

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Hasan GÖK
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**SIK YAPILAN PERKUTAN KORONER GİRİŞİMLER İLE SESSİZ
BEYİN HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİ.**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yaşar TURAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M.Sıddık ÜLGEN

KONYA-2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR.....	ii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANI VE TEDAVİ AMAÇLI KORONER GİRİŞİMLER.....	3
2.1.1 KORONER ANJİYOGRAFI.....	3
2.1.2 PERKUTAN KORONER GİRİŞİMLER.....	4
2.1.3 KORONER GİRİŞİMLERİN KOMPLİKASYONLARI.....	5
2.2 İNME.....	15
2.3 SESSİZ SEREBRAL İSKEMİ.....	23
2.4 S100B.....	25
2.5 NÖRON SPESİFİK ENOLAZ.....	27
3.MATERYAL METOD.....	29
4.BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA.....	38
6.ÖZET.....	44
7.SUMMARY.....	45
8.REFERANSLAR.....	46
9.TEŞEKKÜR.....	55

KISALTMALAR

Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAG	: Koroner Anjiyografi
PTKA	: Perkutan Transluminal Koroner Anjiyoplasti
FDA	: Food and Drug Administration
DM	: Diyabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
SVO	: Serebrovasküler olay
EKO	: Ekokardiyografi
DW-MRI	: Diffuzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
AD	: Aort Darlığı
AF	: Atriyal Fibrilasyon

INR : International Normalized Ratio

PFO : Patent Foramen Ovale

TCD : Transkraniyal Doppler Ultrasonografi

1. GİRİŞ

İnme, günümüzde halen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. İnmenin insani ve ekonomik yönden zararlı etkileri çok fazladır. İnme, hasta ve hasta yakınları için hayat değiştirici bir olaydır. İnme fonksiyonel kayıpların en önemli sebebidir. Kardiyak bir hastalığın bulunması inme riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Miyokard İnfarktüsünün (MI) %5.5'inde inme eşlik edebilir. Romatizmal kapak hastalığının şiddeti ne olursa olsun embolizm görülebilir. Konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) ejeksiyon fraksiyonundaki (EF) azalma ile birlikte iskemik inme görülme sıklığı artmaktadır. Kardiyojenik embolizm tüm iskemik inmelerin yaklaşık %15-20'sini oluşturur.

Perkutan koroner girişimlerin (PKG) %0.03-0.8'inde nörolojik komplikasyonlar görülebilir. Yapılan çalışmalarda tanı ve tedavi amaçlı koroner girişimler sonrası asemptomatik serebral infarktlerin semptomatik serebral lezyonlardan 10 kat fazla olduğu görülmüştür. Sebepleri arasında embolizm, trombus, hava, aterom, vazospazm, ilaç reaksiyonu, damar travması, hipoksi, hipotansiyon ve ilaçlara bağı kanama sayılabilir.

Beyin hasarının tanısı ve beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesi nörolojik muayene, Glasgow koma skalası, pupiller reaktivite gibi yöntemler ile klinik olarak, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), pozitron emisyon tomografi ile radyolojik olarak yapılabilir. Ancak bu tetkikler genel olarak semptomatik olan hastalarda serebral hasarın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile asemptomatik hasarı değerlendirmek mümkün olmakla birlikte maliyet artışı ve zaman alan işlemler olmaları nedeniyle pratik değildirler. Bu nedenle araştırmacılar beyin hücre hasarını tespit ederek tanı ve tedavide yol gösterecek belirteçler üzerinde çalışmaktadırlar. Bu alanda en çok araştırılan belirteçler Nöron spesifik enolaz (NSE) ve S100B'dir.

Nöron spesifik enolaz sinir hücrelerinin stoplazmasında yüksek oranda bulunur. Serebrospinal sıvıda ve periferik kanda nöronal hasar sonrası artmış NSE düzeyleri ölçülebilir. İskemik beyin hasarında NSE düzeyinin arttığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. S100B santral ve periferik sinir sistemindeki glial hücrelerin sitozolüne yüksek oranda spesifiktir. Melanosit, kondrosit ve adipozitlerde çok düşük miktarlarda bulunur. S100B beyin dokusuna yüksek oranda spesifik, cinsiyet farkı göstermeyen, serumda hızlı şekilde artan ve normal serum konsantrasyonu ile doku hasarı arasındaki fark kolayca belirlenebilen bir belirteç olması nedeniyle ideal bir beyin hasar belirteci olabilir.

Koroner arter hastalığı (KAH) ve PKG iskemik beyin hasarı için risk oluşturan durumlardır. PKG işleminin sessiz beyin hasarına neden olabileceği hipotezinden yola çıkılarak bu çalışma planlandı. Hasta ile ilişkili risk faktörleri, işlem süresi, stent konulması ve birden çok damara işlem uygulanması ile sessiz beyin hasarı riski arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANI VE TEDAVİ AMAÇLI KORONER GİRİŞİMLER

2.1.1. KORONER ANJİYOGRAFI

Arteriyel yolla koroner damarlara kontrast madde verilip sineanjiyografik olarak görüntü elde edilmesi işlemine koroner anjiyografi (KAG) denilmektedir. Günümüzde tıkaçıcı KAH'ın kesin tanısında en geçerli olan yöntemdir.

Tarihsel süreç içerisinde Werner Forsman 1929 yılında sol antekübital ven aracılığı ile kendi sağ atriyumuna ürolojik bir kateter yerleştirerek floroskopi altında sağ kalp kateterizasyonu yapmıştır. İnsandaki bu ilk kalp kateterizasyonu girişiminin ardından 1940'lı yıllarda Andre Cournand ve Dickinson Richard anjiyografinin invaziv kardiyolojide pratiğe girmesini sağlayarak Nobel ödülü almışlardır. Selektif KAG ilk kez 1959'da Mason Sones tarafından uygulanmış, 1960'lı yıllarda perkütan femoral tekniklerin kullanıma girmesinden sonra yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Selektif KAG yapılırken vakaların yaklaşık %90'ında "Judkin's" kateterler kullanılır. Uçları açık olan kateterlerdir ve koroner ostiuma fazla manipulasyona gerek kalmadan yerleşecek şekilde üretilmiştir. Kalan %10 hastada ise aort kökü ve koroner ostiumların anatomisine göre farklı kateterler kullanılabilir. Sol ve sağ koroner arterler farklı projeksiyonlarda 5-10 ml kontrast enjekte edilerek görüntülenir.

Sol kalp kateterizasyonu da tanısall amaçla yapılan diğer bir perkutan işlemdir. Seldinger tekniği ile femoral artere bir sheat yerleştirilerek J-tip guidewire üzerinden aortik köke yanda açıklığı olan bir kateter (genellikle "Pigtail" kateter) gönderilir. Aortik kapaktan geçilerek sol ventriküle girilir ve kateter ile basınç ölçümü yapılır.

2.1.2. PERKUTAN KORONER GİRİŞİMLER

2.1.2.1. PERKUTAN TRANSLUMİNAL KORONER ANJİYOPLASTİ

Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA), daralmış damar lümeninin kateter tekniği kullanılarak balon ile genişletilmesidir. Dotter ve Judkins ilk kez 1964 yılında periferik arterlerdeki aterosklerotik darlıkların değişik çaplarda, inceden kalına doğru olmak üzere değişik kateterlerle dilate edilebileceğini göstermişlerdir (1). Bu tekniğin periferik arterlerdeki darlıkların açılmasında etkili olduğu ispatlanmış olsa da, geniş çaplı rijid dilatatörlerin arteriyel ponksiyon bölgesinden geçirilmesi, Dotter tekniğinin klinik uygulamada kullanımını sınırlamıştır (2).

Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti, Andreas Gruentzig tarafından 1974 yılında çift lümenli kateter sisteminin geliştirilmesiyle yaygınlaşmaya başlamıştır (3). Önceleri femoral ve iliak artere uygulanan bu teknik kullanılan kateterlerin profillerinin küçültülmesi ile koroner arterlere uygulamaya başlanmıştır. Tek başına yapılan PTKA son yıllarda koroner girişimlerin küçük bir kısmını oluşturmaktadır. PTKA'dan sonra akut dönemde elastik recoil, orta ve geç dönemde ise restenoz sıklığı nedeniyle stentler geliştirilmiş ve kullanımı neredeyse rutin hale gelmiştir. Günümüzde girişimlerin %80'den fazlasında stentler kullanılmaktadır. Ancak balon anjiyoplasti ile predilatasyon ve/veya postdilatasyon işlemleri tüm koroner girişimlerde halen önemli bir rol oynamaktadır.

Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti işlemi lokal anestezi altında yapılan, temel teknik olarak tanısal kardiyak kateterizasyona benzer özellikler taşıyan bir işlemdir. Ancak bu işlem tanısal kateterizasyondan yaklaşık olarak 10 kat daha fazla risk taşır (5). En sık görülen komplikasyon arteriyel restenozdur, 1-6 ay içinde vakaların %30'unda restenoz geliştiği rapor edilmiştir (6). Akut komplikasyonlar vakaların %5.6'sında görülür. Bunlar arasında koroner

arterde diseksiyon, tromboz veya vazospazm sayılabilir. Nörolojik komplikasyonlar %1'in altında rapor edilmiştir (7,8).

İşlemden önce olası risk ve yararlar hasta ve ailesi ile detaylı olarak tartışılmalıdır. Çoğunlukla anjiyoplasti işlemi kardiyak cerrahi ve anestezi desteği olan merkezlerde deneyimli kardiyologlar tarafından yapılmaktadır.

2.1.2.2. KORONER STENTLER

Koroner stentler, koroner arterlerin hastalıklı segmentinde yeterli kan akımını sağlamak üzere geniş ve açık bir lümen sağlamak amacıyla ilgili segmente yerleştirilen endovasküler metalik protezlerdir. Koroner stentler, günümüzde PKG'nin ayrılmaz bir parçası haline gelmişlerdir ve koroner girişimlerin neredeyse %80'inde kullanılmaktadır (9). Sigwart 1985'te ilk stent uygulamasını gerçekleştirmiştir. Diğer yandan da stentler konusunda sürekli bir yenilik ve ilerleme kaydedilmeye başlanmıştır. Palmaz Schatz stent ile de BENESTENT ve STRESS çalışmalarında PTKA'ya göre daha düşük restenoz olduğu kanıtlanmış ve 1994'de FDA onayı almıştır (14).

2.1.3. KORONER GİRİŞİMLERİN KOMPLİKASYONLARI

Tanı ve tedavi amaçlı koroner girişimler ile ilgili komplikasyonlar nadir olmakla birlikte hastanın durumuna, operatörün deneyimine ve işlemin tipine göre değişmektedir (15-17). Komplikasyon oranı %1-2 olarak bildirilmektedir (16,17). Komplikasyon sıklığını etkileyen en önemli faktörler hastaya ait olanlardır (Tablo 1). Operatöre bağlı faktör ise deneyimdir. Deneyimli operatör koroner girişimi kısa sürede ve daha az kontrast vererek yapar. Dolayısıyla daha az komplikasyon oranıyla karşılaşır.

Tablo 1: Komplikasyon riskini arttıran hastaya ait faktörler:

a-Yüksek genel medikal risk:

- Yaş>70
- Kompleks konjenital kalp hastalığı
- Morbid obezite, debilite veya kaşeksi
- Diyabetes Mellitus (DM)
- Hipoksi, ciddi kronik obstruktif akciğer hastalığı
- Böbrek yetersizliği (kreatinin>1.5 mg/dl)

b-Yüksek kardiyak risk:

- Sol ana koroner veya 3 damar hastalığı
- Sınıf IV fonksiyonel kapasite
- Ciddi mitral veya aort kapak hastalığı, mekanik protez kapak
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%35
- Efor testinde yüksek riskli hastalar (hipotansiyon veya ciddi iskemi gelişenler), pulmoner hipertansiyon, PCWP>25 mmHg

c-Yüksek vasküler risk:

- Antikoagulan alan veya kanama diyatezi olan hastalar
- Kontrolsüz sistemik hipertansiyon (HT)
- Ciddi aort yetersizliği
- Ciddi periferik damar hastalığı
- Yakın zamanda geçirilmiş inme

Koronar girişimlerde en sık olarak, vasküler komplikasyonlar, aritmiler ve kontrastın oluşturduğu yan etkiler gözlenmektedir (16). Nadir olmakla birlikte Mİ, serebrovasküler olay (SVO) ve hatta ölüm gibi komplikasyonlar da izlenebilmektedir. KAG’da izlenen komplikasyonlar ve sıklıkları tablo 2’ de gösterilmiştir.

Gereksiz işlemlerden kaçınmak, komplikasyonları önlemenin diğer bir yoludur. Düşük riskli hastalarda yapılacak olan koroner girişim işleminin endikasyonu dikkatli değerlendirilmeli ve ancak işlem sonucu elde edilen bilgi, farklı bir tedavi stratejisine neden olarsa yapılmalıdır.

