden daralmadır (restenoz). Koroner stentlerin restenozu azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle stentlerin kullanıldığı PKG yönteminin cerrahi ile kıyaslandığında bu aradaki farkın kapanabileceği düşünülebilir.

2-) Stent dönemi :

Bu çalışmalardan MASS-2 çalışmasında (32) kararlı anginalı, sol ventrikül fonksiyonları korunmuş olan 611 çok-damar koroner arter hastası medikal, cerrahi ve PKG (% 70 olguda en az 1 stent kullanımı) kollarına randomize edilerek 1 sene takip edilmişlerdir. Angina kontrolü ve infarktüssüz yaşam cerrahi ve PKG kollarında benzerdir. Bir senelik takipte ilave girişim oranları cerrahi ve PKG kollarında sırasıyla % 0.5 ve % 13.3'tür ($p < 0.05$).

Toplam 1205 çok-damar hastasının stent ve cerrahiye randomize edilerek izlendiği ARTS çalışmasında (50), ölüm/Mİ/inme bileşik sonlanım noktası 1 ve 3 senelik takipler sonunda benzer bulunmuştur. Mükerrer girişim stent kolunda yine daha siktir (3 sene sonunda % 26.7'ye karşılık % 6.6, $p < 0.001$). Bu rakamları balon anjiyoplastinin kullanıldığı çalışmalara kıyaslayınca stent kullanımı ile PKG kolunda mükerrer revaskülarizasyon sıklığının yaklaşık % 50 azaldığı ancak yine de ulaşılan bu oranın cerrahiden anlamlı biçimde fazla olduğu görülmektedir.

Çok-damar hastalığında PKG ile cerrahinin randomize biçimde kıyaslandığı büyük çalışmalardan bir diğeri SoS çalışmasıdır (51). Çalışmaya alınan 988 hastadan PKG kolundakilere % 78 oranında stent, cerrahi kolundakilere de % 81 oranında IMA greftlemesi kullanılmıştır. 2 senelik takipte ölüm PKG kolunda anlamlı biçimde fazla bulunmuştur (% 4.1'e karşılık % 1.2, $p < 0.05$). Bu fazla mortalite PKG kolundaki kardiyovasküler olmayan ölümlerin fazlalığı ve cerrahi koldaki aşırı düşük operatif mortalite rakamları ile izah edilmekte ve bu bulgu çarpıcı olarak değerlendirilmemektedir. Takipte

angina kontrolü cerrahi kolda daha iyi bulunmuştur. Mükerrer revaskülarizasyon PKG kolunda yine anlamlı biçimde fazla gerekmiştir (% 21'e karşılık % 6).

Çok-damar hastalığının tedavisinde stent ve cerrahinin karşılaştırıldığı ve iki yöntem arasında mortalite farkı gösterilen ikinci randomize çalışma ERACI II çalışmasıdır (52). Bu çalışmada yaklaşık % 90'ında kararsız angina olan 450 olgu yaklaşık 1.5 sene izlenmiştir. 30-günlük mortalite ve Q dalgalı Mİ oranları cerrahi kolda anlamlı şekilde fazladır (% 5.7'ye karşılık % 0.9, $p < 0.013$). Takipte yaşam oranları cerrahi ve stent kollarında sırasıyla % 92.5 ve % 96.9'dur ($p < 0.017$). Yeniden revaskülarizasyon gereksinimi diğer çalışmalara benzer biçimde stent kolunda anlamlı biçimde fazladır (% 4.8'e karşılık % 16.8, $p < 0.002$). Bu çalışmadaki PKG lehine görülen mortalite avantajının en muhtemel nedeni cerrahi koldaki kabul edilemeyecek düzeydeki yüksek operatif mortalite rakamlarıdır. Aynı SoS çalışmasında olduğu gibi, ERACI II çalışmasındaki bu mortalite farkı da dikkatle değerlendirilmesi gereken bir bulgudur.

Yüksek riskli (geçirilmiş açık kalp cerrahisi öyküsü, > 70 yaş, ejeksiyon fraksiyonu < 0.35 , son 7 günde Mİ, intraaortik balon gereksinimi) 454 çok-damar hastasının randomize bir şekilde PKG ve cerrahi ile tedavi edildiği AWESOME çalışmasında 36 aylık yaşam oranları benzer bulunmuştur. Cerrahi grupta IMA kullanımı % 70, PKG grubunda stent kullanım oranı % 54'tür. Beklediği gibi, PKG kolunda takipte mükerrer revaskülarizasyon ihtiyacı cerrahiye kıyasla anlamlı biçimde fazladır (53).

İzole proksimal LAD hastalığı olan 121 olgunun stent ve IMA ile cerrahiye randomize edilerek ortalama 2.4 yıl takip edildiği bir çalışmada ölüm, Mİ, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi bakımından iki tedavi arasında fark bulunmamıştır. Tek fark yine stent grubundaki fazla mükerrer revaskülarizasyon ihtiyacıdır (54).

Diyabetik olgularda stentleme ile cerrahi kıyaslandığı zaman balon anjiyoplastinin kullanıldığı BARI çalışmasındaki ne benzer bir bulgu izlenmemektedir. Üç senelik takipte ARTS ve AWESOME (50,53) çalışmalarındaki diyabetik olguların mortalitesi her iki yöntemle (stent ve cerrahi) benzerdir. Ancak bu iki çalışmanın büyüklüğü BARI ile kıyaslandığında bu bulgunun değeri tartışmalı bir hal alabilir.

Bu çalışmaların sonuçlarının topluca yorumlanması gerekirse, stent kullanımı ile restenozun azaltılması takipte mükerrer revaskülarizasyon ihtiyacını azaltmakla birlikte yine de cerrahi lehindeki faydayı ortadan kaldıramamaktadır. Ölüm, Mİ gibi daha ciddi sonuçların noktaları bakımından ise anlamlı bir fark gösterilememiştir. Daha uzun süreli takipler, cerrahide kullanılan greftlerin, özellikle de safen ven greftlerinin, zaman içinde dejenere olması faktörüne bağlı olarak PKG lehine sonuçlar doğurabilir. Diyabetik hastalarda cerrahi ve stentleme arasında mortalite farkı gösterilebilmiş değildir.

Akılda tutulması gereken önemli bir nokta 2000'li yılların başından itibaren gündemde olan ilaç-salgılayıcı stentlerdir. Bu stentlerin çıplak metal stentlere kıyasla daha düşük restenoz oranları ile davrandığı gösterilmiş durumdadır (55).

Bugün itibarıyla ilaç-salgılayıcı stentlerin cerrahi tedavi ile randomize bir şekilde kıyaslanmış olduğu bir çalışma bulunmamakla birlikte, bu yeni teknoloji ile daha da azalacak olan restenoz oranlarının PKG aleyhine duran yüksek mükerrer girişim gereksinim ihtiyacını ortadan kaldırdığına düşünmek mümkün olabilir. Devam etmekte olan ARTS II çalışması bu konuya ışık tutabilecek niteliktedir.

