

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KASIM 2007-ARALIK 2010 TARİHLERİ
ARASINDA DEÜTF KARDİYOLOJİ ANABİLİM
DALI'NDA PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM
YOLUYLA İLAÇ SALINIMLI STENT İMPLANTE
EDİLEN HASTALARIN DEMOGRAFİK VE
KLİNİK VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. MUSTAFA AYTEK ŞİMŞEK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEMA GÜNERİ

İZMİR - 2011

TEŐEKKÜR

Kardiyoloji eğitimim boyunca bilgi ve birikimleri ile bana her zaman yol gsteren ve destek olan baŐta anabilim dalı baŐkanımız Prof. Dr. Özhan Göldeli, olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Sema Güneri, Prof. Dr. Ömer Kozan, Prof. Dr. Önder Kırımlı, Prof. Dr. Özer Badak, Prof. Dr. Özgür Aslan, Prof. Dr. Dayimi Kaya, Doç. Dr. Bahri Akdeniz, Doç. Dr. Nezihi BarıŐ ve Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e teŐekkür ederim.

Uzmanlık tezimin tüm aŐamalarında bana yardımcı olan ve her türlü bilimsel katkıyı sunan tez danışmanı hocam Prof. Dr. Sema Güneri'ye teŐekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde katkılarını sunan Dr. Deniz Altun'a ve Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e teŐekkür ederim

Asistanlığım süresince her zaman yanımda olan en yakın dostlarım Dr. Sinan Ünal ve Dr. Yasin Bakır'a, baŐta Dr. Alper Çil olmak üzere tüm kardiyoloji asistanlarına, tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı çalıŐanlarına ve bende emeği olan herkese sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Son olarak hayatımın her evresinde bana sonuna kadar destek olan sevgili aileme çok teŐekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Mustafa Aytek Şimşek

İÇİNDEKİLER

Özet	iv
Summary	vii
Tablo listesi	ix
Şekil listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. Giriş ve Genel Bilgiler	
1.1. Ateroskleroz ve Aterotromboz	s 1
1.2. Koroner Kalp Hastalığı	s 3
1.2.1. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi	s 3
1.2.2. Koroner Arter Hastalığında Revaskülarizasyon	s 4
1.2.2.1. Stabil Koroner Arter Hastalığında Revaskülarizasyon	s 5
1.2.2.2. Akut Koroner Sendromda Revaskülarizasyon	s 5
1.3. Koroner Revaskülarizasyonda Stent Kullanımı	s 6
1.3.1. Restenoz	s 6
1.3.1.1. Restenoz Patofizyolojisi	s 7
1.3.1.2. Restenoz Kliniği	s 8
1.4. İlaç Salımlı Stentler	s 8
1.4.1. İlaç Salımlı Stent Platformu	s 9
1.4.2. İlaç Salımlı Stent Polimeri	s 10
1.4.3. İlaç Salımlı Stent Etken Maddesi	s 10
1.4.3.1. Sirolimus Salımlı Stentler (SSS)	s 11
1.4.3.2. Paklitaksel Salımlı Stentler (PSS)	s 14
1.4.3.3. Zotarolimus Salımlı Stentler (ZSS)	s 15
1.4.3.4. Everolimus Salımlı Stentler (EES)	s 17

1.5. İlaç Salımlı Stent Restenozu	s 19
1.6. İlaç Salımlı Stent Endikasyonları	s 20
2. Amaç	s 22
3. Gereçler ve Yöntem	s 23
4. Bulgular	s 25
5. Tartışma	
5.1. Demografik ve Klinik Veriler	s 40
5.2. Lezyon Özellikleri	s 40
5.3. İşlem özellikleri	s 40
5.4. Stent Tipleri	s 41
5.5. Takipte Gelişen Komplikasyonlar	s 42
6. Sonuç	s 45
7. Kaynaklar	s 46

ÖZET

KASIM 2007-ARALIK 2010 TARİHLERİ ARASINDA DEÜTF KARDİYOLOJİ ABD'DA PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM YOLUYLA İLAÇ SALINIMLI STENT İMPLANTE EDİLEN HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Mustafa Aytek Şimşek