Tablo 2: Koroner anjiyografinin komplikasyonları:

Komplikasyon	SCAI verileri (%)
Ölüm	0.11
Miyokard infarktüsü	0.05
<i>Serebrovasküler olay</i>	<i>0.07</i>
Aritmiler	0.38
Vasküler komplikasyonlar	0.43
Kontrast yan etkileri	0.37
Hemodinamik komplikasyonlar	0.26
Kardiyak perforasyon	0.03
Diğer	0.28
Toplam	1.7

SCAI: Society for Cardiac Angiography and Intervention

2.1.3.1. Serebrovasküler Komplikasyonlar

Koroner girişim sonrasında nörolojik komplikasyonlar %0.03-0.06 oranında bildirilmiştir (18). Anjiyografi sırasında hiperosmolar iyonize kontrast ajan kullanımında ise bu oran %4'e yükselmektedir.

Koroner girişimler sonrası nörolojik komplikasyonlar olarak geçici iskemik atak, kortikal körlük ve fokal nörolojik bulgular görülebilir. (18) Bunların içinde en sık karşımıza çıkan kortikal körlük olup posteriyor hemisferdeki genikülokalkarin görsel yolların lezyonu sonucu gelişir. Klinikte ambliyopi, hemianopia veya amorozis fugaks ile karşımıza çıkar. Ayrıca baş ağrısı, konfüzyon, deliryum ve nöbetler de tabloya eşlik edebilir. Fokal nörolojik bulgular olarak amnezi, disfaji ve hemipleji gözlenebilir.

Koroner girişimler sonrasında gelişen bu nörolojik komplikasyonların büyük bir bölümü işlem esnasında ya da işlemden hemen sonra karşımıza çıksa da işlemden sonra ilk 24 saate kadar geçen süre içerisinde de oluşabilmektedir (19). Bulguların 24 saat kadar gecikmesi işlem esnasında oluşan arter tıkanıklığının parsiyel olmasına ve bu tıkanıklığa karşı oluşan geç inflamatuvar cevap neticesinde tıkanıklığın total bir arter tıkanıklığına 24 saat içerisinde dönüşmesine bağlanmaktadır (20). Koroner girişim sonrasında gelişen SVO'lar genellikle geri dönüşümlüdür. Çoğunlukla belirgin iyileşme ilk 12 saat içerisinde gözlenirken tam iyileşme 5. güne kadar uzayabilmektedir. Kalıcı hasar ise %0.05-0.1 arasında bildirilmiştir (18).

Koroner girişimler sonrasında gelişen nörolojik komplikasyonların en sık nedenleri; serebral emboli, beyin kanaması ve kontrast ajanın kan beyin bariyerini geçerek oksipital kortexte nörotoksik etki göstermesidir (posteriyor geçici lökoansefalopati). Ayrıca işlem sırasında gelişen perfüzyon bozukluğu ve hipoksi sonucu gelişen beyin ödemi de nörolojik tablo ile karşımıza çıkabilir (21).

Koroner girişim sırasında gözlenen serebral embolinin muhtemel kaynakları:

1-Kateterden kaynaklanan trombüs

2-Sol ventrikülden kaynaklanan trombüs

3-Oklüde koroner arter veya oklüde ven greftinden kaynaklanan trombüs

4-Aortadan kaynaklanan aterom plakları

5-Hava embolisi

Kateterden kaynaklanan trombüsler yeterli heparinizasyon ve kateterlerin sık yıkanması ile önlenebilir (16,17,22). Sol ventrikülden kaynaklanan trombüsler ise koroner girişim öncesi Ekokardiyografi (EKO) ile sol ventriküde trombüs saptanan hastalarda ventrikülograftan kaçınmak sureti ile önlenebilir (23). Özellikle Mİ geçirmiş olan hastalarda, koroner girişim öncesi mutlaka EKO ile inceleme yapılmalıdır.

Tıkalı koroner arter veya ven grefti içindeki trombüs işlem sırasında veya güçlü kontrast enjeksiyonu ile mobilize olup damar dışına çıkabilir (24). Bu nedenle oklüde nativ ya da ven greft ağzlarında kateterle çok fazla manevra yapılmamalı ve güçlü kontrast enjeksiyonundan kaçınılmalıdır.

Aortadaki aterom plaklarından kaynaklanan embolilerin ise önlenmesi daha zordur (25-29). Aort duvarında 4 mm üzerindeki büyük plakların varlığı vasküler olaylar için risk taşımaktadır. Bu plakların varlığı ateroskleroz yaygınlığı, yaş, HT, DM ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri ile ilişkilidir (28). Emboliler genellikle kılavuz tellerin ve kateterlerin aorta içindeki manevraları sırasında aort duvarında oluşan mekanik travmaya bağlı oluşurlar. Sol ya da sağ koroner artere girilirken yapılan manevraların koroner küspisler seviyesinden yapılmasına dikkat edilmesi, kateterin aort duvarını mümkün olduğunca az travmatize etmesi gerekmektedir (25-29).

Kateter değişiminin tel koroner arterlerin birkaç cm üzerinde iken çıkan aortada yapılmasına dikkat edilmelidir. Tel arkus aortanın distalinde ya da inen aortada iken kateter değişimlerinin yapılması periferik aterom embolilerini engelleyebilirken serebrovasküler embolileri engelleyemeyecektir (16,17,22). Daha sert ve geniş lümeneye sahip olan 7F ya da 8F kateterlerle ateroemboli riskinin artacağı bilinmeli, gerekmedikçe tanısıl amaçlı KAG'da bu kateterler kullanılmamalıdır (16,17,22,26).

Aortadaki aterom plaklarından kaynaklanan emboliler genellikle ana serebral arterin kortikal dallarında tıkanıklık oluşturur. Bu nedenle nörolojik bulgular ana arter tıkanmalarına göre daha selimdir. Ancak aortadan kaynaklanan aterom plaklarının bir kısmının karşımıza kolesterol embolisi sendromu ile çıkabileceği unutulmamalı, SVO geçiren bir kişide diğer organlarda bir tutulumun olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır (30). Diğer organ tutulumlarına ait semptom ve bulguların ortaya çıkışının bir haftadan birkaç aya kadar uzayabileceği de mutlaka akılda tutulmalıdır.

Yoğun antikoagulan, antitrombosit veya trombolitik tedavi alan ve işlem sırasında heparin uygulanan hastalarda işlem sonrası serebrovasküler komplikasyon olarak beyin kanaması gelişebileceği unutulmamalıdır.

İntraarteriyel olarak verilen kontrast ajan kan-beyin bariyerini geçerek serebral kortekste sinir hücrelerine toksik etki gösterebilir (16,17,22). Vertebrobasiller arteriyel sistemdeki sempatik innervasyonun daha zayıf olmasından dolayı posteriyor serebral dolaşım dolayısıyla oksipital lob kontrast ajana daha çok maruz kalmakta ve bu bölgede biriken kontrast ajan sinir hücrelerine toksik etki göstermektedir (18). Bu da karşımıza en sık görme bozuklukları ile çıkmaktadır. Özellikle kontrast ajan hiperosmolar, lipid çözünürlüğü fazla ve viskozitesi yüksek ise bu toksik etki daha sık gözlenmektedir (21). Kontrast ajanın miktarı çok

az olsa bile sinir hücrelerinde toksik etki oluşturabilmektedir. Literatürde 12 ml kontrast ajanla bile kortikal körlük bildirilmiştir (21).

Kan beyin bariyerinin HT ve DM bulunan hastalarda geçirgenliğinin bozulması sonucu kontrast ajan daha rahat bir şekilde serebral kortekse geçmektedir (26). Özellikle bu hastalarda KAG yapılırken daha dikkatli olunmalı, sol ve sağ internal mammaryan arter greftleri aranırken selektif olarak vertebral arterlere kontrast madde verilmesi durumunda kontrast ajanın direkt olarak posteriyor serebral dolaşıma geçeceği unutulmamalı ve bu nedenle selektif olarak vertebral artere kontrast madde verilmemeye özen gösterilmelidir (31).

Eğer işlem sırasında veya sonrasında uykuya meyil, konuşma, görme, sensoriyal ya da motor bozukluklar gelişirse acil nöroloji konsültasyonu istenmelidir. Bu arada eğer imkan var ise vakit kaybetmemek amacıyla serebral BT veya Diffüzyon ağırlıklı MRI (DW-MRI) ile kanama olup olmadığı gösterilmelidir. Bu hastalarda ayırımın yapılması kritik olup, tıkalı serebral arter içine trombolitik infüzyonu ile embolik inmelerin gerilediği ve posteriyor fossa hematomunun hemen tanınip cerrahi olarak boşaltıldığı vakalar bildirilmiştir (24). BT veya DW-MRI iskemi/kanama ayırımını yapmasının yanında tablonun kontrast ajan birikimine ya da embolik bir olaya bağlı olup olmadığını da bize gösterebilmektedir (16,17,22). Nörolojik olay kontrast ajan birikimine bağlı ise oksipital ve/veya pariyetal kortekste hiperintens lezyonlar gözlenmekte ve bu lezyonların 48 saat sonra yapılan kontrol tomografilerinde azaldığı gözlenmektedir (18). DW- MRI'da ise kan akımının azaldığına ait bir görüntünün olmaması olayın kontrast ajan birikimine bağlı olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda görme kaybı olan bir kişide fundoskopik incelemede turuncu-yeşil renkteki kolesterol plakları (Hollen-horst plakları) gösterilebiliyor ise olayın kolesterol embolisine bağlı olduğu kolayca söylenebilir (25).

Akut SVO'nun primer olarak trombüs kaynaklı bir emboliye bağlı olduğu düşünülüyorsa (ventrikülografi sırasında sol ventrikülden kaynaklanan veya oklüde koroner arter

veya oklüde ven greftinden kaynaklanan trombüs) ve olayın ilk 3 saatinde bulunuluyorsa intraarteriyel veya intravenöz t-PA ile iyi sonuçların alındığını bildirilen vaka sunumları bulunmaktadır (18). Şu an için yeterli veri olmaması ve de aterom plaklarına bağlı gelişen iskemik inmelere faydalı olamayacağı düşünüldüğünden KAG sonrası gelişen akut iskemik inmelere rutin litik tedavi önerilmemektedir (18).

Kontrasta bağlı SVO hikayesi olan bir kişide tekrar KAG gerektiğinde ne yapılması gerektiği tam olarak bilinmemekle beraber olayın benign olduğu akılda tutulmalıdır (18). Literatürde kontrasta bağlı SVO gelişen bir hastada ikinci kez verilen kontrast madde ile herhangi bir olay oluşmadığı bildirilmiştir (18).

Koroner anjiyografi sırasında rutin heparin kullanımı tartışmalıdır. Çeşitli çalışmaların sonuçlarında kullananlarla kullanmayanlar arasında komplikasyonlar açısından bir farklılık bulunmadığı sadece uzun sürecek işlemlerde ve de kılavuz telin uzun süre dolaşımında kalması durumlarında (kılavuz tel üzerinden kateterlerin değiştirilmesi, sol ventriküle kateterle girişin uzun sürmesi durumlarında) kullanılması önerilmektedir (22).

2.1.3.2. Hava Embolisi

Hava embolisi, KAG sırasında %0.1-0.3 oranında gözlenen tamamen iyatrojenik ciddi bir komplikasyondur (32). Sıklıkla kateterlerdeki kanın yeterli derecede aspire edilmemesi ve yıkanmaması sonucunda oluşmaktadır (32). Hava embolilerinin büyük bir kısmı semptom ve hemodinamik bozukluğa yol açmazken bir kısım hastada etkilenen organın damar yatağında kan akımının ani olarak kesilmesi sonucunda iskemiyeye yol açar (32-35). Özellikle beyin ve kalp iskemiyeye çok duyarlı olduğundan koroner ya da serebral arterlerde oluşabilecek hava embolileri karşımıza ciddi hemodinamik bozukluklar ve SVO ile çıkabilmektedir.

Koroner hava embolisi göğüs ağrısı, hipotansiyon, iskemiye bağlı geçici elektrokardiyografi değişiklikleri, aritmiler (bradikardi, kalp blokları, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon) ve kardiyak arrest ile karşımıza çıkabilmektedir (33,34). Kardiyak bozuklukların ciddiyeti embolinin miktarına, kalbin bazal fonksiyonlarına, emboli sonrasında oluşan vazospazm ve havanın distal koroner yatağı tıkkama süresine göre değişmektedir (33).

Tanı anjiyografi sırasında hava kabarcıklarının koroner arterlere gitmesinin görülmesi ile konur. Hava kabarcıkları koroner arterlerde ilerlerken parçalanarak distal yatakta yavaş akım fenomenine yol açarlar.

Hava embolisinin hangi mekanizma ile dağıldığı tam olarak bilinmese de hava kabarcıklarının çevre dokulara diffüzyonu neticesinde küçülerek dağıldığı düşünülmektedir. Kan akımının yeniden sağlanmasında en önemli rolü hava kabarcığının çapı ve hacmi belirlemektedir (33). Aynı zamanda ortalama kan basıncı ve parsiyel oksijen basıncının artması da hava kabarcıklarının çevre dokulara diffüzyonunu arttırmaktadır. Hava kabarcığı içerisinde %80 oranında nitrojen gazı bulunmaktadır. %100 oksijen ile ventilasyonun sağlanması ile çevre dokulardaki nitrojen gazı içeriği 30 dakika içinde %90 oranında azalır (33). Böylece hava kabarcığı içinde nispeten daha yüksek konsantrasyon içeren nitrojen gazı diffüzyon yoluyla çevre dokulara geçerken hava kabarcığının küçülmesine yol açar. Aynı zamanda maske ile %100 oksijen verilmesi hava kabarcığı içindeki oksijen miktarını arttırarak büyümesine yol açacağı düşünülse de dokularda gelişen hipoksi nedeniyle hava kabarcığı içerisinde artan bu oksijen de dokulara geçerek hava kabarcığının küçülmesine yol açmaktadır (33).