Buraya kadar tartışılan randomize, prospektif çalışmaların bazı kısıtlılıkları vardır. Her şeyden önce, bu çalışmaların çoğunda çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirilen olguların az bir kısmı randomize edilebilmektedir. Dolayısıyla bu çalışmalarda yer almış olguların genel hasta popülasyonunu ne ölçüde temsil ettikleri konusu tartışmalı bir hal almaktadır. Yine bu çalışmaların bir çoğunda sol ventrikül fonksiyonları iyi ve nispeten düşük riskli olgular yer almıştır. Oysa cerrahinin yaşamsal faydasının yüksek riskli olgularda olduğu bilinmektedir. Bu da olası bir cerrahi faydanın gösterilebilmesini engelliyor olabilir. Yine daha önce de değinildiği gibi, randomize çalışmaların çoğu (BARI hariç) bir mortalite farkı gösterecek istatistik kuvvete sahip değildir. Randomize çalışmalarda iki tedavi arasında mortalite farkı gösterilememiş olması düşük vaka sayılarına bağlı olabilir. Bu derlemede bahsi geçenler de dahil, balon anjiyoplasti ve stent tedavileri ile cerrahinin karşılaştırılmış olduğu randomize prospektif toplam 13 çalışmanın metaanalizinde 5 senede cerrahi lehine anlamlı mortalite faydası gösterilirken, 1, 3 ve 8 senede böyle bir farka rastlanmamıştır. Çok-damar hastalarında mortalite hem 5 hem 8 senede cerrahi tedavi ile PKG'e göre anlamlı biçimde düşüktür. Balon anjiyoplasti ile gözlenen mükerrer işlem gereksinimi stent kullanımı ile yaklaşık % 50 azalmıştır, ancak her takip periyodunda PKG kolunda mükerrer işlem sıklığı cerrahidekinden fazladır. Stent tedavisi ile 3 yılda ölümcül olmayan Mİ sıklığı cerrahiye kıyasla belirgin olarak azdır. Diyabetik hastalarda, cerrahi tedavi lehine 4 senede var olan mortalite azalması 6.5 yılda ortadan kalkmaktadır (56). Randomize çalışmaların mortalite farkını ortaya koyacak kuvvete olmadığında metaanalizler sıkça başvurulan yöntem olmaktadır. Ancak metaanalizlerin kendilerine has kısıtlılıkları vardır. Özellikle bu son metaanaliz (56), hem balon anjiyoplasti hem de stent çalışmalarını içermesi ve ayrıca takip döneminin farklı noktalarında çelişkili sonuçlar içermesi bakımlarından dikkatli yorumlanması gereken bir çalışmadır.

Randomize çalışmalar ve metaanalizlerin yanında, gerçek hasta popülasyonlarını daha iyi yansıtan "kayıt" verileri de önemli olabilir.

Çok-damar hastalarının stent ve cerrahi tedavileri sonrası takiplerine ilişkin kayıt verilerinin en geniş kapsamlısı New York Eyaleti kayıt verileridir (57). Bu kapsamda köprüleme ameliyatı geçiren 37212 olgu ve stent ile tedavi edilen 22102 olgunun yaklaşık 3 senelik takip sonuçları verilmiştir. Buna göre, risk düzeltilmesi yapıldıktan sonra her anatomik altgrupta yaşam oranı cerrahi ile daha iyi bulunmuştur. Fayda proksimal LAD lezyonu içeren 3-damar olgularında en fazla, proksimal LAD lezyonu içermeyen 2-damar hastalarında en azdır. Yine 3 yıllık mükerrer revaskülarizasyon oranlarına bakıldığında cerrahinin stent koluna üstün olduğu görülmektedir.

Özetle söylemek gerekirse, revaskülarizasyon ihtiyacı olan ve koroner anatomisi her 2 yöntemle (cerrahi ve PKG) de uygun olan bazı seçilmiş çok-damar koroner arter hastalığı olgularında takipte ciddi sonlanım noktaları bakımından fark olmayacağı, sadece hastanın mükerrer işlemlerle karşılaşma olasılığının PKG kolunda daha fazla olacağı ve verilecek kararın hastayla bu noktaları tartıştıktan sonra verilmesi gerektiği söylenebilir. Her ne kadar stentlerle cerrahi tedavi arasında mortalite farkı gösterilememiş olsa da, tedavi edilen diyabeti olan çok-damar hastalarında cerrahi tedavi ağırlıklı düşünülmesi doğru olacaktır. Yine bazı lezyon altgrupları (sol ana koroner lezyonu, proksimal LAD lezyonu içeren 3-damar hastalığı, çok-damar hastalığı ile birlikte bozuk sol ventrikül sistolik fonksiyonu) varlığında cerrahi tedavi tercih edilmelidir.

*Yazışma Adresi
Dr. Murat ÖZDEMİR
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
Beşevler Ankara*

KORONER KALP HASTALIĞININ TEDAVİSİ MEDİKALDİR

Deniz DEMİRKAN

Günümüzde, insanların ölüm nedenleri içinde birinci sırayı, “Koroner Kalp Hastalıkları” (KKH) oluşturmaktadır (58,59). Dünya Sağlık Örgütü’nün, istatistiksel tahminlerine göre, 2020 yılında da KKH’ları ölümlerden birinci düzeyde sorumlu olacaktır (60).

Koroner aterosklerozun mekanizması, kesin olarak bilinmemekle birlikte; genetik zemine oturan, “risk faktörleri endotel disfonksiyonu inflamasyon” zincirlemesi kabul edilen açıklamadır. İlk lezyon olan yağlı çizgi, çocukluk yaşında başlamaktadır (61). Ateroskleroz tehlikeli boyutlara daha ileri yaşlarda (erkeklerde 35-45 yaşta; hanımlarda 50 yaşında) ulaşmaktadır. Dünyamızda hergün 16 milyonun üzerinde kişi kalp ve damar hastalıklarından ölmektedir. Bunlardan 8 milyonun üzerindeki ölüm nedeni, KKH’dır.

Çocukluk yaşında başlayan ateroskleroz, olaylar zincirini önlemek, en azından geciktirmek (yukarıda bahsedilen uzun zaman aralığı içinde) olasıdır. Hastalığa yakalanmadan önceki koruma önlemleri (primer koruma) bu açıdan en önemli koruma aşamasıdır. Bu aşamada elimizde olan olanaklar:

Risk faktörleri ile mücadele etmektir.