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Inciraltı/İZMİR

mustafa.simsek@deu.edu.tr

Giriş ve Amaç: Semptomatik koroner arter hastalığının tedavisinde İSS kullanımı gittikçe artan ve yeni gelişmelere açık bir alandır. Özellikle yeni geliştirilen stentler ve kullanılan teknolojiler işlem başarılarını arttırmayı ve işlem sonrası takipte yaşanabilecek komplikasyonları azaltmayı amaçlamaktadır. Çalışmamızda Aralık 2007-Kasım 2010 tarihleri arasında İSS implante edilmiş hasta verileri retrospektif olarak incelenerek, hastaların demografik ve klinik verileri, işlem yapılan koroner lezyon ve işlem özellikleri, takipte saptanan kardiyovasküler komplikasyon oranları ve bu faktörlerin birbirleri ile olan ilişkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmamızda 1 Kasım 2007 ile 31 Aralık 2010 tarihleri arasında DEÜTF Kardiyoloji ABD'da perkütan girişim yoluyla İSS implante edilmiş 221 hastanın verileri değerlendirildi. Veriler DEÜTF kateter rapor arşivi, hastane kayıt sistemi ve hastalar ile telefon yoluyla görüşülerek elde edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri, işlem yapılan lezyon özellikleri, işlem teknikleri, takipte gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar belirlendi. Takipte gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar ile belirli hasta grupları arasında ilişki istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: 1 Kasım 2007 ile 31 Aralık 2010 tarihleri arasında DEÜTF Kardiyoloji ABD'da perkütan girişim yoluyla İSS implante edilmiş 241 hasta çalışmaya dahil edildi. 9 hasta dosya bilgilerine erişilemediği için, 11 hasta telefon ve hastane bilgisayar kayıt sistemi yoluyla takip verilerine ulaşılamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Ortalama takip süresi $24,6 \pm 11,0$ olarak saptandı. 34 hastaya aynı seansta iki adet ilaç salınlı stent implantasyonu uygulandı. Hastaların 165 tanesi (% 74,7) erkek, 56 tanesi (% 25,3) kadındı. Hastaların yaş ortalaması

62,3 ± 10,3 olarak saptandı. 68 hasta (% 30,8) stabil angina pektoris tanısı ile işleme alınmışken, akut koroner sendrom tanısı olan hasta sayısı 153'tü (% 69,2). Akut koroner sendrom içinde en fazla hasta sayısı 60 (% 27,1) ile kararsız angina pektoris (UAP) tanı grubundaydı. 145 işlemde (% 56,8) lezyon lokalizasyonu sol ön inen arter (LAD), 4 işlemde (% 1,5) sol ana koroner arter (LMCA), 11 işlemde (% 4,3) ise safen ven grefti (SVG) olarak saptandı. İşlem yapılan lezyonların 15 tanesi (% 5,9) in stent restenoz, 15 tanesi (% 5,9) bifurkasyon, 11 tanesi (% 4,3) ise kronik total okluzyonu. 20 adet lezyona (% 7,8) SSS, 94 adet lezyona (% 36,9) ZSS, 133 adet lezyona (% 52,1) ESS ve 8 adet lezyona (% 3,1) biyolimus salınımlı stent (BSS) implante edildi. Takipte gelişen komplikasyonlar incelendiğinde 53 hastada (% 23,9) MAKO geliştiği tespit edildi. 5 adet (% 2,2) ölüm, 2 adet (% 0,9) non fatal Mİ ve 48 adet (% 21,7) kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış saptandı. Toplam 23 hastada (% 10,4) herhangi bir damara revaskülarizasyon saptandı. 6 hastada (% 2,7) KABG mevcuttu. Hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi varlığı ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptandı (p değerleri sırasıyla 0,03; < 0,001 ve 0,041). Hastaların sahip olduğu risk faktörü sayısı ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p: 0,001). Hastalar sahip riskli(üçten az risk faktörü) ve görece yüksek riskli (üç ve daha fazla risk faktörü) şeklinde iki gruba ayrıldığında görece yüksek riskli grupta anlamlı olarak daha fazla MAKO saptanmıştır (p < 0,001). Stent çapı, stent uzunluğu, referans damar çapı, lezyon uzunluğu ve stenoz değeri ile MAKO gelişimi karşılaştırıldığında, lezyon uzunluğu ile MAKO gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı. (p: 0,049) İşlem endikasyonu ile MAKO gelişimi karşılaştırıldığında UAP tanısı ile işleme alınan hastalarda diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla MAKO saptandı (p: 0,017). İn stent restenoza işlem yapılan hastalarad anlamlı olarak daha fazla MAKO görüldü (p: 0,033) MAKO ile ilişkili parametrelerin çoklu regresyon analizi ile incelenmesinde, diyabet varlığı ve in stent restenoza işlem yapılmış olması MAKO gelişimi için bağımsız ön gördürücüler olarak saptandı. Sekonder sonlanım noktası olarak seçilen herhangi bir damar revaskülarizasyon ile aile öyküsü varlığı, risk faktörü sayısı, koroner arter hastalığı öyküsü varlığı, UAP tanısı ile işlem yapılmış olması ve in stent restenoza işlem yapılmış olması arasında anlamlı ilişki mevcuttu (tüm durumlar için p < 0,05)