Hava embolisi sırasında oluşan vazokonstriksiyonun hem yararı hem de zararı bulunmaktadır. Oluşan vazokonstriksiyon ve artmış olan ortalama kan basıncı hava kabarcıklarının koroner arterlerin proksimal seviyelerinde dağılmalarını sağlar. Fakat proksimal koroner arter segmentlerinde oluşan bu vazokonstriksiyon distal koroner arter kan

akımını azaltacaktır (16,17,22). Bu kötü etki adenozin ve diğer vazodilatatörler ile engellenebilmektedir.

Koroner anjiografi sırasında gelişen SVO'larda serebral arterlere hava embolisi de düşünölmelidir. Genellikle şuur bulanıklığı, apne, hipotansiyon, bradikardi ve nörolojik bulguların varlığında akla gelmelidir. Bu hastalarda vakit geçirmeden yapılan hiberbarik oksijen tedavisi ile %50 hastada tamamen %30 hastada ise kısmi iyileşme bildirilmiştir (34). Eğer serebral hava embolisinden şüpheleniliyor ise hastanın trendelenburg pozisyonuna getirilmesinin de faydalı olabileceği bildirilmiştir. Trendelenburg pozisyonu ile hava kabarcığının serebral dolaşımdan alt ekstremitelere doğru yer değiştirdiği düşünölmektedir (34). Aynı zamanda Trendelenburg pozisyonu ile kafa içi hidrostatik basınç artmakta dolayısıyla hava kabarcıkları daha kolay parçalanabilmekte ve kapiller dolaşıma doğru itilerek çevre dokulara diffüzyonu sağlanabilmektedir.

Hava embolisinin en iyi tedavisi olayı oluşmadan engellemektir. Bu nedenle kataterlerin mutlaka dikkatli bir şekilde aspirasyonu ve yıkanması yapılmalıdır. Tüm dikkate rağmen KAG esnasında koroner arterlere hava embolisi gözlenebilmektedir. Çok ufak hava kabarcıkları genellikle herhangi bir semptom ya da hemodinamik bozukluğa yol açmadıklarından tedavi gerektirmezler. Semptom ya da hemodinamik bozukluk gelişirse zaman kaybetmeden maske ile %100 oksijen verilmeli ve geçici olarak ortalama kan basıncı arttırılmalıdır (16,17,22,32-35). Bu şekilde hava kabarcıkları küçölüp dağılabilmekte ve distal koroner kan akımı düzelebilmektedir. Aynı zamanda koroner arterlere kuvetli bir şekilde verilen sıvı veya kontrast madde ile de hava kabarcıkları dağılabilmektedir.

Tedavide diagnostik kataterin kılavuz kataterle değiştirilerek kılavuz tel ya da balon katateri ile baloncukların parçalanması da düşünölebilir (35). Böylelikle yüzey alanları genişleyen baloncuklar dokular tarafından daha iyi emilebilmektedir. Trombektomi kataterleri

ile (Export, Diver ve Pronto) hava kabarcıklarının aspirasyonu da literatürde bildirilmiştir (33). Koroner arterde oluşan yavaş akım ve vazokonstriksiyon ise intrakoroner adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, nitrogliserin ya da nitroprussid ile tedavi edilebilir.

Anjiyografi sırasında gelişen emboliler için önemli risk faktörlerinden biri de aort darlığıdır (AD). Birçok uzman tarafından bu riskin düşürülmesi amacıyla AD'si EKO ile uygun şekilde değerlendirilebilen hastalarda aortik kapağın geçilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır. AD'li 101 hastada sol kalp kateterizasyonu öncesi ve 2 gün sonrasında MR ile yapılan bir çalışmada kateterizasyona bağlı olarak hastaların %22'sinde iskemik nörolojik hasar tespit edildi. Bu hastaların %3'ünde ise inme kliniği gözlemlendi (36). Bu veriler AD şiddeti noninvaziv testler ile belirlenebilen hastalarda sol kalp kateterizasyonunun rutin olarak yapılmaması gerektiği şeklindeki görüşü desteklemektedir.

2.2. İNME

İnme terimi her biri kendine özgü klinik gösteren, altta yatan sebep ve tedavi stratejisi farklı serebrovasküler hastalıklardan oluşan heterojen bir grubu tanımlamak için kullanılır. Dünya sağlık örgütünün tanımına göre inme; 24 saatten uzun süren ya da ölümle sonlanan, vasküler neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, hızlı gelişmiş, serebral işlevin fokal (bazen de global) bozukluğudur (37). İnme sonucu bilinç bozukluğu, parezi veya pleji, afazi, dizartri, hemianopsi ve denge bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir.

2.2.1. İnme Epidemiyolojisi

İnme, dünya toplumlarında üçüncü sıklıkta ölüm nedeni ve en fazla özürüllüğe yol açan hastalıktır. Sağlık harcamalarında da önemli bir oranı oluşturmaktadır. Epidemiyolojik

veriler, her yıl dünya nüfusundan 2000/ milyon kişinin inme geçirdiğini göstermektedir. Bunların üçte biri ölmekte, üçte biri özürle kalmakta, üçte biri de kısmen iyileşmektedir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, yaş, cins, ırk ve değişik coğrafik bölgelerde farklı inme oranları mevcuttur. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl yaklaşık 700.000 inme görülür ve bunların 200.000'i tekrarlayan inmedir. ABD'de inme geçirmiş olan yaklaşık 5.5 milyon insan yaşamaktadır. 13 milyon insanın ise geçici sessiz inme geçirdiği tahmin edilmektedir. 55 yaş üzerinde her dekad için inme riski 2 kat artar. İnme riski erkeklerde kadınlara göre %19-33 daha fazladır fakat kadınların daha uzun yaşamasından dolayı yıllık 46.000 inme daha fazla görülür.

Ülkemizde inmenin prevalans ve insidansına ait sağlıklı veriler yoktur. Türk Çok Merkezli İnme çalışması sonuçlarına göre (1996), bulgular Türkiye nüfusuna göre oranlandığında her yıl 125.000 yeni inme olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir. Mortalite oranı % 24 olarak bulunmuştur. Tüm inme vakalarının % 71.2'si iskemik, % 28.8'i hemorajik inme vakaları olarak kaydedilmiştir (39,40). Ege Üniversitesinde yapılan çalışmada, tüm inmelerin %77'si iskemiktir, bunun da %37'si ateroskleroza bağlı inmelerdir. İskemik inmelerde ortalama yaş, 63±12 hemorajik inmelerde ortalama yaş, 59 ±12'dir (41).

2.2.2. İnme Sınıflandırması

İnmeler nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkikler göz önüne alınarak; serebral iskemi (%60-80), intraserebral hemoraji (%10-15), subaraknoid kanama (%3-10) olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır (42).

1993 yılında yayınlanan TOAST “ Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan sınıflandırma klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiğinden günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (43).

Bu sınıflandırmaya göre iskemik inmeler:

1. Büyük damar ateroskerozu
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu
4. Diğer belirlenen etyolojiler
5. Sebebi belirlenemeyenler olarak 5 grupta incelenir.

2.2.2.1. Büyük damar ateroskerozu

Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter ateroskerozuna bağlıdır. Bu iskemi alt grubu, sıklıkla ekstrakranial ve daha nadir olmak üzere intrakranial damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde oluşan aterom plaklarının rüptürü ve bunu takip eden tromboza bağlı olarak gelişir. Bu mekanizmada, proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca, aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür. Geniş arter ateroskerozuna bağlı inmelerde, özgeçmişte sıklıkla, 15 dk. ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar ve intermittant kladikasyon bulunur. Karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle distal embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar.

İnmenin geniş arter ateroskerozuna bağlı olduğunu söyleyebilmek için BT ve kraniyal MRI'da, bir arter alanına uyan infarktüs çapının 1.5cm.'den büyük olması, Doppler ultrasonografi ve anjiyografi de ise, semptomdan sorumlu damarda, %50'den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilmesi gereklidir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter ateroskerozuna bağlı inme tanısı konulamaz.

2.2.2.2. Kardiyoembolizm

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Kardiyak hastalık varlığında inme riski ikiye katlanır. Serebrovasküler hastalıklarda eşlik eden koroner kalp hastalığı sık görülür; %86'sı anjiyografik olarak gösterilebilir, %40'ı ciddidir ve aterotrombotik inme geçirmiş hastalarda mortalitenin en sık sebebi Mİ'dir. Sık görülen klinik sendromlarda orta serebral arter, posteriyor serebral arter veya baziller arterin üst kısmı tutularak serebral kan akımı paterni etkilenir.

Kardiyoembolik inmeler, ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Başlangıçta sıklıkla epileptik nöbetler inmeye eşlik eder, bazı vakalarda ise, ilerleyen saatlerde, nörolojik defisitte hızlı düzelmeler gözlenebilir. BT veya MRI'da, geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı ayırıcı tanıda yol göstericidir. Bu vakalarda geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir.

Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır (Tablo 3). Orta riskli hastalıklarda, diğer inme nedenleri bulunmazsa, olası kardiyoembolik inme tanısı konulabilir.

Yüksek Riskli Kardiyemboli Kaynağı:	Orta Riskli Kardiyemboli Kaynağı:
<ul style="list-style-type: none"> • Mekanik protez kapakçık • Mitral stenoz ve atriyal fibrilasyon • Atriyal fibrilasyon-“lone”AF hariç • Sol atrium/atrium apendiksinde trombüs • Yeni geçirilmiş Mİ (<4hafta) • Sol ventriküler trombüs • Dilate kardiyomyopati • Akinetik sol ventrikül segmenti • Atriyal miksoma • İnfektif endokardit 	<ul style="list-style-type: none"> • Mitral kapak prolapsusu • Mitral anulus kalsifikasyonu • AF olmaksızın mitral stenoz • Sol atriyal türbülans (smoke) • Atriyal septal anevrizma • Patent foramen ovale • Atriyal flutter • “Lone”AF • Bioprotetik kalp kapakçığı • Hipokinetik sol ventrikül segmenti • Miyokard infarktüsü (>4hafta, <6ay) • Konjestif kalp yetmezliği

Tablo 3: Kardiyemboli riskini arttıran faktörler

2.2.2.2.1. Nonvalvüler atriyal fibrilasyon

Yaşlı hastalarda iskemik inmelerin yarısı, tüm inmelerin 1/3’ü atriyal fibrilasyon (AF) zemininde oluşur. AF’lu hastaların hayat boyu 1/3’ü geçici inme geçirir ve 1/3’ünde geçici inme bulguları vardır. AF’li hastalardaki yıllık inme riski, eşlik eden risk faktörlerine bağlı olmakla birlikte %3-8 arasındadır (44). Antikoagulanların tehlikeli olduğu yönündeki anlayış 1980’li yıllarda klinik çalışmalar yapılana ve antikoagulan monitörizasyonu için International Normalized Ratio (INR) metodu yaygın kullanım kazanana kadar bu ilaçların kullanımını kısıtlamıştır. Warfarin ile inme risk azalması %68 (%50-79 arası), hedef INR değeri olan 2-3’e ulaşıldığında ise %83’tür. Antikoagulan tedavinin inmeyi önlemede başarısız olduğu

hastaların %60'ında INR değeri 1.0 düzeyindedir. Tek başına 325 mg/gün aspirin kullanan grupta plaseboya göre inme için risk azalması %20-25 olarak bildirilmiştir (45). Antitrombotik tedavinin tromboembolik inme ve sistemik embolizmden koruyacak, intrakraniyal ve sistemik kanamaya yol açmayacak şekilde dengelenmesi önerilmektedir.

2.2.2.2.2. Akut Miyokard İnfarktüsü

Akut Mİ'ların %0.8-5.5'inde inme komplikasyonu görülür. Hastaların %90'ında ilk 2 haftada görülse de birçok hasta için inme riski 4-6 aya kadar devam eder. İnme için risk faktörleri arasında yaş, geçirilmiş inme, paroksizmal AF, anteriyor veya apikal lokalizasyon, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, Mİ şiddeti sayılabilir.

2.2.2.2.3. Kalp kapak hastalığı

Romatizmal mitral kapağın her derecesinde embolizm oluşur, fakat mitral darlığında daha sık görülür ve inme riski AF eşlik etmeyenlerde 6 kat, eşlik edenlerde 18 kat artmıştır. AF olan veya sol atriyum çapı 5.5 cm ve üzeri olan mitral darlığında, sol atriyal spontan Eko kontrast görülenlerde veya mitral valvuloplasti öncesi uzun dönem antikoagulasyon önerilir. Prostetik kapak tromboembolizm riski mitral kapakta aort kapağa göre, multipl kapakta tek kapağa göre, top-kafes kapaklarda tilting-disc veya bileaflet kapaklara göre daha yüksektir (45). Tromboemboli için ek risk faktörleri geçirilmiş tromboembolizm, AF, KAH, genişlemiş sol atriyum ve sol atriyal trombüstür. Antitrombotik tedavi için öneriler bu risk faktörlerine göre yapılır.