Bunlar:

- 1-Hipertansiyon.
- 2-Diyabetes Mellitus.
- 3-Sigara.
- 4-Hiperlipidemi.

Bu önemli risk faktörleri, eskiden beri bilinmektedir. Son zamanlarda gündeme gelen, yeni risk faktörleri:

- 1-Hassas C reaktif protein (hs CRP)
- 2-Homosistein artışı
- 3-Fibrinojen’in yükselmesi prognozu etkilemektedir.

Apolipoprotein A ve B’de genetik ağırlığı olan risklerdir. Değiştirilemeyen riskler:

- 1-Yaş
- 2-Seks
- 3-Aile öyküsü (genetik yatkınlıktır)

Durumu kötüleştirici yardımcı riskler:

- 1-Obezite
- 2-Yağlı (kolesterolden zengin) diyet
- 3-Psiko-sosyal faktörler (depresyon, öfke, psikolojik çatışmalar, vs...)

Bütün bu risk faktörlerini düzeltmenin, olumlu etkilerini, kısaca gözden geçirecek olursak; primer korumanın ne kadar yerinde olduğu anlaşılacaktır.

Hipertansiyonlularda sistolik basıncın 5-6 mmHg düşürülmesi, KKH riskini %16-25; strok(inme) riskini % 35-40 azaltmaktadır.

Diyastolik basıncın, bazal değerlerin, 7 mmHg üzerine çıkması ile KKH riski %27 ve inme riski de %42 artmaktadır. Sistolik basıncın 115 mmHg; diyastolik basıncın 75 mmHg düzeylerinde, sıra ile 20 ve 10 mmHg artışı durumunda, KKH riskinde 2 misli artış olur (62). Bir çalışmaya göre; hipertansiyonlularda bir çok ilaç ile birlikte (statin, aspirin, vs...) sistolik kan basıncının 20 mmHg., diyastolik kan basıncının 11 mmHg düşürülmesi ile inme riski %63; KKH riski %46 azalmaktadır (63). ASCOT çalışmasında (Amlodipin ile perindoprilin birlikte kullanımında) kardiyovasküler mortalite %24; inme %23 düşmüştür (64).

Serum kolesterol düzeyinin %10 artışı, %20-30 KKH artışı ile birlikte. Hayatın erken yaşlarındaki kolesterol artışı daha risklidir (65). Statinlerle kolesterolün düşürülmesi kardiyak olaylarda %31 (inmede %47) azalma sağlamaktadır (66). HDL kolesterolünde %1 yükselmesi, aterosklerozu %2-3 düşürmektedir.

Diyabet, KKH eşidi kabul edilir. Diyabetin tedavisi ile %60’a varan risk düşüklüğü olmaktadır. ACE inhibitörlerinin, Beta blokerlerinin, statinlerin ve aspirinin diyabette büyük yararları vardır (67). Yaşam tarzı değişikliği (sağlıklı yaşam) tip 2 diyabeti %58 azaltmaktadır (68).

Sigara, KKH risklerini kötüleştirir. Sigaranın pek çok olumsuz etkileri vardır (69). Sigara içmeyenlerde KKH’na bağlı ölüm oranı %36 azalmaktadır (70).

Medikal tedavi içeriğinde diyet ve fizik aktivite de vardır. Akdeniz diyeti, kardiyak olayları %65 düşürmektedir (71). Obezite’nin önlenmesi ve fizik aktivitenin artırılması ile ateroskleroz riski %42 azalmaktadır (72).

Obezitenin (şişmanlığın) önlenmesi ile hipertansiyonda düşme, LDL kolesterol azalması, HDL kolesterol yükselmesi ve trigliseridin düşmesi sağlanır (73). Bu olumlu sonuçlar, KKH'nın düşmesine neden olacaktır.

Sekonder koruma döneminde (hastalık ortaya çıktığı aşamada), yine medikal tedavinin çok büyük yararları vardır. Hangi girişimsel tedaviyi seçsek de, medikal tedavi ile desteklenmediği durumlarda, sonuç yüz güldürücü olmamaktadır. Örneğin, klinik durum: akut koroner sendromu (AKS), kronik angina pectoris olabilir. Önce medikal tedavi ile stabil hale geldikten sonra girişim daha başarılı olmaktadır (73).

Tek damar lezyonlarında girişim ve medikal tedavi sonuçları aynıdır (74). AVERT çalışmasında şiddetli lipit, düşürme (80 mg statin) ile perkütan koroner girişim (PKG) karşılaştırılmış: sınıf I-II semptomu olan bu hastalarda, ilaç tedavisinde iskemik olaylar %13; PKG'de %21 görülmüştür. Orta şiddetli semptomu olup medikal tedaviye yanıt vermeyenlerde PKG (ilaç kaplı stent) daha uygundur (74).

Dislipidemi tedavisi, büyük oranda hastalığın ilerlemesini yavaşlatır (stabil hale getirir) Regresyon (gerileme) olayı da olmakla birlikte, var olan önemli darlığın azalması daha yavaştır (75).

ST yükselmesi olan, akut myokard enfarktüsünde, (ilk 2 saatte PKG) başarısı daha yüksektir (76). Semptomatik olanlarda 12 saati geçirmeden PKG'i uygulamak zorunludur. İleri düzeyde gelişmiş ülkelerde dahi hastaları 2 saat içinde "koroner anjiyografi" laboratuvarına yetiştirmek olanaksızdır. Bu nedenle ST yükselmesi olan akut myokard enfarktüsünde de litik tedavi (medikal tedavi) değer kazanır. Litik ilaçlardan, doku plazminojen aktivatörleri (rt-PA, r-PA), veya streptokinaz 90 dakika içinde kullanıldığında sırası ile %70-75 ve %55-60 rekanalizasyon sağlar (77).

Pek çok randomize çalışma, girişim ile medikal tedavi arasında büyük bir fark ortaya koymamıştır (78). FRISK II, TIMI, TACTICS, RITA çalışmalarında: 6 aylık ölüm oranı, girişim grubunda %9,4; medikal grupta %12,1 olmuştur. 1 yılda bu fark azalmıştır. (sıra ile, %2,2;%3,9)

ST yüksekliği olan AMI'da, PKG girişimde ölüm sonuçları TIMI akım derecelerine bağlıdır. TIMI 0-1, TIMI 2 ve TIMI 3 akım derecelerinde sıra ile ölüm oranı: %52, %33 ve %19 bulunmuştur (79).

Şiddetli KKH hastalığında, 3 damar hastalığında, ana koroner tutulumunda, proksimal sol ön inen arterin (LAD) lezyonunda, (2 damar lezyonunda LAD proksimalinin ciddi darlığında) özellikle sol ventrikül disfonksiyonu birlikte ise cerrahi yaklaşım sonuçları daha iyidir (80).