Sonuç: Çalışmamızda saptanan demografik ve klinik verileri, işlem ve lezyon özellikleri daha önce yayımlanan çalışmalara benzerdir. Hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile MAKO gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ayrıca hastaların risk faktörü sayısı ile de MAKO gelişimi arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Kullanılan

stent tipleri ile MAKO gelişimi arasında anlamlı ilişki mevcut değildir. Sekonder sonlanım noktası olarak seçilen herhangi bir damar revaskülarizasyon ile aile öyküsü varlığı, risk faktörü sayısı, koroner arter hastalığı öyküsü varlığı, UAP tanısı ile işlem yapılmış olması ve in stent restenoza işlem yapılmış olması arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Kullanılan stent tipleri ile takipte herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki mevcut değildir.

Anahtar kelimeler: ilaç salınımlı stent, majör advers kardiyovasküler olay, koroner kalp hastalığı

SUMMARY

RETROSPECTIVE STUDY OF DEMOGRAPHICAL AND CLINICAL DATA OF PATIENTS TREATED WITH DRUG ELUTING STENTS VIA PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN DOKUZ EYLUL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE CARDIOLOGY DEPARTMENT BETWEEN NOVEMBER 2007 AND DECEMBER 2010

Dr. Mustafa Aytek Şimşek

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Cardiology Department

Dokuz Eylul University Hospital Cardiology Department İnciraltı/İZMİR-TURKEY

mustafa.simsek@deu.edu.tr

Introduction and objective: Use of drug eluting stents in treatment of symptomatic coronary heart disease increases dramatically and it is a field of rapid development. Especially newly developed stents and technologies aim to improve procedural success and reduce the complications seen in follow up period. In our study data of drug eluting stent implanted patients between november 2007 and december 2010 is retrospectively examined and demographical and clinical data, features of procedures and treated coronary lesions, cardiovascular complication rates in follow up and relationship between these factors are studied.

Method: In our study, data of 221 patients treated with drug eluting stents via percutaneous coronary intervention in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Cardiology between 1 November 2007 and 31 December 2010 is examined. Data is obtained from catheter reports archive, hospital database system and from patients via telephone route. Demographical and clinical data, features of treated coronary lesions, procedural techniques, cardiovascular complications during follow up are determined. Relationship between cardiovascular complications during follow up and certain patient groups statistically examined.

Results: 241 patients treated with drug eluting stents via percutaneous coronary intervention in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Cardiology between 1 November 2007 and 31 December 2010 are included in the study. 20 patients are excluded due to loss of clinical and follow up data. Data of remaining 221 patients is reviewed. Mean