2.2.2.2.4. Kardiyomiyopati, sol ventrikül disfonksiyonu

Kronik kalp yetmezliklerinin %90'dan fazlası 50'nin üzerinde farklı hastalığı içeren dilate kardiyomiyopatiye bağlıdır. AF veya pulmoner veya sistemik embolizm eşlik ettiğinde KKY'de INR düzeyi 2-3 arası olacak şekilde antikoagulasyon önerilir. İskemik inme klinik

semptomlardan çok EF ile ilişkilidir ve EF kötüleştikçe risk artar. EF %30-35'ten daha az olduğunda yıllık inme riski %1.5-2, %10'un altında ise %2-4 arasındadır (45). AF olmayan ve EF'si düşük hastalarda antitrombotik tedavi henüz çelişkilidir.

2.2.2.2.5. Patent foramen ovale, atriyal septal anevrizma

Özellikle son dekatta endovasküler kapama tedavilerinin gelişmesiyle, atriyal septal anomaliler genç erişkinlerdeki kriptojenik inmelerin sebebi olarak daha fazla tanımlanmaktadır. Paradoksal emboli düşünüldüğünde, atriada trombüs nadir olarak bulunabilir. Patent foramen ovale (PFO) kriptojenik sebepli genç hastalarda (%50-60), bilinen sebebi olanlar (%30-50) ve kontrol grubuna (%10-30) göre daha sık görülür. Rekürren iskemik inme riski %0-4 arasındayken, geniş PFO, atriyal septal anevrizma, mitral valv prolapsusu, atriyal aritmi ve koagulopati ile ilişkili olduğunda risk artmaktadır. Kardiyoembolik inme için potansiyel bir kaynak olan ve interatriyal septumun EKO'da tanınabilen şişkinliği olan atriyal septal anevrizma varlığında kriptojenik inme oranı %10-20 arasındayken kontrol grubunda %1-4'tür (45).

2.2.2.2.6. İnfektif endokardit

Uygun antibiyotik tedavisi başlanmadan önceki dönemde inme riski günlük %6'dır ve bu dönemde en fazladır, 2-3 haftadan sonra risk hızla azalır. Doğal kapak veya bioprotez kapağı etkileyen akut endokarditte antikoagulasyondan kaçınılmalıdır çünkü mikotik anevrizma rüptürü durumunda ciddi fatal hemorajiler görülebilir ve antikoagulan tedavinin emboli riskini azalttığı konusunda kanıt yoktur. Mekanik kapağı olanlarda tipik tedaviye devam edilir, fakat Stafilokokkus aureus prostetik kapak endokarditinde kanama riski yüksek olduğundan antibiyotik tedavinin ilk 2 haftasında antikoagulasyon kesilmelidir.

2.2.2.3. Küçük Damar Oklüzyonu (laküner infarktlar):

Genellikle, HT veya DM olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Küçük damar oklüzyon tanısı için, laküner infarktlara özgü klinik sendromların varlığı (pür motor, pür sensoryal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi vb) ile birlikte, BT ve MRI'da saptanan infarkt çapının 1.5 cm.'den küçük olması gereklidir. Bu vakalarda, emboliye yol açabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar hastalıkları bulunmamalıdır.

2.2.2.4. Diğer belirlenen etyolojiler:

Bu grupta, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL (serebral otozomal dominant arteryopati subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati) ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve disseksiyon ile kan hastalıkları yer alır.

Tüm iskemik inmelerin %5'inden daha az oranda görülürler. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur. Potansiyel kardiyembolizm ve geniş arter ateroskleroza ekarte edilmelidir.

2.2.2.5. Sebebi belirlenemeyen nedenler:

Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar bu grupta değerlendirilir (39).

2.3. SESSİZ SEREBRAL İSKEMİ

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar tüm dünyada ölümün ve kalıcı sakatlıkların en önemli sebepleridir. İskemik inme, beyin ve kalbin vasküler hastalıklarının tanısı için uygulanan işlemler ve anjiyoplasti, stent implantasyonu, tromboendarterektomi ve kardiyak cerrahi gibi tedavi amaçlı işlemlerden sonraki en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. İşlem sonrası iskemik inme riskinin klinik gözleme dayalı olarak nadir olduğu düşünülmekteydi. Fakat, modern görüntüleme yöntemleri ile genellikle nörolojik defisit oluşturmayan bu iskemik olayların tahmin edilenden daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür (36).

Tanı ve tedavi amaçlı koroner girişimler en sık yapılan endovasküler işlemlerdir(46). Nörolojik komplikasyonların riski yapılan geniş retrospektif çalışmalarda %0.11-%0.38 arasındadır (19,47-49). Ne yazık ki işlem sonrası gelişen inme kötü klinik sonuç ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Risk faktörleri arasında yaş, vasküler risk faktörlerinin varlığı, ve acil işlemler sayılabilir (19,47-49).

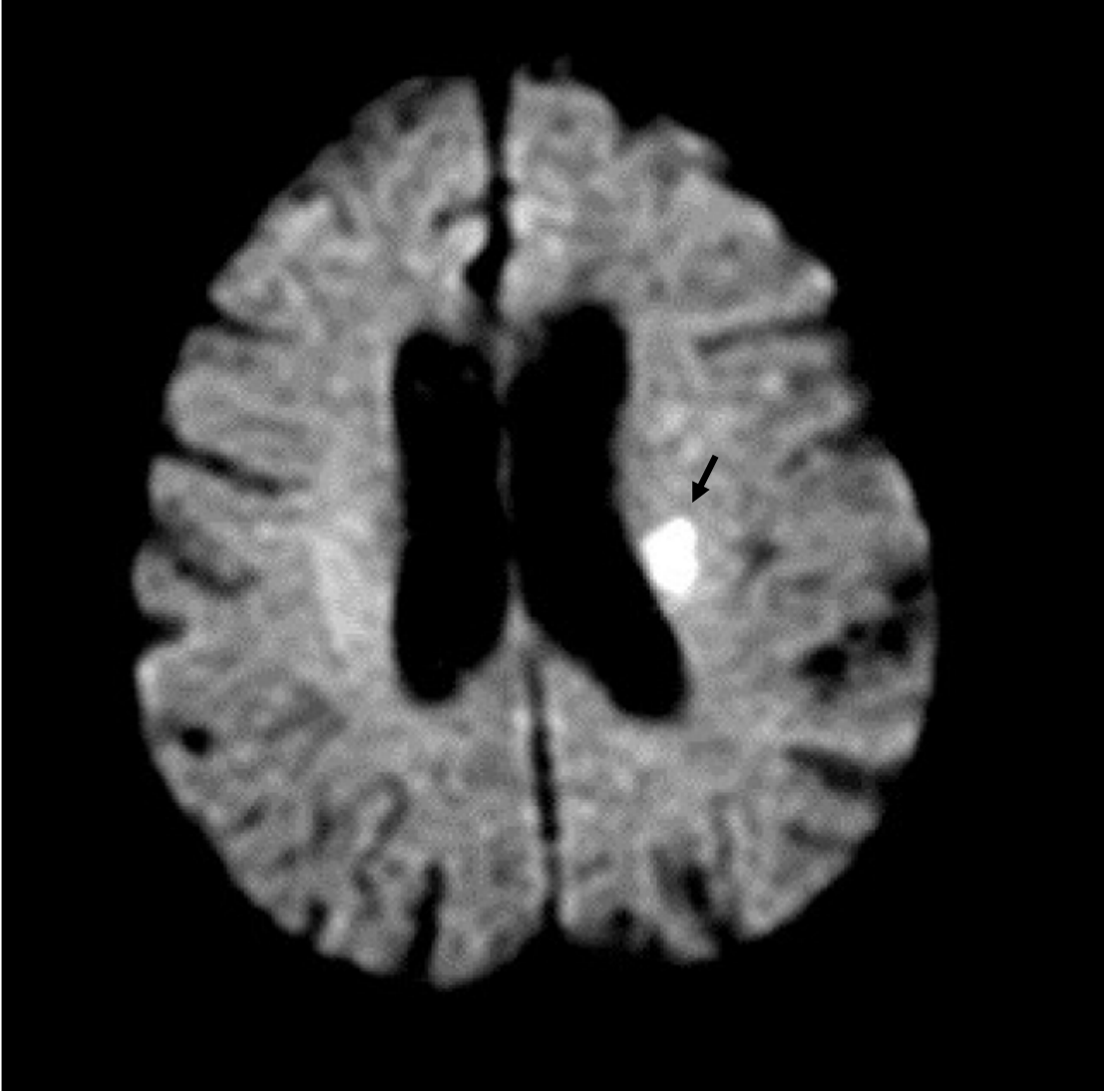
Transkraniyal Doppler Ultrasonografinin (TCD) kullanımı birçok endovasküler girişimde orta serebral arterden geçen mikroembolilerin kaydedilmesini sağlar. Kardiyak kateterizasyon sırasında TCD ile belirlenebilen serebral mikroembolizasyon genellikle oluşmaktadır fakat bunun klinik önemi halen belirsizdir (50,51). Serebral emboliler ile ilişkili olan bu mikroembolilerin akut iskemik beyin hasarına sebep olabileceğini DW-MRI ile gösteren çalışmalar vardır (36,52-54). İşlem sonrası inme gelişen hastalarda DW-MRI ile nörolojik defisite sebep olan lezyon dışında çok sayıda akut küçük iskemik lezyonlar görüntülenmiştir (49). Yapılan 3 prospektif çalışmada KAG sonrası sessiz iskemik lezyonlar %11, %14, ve %15 olarak bildirilmiştir (Tablo 4) (36,52,53). 48 hasta ile yapılan bir çalışmada tanı ve tedavi amaçlı koroner girişim sonrası 7 hastada (%15) klinik olarak sessiz,

toplam 9 adet fokal iskemik lezyon gözlenmiştir. Koroner girişim sonrası asemptomatik serebral infarktların semptomatik serebral lezyonlardan 10 kat fazla olduğu düşünülmektedir (52). Bu veriler koroner girişim sonrası serebral iskemi riskinin tahmin edilenden fazla olduğunu göstermiştir.

	İşlem sayısı	Anjiyografik işlem sayısı	Semptomu olan hastalar	DW-MRI lezyonu olan hastalar	Toplam DW-MRI lezyon sayısı
Lund (53)	n=47	Tanısal:42 Girişimsel:5	3 (%6.4)	5 (%11)	8
Omran (36)	n=152	152	3	22 (%14)	30
Busing (52)	n=48	Tanısal:35 Girişimsel:13	0	7 (%15)	9

Tablo 4: Tanı ve tedavi amaçlı koroner girişimler ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar

İskemik lezyon riski anjiyografik teknikle yakından ilişkilidir. Aortik kapağın retrograd kateterizasyonu ve transradial yaklaşım artmış risk ile ilişkilidir: sırasıyla %22 ve %15 (36,53). Ayrıca kümülatif iskemik beyin hasarının nörofizyolojik kayıplara veya vasküler demansta artmaya sebep olduğu yönünde artan kanıtlar mevcuttur (55). Bu veriler yüksek serebral iskemi riski ile ilişkili teknikleri ortaya çıkarmak için DW-MRI'nın kullanılabileceğini göstermiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Asemptomatik bir hastada DW-MRI ile belirlenen iskemik lezyon.

2.4. S100B

Serum S100B protein ilk kez 1965 yılında Moore tarafından sığır beyninden izole edilmiştir. Amonyum sülfat solüsyonunda %100 çözünebildiği için S100 olarak adlandırılmıştır. S100 multigenik bir ailedir. S100 kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. İki alt birimin homodimer ve heterodimerleri olarak bulunur. İntrasellüler ve ekstrasellüler düzenleyici görevleri vardır. Hücre içinde enzim düzenlenmesi, kalsiyum homeostazı, hücre

iskeleti hareketi, hücre büyüme ve farklılaşması ve immünolojik rolleri vardır. Ekstrasellüler olarak S100 proteinin; inflamatuvar hücreler, astrositler, nöronlar, mikroglia, endotel ve epitelyal hücreler üzerine düzenleyici ve uyarıcı etkileri vardır (56).

S100B santral ve periferik sinir sistemindeki glial hücrelerin sitozolüne yüksek oranda spesifiktir. Melanosit, kondrosit ve adipositlerde çok düşük miktarlarda bulunur. Bu bir kalsiyum bağımlı protein olup nörotrofik (nöron besleyici) ve nöroprotektif (nöron koruyucu) özelliğe sahiptir. S100B, astrosit proliferasyonu, astrosit ve nöron apoptozu, nörondan İnterlökin-6 sekresyonu, astrosit ve mikroglialardan nitrik oksit sekresyonu, sinaptik plastisiteden sorumludur.

S100B protein yüksekliği öncelikle travmatik beyin hasarında serum ve beyin omurilik sıvısında yüksek olarak bulunmuştur. Daha sonra serebral iskemide kolay ölçülebilen ve prognozu öngörebilen bir belirteç olarak düşünülerek çalışılmaya başlanılmıştır.