Akut Koroner Sendromlarda (AKS) ve kararsız anjinalarda orta ve şiddetli olgularda invazive girişime eğilim artmıştır (80). Bu şiddetli olguların da medikal tedavi ile desteklenmesi (glikoprotein II b/IIIa inhibitörleri dahil), sonucu iyi yönde etkilemektedir (81). Operasyon sonu aterosklerozun ilerlemesi, LDL kolesterolün 100 mg/dl altına düşürülmesi ile sağlanmaktadır.

Aterosklerozun ilerleyişi düşük yoğunluklu kolesterol (LDL-C) düzeyi ile ilgilidir. Bu ilerleyiş, LDL-C'nin 134 mg/dl. düzeyinde %39; 100 mg/dl altındaki düzeyde ise %27'dir (82).

Sekonder korumada Beta adnenerjik Blokerler ölüm oranını %25-35 düşürürler (83).

Aspirin, vasküler ölümü %13 (ölümcül olmayan inmede %31; ölümcül olmayan myokard infarktüsü olasılığında %41) azaltmıştır (84).

ACE inhibitörlerinde myokard infarktüs sonu (HOPE çalışmasında kanıtlanan) olumlu etkileri olmuştur (85).

Sonuç olarak; aterosklerozun önlenmesinde ve tedavisinde esas olan: medikal (sağlıklı yaşam ve ilaç..) tedavisidir. İlk lezyonun başladığı çocukluk yaşından itibaren, ateroskleroz semptomlarının oluştuğu aşamaya kadar geçen uzun bir zaman süreci içinde primer korumanın etkinliği kanıtlanmıştır. Sekonder korunmada da medikal yaklaşım, invaziv girişimi desteklemekte ve daha iyi sonuçlara götürmektedir.

Yazışma Adresi

Dr. Deniz DEMİRKAN

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
Beşevler Ankara*

KORONER BYPASS CERRAHİSİ

Dr. Volkan Sinci

Koroner arter hastalığı (KAH) kronik ilerleyici sistemik bir hastalıktır ve özellikle ileri yaş grubunda en önemli mortalite nedenidir (86,87). Koroner arter hastalığının en önemli ve hayati tehdit edebilen sonucu miyokard enfarktüsüdür. Yapılan tüm ilaç tedavileri, kardiyak invaziv girişimler ve cerrahi (koroner bypass) tedaviler hastanın miyokard enfarktüsü geçirmesini önlemeye ve hastanın anjina pectoris atakları geçirmeden kaliteli bir yaşam sürmesine yöneliktir. Koroner bypass kararı verildiyse bunun nedeni hastanın yaşam süresi ve kalitesinin cerrahi tedavi ile daha iyi olacağı düşünülmesindedir.

İskemik kalp hastalıklarının tedavisinde koroner revaskülarizasyon işleminin cerrahi olarak uygulanmaya başlaması bir devrim niteliğindedir ve 30 yılı aşkın bir süredir giderek güvenle uygulanan bir tedavi seçeneği olmuştur (88-90).

1967 yılında Kolessov, kardiyopulmoner bypass kullanmadan ilk kez koroner arter cerrahisini bildirdi (91). Daha sonra Benetti, Calafiore ve Subramanian aynı tekniği kullanarak sonuçlarının iyi olduğunu bildirdiler (92-94).

Koroner bypass cerrahisi (KABC) açık kalp ameliyatları arasında en çok yapılan ameliyattır (95). Son on yıl içerisinde KABC morbidite ve mortalitesindeki azalmaya paralel olarak ileri yaş grubunda yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır (96,97). İleri yaş grubunda KABC morbidite ve mortalite oranında rol alan risk faktörleri; kronik tıkaçıcı akciğer hastalıkları, postoperatif stroke, düşük kardiyak debi,

renal disfonksiyon, preoperatif pulmoner hipertansiyon, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu, intraaortik balon pompası ve konjestif kalp yetmezliğidir (96-100). KABC'si kalp-akciğer makinesinin kullanılmaya başlanması ile 1980'li yılların başlarına kadar konvansiyonel olarak kardiopulmoner bypass (CPB - on-pump) eşliğinde yapılırken günümüzde bu konvansiyonel tekniğe, çalışan kalpte koroner bypass tekniği (OPCAB - off-pump) eklendi (101,102).

Çalışan kalpte ve konvansiyonel yöntemle yapılan koroner bypass ameliyatları arasında anastomoz kaliteleri açısından fark görülmediği ve çalışan kalpte koroner bypass ile kan transfüzyon ihtiyacının, yoğun bakımda kalış süresinin, (+) inotrop ihtiyacının, ameliyat sonrası nörolojik komplikasyon sıklığının, solunum cihazına bağlı kalma süresinin azaldığı tespit edilmiş olup buna bağlı morbiditenin de azaldığı, daha ekonomik olduğu gösterilmiştir(103-105). Günümüzde çalışan kalpte koroner bypass uygulamaları toplam koroner arter cerrahisinin %20-31'ini oluşturmaktadır (106).

Yaygın ve sıkı perikardiyal yapışıklıklar veya sadece LAD lezyonu olan hastalarda Minimal Invazif Direkt CABG (MIDCAB) yaklaşımda popülarite kazanmıştır. Mini anterior sol torakotomi ile 4. interkostal girişimle LİMA'YI distal LAD'ye bypasslamak mümkündür.

Minimal invazif kalp cerrahisinde en son teknoloji; robotun asiste ettiği cerrahidir. En büyük avantajı; küçük inzisyonlar ve cerrahiden sonra nekahat süresi kısadır. Dezavantajı ise pahalı bir teknik olması; 750.000 – 1.000.000 USD arasında maliyet söz konusudur. Robot ile asiste edilen endoskopik kalp cerrahisinde cerrah endoskopun bilgisayar ekranına gönderdiği görüntüler eşliğinde, operasyon masasından belirli bir uzaklıktaki konsoldan operasyonu yönlendirir. Bu teknikte cerrahi aletleri endoskopik olarak manipule etmek çok zordur. Ayrıca cerrahi enstrümanların olduğundan uzun olması, normal el titremelerini olduğundan daha fazla operasyon shasına yansımaları gibi dezavantajları vardır. Robotik kalp cerrahisinin çok pahalı ve kullanılan ekipmanların çok hassas ve pahalı olması sebebiyle bazı cerrahlar tarafından çok özendirici bulunmasada, tecrübeli ellerde değerlendirildiğinde hasta açısından yararlanımın yüksek olduğu gözlenmiştir (107-109).

KABC'de hastaların elektif veya acil şartlarda operasyona alınması mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerdendir. Acil KABC yapılan hastalarda rölatif risk 6-7 kat daha fazla ve mortalite oranı da oldukça yüksektir (110-112).