follow up period was $24,6 \pm 11,0$ months. 34 patients had 2 drug eluting stents for two distinct lesions in the same setting. 165 of patients (74.7 %) were male and 56 were female (25.3 %). Mean age was 62.3 ± 10.3 . 68 patients (30.8 %) had a diagnosis of stable angina pectoris whereas 153 patients (69.2 %) were diagnosed as acute coronary syndrome. In acute coronary syndrome majority of patients were diagnosed as unstable angina pectoris (60 patients-27.1 %). 145 treated lesions (56.2%) were in left anterior descending artery, 4 lesions (1.5%) were in left main coronary artery and 11 (4.3 %) were in saphenous vein grafts. 15 of treated lesions (5,9 %) were in stent restenosis, 15 (5.9 %) were bifurcation lesions, 11 (4.3%) were chronic total occlusions. 20 lesions (7.8 %) were treated with sirolimus eluting stents (SES), 94 (36.9%) with zotarolimus eluting stents (ZES), 133 (52.1%) with everolimus eluting stents (EES) and 8 (3.1 %) with biolimus eluting stents (BES). When follow up complications were examined, 53 patients (23.9 %) are detected with major adverse cardiovascular event (MACE). 5 deaths (2.2%), 2 non fatal myocardial infarctions (0.9%) and 48 cardiovascular hospitalizations (21.7%) occurred during follow up. In 23 patients (10.4%) revascularisation for any coronary vessel was observed. 6 patients (2,7%) had coronary artery by pass graft (CABG) surgery. Statistically significant relationships between cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes and hyperlipidemi and MACE were observed (p values: 0.03, < 0.001 and 0.041 respectively). There is also a significant relationship between risk factor number and MACE (p: 0.001). When the patients are divided into relatively low risk (patients with less than three risk factors) and relatively high risk (patients with three and more risk factors) groups, in high risk group MACE rate was significantly higher. When teh effect of stent diameter, stent length, reference vessel diameter, lesion length and stenosis value on MACE rate is studied, a significant relationship between MACE rate and lesion length is observed (p: 0.049). When indications of procedures and MACE rate are compared, patients with an indication of unstable angina pectoris had significantly more MACE than others (p: 0.017). Patients with in stent restenosis had significantly more MACE than other patients (p: 0.033). Multivariate regression analysis of parameters related with MACE showed that diabetes and stent implantation for in stent restenosis are independent risk factors predicting MACE. Also there were significant relationships between family history, risk factor number, personal history of coronary artery disease, an indication of unstable angina pectoris, stent implantation for in stent restenosis and revascularization of any coronary artery which was secondary end point. (p values for all the circumstances are below 0.05)

Conclusion: Demographical and clinical data observed in our study is parallel to other data published previously. There were significant relationships between hypertension, hyperlipidemia, diabetes and MACE rate. Also risk factor number and MACE rate are significantly related. There's no significant relationship between stent types and MACE rate. there were significant relationships between family history, risk factor number, personal history of coronary artery disease, an indication of unstable angina pectoris, stent implantation for in stent restenosis and revascularization of any coronary artery which was secondary end point

Keywords: drug eluting stent, major adverse cardiovascular event, coronary heart disease

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1	İSS'lerde en yaygın olarak kullanılan etken maddeler ve etki mekanizmaları	s 11
Tablo 2	SSS ile ÇMS gruplarının karşılaştırıldığı başlıca çalışmalar	s 13
Tablo 3	PSS ile ÇMS gruplarının karşılaştırıldığı başlıca çalışmalar	s 15
Tablo 4	ZSS ile ilgili başlıca klinik çalışmalar ve verileri	s 17
Tablo 5	ESS ile ÇMS ve PSS'nin karşılaştırıldığı çalışma verileri	s 19
Tablo 6	Hastaların demografik ve klinik özellikleri	s 24
Tablo 7	İşlem yapılan lezyon ölçüleri	s 25
Tablo 8	İşlem yapılan lezyon özellikleri	s 26
Tablo 9	İşlem özellikleri	s 26
Tablo 10	Stent tiplerinin dağılımı	s 27
Tablo 11	Takipte gelişen komplikasyonlar ve dağılımı	s 27
Tablo 12	Cinsiyet ile MAKO karşılaştırılması	s 28
Tablo 13	Yaş ile MAKO karşılaştırılması	s 28
Tablo 14	Hipertansiyon ile MAKO karşılaştırılması	s 28
Tablo 15	Diyabet ile MAKO karşılaştırılması	s 29
Tablo 16	Hiperlipidemi ile MAKO karşılaştırılması	s 29
Tablo 17	Sigara ile MAKO karşılaştırılması	s 29
Tablo 18	Aile öyküsü varlığı ile MAKO karşılaştırılması	s 30