Bakay ve Ward ideal bir beyin hasar belirtecini tanımlarken beyin dokusuna yüksek oranda spesifik, cinsiyet farkı göstermeyen, serumda hızlı şekilde artan ve normal serum konsantrasyonu ile doku hasarı arasındaki fark kolayca belirlenebilen bir belirteç olması gerektiğini vurgulamışlardır (57). S100B bu kriterlerin hemen hepsini karşılamaktadır. Wiesmann ve Ark S100B'nin cinsiyet farkından etkilenmediğini göstermişlerdir (58). Arteriyel veya venöz kandan çalışılabilir ve uzun süre hemolizden etkilenmeyerek stabil olarak bekleyebilir. Böbreklerde metabolize edilir ve atılır. S100B'nin iskemik inmede arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Buttner ve ark. S100B düzeyinin infarkt boyutu ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir (59). Wunderlich ve ark. S100B düzeyinin İnfarkt boyutu ve nörolojik kaybın miktarı ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir (60,61). Hemorajik SVO'larda iskemik inmelere göre daha yüksek S100B düzeylerine yol açtığı düşünülmektedir (62).

Birçok araştırmacı S100B konsantrasyonu ile enfarkt hacmi ve klinik bulgular arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (59-63). Kardiyak arrestten sonra meydana gelen hipokside de komanın klinik derecesi ile S100B konsantrasyonları arasında bir ilişki mevcuttur (56).

Özellikle kalp cerrahları, S100B'yi kardiyopulmoner bypass ve ekstrakorporal sirkülasyon sırasında oluşan serebral iskemik hasarı saptayabilen biyolojik bir marker olarak kabul etmektedirler. Ramlawi ve ark. kardiyopulmoner by-pass operasyonu geçiren hastalarda NSE ve S100B'yi nörokognitif kayıp ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (64). Serum S100B'nin maksimum artışı kardiyak cerrahiden sonra 0 ila 24 saatler arasında bulunmuştur. S100B düzeylerinin dolaşımsal arrest veya bypass zamanı süresiyle bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Buna ek olarak, nörolojik komplikasyonların sayısı ve S100B arasında da bir bağlantı vardır (64).

2.5. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ

Nöron spesifik enolaz, glikolitik enolaz enziminin dimerik izoenzimidir. 39 kDa'luk α , β ve γ subunitlerinden oluşur. $\gamma\gamma$ ve $\alpha\gamma$ dimerleri Nöron spesifik enolaz olarak adlandırılır. NSE sinir hücrelerinin stoplazmasında yüksek oranda bulunur. Nöroendokrin özellikteki hücreler ve bazı tümörlerde az miktarda bulunabilir. Yüksek çözünürlüğe sahip bir proteindir. BOS ve serumda doku hasarı sonrası erken dönemde artar (65,66). Beyinde bulunan proteinlerin % 1,5'ünü oluşturur (67).

Merkezi sinir sisteminde NSE'nin rolü tam olarak açıklanamamıştır; ancak nöroprotektif rol aldığı düşünölmektedir. Merkezi sinir sistemi oluşumunda hücre zarı yapılarının formasyonunda ve tüm enerji bağımlı hücre işlevlerinde rol oynadığı bildirilmiştir (68,69). Ayrıca nöronal membran uyarılmasında da rol almaktadır (66).

Serebrospinal sıvıda ve periferik kanda nöronal hasar sonrası artmış NSE düzeyleri ölçülebilir. Yapılan hayvan kaynaklı klinik çalışmalarda fokal ve global beyin iskemilerinde NSE'nin Beyin omurilik sıvısı ve serumda arttığı gösterilmiştir (70-72). Aynı zamanda insanlarda da beyin iskemisinde serum NSE'nin arttığı gösterilmiştir (73-75). Schaarschmidt ve ark. hipoksi ve iskemi vakalarında akut olay sonrası 10 gün boyunca serumda seri NSE ölçümleri yapmış ve klinik bulgular, klinik sonuç, kraniyal BT, intrakraniyal basınç gibi parametreler ile NSE düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (75). Serum NSE düzeyleri bazı çalışmalarda beyin hasarının büyüklüğü ve hastaların prognozu ile ilişkili bulunmuştur (63). Martens kardiyak arrest sonrası 24. saatte ölçülen serum NSE düzeyinin hipoksik-iskemik ensefalopatinin klinik değerlendirilmesinde faydalı olduğunu göstermiştir (76).

İskemik beyin hasarında serum düzeyinin arttığı birçok çalışmada gösterilen NSE nöronal hasarın gösterilmesi için kullanılabilir iyi bir biyokimyasal marker olarak rapor edilmiştir (63, 77-80).

Sonuç olarak sessiz serebral iskemiyi değerlendirmede S100B ve NSE son yıllarda öne çıkan biyokimyasal belirteçlerdir. Tanı ve tedavi amaçlı koroner girişimler sonrası sessiz serebral hasarın tahmin edilenden daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Kardiyoloji kliniğinde uygulanan koroner girişimler sırasında serebral hasar riski mevcuttur. Biz bu çalışmada elektif perkutan koroner girişimler sırasında oluşabilecek olan sessiz serebral hasarı, NSE ve S100B belirteçleri ile değerlendirmeyi ve bunu etkileyen faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

3. MATERYAL-METOD

3.1. Hasta grubu

Çalışmaya Kasım 2007 ile Ekim 2008 arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümüne koroner arter hastalığı tanısıyla başvuran ve elektif PKG işlemi uygulanan 160 hasta (ortalama yaşı 61 ± 10 yıl, 55'i kadın, 105'i erkek) dahil edildi. Akut koroner sendromlar, kardiyojenik şok, dekompanse KY, ciddi kalp kapak hastalığı, geçirilmiş inme hikayesi, renal ve hepatik yetmezlik, sepsis veya ciddi enfeksiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, travma öyküsü ve hemoglobin değeri $<11\text{g/dl}$ olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp fakültesi etik kurulundan onay alındı. Hastalar çalışmaya alınmadan önce yazılı ve sözlü onayları alındı. Kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, boy, kilo, “ kg/m^2 ” formülü kullanılarak vücut kitle indeksleri, sistemik hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar detaylı bir biçimde sorgulanarak kaydedildi. Tüm hastalarda PKG işlemi öncesinde poliklinik muayenesi veya hastane yatışlarında rutin olarak bakılan parametreler bakıldı. Yapılan EKO'ları kaydedildi. Tüm hastalardan rutin tetkikler dışında, beyin hasarı belirteçlerinin çalışabilmesi için antikoagülsüz santrifüj tüplerine yeterli hacimde tam kan örneği alındı. İşlem öncesi uygulanan medikal tedavileri kaydedildi.

Perkutan koroner girişim işlemine alınan hastalara arteriyel sheat girilerek işlemin başlamasından, PKG kateterlerinin tamamen çıkarıldığı işlem sonuna kadar olan süre kaydedildi. İşlem sırasında uygulanan tedaviler, hangi PKG yöntemlerinin uygulandığı ve uygulanan toplam işlem sayısı gibi parametreler kaydedildi. İşlem sırasında uygulanan heparin

tedavisi kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalara işlem sırasında unfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olarak enoksoparin uygulanmıştı. Bazı hastalara ise işlem sırasında heparin uygulanmamıştı. Bu hastalar genellikle serviste yatarken rutin tedavilerinde heparin alan hastalardı. Böylece hastalar işlem sırasında aldıkları heparin tedavilerine göre üç gruba ayrılmış oldu. Tüm hastaların serviste aldıkları heparin tedavileri de ayrıca kaydedildi.

PKG tamamlanan hastalar tedavi gördükleri servislere alınarak almakta oldukları tedavilerine aynı şekilde devam edildi. Çalışmaya alınan hastalar, KAH daha önce tespit edilmiş ve elektif işlem yapılacak olan hastalar olduğu için hemen hepsi optimal düzeyde medikal tedavi alıyordu. Hastalara yeterli düzeyde klopidogrel, aspirin ve statin tedavisi verilmişti. Çalışma için ek herhangi bir tedavi veya işlem yapılmadı. Hastalar hastanede yattığı süre içerisinde işlem sonrası oluşabilecek serebrovasküler komplikasyonun semptomları açısından takip edildi.

İşlem sonrası 24. saatte beyin hasar belirteçlerinin çalışılabilmesi için ikinci kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri oda ısısında 30 dakika içinde kanın pıhtılaşmasını takiben santrifüjde 3000 x g devirde 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serumdan analiz yöntemlerine uygun miktarlarda serum örnekleri her bir analiz parametresi için çift olarak kapaklı ependorf tüplere alındı. Serum örnekleri -70 0C derecede saklandı. Serum NSE düzeyleri DRG International Inc. NSE kiti, S100B düzeyleri ise BioVendor S100B kiti ile Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı. 24. saatte alınan örneklerdeki NSE ve S100B değerlerinden işlem öncesi örneklerdeki değerler çıkartılarak, NSE ve S100B'deki değişimler hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak, istatistiksel değerlendirme Windows işletim sisteminde çalışan SPSS 15.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma ve yüzdeler ile gösterildi. İki grup arasındaki farkın değerlendirilmesi için t testi kullanıldı. 3 ve daha fazla grup arasındaki farkın değerlendirilmesi için tek yönlü varyans analizi (Oneway anova) testi kullanıldı.

Korelasyon testleri, Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Serebral hasar belirteçlerindeki değişimi etkileyen bağımsız değişkenlerin tespiti için lineer regresyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 160 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde işlem sonrası, hastane yatışı sırasında inme kliniği izlenmedi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, uygulanan PKG işlem tipi, işlem süresi ve sayısı, işlem sırasında uygulanan antikoagulan tedavi değişkenleri tablo 5.a ve 5.b’de verildi.

DEĞİŞKENLER	Ortalama
Yaş	61.03 ± 10.72
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26.71 ± 3.46
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	53.64 ± 11.43
Hemoglobin (g/dL)	13.72 ± 1.36
Hematokrit (%)	41.40 ± 4.1
Üre (mg/dL)	34.97 ± 12.56
Kreatinin (mg/dL)	0.896 ± 0.19
Total kolesterol (mg/dL)	183.78 ± 41.47
Trigliserit (mg/dL)	153.79 ± 92.47
HDL (mg/dL)	41.23 ± 10.74
LDL (mg/dL)	111.58 ± 36.52
Total kolesterol / HDL oranı	4.77 ± 1.71
Trigliserit / HDL oranı	4.22 ± 3.29
İşlem süresi (dk)	32.56 ± 10.65
Uygulanan İşlem sayısı	1.77 ± 0.88
Tablo 5.a: Bazal karakteristikler ve işlem ile ilgili özellikler	

DEĞİŞKENLER		SAYI	YÜZDE (%)
Cins	Kadın	55	34,4
	Erkek	105	65,6
Hipertansiyon	Yok	66	41,2
	Var	94	58,8
Diyabet	Yok	116	72,5
	Var	44	27,5
Sigara	İçmiyor	128	80
	İçiyor	32	20
İşlem tipi	PTKA	34	21,3
	Stent	66	41,2
	PTKA+Stent	60	37,5
İşlem sırasında uyg. Hep. tedavisi	Ek Hep. Yok	49	30,6
	UFH	88	55
	DMAH	23	14,4
Tablo 5.b: Bazal karakteristikler ve işlem ile ilgili özellikler			
UFH: Unfraksiyone heparin. DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.			

Nöron spesifik enolaz değişimi ile demografik özellikler arasındaki ilişki incelendi. Cins, HT, DM ve sigara gibi demografik değişkenlerin NSE değişimi üzerine etkisi tespit edilmedi. (Tablo 6). NSE değişimi ile total kolesterol, trigliserit, LDL, total kolesterol / HDL oranı, Trigliserit / HDL oranı arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi ($p<0.01$, Tablo 7). NSE değişimi ve HDL arasında da negatif korelasyon mevcuttu ($r= -0.23$, $p<0.01$, Tablo 7).

İşlem süresi ile NSE değişim arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.31$, $p<0.01$, Tablo 7). Hastalar işlem sürelerine göre persentillere ayrıldı. %50'lik persentildeki hastaların işlem süresi 30 dk. idi. İşlem süresi olarak 30 dk referans olarak kabul edildiğinde NSE değişimleri ≥ 30 dk olan hastalarda <30 dk olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.01$, Tablo 8). Hastalar aynı seansta uygulanan işlem sayılarına göre tek işlem, iki işlem ve üç veya daha fazla işlem uygulananlar olarak 3 gruba ayrıldı. İşlem sayılarına göre gruplar arasında NSE değişimi açısından fark tespit edilmedi (Tablo 6). NSE değişimi ile VKİ, EF, üre, kreatinin ve hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 7).

S100B değişimi ile demografik özellikler arasındaki ilişki incelendi. HT'ü olan hastalarda S100B değişimi anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.025$, Tablo 6). Cins, DM ve sigara gibi demografik değişkenlerin S100B değişimi üzerine etkisi tespit edilmedi (Tablo 6). S100B değişimi ile total kolesterol, trigliserit, LDL, total kolesterol / HDL oranı, Trigliserit / HDL oranı arasında pozitif korelasyon tespit edildi (<0.01). S100B değişimi ve HDL arasında da negatif korelasyon tespit edildi ($p=0.03$, Tablo 7).