Koroner damar hastalıklarında koroner bypass ameliyatı endikasyonlarını birkaç cümle ile ifade etmek çok zordur. Bu konudaki en kapsamlı rehber; sürekli olarak güncelleştirilen American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC) tarafından saptanan Koroner Arter Bypass Greft (KABG) endikasyonları ana hatlar olarak angina durumuna (hafif, kararlı, kararsız angina ve kararsız angina/nonQ miyokard infarktüsü ve özel durumlara göre tasnif edilmiştir (113):

1. Sol ana koroner lezyonu
2. Proksimal LAD ve Circumflex'te %70'in üzerinde kritik darlık olması (Sol ana koroner darlığına eşdeğer)

3- Üç damar hastalığı (EF<%50 olanlarda yaşam süresini arttırıcı etkinlik daha fazla)

4. Noninvazif testlerde EF<%50 veya iskemi bulgu dökümanete edilmiş olan anlamlı proksimal LAD lezyonu olan iki damar hastalığı

5. Noninvazif testlerde yüksek riskli bulunan veya geniş bir viable miyokart alanı gösterilen ve proksimal LAD dışında lezyonları olan bir veya iki damar hastalığı

6. Cerrahi dışındaki her türlü tedaviye rağmen devam eden iskemi

Koroner bypass yapılacak damarın darlığı kural olarak; kesit alanı %70 yada anjiyografide %50'den fazla olmalıdır. Aksi takdirde, doğal koroner akım baskın olacağı için (competition) greft açıklığı tehlikeye girecektir (114).

Koroner Bypass Ameliyatlarında Kullanılan Kondüitler

Arterial Kondüitler: Sol Ve Sağ İnternal Torasik Arter (İTA-İMA), Radial Arter (RA), Gastroepiploik Arter (GA), Inferior Epigastrik Arter (İEA).

Venöz Kondüitler: Büyük Safen Ven, Küçük Safen Ven, Sefalik Ven.

Otojen Olmayan Kondüitler: Kriyopreserve insan Safen veni (allogreft), otolog endotelize ven (allogreft), işlenmiş sıgır sakral veni ve politetrafloroetilen (PTFE).

Koroner cerrahisinde hedef; hastalara en uzun süre açık kalacak greftlerin seçilmesidir. Koroner arter bypass ameliyatlarında kondüit seçiminde hastanın yaşı, klinik durum, hedef damarlar, kondüit bulunabilirliği ile birlikte cerrahın deneyimi de tercihte belirleyici olmaktadır.

Koroner bypass ameliyatlarında kullanılan kondüitler içinde en değerli olan İMA'dır. İMA'nın flowu 150-180 cc/dk'dir. Eğer flow 100 cc/dk'nın altındaysa akım yetersiz olduğundan İMA'yı bir conduit olarak kullanmamak gerekir. İMA'nın safene göre patecy ratenin yüksek olmasının nedeni; pedikül olarak çıkarıldığı için lenfatik ve venöz drenaj bozulmuyor, vazo – vazorumlar korunuyor, İMA endotelinden PG salınımı safen endotelinden daha fazla, tek arter artere anastomoz imkanı sağlar, greft-damar çap uygunluğu iyidir ve flowunu değiştirilebilmesidir. İMA'nın dezavantajı; çıkarılması çok özen istiyor, bazan kısa ve çok ince çıkabiliyor ve yalnızca sağ ve sol İMA olmak üzere iki adettir.

Koroner bypass ameliyatlarında en sık kullanılan kondüit Safen vendir. Safen ven çıkarılırken mümkün olan en az hasar verilmeli, düşük basınçla şişirmeli, yan dalları bağlarken, safenin daraltılmamasına maksimum dikkat edilmeli. Çıkarılırken, hazırlanırken, saklanırken yapılan travmalar, native koroner ile safen arasındaki çap uyumu ve en önemlisi de arteriel run off'un durumudur. Anatomoz striktürleri, graffteki kink veya dönme, yetersiz arteriel run off, anastomozun ilk birkaç hafta içinde tıkanmasına neden olur. Ven duvarında oluşan daha ziyade konstantrik ateromatoz processin etiyolojisi tam net olmamakla beraber, arterlal basınca karşı çalışması veya hazırlanırken yapılan injury nedeniyle olabilir. Ancak neden ne olursa olsun vendeki aterosklerotik process, native arteriyel

ateroskerozdan daha hızlı ilerler. Safen ven elastikiyet farkı olan içice 2 tabakadan oluşmuştur. Çok gerilecek olursa daha az elastik olan iç tabaka parçalanabilir. Eğer varis, tromboflebit vb. nedenden ötürü kullanılmazsa kol venleri kullanılabilir. Ancak patency oranı düşük ise zamanla dilate olabiliyor.

Cerrahi Teknik

Operasyonlarda; rutin kullanılan intratrakeal genel anestezi- nin ardından mediyan sternotomi yapılır. Ameliyat CPB'la yapılacaksa aortik ve two- stage sağ atriyal kanülasyon ardından ACT (activated clotting time) değeri 400 sn üzerinde olacak miktarda intravenöz heparin verilir. Ekstrakorporeal dolaşım için membran oksijenatörle CPB'a geçilir. CPB bypass nonpulsatil veya pulsatil akımla yapılabilir ve orta derece hipotermi (rektal ısı 28 – 30 °C) sağlanır. Ayrıca kalp eksternal olarak + 4 °C isotonik solüsyonla soğutulabilir. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında 2.4 lt/dk/m² akım sağlanır ve arteriyel ortalama kan basıncı 50-80 mmHg aralığında tutulur. Aortik kross-klemp süresince antegrad ve/veya retrograd intermitan soğuk kardiyopleji verilir. Kardiyopleji ile kardiyak arrest sağlandıktan sonra her 20 dakikada bir kardiyopleji verilir.

Pratikte Koroner Bypass Yapılan Arterler

Sol ön inen koroner arter (LAD)

Diagonal arter (D1 ve D2)

Sirkumfleks (CX)

Obtus marjınatus (OM1 ve OM2)

Sağ koroner arter (RCA)

Sağ posterior desendan arter (PDA)

CPB'a girmeden önce kodüitler son bir kez değerlendirilir ve distal uçları anastomoz için hazırlanır. Cerrah hastanın anjiyografisi doğrultusunda hastanın koroner anatomisine göre tıkanıklığın distaline bypassı yapılmalıdır. Anjiyografik olarak bypass yapılması planlanan koroner arterlere uygulanacak arteriyotomi yerleri; koroner arterin en geniş geri olabilmesi için mümkün olduğu kadar proksimal fakat hastalık bölgesinden de yeterince uzak olmalı. Bugün hemen hemen tüm cerrahlar önce distal, sonra proksimal anastomozları yapmaktadır. Arteriyotomi sonra klasik olarak distal anastomozla geçilir. Birçok cerrah farklı anastomoz teknikleri uygulamaktadır. Distal koroner arter anastomozları için 7-0 veya bazen 8-0 polipropilen dikişler kullanılmaktadır. Anastomoz dikişleri devamlı, tek- tek veya kombine olarak yapılabileceği gibi başlama noktası topuk veya burun olabilmektedir. Kondüit tasarufu düşünüldüğünde veya hastanın aortası proksimal anastomozla uygun değilse sequential anastomozda kullanılabilir. Distal anastomozlar tamamlandıktan sonra kross klemp kaldırılır, kalp çalıştırılır ve proksimal bypassa usulen geçilir.