Tablo 19	Risk faktörü sayısı ile MAKO arasındaki ilişki	s 30
Tablo 20	Görece yüksek ve düşük riskli hasta grupları ile MAKO arasındaki ilişki	s 30
Tablo 21	KAH öyküsü ile MAKO arasındaki ilişki	s 31
Tablo 22	Stent çapı, stent uzunluğu, referans damar çapı, lezyon uzunluğu ve stenoz değeri ile MAKO karşılaştırılması	s 31
Tablo 23	Kullanılan stent tipleri ve MAKO'nun karşılaştırılması	s 32
Tablo 24	İşlem endikasyonu ile MAKO'nun karşılaştırılması	s 32
Tablo 25	İn stent restenoz ile MAKO arasındaki ilişki	s 33
Tablo 26	Bifurkasyon lezyonu ile MAKO arasındaki ilişki	s 33
Tablo 27	Kronik total okluzyon ile MAKO arasındaki ilişki	s 33
Tablo 28	MAKO gelişimine kadar geçen süre ile stent tiplerinin karşılaştırılması	s 34
Tablo 29	MAKO ile ilişkili parametrelerin çoklu regresyon analizi	s 34
Tablo 30	Aile öyküsü ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki	s 35
Tablo 31	Risk faktörü sayısı ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki	s 35
Tablo 32	Koroner arter hastalığı öyküsü ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki	s 35
Tablo 33	Stent çapı, stent uzunluğu, referans damar çapı, lezyon uzunluğu ve stenoz değeri ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki	s 36
Tablo 34	Kullanılan stent tipleri ile herhangi bir damar revaskülarizasyon arasındaki ilişki	s 37
Tablo 35	İşlem endikasyonu ile takipte herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki	s 37

Tablo 36 İn stent restenoz ile takipte herhangi bir damara revaskularizasyon s 38 arasındaki ilişki

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1	Aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında oluşan ilk değişikliklerden komplike plak oluşumuna kadar olan süreç	s 2
Şekil 2	Plak rüptürü sonucu trombüs gelişimi	s 3
Şekil 3	İlaç salınımlı stent şematik yapısı	s 9
Şekil 4	Sirolimus moleküler yapısı	s 12
Şekil 5	Paklitaksel moleküler yapısı	s 14
Şekil 6	Zotarolimus moleküler yapısı	s 16
Şekil 7	Everolimus moleküler yapısı	s 18

KISALTMALAR

AKS: Akut koroner sendrom

BSS: Biyolimulus salınlımlı stent

CE: Conformance Europeenne

Cx: Sirkumfleks koroner arter

ÇMS: Çıplak metal stent

ESC: European Society of Cardiology- Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

ESS: Everolimus salınlımlı stent

FDA: Food and Drug Administration - Amerikan Gıda ve İlaç dairesi

HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu

HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu

İSS: İlaç salınlımlı stent

KABG: Koroner arter by pass greftleme

KAH: Koroner arter hastalığı

KKH: Koroner kalp hastalığı

LAD: Sol ön inen arter

LDL: Low density lipoprotein- Düşük dansiteli lipoprotein

LIMA: Sol internal mammarian arter

LMCA: Sol ana koroner arter

MAKO: Major advers kardiyovasküler olay

Mİ: Miyokard infarktüsü

NSTEMİ: Non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

OM: Optus magrin

PKG: Perkütan koroner girişim

PSS: Paklitaksel salınlımlı stent,

PTKA: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti

RCA: Sağ koroner arter

RDC: Referans damar apı

SAP: Stabil angina pektoris

SSS: Sirolimus salınımlı stent

ST: Stent trombozu

STEMİ: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

SVG: Safen ven grefti

UAP: Kararsız angina pektoris

ZSS: Zotarolimus salınımlı stent

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. ATEROSKLEROZ VE ATEROTROMBOZ

Aterosklerotik lezyonlar (aterom plakları), arterlerin en içi tabakası olan intima'daki fokal asimetrik kalınlaşmalardır. Hücreler, bağ doku elemanları, lipid ve debristen oluşur (1). Aterom plağının öncül lezyonu endotel altında biriken lipid yüklü hücrelerin oluşturduğu "yağlı çizgilenme"dir. Çoğunlukla makrofajlardan ve T hücrelerinden zengin olan yağlı çizgilenmeler genç insanlarda yaygındır ve semptoma neden olmadan aterom plaklarına ilerler veya kaybolurlar (2).

Aterom plaklarının merkezinde köpük hücrelerinden ve hücre dışı yağ damlacıklarından oluşan bir çekirdek yapı ve bunu çevreleyen düz kas hücrelerinden oluşan şapka ile kollajenden zengin matriks bulunur. T hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleri bu yapıya infiltre olarak, çoğunlukla aterom plağının büyüme gösterdiği omuz bölgesine yerleşirler (3).