İşlem süresi ile S100B değişimi arasında korelasyon izlenmedi ($r=0.01$ $p=0.9$). İşlem tipi ile S100B değişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. İşlem sayılarına göre gruplar arasında S100B değişimi açısından fark tespit edilmedi (Tablo 6). İşlem öncesi KAG laboratuvarında heparin uygulanmayan hastalarda uygulanan hastalara göre S100B değişimi anlamlı olarak yüksekti ($p=0.017$, Tablo 6). Ayrıca S100B değişimi ile yaş, VKİ, EF, üre, kreatinin ve hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 7).

NSE, S100B ve diğer değişkenler ile lineer regresyon analizi yapıldı. Yaş, total kolesterol / HDL oranı ve işlem süresi NSE değişimini etkileyen bağımsız değişkenler olarak tespit edildi ($p=0.02$, $p<0.01$, $p<0.01$ Tablo 9). HT ve total kolesterol / HDL oranı S100B değişimini etkileyen bağımsız değişkenler olarak tespit edildi ($p=0.027$, $p<0.01$ Tablo 10).

Değişkenler		NSE işlem öncesi (µg/L)	NSE işlem sonrası (µg/L)	p değeri	S100 işlem öncesi (pg/mL)	S100B işlem sonrası (pg/mL)	p değeri
Cins	Kadın	14.9 ± 8.9	14.9 ± 8.5	0.96	23.9 ± 18.1	27.9 ± 24.4	0.17
	Erkek	14.1 ± 9.4	15 ± 10.1	0.21	26.2 ± 26.2	28.1 ± 26.6	0.45
HT	Yok	14,9 ± 10.8	14,9 ± 10.8	0.5	26,9 ± 22.9	25,0 ± 19.5	0.5
	Var	14,0 ± 7.9	14,7 ± 8.5	0.5	24,4 ± 24.4	30,2 ± 29.3	0.025
DM	Yok	14.9 ± 9.4	15.8 ± 14.1	0.18	25.4 ± 21.3	28.0 ± 25.7	0.26
	Var	13.1 ± 8.7	12.7 ± 7.1	0.73	25.3 ± 29.6	28.1 ± 26.1	0.43
Sigara	Yok	13.9 ± 9.3	14.2 ± 8.9	0.58	26.5 ± 24.8	28.1 ± 25.5	0.46
	Var	16.1 ± 8.7	18 ± 11.0	0.36	21.1 ± 18.7	28.0 ± 27.1	0.12
İşlem	PTKA	14.3 ± 10.2	13.7 ± 8.4	0.61	25.4 ± 18.1	28.1 ± 21.1	0.47
	Stent	14.1 ± 6.0	14.9 ± 8.4	0.35	23.5 ± 23.4	23.4 ± 18.5	0.94
	PTKA+ Stent	14.7 ± 11.6	15.7 ± 11.3	0.32	27.5 ± 29.9	33.2 ± 33.7	0.18
*İşlem sırasında uyg. hep.	Yok	13.2 ± 8.1	14.3 ± 9.8	0.36	20.3 ± 15.0	29.3 ± 27.5	0.017
	UFH	15.3 ± 10.3	15.3 ± 9.7	0.93	28.6 ± 27.9	28.7 ± 26.6	0.99
	DMAH	13.5 ± 6.9	15.5 ± 8.6	0.22	23.8 ± 20.5	22.7 ± 18.1	0.79
İşlem sayısı	1	14.3 ± 7.1	14.3 ± 7.7	0.9	22.3 ± 19.3	22.9 ± 17.3	0.78
	2	13.4 ± 8.2	14.6 ± 8.5	0.18	26.9 ± 24.4	32.9 ± 30.4	0.11
	≥3	17.0 ± 15.4	18.1 ± 15.3	0.57	30.2 ± 32.4	29.8 ± 30.7	0.93

Tablo 6: NSE ve S100B artışları ile bazal özellikler arasındaki ilişki.

***İşlem sırasında uygulanan heparin (Serviste aldıkları tedaviden bağımsız olarak).**

Hastaların işlem öncesi serviste yatarken almakta olduğu rutin tedavileri ile çalışılan belirteçler arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Parametre	NSE değişim		S100B değişim	
	r =	p=	r =	p=
Yaş	0.07	0.4	-0.8	0.28
VKI	-0.11	0.14	0.05	0.47
EF	-0.1	0.19	0.05	0.5
Üre	0.03	0.7	-0.16	0.35
Kreatinin	0.04	0.64	0.01	0.9
Hemoglobin	0.03	0.7	0.05	0.48
Total Kol.	0.21	<0.01	0.38	<0.01
Trigliserit	0.3	<0.01	0.23	<0.01
HDL	-0.23	<0.01	-0.17	0.03
LDL	0.23	<0.01	0.35	<0.01
T.Kol/HDL	0.33	<0.01	0.35	<0.01
Trig/HDL	0.32	<0.01	0.25	<0.01
İşlem Süresi	0.31	<0.01	0.01	0.9

Tablo 7: NSE ve S100B değişiminin demografik verilerle ilişkisi

		Ort.	Std. sapma	p değeri
NSE değişim (µg/L)	<30 dk	-1.64	5.40	<0.01
	≥30 dk	1.90	7.92	
S100B değişim (pg/mL)	<30 dk	4.65	25.56	0.41
	≥30 dk	1.42	22.90	
Tablo 8: İşlem süreleri ile NSE ve S100B değişimi arasındaki ilişki.				

	B	Beta	B için %95 Güvenilirlik aralığı	p	R ²
Yaş	0.19 ± 0.05	0.173	0.02 ± 0.28	0.02	0.167
TKOL/HDL	1.12 ± 0.32	0.26	0.49 ± 1.75	<0.01	
İşlem süresi	0.17 ± 0.05	0.24	0.07 ± 0.27	<0.01	
Tablo 9: NSE değişimini etkileyen bağımsız değişkenler					

	B	Beta	B için %95 Güvenilirlik aralığı	p	R ²
HT	8.11 ± 3.6	0.168	0.94 ± 15.28	0.027	0.117
TKOL/HDL	4.22 ± 1.0	0.303	2.15 ± 6.3	<0.01	
Tablo 10: S100B değişimini etkileyen bağımsız değişkenler					

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada lipid anormalliği, hipertansiyon ve işlem öncesi anjiyo laboratuvarında heparin uygulanmamasının hastalarda işlem sonrası S100B değerlerindeki artış ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu tespit ettik. NSE değişimi de benzer şekilde lipid anormalliği ile anlamlı olarak ilişkilidi. Ayrıca 30 dakikadan uzun işlem süresi ile NSE düzeylerinin artışı arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Yaş, NSE değişimini etkileyen bağımsız bir değişken olarak tespit edildi. Çalışmamız hasta grubu ve çalışılan belirteçler itibariyle literatürde ilk olarak kabul edilebilir.

Koroner anjiyografi, günümüzde KAH'ın değerlendirilmesinde halen altın standart olan yöntemdir. PKG'ler ise medikal ve cerrahi tedaviye önemli bir alternatiftir (81). Tanı ve tedavi amaçlı koroner girişimler ile ilgili komplikasyonlar hastanın durumuna, operatörün deneyimine ve işlemin tipine göre değişmektedir (15-17). Teknolojik gelişmelere rağmen, tüm dünyada yapılan işlem sayısının fazlalığı da düşünüldüğünde, koroner girişimlerdeki komplikasyon insidansı halen yüksektir (82,83).

Son yıllarda kardiyak cerrahide, kalp-beyin ilişkisi üzerine yoğun bir ilgi mevcut iken tanı ve tedavi amaçlı invaziv girişimlerde, vaka sayısı çok daha fazla olmasına rağmen, aynı ölçüde araştırma yapılamamıştır. İnme, tanı ve tedavi amaçlı koroner girişimlerin korkulan bir komplikasyonu olmasına rağmen, bu konu ile ilgili veriler kısıtlıdır ve bu komplikasyonun karakteristik özellikleri net olarak ortaya çıkarılamamıştır (84,85). PKG'de inme görülme sıklığı % 1'in altında rapor edilmiştir (84-86). Fakat yapılan 3 prospektif çalışmada tanı ve tedavi amaçlı koroner girişim sonrası DW-MRI ile tespit edilen sessiz iskemik lezyonlar %11, %14, ve %15 olarak bildirilmiştir (36,52,53). Lund ve ark. yaptığı çalışmada, kardiyak kateterizasyon işlemi sonrası hastalar nörologlar tarafından değerlendirilmiş ve hastaların %16.7'sinde kognitif fonksiyonlarda gerileme tespit edilmiştir (53). Bu çalışma

komplasyonların objektif bir şekilde ilgili kliniklerin yardımıyla değerlendirildiğinde oranlarının beklenenden daha yüksek olabileceğini göstermiştir.

Son yıllarda araştırmacılar serebral hasar ve nörolojik sonuç tayini açısından NSE, S100B ve interlökin-8 gibi çeşitli belirteçler üzerinde yoğun olarak çalışmaktadırlar (87). İnsanlarda beyin iskemisinde ve serebral hasarda serum NSE'in arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (73-75). Schaarschmidt ve ark. hipoksi ve iskemi vakalarında akut olay sonrası akut dönemde serumda seri NSE ölçümleri yapmış ve klinik bulgular, klinik sonuç, kraniyal BT, intrakraniyal basınç gibi parametreler ile NSE düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (75). Serum NSE düzeyleri bazı çalışmalarda beyin hasarının büyüklüğü ve hastaların prognozu ile ilişkili bulunmuştur (63).

S100B'nin iskemik inmede arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Buttner ve ark. S100B düzeyinin infarkt boyutu ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir (59). Wunderlich ve ark. S100B düzeyinin infarkt boyutu ve nörolojik kaybın miktarı ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir (60,61). Nash ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde 1.159 iskemik inme ve 484 kontrol hastasının katıldığı toplam 18 çalışma değerlendirilmiştir. Sonuç olarak S100B düzeyinin beyin hasarı ile birlikte hızlı bir şekilde yükseldiği, beyin hasarının boyutu, fonksiyonel sonuç ve inme şiddeti ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (88).

Tanı ve tedavi amaçlı koroner girişim sonrası gelişen serebral embolinin muhtemel sebepleri kateterden kaynaklanan trombus, sol ventrikülden kaynaklanan trombus, oklüde koroner arter veya oklüde ven greftinden kaynaklanan trombus, aortadan kaynaklanan aterom plağı veya hava embolisi olabilir. TCD ile yapılan çalışmalarda kardiyak kateterizasyon işlemlerinde mikroemboli görülme sıklığı rapor edilmiştir (50-51). Görülen mikroembolilerin büyük çoğunluğu gaz embolisi olmakla birlikte özellikle kateter ilerletilmesi sırasında solid emboliler de görülmektedir (53). Bladin ve ark. tarafından yapılan çalışmada kateter ve kılavuz

telin aortik ark seviyesindeki manipulasyonları ile daha fazla sayıda Doppler sinyali alındığı rapor edilmiştir (51). Lund ve ark. yaptığı bu çalışmada solid mikroemboli miktarı DW-MRI lezyonu olan hastalarda lezyon olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla rapor edilmiştir. DW-MRI lezyonu olan hastalarda işlem süresi de anlamlı olarak daha yüksektir (53). Busing ve ark. tarafından yapılan çalışmada tanı ve tedavi amaçlı koroner girişimler sonrası 48 hastanın 7'sinde yeni DW-MRI lezyonu tespit edilmiş ve bu çalışmada bağımsız risk faktörü olarak sadece işlem süresi istatistiksel olarak anlamlı rapor edilmiştir (52).

Bu veriler işlem süresi ve yapılan kateter manipulasyonlarının komplikasyon sıklığında önemli faktörler olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda NSE işlem sonrası değişim miktarı işlem süresiyle pozitif korelasyon göstermekteydi. Ayrıca 30 dakikadan uzun işlem süresi ile NSE düzeylerinin artışı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. İşlem süresi NSE değişimini etkileyen bağımsız bir değişken olarak tespit edildi. Çalışmamızın sonuçları yukarıdaki çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Özellikle riskli hastalarda PKG işlem süresinin uzatılmaması komplikasyon sıklığını azaltabilir.

Aort kaynaklı aterom plakları hakkında koroner girişim işleminde emboli kaynağı olabileceği düşünülerek birçok çalışma yapılmıştır. KAH varlığında aortta aterom plakları sıklıkla bulunmaktadır (89). Bu hastalar diğer hastalar ile karşılaştırıldıklarında kardiyak kateterizasyon sonrası daha yüksek inme ve periferik emboli riskine sahiptirler (90). Ramirez ve ark. tarafından yapılan postmortem bir çalışmada invaziv prosedürler sonrası 6 ay içinde ölen hastaların otopsisinde aortografi yapılanların %30'unda, KAG uygulananların %25.5'inde kolesterol embolisi tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu oran %4.3 olarak rapor edilmiştir (91).