KABC'de en sık yapılan teknik hatalar; arka duvardan dikiş almak, disseksiyon ile intimal bir flap oluşturmak, purse-string effecttir. Interrupted dikiş tekniği ile purse-string effect minimale indirilir. Ayrıca; kink, torsiyon, çok uzun yada çok kısa graft boyu, graft ile koroner arasındaki çap uygunsuzluğu da teknik hatalardan sayılır.

Anastomozun tek tek dikişlerle mi?, continuous teknikle mi? yapılacağı yada anastomozla önce nereden başlanacağı gibi teknik farklar özünde önemli olmayıp cerrahın tecrübesi- ne, hızına ve alışkanlığına göre değişen farklardır. Önemli olan cross klemp ve total CBP zamanını mümkün olduğunca kısa tutup hastaya en az zararı vermeye çalışmaktır. Hastada anjina yok, medikal tedaviye göre daha uzun yaşam süresi sağlamış- sa, egzersiz toleransı artmışsa, operasyon başarılıdır.

Hastaların çoğu ameliyathanede veya postoperatif birkaç saat içinde ekstübe edilebilir ve ikinci gün yoğun bakım ün- itelerinden çıkarılır. Postoperatif 6. veya 7. gün evine taburcu edilir. 10 veya 12. günde cerrah tarafından tekrar görülür. Na- diren genellikle düşük kardiyak debili ve yüksek sol atriyal basınçlı hastalara veya nadiren düzeltilemeyen ventriküler aritmileri olan hastalara operasyon esnasında veya posto- peratif birkaç saat ile birkaç gün sonraya dek intra aortik balon yerleştirilmesi gerekebilir (Hastaların yaklaşık %1'inde gere- kir).

Koroner bypass cerrahisinde ki en önemli noktalardan bi- risi; uzun dönem açık kalma oranlarıdır. Yapılan çalışmalarda İMA'nın özellikle LAD'ye yapılan anastomozlarının uzun dönem açık kalma oranları çok iyidir. Bu nedenle bu hastalar- da geç ölüm ve reoperasyon oranı oldukça düşüktür (115,116) . Ven greft stenozları oluşturma zamanlarına göre erken veya geç greft stenozu olarak sınıflandırılabilirler. Lytle ve arkadaşları- nın yaptıkları bir çalışmada erken ven greft stenozu olan olgu- larda sağ kalım oranının stenoz olmayan olgular için benzer olduğu gösterilmiştir. Ancak geç greft stenozu olan olgularda sağ kalım oranı belirgin derecede düşük olmuştur. Geç greft stenozunda medikal tedavi ile mortalite daha yüksek olmuş, bu hastalarda reoperasyon en uygun seçenek olarak tespit edil- miştir (32). Birinci operasyonda sol İMA-LAD anastomozu yapılan ve grefti açık olan olgularda diğer koronerlerin safen greftlerinde tıkanıklık varlığında medikal ve cerrahi tedavi so- nuçları birbirine benzer bulunmuştur. Ancak iskemi oluşturan multipl ven stenozlarında İMA açık olsa bile reoperasyon dü- şünülmelidir. Stenoki ven grefti varlığında cerrahiye alternatif olarak invaziv kardiyolojik girişimler öne sürmüştür ve per- kutan anjiyoplasti girişimlerinin popülarize olmasıyla birlikte stenotik ven greftlerini açmaya yönelik çalışmalar yapılmak- tadır. Platko ve arkadaşları geç stenozlarda balon anjiyoplasti sonucunda % 4 ölüm, % 12.5 miyokard infarktüsü riski tespit etmişlerdir. Buna karşılık erken greft stenozundaki girişim- lerde komplikasyon gözlemlenmemişler. Geç greft stenozunda yaklaşık 2 kat daha fazla restenoz gözlemlenmişlerdir(118). Günümüzde koroner bypass sonrasında ven greft stenozu ya da koroner aterosklerozunun tedavisinde medikal tedavi, giri- şimsel kardiyoloji ve reoperasyonun sonuçlarını karşılaştırılan prospektif bir çalışma yoktur. Geç dönemde (5 yıl ve üstü) ortaya çıkan multipl aterosklerotik ven greft stenozlarında sol ventrikül fonksiyonları bozursa, LAD'ye anastomozla edilen vende stenoz varsa veya İMA patent değilse reoperasyon dü- şünülmelidir. Buna karşın erken (5 yıldan az) tek ven grefti stenozunda greft lezyonu fokal, İMA-LAD anastomozu pa- tent ve sol ventrikül fonksiyonları normal ise perkutan girişim önerilebilir

İleri yaştaki nüfus popülasyonu bizim toplumumuzda da gittikçe artmaktadır. Dolayısıyla önümüzdeki yıllarda kalp cerrahisi merkezleri ileri yaşlardaki hastaları giderek daha fazla sıklıkla ameliyat etmek zorunda kalacaklardır. Son 10 yıl içerisinde KABG cerrahisinin morbidite ve mortalitesinin azalmasına paralel olarak ileri yaş grubu hastalarda da yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Cerrahi teknikteki gelişmeler ,miyokard korunmasında retrograd kan kardiyoplejisinin kullanılması ve serbest oksijen radikal tutucu ilaçların ilavesiyle elde edilen olumlu sonuçlar, anestezi ve KPB tekniklerindeki ilerlemeler, ileri yaştaki hastalarda koroner bypass ameliyatı sayısının artışında teşvik edici olmuştur. Ayrıca postoperatif dönemde uygulanan modern yöntemler, kursuz monitörizasyon, erken mobilizasyon gibi yoğun bakım hizmetlerindeki gelişmeler morbidite ve mortalitye azaltarak, KABG operasyonlarının, ileri yaştaki hastalarda da uygulanabilir bir tedavi metodu durumuna gelmesini sağlamıştır (119).