Aortta aterom plağı varlığında yıllık inme insidansı %12, inme ve periferik emboli insidansının %33'e kadar arttığını gösteren çalışmalar vardır (92). Tunick ve ark.

açıklanamayan inme veya geçici iskemik atağı olan 122 hastada TEE ile %27 kontrol grubunda ise %9 oranında torasik aorta ateromu tespit etmişlerdir (86). Leker ve ark. PKG sonrası gelişen inmelerde femoral arterin kullanıldığı hastalarda sol hemisferin daha fazla etkilendiğini, bunun kateterin izlediği yol ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Sol ana karotid arter seviyesindeki kateter manipulasyonlarının dikkatli yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (48). Bu veriler aort aterom plaklarının kateterizasyon sonrası gelişebilecek nörolojik komplikasyonlar açısından önemli olduğunu göstermiştir.

Cubo ve ark. tarafından PTKA yapılan 4088 hastanın alındığı bir çalışmada nörolojik komplikasyonlar değerlendirilmiş ve bu komplikasyonlar ile yalnızca intrakoronar trombolitik tedavi, hiperlipidemi ve daha önce uygulanmış PTKA işlemi parametreleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (93). Diğer parametreler ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bronner ve ark. tarafından inmenin tüm tipleri ile hiperlipidemi arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (94).

Ateroskleroz risk faktörleri aortta aterom sıklığını arttırmaktadır. Aort ateromları hiperlipidemi varlığında anlamlı olarak daha fazla görülmektedir (95). Aterosklerozun yaygınlığı ile lipid düzeyleri ve total kolesterol/HDL, trigliserit/HDL oranları arasında anlamlı ilişki rapor edilmiştir (96-99). Statin tedavisiyle kolesterol düzeylerinde iyileşme ile birlikte torasik aort plaklarının gerilediği de gösterilmiştir (100).

Çalışmamızda total kolesterol, trigliserit, total kolesterol/HDL, trigliserit/HDL, ve LDL düzeyleri ile NSE ve S100B belirteçlerinin işlem sonrası artışları arasında anlamlı pozitif korelasyon, NSE ve S100B belirteçlerinin işlem sonrası artışları ile HDL arasında da negatif korelasyon mevcuttu. Total kolesterol/HDL oranı, NSE ve S100B değişimlerini etkileyen bağımsız bir değişken olarak tespit edildi. Mevcut veriler bizim çalışmamız ile birleştirildiğinde hiperlipideminin ateroskleroz için olduğu kadar, tanı ve tedavi amaçlı koroner girişimlere bağlı nörolojik komplikasyonlar açısından da önemli bir risk faktörü

olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle hiperlipidemik hastalarda yapılan PKG' de daha dikkatli olunması gerektiği kanaatindeyiz.

Günümüzde koroner girişim uygulanan hasta grubu giderek daha yaşlı ve daha fazla risk faktörüne sahip hastalar haline gelmektedir (28). Bu hastalarda gelişebilecek komplikasyonların işlem öncesi değerlendirilmesi daha fazla önem kazanmaktadır. Çalışmamızda yaş, NSE değişimini etkileyen bağımsız bir değişken olarak tespit edildi. HT öyküsü olanlarda işlem sonrası S100B anlamlı olarak artmaktaydı. HT S100B değişimini etkileyen bağımsız bir değişken olarak tespit edildi. Yaş ve HT inme için risk faktörleri olduğu gibi ateroskleroz ve aorttaki aterom plak yaygınlığı ile ilişkileri rapor edilmiştir (92, 95). Bu nedenle yaşlı ve hipertansif hastalarda planlanan PKG'de artmış serebral hasar riski akılda tutulmalıdır. Yüksek riskli hastalarda işlem öncesi ve işlem sırasındaki tedavi hastanın risk faktörlerine uygun şekilde uygulanmalıdır.

Çalışmamızda işlem sırasında anjiyo laboratuvarında heparin tedavisi almayan hastalarda S100B işlem sonrası anlamlı olarak artmaktaydı. Bu hastalar genellikle servisteki tedavilerinde rutin heparin tedavisi verilen hastalardı. Yüksek risk düşünölen hastalarda heparin tedavisi ile işlem saati arasındaki sürenin kısa tutulmasının veya işlem sırasında gerekirse ek doz heparin yapılmasının komplikasyonların azalması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Kısıtlamalar

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı serebral hasarın yalnızca serum belirteçleri ile değerlendirilmesidir. Daha önce yapılan çalışmalarda komplikasyonun değerlendirilmesi için görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Kullandığımız belirteçler ve görüntüleme yöntemleri ile eş zamanlı yapılan çalışmalarda serebral hasar ve belirteçler arasında uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada hasta sayımızın fazla olması nedeniyle tüm hastalara öncesi ve sonrası şeklinde BT veya MRI tetkiki yapılmasının maliyetinin çok yüksek olacağı açıktır. Hastalara işlem sonrası nöroloji uzmanı tarafından ayrıntılı nörokognitif değerlendirme yapılamamış olması da çalışmayı kısıtlayan bir faktördür. Çalışmamız elektif hastalar üzerinde yapılmıştır. Sonuçlarımız akut koroner sendromda uygulanan acil girişimlere projekte edilemez.

Sonuç

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre; PKG işlemi uygulanan hastalarda işlem süresi, yaş, HT, hiperlipidemi ve işlem sırasında heparin uygulanmaması ile beyin hasarını gösteren NSE ve S100B belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışma PKG ve beyin hasarını gösteren biyokimyasal belirteçler ile yapılan ilk çalışmadır. Komplikasyonları azaltmak için hastalar işlem öncesinde ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeli, risk faktörleri tespit edilmelidir. Tespit edilen risk faktörlerine göre medikal tedavileri uygun düzeyde verilmelidir. Tüm hastalar işlem sonrası komplikasyonlar açısından ayrıntılı olarak incelenmeli, kognitif fonksiyonları açısından dikkatle izlenmelidir. İşlem endikasyonlarının dikkatli değerlendirilmesi, hastaların dikkatli bir şekilde hazırlanması, özellikle riskli hastalarda PKG işlem süresinin uzatılmaması ve heparin tedavisi ile işlem saati arasındaki süre uzun ise gerektiğinde anjiyo laboratuvarında ek heparin yapılması komplikasyon oranlarının azalmasında önemli noktalaradır.

6. ÖZET

Amaç: Perkutan koroner girişimlerde sessiz beyin hasarı ile ilgili yapılan çalışmalarda nörolojik komplikasyon riskinin tahmin edilenden daha fazla olduğu görülmüştür. Serebral hasarı değerlendirmede S100B ve NSE son yıllarda sıkça araştırılan belirteçlerdir. Biz bu çalışmada perkutan koroner işlemler ile NSE ve S100B arasındaki ilişkiyi ve bunu etkileyen faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

Materyal-metod: Çalışmaya PKG uygulanan 160 hasta alındı. Hastalardan işlem öncesi rutin olarak bakılan laboratuvar parametreleri yanında NSE ve S100B çalışılması amacıyla kan örnekleri alındı. Yapılan işlemin tipi, süresi, işlem sayısı ve uygulanan medikal tedaviler kaydedildi. İşlem sonrası 24.saatte NSE ve S100B çalışılmak üzere ikinci kan örnekleri alındı.

Bulgular: NSE değişimleri ile işlem süresi ($p<0.01$), total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL düzeyleri arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p<0.01$). HT olanlarda ve işlem sırasında heparin almayan hastalarda S100B anlamlı olarak daha fazla artıyordu (sırasıyla $p=0.025$, $p=0.017$). S100B değişimi ile total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL seviyeleri arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p<0.01$). Yaş, total kolesterol / HDL oranı ve işlem süresi NSE (sırasıyla $p=0.02$, $p<0.01$, $p<0.01$), HT ve total kolesterol / HDL oranı ise S100B değişimini etkileyen bağımsız değişkenler olarak tespit edildi (sırasıyla $p=0.027$, $p<0.01$).

Sonuç: Çalışmamızda PKG işlemi uygulanan hastalarda işlem süresi, yaş, HT, hiperlipidemi ve işlem sırasında heparin uygulanmaması ile beyin hasarını gösteren NSE ve S100B belirteçleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Perkutan koroner girişim, NSE, S100B, sessiz beyin hasarı.

7. SUMMARY

Aim: Clinical examinations that investigate the silent brain damage with the percutaneous coronary interventions have shown higher risk of neurologic complications than supposed.

Numerous studies have been performed involving NSE and S100B in silent brain damage. In this study, we aimed to evaluate the relationship between percutaneous coronary interventions, NSE and S100B and to determine the factors that affect development of brain damage.

Methods: The study population included 160 patients undergoing percutaneous coronary intervention. Blood samples were collected before the procedure for baseline NSE and S100B levels. Type and number of the procedures that performed and medical therapies were recorded. The second blood samples for the postprocedural NSE and S100B levels were collected 24 hours after the procedure.

Results: There was a significant correlation between NSE changes and duration of procedure ($p<0.01$), total cholesterol, triglyceride, HDL and LDL levels ($p<0.01$). S100B levels significantly increased in hypertensive patients and the patients who did not have heparin therapy at the time of procedure ($p=0.025$, $p=0.017$ respectively). There was a significant correlation between S100B changes and total cholesterol, triglyceride, HDL and LDL levels ($p<0.01$). Patient age, total cholesterol/HDL ratio and duration of procedure were independent variables that affect the NSE changes ($p=0.02$, $p<0.01$, $p<0.01$ respectively). HT and total cholesterol/HDL ratio were independent variables that affect the S100B changes ($p=0.027$, $p<0.01$ respectively)

Conclusion: There was a significant correlation between duration of procedure, age, HT, hyperlipidemia, lack of heparin therapy at the time of procedure and NSE and S100B changes in the patients underwent percutaneous coronary intervention.

Keywords: Percutaneous coronary intervention, NSE, S100B, silent brain damage.

8. REFERANSLAR

- 1-Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654.
- 2-Baim DS. Coronary angioplasty. In:Grossman W, Baim DS, editors. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. 6.th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.p. 547-599.
- 3-Gruentzig A, Kumpe DA. Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Gruentzig balloon catheter. *Am J Roentgenol* 1979;132:547.
- 4-Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1996;335:1290.
- 5-O'Meara JJ, Dehmer GJ. Care of the patient and management of complications after percutaneous coronary artery interventions. *Ann Intern Med* 1997;127:458.
- 6- Virmani R, Farb A, Burke A. Coronary angioplasty from the perspective of atherosclerotic plaque: morphological predictor of immediate success and restenosis. *Am Heart J*. 1994;127:163–179.
- 7- Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr. Cardiac catheterization 1990: a report of the registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991;24:75– 83.
- 8- O'Neill WW, Brodie BR, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, O'Keefe J. Primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (the Primary Angioplasty Registry). *Am J Cardiology*. 1994;73:627– 634.
- 9-Lau KW, Johan A, Sigwart U, Hung JS. A stent is not just a stent: Stent construction and design do matter in its clinical performance. *Singapore Med J* 2004;45:305-11.
- 10-Balcon R, Beyar R, Chierchia S, et al. Working Group Report: Recommendations on stent manufacture, implantation and utilization. *Eur Heart J* 1997;18:1536-1547.
- 11-Rieu R, Barragan P, Garitey V, et al. Assesment of the trackability, flexibility, and conformability of coronary stents: A comparative analysis. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003;59:496-503.
- 12-Whittaker DR. And Fillinger MF. The engineering of endovascular stent technology: A review. *Vasc Endovasc Surg* 2006;40:85-94.

- 13-Carrozza JP and Baim DS. Coronary stenting. In:Grossman W, Baim DS, editors. Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. 6.th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.p. 637-666.
- 14-Kutryk MJB and Serruys PW. Stents: The menu. In: Topol EJ (Ed). Textbook of Interventional Cardiology. 3th ed. 533-586. W.B. Saunders Company. Philadelphia 1999.
- 15- Laskey W, Böyle J, Johson LW. Multivariate model for prediction of risk of significant complication during diag-nostic cardiac catheteri zation. Cathet Cardiovasc Diagn 1993;30:185-90.
- 16-Donaid SB, Daniel IS. Complications and the optimal use of adjunctive pharmacology. in: Donaid SB, eds. Grossman's cardiac catheterization, angiography, and in-tervention. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams; 2007. p.36-75.
- 17-Kern MJ, Roth R. Introduction to the catheterization laboratory. in: Kern MJ, ed. The cardiac catheterization handbook. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2003 .p.1-51.
- 18- Duraklı M, Yetimalar Y, Seçil Y, Öztürk N, Başoğlu M. J Neurological Science 2006;239:322-5.
- 19- Fuchs S, Stabile E, Kinnaird TD, et al. Stroke complicating percutaneous coronary interventions: incidence, predictors, and prognostic implications. Circulation 2002;106:86-91.
- 20- Kymioinis GD, Tsilimbaris MK, Christodoulakis EB, Pallikaris IG. Late onset branch retinal artery occlusion following coronary angiography. Acta Ophthalmol Scand 2005;83:122-3.
- 21- Torvik A, Walday P. Neurotoxicity of water-soluble contrast media: a review. Acta Radiol Suppl 1995;399:221-9.
- 22- Kay İP, Sabate M, Costa MA. Complications and how to deal with them. in: Antolin RH ed. Cardiac Catheterization and Percutaneous Intervention. 1st ed. London: Tay-lor&Francis Group; 2004. p.54-74.
- 23- Grollman JH. Cath lab brain attack: what to do? Catheter Cardiovasc Diag 1998;44:415-6.
- 24- Sandoval AE, Laufer N. Thromboembolic stroke complicating coronary intervention: acute evaluation and management in the cardiac catheterization laboratory. Catheter Cardiovasc Diagn 1998;44:412-4.
- 25-Karadağ B, Doventas A, Özkan H, Erdinçler DS, Beger T, Yüksel H. A case of cholesterol emboli syndrome treated with iloprost. Anadolu Kardiyol Derg 2007;7:76-8.