Yazışma Adresi

Dr. Volkan SİNCİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Beşevler Ankara

KAYNAKLAR

1. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
2. Baim DS. New devices for percutaneous coronary intervention are rapidly making bypass surgery obsolete. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:593-597.
3. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
4. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease: Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
5. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II) *Lancet* 1998;352:673-81.
6. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for © 2005 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. Percutaneous Coronary Intervention). American Heart Association Web Site. Available at: <http://www.americanheart.org>.
7. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR) *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1096-1103.
8. Levine GN, Kern MJ, Berger PB, et al. Management of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization *Ann Intern Med* 2003;139:123-136.
9. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
10. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
11. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
12. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-304.
13. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
14. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronaryartery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.
15. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;326: 10-16.
16. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: The second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350: 461-468.
17. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: Outcomes for patients with double vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29: 1505-1511.
18. Laskey WK, Williams DO, Vlachos HA, et al. Changes in the practice of percutaneous coronary intervention: a comparison of enrollment waves in the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Dynamic Registry. *Am J Cardiol* 2001;87:964-9.
19. Williams DO, Holubkov R, Yeh W, et al. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Registries. *Circulation* 2000;102:2945-51.
20. Laskey WK, Kimmel S, Krone RJ. Contemporary trends in coronary intervention:
a report from the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:19-22.
21. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2215-39.
22. Shah PB, Holper E, Hughes MD, Kunt RE. Asymptomatic CK-MB elevation
after PCI is not correlated with late mortality [Abstract]. *Circulation* 2001;104(Suppl II):II-706.
23. Klein LW. Significance of creatine kinase release after coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;48:130-2.
24. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001;104:642-7.

25. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
26. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, on behalf of the Veterans Affairs ACME Investigators. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-16.
27. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris : outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1505-11
28. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet*1997; 350: 461-68
29. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KAA, Julian DG, Chamberlain DA, for the Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-Year Outcome in the RITA-2 Trial : Coronary Angioplasty Versus Medical Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-70
30. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-43
31. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-5.
32. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LAM, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JAF. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743-51.
33. Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.
34. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomized study of coronary artery by-pass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173-1180
35. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study. *N Engl J Med* 1984;311:1333-1339
36. Killip P, Passamani E, Davis K, and the CASS Principal Investigators and their associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS) : a randomized trial of coronary bypass surgery. *Circulation* 1985;72(Suppl V):V-102-109
37. Yusuf S, Zucker D, Passamani E, Peduzzi P, Takaro T, Fisher LD, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Norris R, Morris C, Mathur V, Varnaukas E, Chalmers TC. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-570
38. Goy JJ, Eeckhout E, Vogt P, Stauffer JC, Kappenberger L, Burnand B, Humni M, Stumpe F, Ruchat P, Sadeghi H. Coronary angioplasty versus left internal mammary artery grafting for isolated proximal left anterior descending artery stenosis. *Lancet* 1994;343:1449-1453
39. Rodriguez A, Mele E, Peyregne E, Bullon F, Perez-Baliño N, Liprandi MIS, Palacios IF. Three-Year Follow-Up of the Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1178-1184
40. King SB, III, Lembo NJ, Weintraub WS for the EAST Investigators. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1994;331:1044-50
41. The BARI Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
42. The RITA Investigators. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573- 80.
43. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Lancet* 1995;346:1179-84.
44. King SB, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS, for the Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST) Investigators. Eight-Year Mortality in the Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1116-21
45. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB, Hamm CW, Puel J, Hueb W, Goy JJ, Rodriguez A. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-1189
46. The BARI Investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-1129
47. Berger PB, Velianou JL, Vlachos HA, Feit F, Jacobs AK, Faxon DP, Attubato M, Keller N, Stadius ML, Weiner BH, Williams DO, Detre KH, on behalf of the BARI Investigators. Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1440-1449
48. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, Douglas JS, Ghazzal ZMB, Jones EL, Morris DC, Guyton RA, Craver JM, King SB III. Outcome of Coronary Bypass Surgery Versus Coronary Angioplasty in Diabetic Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:10-9
49. Locker C, Mohr R, Lev-Ran O, Uretzky G, Frimerman A, Shaham Y, Shapira I. Comparison of Bilateral Thoracic Artery Grafting With Percutaneous Coronary Interventions in Diabetic Patients. *Ann Thorac Surg* 2004;78:471- 6
50. Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MCM, Franssen GMP, Nielsen TT, Paulsen PK, Gomes RS, de Queiroz e Melo JMG, dos Santos Neves JPM, Lindeboom W, Backx B, on behalf of the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-Year Outcome After Coronary Stenting Versus Bypass Surgery for the Treatment of Multivessel Disease. *Circulation*. 2004;109:1114-1120
51. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomized controlled trial *Lancet* 2002; 360: 965-70
52. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, Vogel D, Grinfeld R, Delacasa A, Garrido M, Oliveri R, Mele E, Palacios I, O'Neill W, for the ERACI II Investigators. Argentine Randomized Study : Coronary Angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II) : 30-Day and One-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51-58

53. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Ramanathan K, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Barbieri C, Lewis D, for the Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Patients With Medically Refractory Myocardial Ischemia and Risk Factors for Adverse Outcomes With Bypass: A Multicenter, Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:143-9
54. Goy JJ, Kaufmann U, Goy-Eggenberger D, Garachemani A, Hurni M, Carrel T, Gaspardone A, Burnand B, Meier B, Versaci F, Tomai F, Bertel O, Pieper M, de Benedictis M, Eeckhout E. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: the SIMA trial. Stenting vs Internal Mammary Artery. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1116-23.
55. Morice MC, Serruys PW, Sousa E, Fajadet J, Hayashi EB, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, for the Ravel Study Group. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standart stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-1780
56. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A metaanalysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-304.
57. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA. Long-Term Outcomes of Coronary-Artery Bypass Grafting versus Stent Implantation. *N Engl J Med* 2005;352:2174-83.
58. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. *Circulation* 1999; 1132-1137
59. Murrey CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of disease study, *Lancet* 1997; 349:1269-1276
60. Braunwald's, Heart Disease, 7th Ed. 2005, p,8
61. Napolie, Glas CK, Witztum JL, et al: Influence maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354:1234-1241
62. Collins R, Petro R, Mac Mahon S et al. Blood Pressure, Stroke and Coronary Artery Disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure. Overview of randomized drug trial in their epidemiological context. *Lancet* 1999;335:827-838
63. Çollaborative meta-analysis of randomized trials of atiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002
64. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial(ASCOT), 2005,p,83
65. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20, 536 high-risk individuals: a randomized placebocontrolled trial. *Lancet* 2002;360-362
66. La Rosa JC, He J, Vupputuri S: Effect of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 282;2340-2346,1999
67. Tuomilehto J, Lindstrom J, Ericsson JG, et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance *New Engl J Med* 344:1343-1350,2001
68. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403,2002
69. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al: Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, *JAMA* 279:119,1998
70. Critchley JACapewell S: Mortality, risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 290:86,2003
71. De Longiril MSulen P, Martin JR, et al: Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:779
72. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *The Lifestyle Heart. Lancet* 1990;336:129
73. Robert J. De Winter, MD., Ph.D., Fons Windhaue MD et al: Early Invasive versus Selectively Invasive Management for Acute Coronary Syndromes, *New Engl J Med* 353: 1095-1104
74. Pitt B, Waters D, Brown W: Aggressive lipid lowering compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 341: 70,1999
75. Prosser LA; stinnett AA, Goldman PA, et al: Cost effectiveness of cholesterol lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 132:769-774,2000
76. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al: 1999 update: ACC/AHA guidelines for management of patients with acute myocardial infarction: A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34:904
77. Hampton JR, Schroder R, Wilcox, et al: Randomized, double-blind comparison of reteplase double – bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995;346:329
78. G, Parodi, G Memisha, R Walanti et al: Five year outcome after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from single centre experience Herat 2005; 91:1541-1544
79. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takarot , T, et al: Effect of coronary artery bypass graft on survival. *Lancet* 1994; 344,1446
80. Schwartz L, Kip KE Frye RL, et al: Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the Bypass Angioplasty. Revascularization investigation (BARI). *Circulation*; 106: 2652-2658,2002
81. Lincoff Am: Important triad cardiovascular medicine: Diabetes, coronary intervention and platelet glycoprotein IIb/III a receptor blockade. *Circulation*; 107: 1556,2003
82. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al: Long term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Post CABG Investigators. Circulation*; 102: 157-165, 2000
83. Novegian Multicenter Study Group: Timolol-Induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304:801
84. Becker RC: Antiplatelet therapy in coronary heart disease: Emerging strategies for the treatment and prevention of myocardial infarction. *Arc Pthol Lab Med* 1993; 117:89
85. HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000;342: 145
86. Nehler MR, Krupski WC. Cardiac complications and surgery. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 626-646).
87. Hancock EW. Aortic stenosis, angina pectoris, and coronary artery disease. *Am Heart J* 1977; 93: 382-393.

88. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short- term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:418-23.
89. D Kron IL, Bayfield MS. Coronary artery bypass. Reoperation. In: Kaiser LR, Kron IL, Thomas LS, editors. *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. New York: Lippincot- Raven; 1998. pp. 420-30.
90. Shapira I, Isakov A, Heller I, Topilsky M, Pines A. Longterm follow-up after coronary artery bypass grafting reoperation. *Chest* 1999; 115: 1593-7.
91. Kolessov VI Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54:535-44.
92. Benetti FJ, Nusseli G, Wood M Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Experience in 700 patients. *Chest* 1991;100:312-6.
93. Calafiore AM, Di Giammarco, G Tedori G Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1658-65.
94. Subramanian VA Less invasive arterial CABG on a beating heart. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:68-71.
95. Shennib H, Allan GL, Akin J. Safe and effective method of stabilization of coronary artery bypass grafting on the beating heart. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:998-2.
96. Kirsch M, Guesnier L, LeBesnerais, et al. Cardiac operations in octogenarians: Perioperative risk factors for death and impaired autonomy. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 60-67
97. Fruitman DS, MacDougall CE, Ross DB. Cardiac surgery in octogenarians: Can elderly patients benefit? Quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2129-2135.
98. Peterson ED, Cowper PA, Jollis JG, et al. Outcomes of coronary artery bypass graft surgery in 24461 patients aged 80 years or older. *Circulation* 1995; 92(Suppl 9): 11-85-91.
99. Ö. Yorgancıoğlu C, Tezcaner T, Tokmakoglu H, et al. İleri yaş grubunda koroner bypass deneyimi. *GKDC Dergisi* 1999; 7: 30-35.
100. McGrath LB, Adkins MS, Chen C, et al. Actuarial survival and other events following valve surgery in octogenarians: comparison with an age-sex and race-matched population. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 319-325.
101. Benetti FJ. Direct coronary surgery with sphenoid vein bypass without either cardiopulmonary bypass or cardiac arrest. *J Cardiovasc Surg* 1985; 26: 217-22.
102. Buffolo E, Andrade JC, Succi J, Leao LE, Galluci C. Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;33: 26-9.
103. Chen X, Xu M, Shi H, Mu X, Chen Z, Qiu Z: Comparative study of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in patients with triple-vessel coronary artery disease. *Chin Med J* 2004; 117: 342-346.
104. Hu S, Wang X, Song Y, Lu F. Graft patency in off-pump and conventional coronary artery bypass grafting for treatment of triple vessel coronary disease. *Chin Med J* 2003; 116: 436-439.
105. Calafiore AM, Maure M, Canosa C, Giammarco G, Iaco AL, Contini M. Early and late outcome of myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in high risk patients (EuroSCORE>6). *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 360-367.
106. Cooley DA Con: beating heart surgery for coronary revascularisation: Is it the most important development since the introduction of the heart lung machine? *Ann Thorac Surg*, 2000; 70: 1779 .
107. Mohr FW, Falk V, Diegeler A, et al. Computer enhanced "robotic" cardiac surgery: experience in 148 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:842-53.
108. Kappert U, Schneider J, Matschke K, et al. Development of robotic enhanced endoscopic surgery for the treatment of coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104(Suppl1):1102-7.
109. Dogan S, Aybek T, Andressen E, et al. Totally endoscopic coronary bypass grafting on cardiopulmonary bypass with robotically enhanced telemanipulation: report on forty-five cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1125-31 .
110. Fruitman DS, MacDougall CE, Ross DB. Cardiac surgery in octogenarians: Can elderly patients benefit? Quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2129-2135.
111. Emiroğulları ÖN, Ceyran H, Tezcaner T, et al. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda koroner arter cerrahisi. *T Klin Kapl-Damar Cerrahisi* 2000, 1: 51-54.
112. Craver JM, Puskas JD, Weintraub WW, et al. 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1104-1110.
113. Eagle and Guyton et al. ACC/AHA Guidelines for CABG Surge. *JACC* 1999; 34: 1262-1347.
114. DM Cosgrove, FD Loop, CL Saunder, BM Lytle, JR Kramer. Should coronary arteries with less than fifty percent stenosis be bypassed? *Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1981; 82: 520-530.
115. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, et al. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Throac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 248-58.
116. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986; 314: 1-6.
117. Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, et al. Vein graft disease: The clinical impact of stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. *J Throac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 831-40.
118. Platko WP, Hollman J, Whitlow PL, Franco I. Percutaneous vs transluminal angioplasty of saphenous vein graft stenosis: Long-term follow-up. *JACC* 1989; 14: 1645-50.
119. Buckberg GD, Beyersdorf F, Kato NS. Technical considerations and logic of antegrade and retrograde cardioplegic delivery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 5: 125-33 .