- 26-Eggebrecht H, Oldenburg O, Dirsch O, et al Potential embolization by atherosclerotic debris dislodged from aortic wall during cardiac catheterization: histological and clinical findings in 7, 621 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:389-94.
- 27-Meng L, Huo Y, Ho W, Liu ZP. Clinical characteristics and outcomes of Chinese patients with cholesterol crystal embolism after coronary intervention. *Clin Cardiol* 2006; 29:503-5.
- 28- Shmuelly H, Zoldan J, Sagie A, Maimon S, Pitlik S. Acute stroke after coronary angiography associated with protruding mobile thoracic aortic atheromas. *Neurology* 1997;49: 1689-91.
- 29- Kocabay G, Deniz A, Görçin S, Büyükbabanı N, Ecdar T. Koroner anjiyografi sonrası gelişen kolesterol embolisi sen-dromu. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2005,cilt 68,Sayı 2.
- 30- Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1781-7.
- 31- Blanco VR, Moris C, Barriales V, Gonzalez C. Retinal cholesterol emboli during diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;51:323-5.
- 32- Kaneda H, Saito S, Miyashita Y, et al. A serious complication of a power injector for coronary angiography. *J Cardiol.* 2007;116:131-3.
- 33-Dib J, Boyle AJ, Chan M, Resar JR. Coronary air embolism: a case report and review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:897-900.
- 34-Krivonyak GS, Warren SG. Cerebral arterial air embolism treated by a vertical head-down maneuver. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:185-7.
- 35-Inoue T, Yaguchi I, Mizaguchi K, et al. Air embolism in the right coronary artery occurring during the left coronary angioplasty using the guiding catheter with a side hole. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:331-4.
- 36- Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterization of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomized study. *Lancet* 2003;361:1241–6.
- 37-Rowland P.L. Meritt's Textbook of Neurology, Tenth Edition, Lippincott Williams & Wilkins press, Philadelphia, 2000, Section IV., Chapter 35:217-229
- 38-Toole JF. Cerebrovascular Diseases. In Hachinski V. Clinical physiology of the cerebral circulation. Third Edition. Raven Press, 1992, pp 19–36.
- 39-Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Kumral E. inme Epidemiyolojisi. 2. Baskı. Günes Kitabevi, 2005, ss 39–55.

- 40-Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de Beyin Damar Hastalıkları için Risk Faktörleri. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2000; 6: 31–3.
- 41-Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M, The Ege Stroke Registry. A hospital based study in the Aegean Region, İzmir, Turkey . Analysis of 2000 patients. *Cerebrovascular Dis.*1998; 8:278-288
- 42- Kumral E, Kumral K, İnme Risk Faktörleri. *Nöropsikiyatri arşivi* 1985; 28: 55-58.
- 43- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 24:35-41, 1993
- 44-Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-88.
- 45-Topol EJ. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.p. 1511-1530.
- 46- American Heart Association. *Heart disease and stroke statistics: 2005 update*. Dallas, Texas: American Heart Association; 2004.
- 47-Dukkipati S, O’Neill WW, Harjai KJ, et al. Characteristics of cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1161–67.
- 48- Leker RR, Pollak A, Abramsky O, Ben-Hur T. Abundance of left hemispheric embolic strokes complicating coronary angiography and PTCA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 116–17.
- 49- Segal AZ, Abernethy WB, Palacios IF, BeLue R, Rordorf G. Stroke as a complication of cardiac catheterization: risk factors and clinical features. *Neurology* 2001; 56: 975–77.
- 50-Leclercq F, Kassnasrallah S, Cesari JB, Blard JM, Macia JC, Messner-Pellenc P, Mariottini CJ, Grolleau-Raoux R: Transcranial Doppler detection of cerebral microemboli during left heart catheterization. *Cerebrovasc Dis* 2001, 12:59-65.
- 51-Bladin CF, Bingham L, Grigg L, Yapanis AG, Gerraty R, Davis SM: Transcranial Doppler detection of microemboli during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Stroke* 1998, 29:2367-70.
- 52- Busing KA, Schulte-Sasse C, Flucher S, Suelbeck T, Haase KK, Neff W, Hirsch JG, Borggrefe M, Duber C: Cerebral infarction incidence and risk factors after diagnostic and interventional cardiac catheterization-prospective evaluation at diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005, 235:177-183.

- 53-Lund C, Nes RB, Ungelstadt TP, Due-Tonnessen P, Andersen R, Hol PK, Brucher R, Russell D: Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. *Eur Heart J* 2005, 26:1269-75.
- 54-Hamon M, Gomes S, Oppenheim C, Morello R, Sabatier R, Lognoné T, Grolier G, Courtheoux P, Hamon M: Cerebral microembolism during cardiac catheterization and risk of acute brain injury. A prospective diffusion weighted magnetic resonance imaging study. *stroke* 2006, 37:2035-2038.
- 55-Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003, 348:1215-22.
- 56-Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003 Apr 15;60(6):614-32.
- 57-Bakay RA, Ward AA Jr. Enzymatic changes in serum and cerebrospinal fluid in neurological injury. *J Neurosurg.* 1983 Jan;58(1):27-37.
- 58-Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. *Clin Chem.* 1998 May;44(5):1056-8.
- 59-Buttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke.* 1997 Oct;28(10):1961-5.
- 60-Wunderlich M.T, Ebert A.D, Kratz T, Goertler M, Jost S, Hermann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke.* 1999 Jun;30(6):1190-5.
- 61-Wunderlich M.T, Wallesch CW, Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2004 Dec 15;227(1):49-53.
- 62- Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke.*1996;27(9):1553-7.
- 63- Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuronspecific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1997;28:1956–1960.
- 64-Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, Levkoff SE, Marcantonio ER, Sellke FW. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg.* 2006 Oct;244(4):593-601.

- 65-Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Ann Rev Neurosci* 1987;10: 269-295.
- 66- Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W. Clinical biochemistry of Neuron specific enolase. *Clin Chim Acta* 1989;183: 13-31.
- 67-Robinowicz AL, Correale JD, Couldwell WT, De Giorgio CM CSF neuron specific enolase after methohexital activation during electrocorticography. *Neurology* 1994;44:1167-1169.
- 68-Hattori T, Takei N, Mizuno Y, Kato K, Kohsaka S. Neurotrophic and neuroprotective effects of neuron specific enolase on cultered neurons from embryonic rat brain. *Neurosci Res* 1995;21: 191-198.
- 69-Sesenbrenner M, Lucas M, Deloulme J. Expression of two neuronal markers, growth-associated protein 43 and neuron-specific enolase, in rat glial cells. *J Mol Med* 1997;75: 653-663.
- 70-Horn M, Seger F, Schlote W. Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemiz. *Stroke* 1995; 26: 290-297.
- 71-Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res* 1993;623: 77-82.
- 72-Hardemark H, Ericsson N, Kotwica Z. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989;71: 727-731.
- 73-Cunningham R, watt M, Winder J, Mckinstry S, Lawson J, Johnston C, et al. Serum neuron-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest* 1996;26: 298-303.
- 74-Butterworth RJ, wassif WS, Sherwood RA, Gerges A, Poyser KH, Garthwaite J, et al. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke. *Stroke* 1996;27: 2064-2068.
- 75- Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 1994;25: 558-565.
- 76- Martens P. Serum neuron-specific enolase as a prognostic marker for irreversible brain damage in comatose cardiac arrest survivors. *Acad Emerg Med* 1996;3:126—31.
- 77- Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins s-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2001;49:183–191.

- 78- Stevens H, Jakobs C, de Jager AE, Cunningham RT, Korf J. Neuron-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischaemic stroke. *Eur J Clin Invest.* 1999;29:6–11.
- 79- Tumani H, Otto M, Gefeller O, Wiltfang J, Herrendorf G, Mogge S, Steinhoff BJ. Kinetics of serum neuron-specific enolase and prolactin in patients after single epileptic seizures. *Epilepsia.* 1999;40:713–718.
- 80- Yamazaki Y, Yada K, Morii S, Kitahara T, Ohwada T. Diagnostic significance of serum NSE and myelin basic protein assay in patients with acute head injury. *Surg Neurol.* 1995;43:267–270.
- 81- 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:965–970.
- 82- Wyman RM, Safian RD, Portway V, et al. Current complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(6):1400–6.
- 83- Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1756–824.
- 84- Brown DL, Topol EJ. Stroke complicating percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 1993;72:1207–9.
- 85- Dorros G, Cowley MJ, Simpson J, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report of complications from the National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA Registry. *Circulation* 1983;67:723–30.
- 86- Tunick PA, Perez JL, Kronson I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med* 1991;115:423–425.
- 87- Konstantinos A, Ekmektzoglou, Theodoros Xanthos, Lila Papadimitriou. Biochemical markers (NSE, S-100, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation* 2007; 75: 219—228.
- 88- Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a Marker of Acute Brain Ischemia: A Systematic Review. [Neurocrit Care.](#) 2008;8(2):301-7

- 89- Khoury Z, Gottlieb S, Stern S, Keren A. Frequency and distribution of atherosclerotic plaques in the thoracic aorta as determined by transesophageal echocardiography in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79:23–27.
- 90- Karalis DG, Quinn V, Victor MF, Ross JJ, Polansky M, Spratt KA, Chandrasekaran K. Risk of catheter-related emboli in patients with atherosclerotic debris in the thoracic aorta. *Am Heart J* 1996;131:1149–1155.
- 91- Ramirez G, O'Neill WM Jr, Lambert R, Bloomer HA. Cholesterol embolization: a complication of angiography. *Arch Intern Med* 1978;138:1430–1432.
- 92- Tunick PA, Kronzon I. Atheromas of the Thoracic Aorta: Clinical and Therapeutic Update. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:545–54.
- 93- Cubo E, Estefania CM, Monaco M, Monaco E, Gonzalez M, Egido JA, Gonzalez JL, Macaya C. Risk factors of stroke after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur J Neurol*. 1998 Sep;5(5):459-462.
- 94- Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med*. 1995 Nov 23;333(21):1392-400.
- 95- Matsuzaki M, Ono S, Tomochika Y, et al. Advances in transesophageal echocardiography for the evaluation of atherosclerotic lesions in thoracic aorta—the effects of hypertension, hypercholesterolemia, and aging on atherosclerotic lesions. *Jpn Circ J* 1992;56:592–602
- 96- Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Cantin B, Bergeron J, Dagenais GR, Després JP. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. [Arch Intern Med](#). 2001 Dec 10-24;161(22):2685-92.
- 97- Penalva RA, Huoya MO, Correia LC, Feitosa GS, Ladeia MT. Lipid Profile and Severity of Atherosclerotic Disease in Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2008;90(1):24-29
- 98- Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR Jr, Lemos P, Chagas AC. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. [Clinics](#). 2008 Aug;63(4):427-32
- 99- Hausmann D, Johnson JA, Sudhir K, Mullen WL, Friedrich G, Fitzgerald PJ, Chou TM, Ports TA, Kane JP, Malloy MJ, Yock PG. Angiographically silent atherosclerosis detected by intravascular ultrasound in patients with familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia: correlation with high density lipoproteins. [J Am Coll Cardiol](#). 1996 Jun;27(7):1562-70.

100- Yonemura A, Momiyama Y, Fayad ZA et al. Effect of Lipid-Lowering Therapy With Atorvastatin on Atherosclerotic Aortic Plaques Detected by Noninvasive Magnetic Resonance Imaging *J Am Coll Cardiol* 2005;45:733– 42.

9. TEŞEKKÜR

Kardiyoloji eğitimim ve tez hazırlama sürecinde destek, deneyim ve değerli katkılarını esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Hasan GÖK'e, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet Sıddık ÜLGEN'e, öğretim üyeleri sayın, Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR, Prof. Dr. Bülent Behlül ALTUNKESER, Prof. Dr. Hasan Hüseyin TELLİ, Doç. Dr. Mehmet TOKAÇ, Doç. Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ, Doç. Dr. Mehmet YAZICI, Yard. Doç. Dr. Ahmet SOYLU, Yard. Doç. Dr. İlknur CAN, Yard. Doç. Dr. Umuttan DOĞAN, Yard. Doç. Dr. Nazif AYGÜL, Uzm. Dr. Mehmet KAYRAK'a, uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve destekten dolayı, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine ve tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve eğitimimde emeği olan İç Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları, Radyoloji kliniklerinin değerli öğretim üyeleri, araştırma görevlileri ve çalışanlarına,

Ayrıca tez çalışmasının biyokimyasal ölçümler kısmı için desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ ve Dr. M. Kemal BAŞARALI'ya,

Tüm eğitim hayatım boyunca destek ve fedakarlıklarını esirgemeyen aileme, sürekli yanımda olan, hayatıma değer katan, en büyük moral kaynağım, eşim Dr.Elif TURAN'a teşekkürü borç bilirim.

Saygılarımla