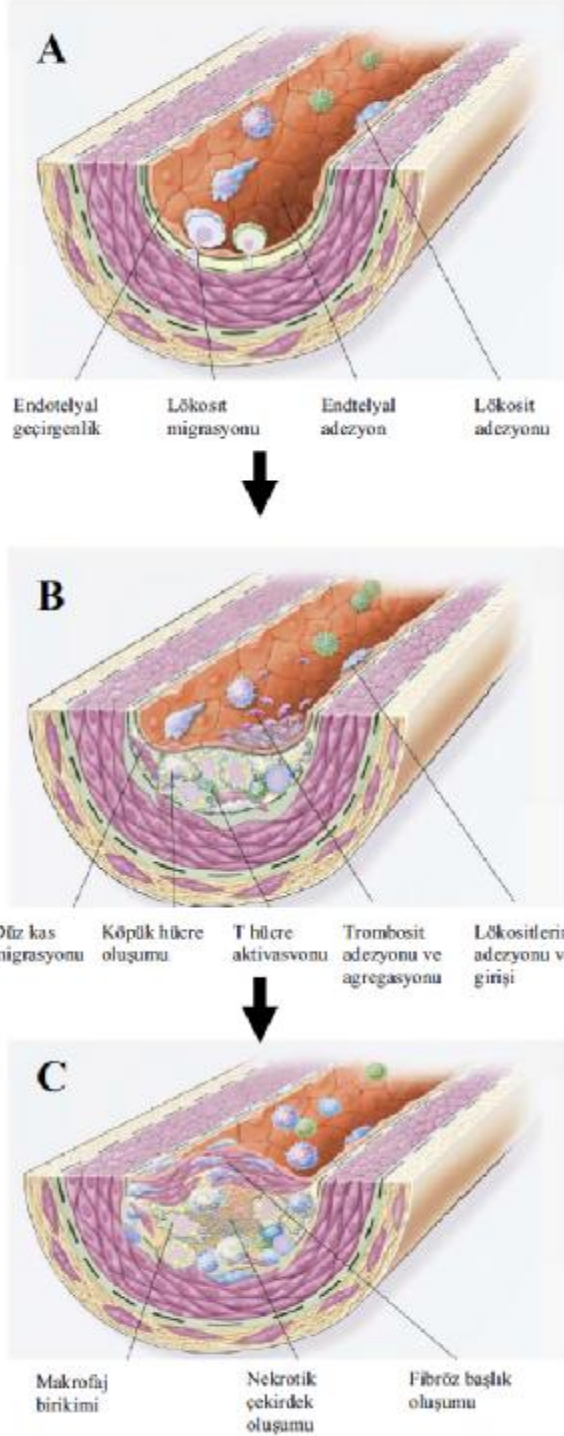
Aterom plağı gelişiminde 2 temel mekanizma endotelial disfonksiyon ve bununla ilişkili inflamatuvar cevaptır.

Birçok hayvan ve insan deneyinde hiperkolesteroleminin geniş ve orta çaplı arterlerde fokal endotelial aktivasyona neden olduğu gösterilmiştir. LDL'nin (düşük dansiteli lipoprotein) arteryel intimaya infiltrasyonu ve intimada tutulumu arter duvarında inflamatuvar yanıtı başlatır (4). LDL'nin oksidasyon veya lokal enzimatik etki ile modifikasyonu endotelial aktivasyonu güçlendirir.

İnflamatuvar yanıt başlamasıyla ilk olarak plateletler endotelial aktivasyon bölgesine gelir. Sahip oldukları GP Ib ve GP IIb/IIIa yüzey molekülleri endotelial aktivasyona katkıda bulunur.

Endotel aktivasyonu sonucu, endotel hücrelerinin yüzeyinde adhezyon molekül ekspresyonu artar ve bunun sonucunda T hücreleri ile monositler kandan damar duvarına geç ederler. Monositler damar duvarında makrofaj halini alır. Okside LDL, ısı şok proteini 60 ve *Chlamydia* yüzey antijenleri gibi aterom plaklarından izole edilen antijenler T hücrelerinin aktivasyonuna neden olur (5, 6, 7). T hücre aktivasyonu sonucu damar duvarındaki düz kas hücreleri ve makrofajlar uyarılır. Bu uyarı sonucu salgılanan proteolitik enzimler ve inflamatuvar mediatorler aterom plağının büyümesini, plak içerisinde nekrotik çekirdek ve yüzeyinde fibröz şapka oluşumunu tetikler (8). Makrofajların çöpçü reseptörler yoluyla

okside LDL partiküllerini fagosite etmeleri sonucu köpük hücreleri oluşur. Oluşan bu hücreler de inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur (9). (Şekil 1)



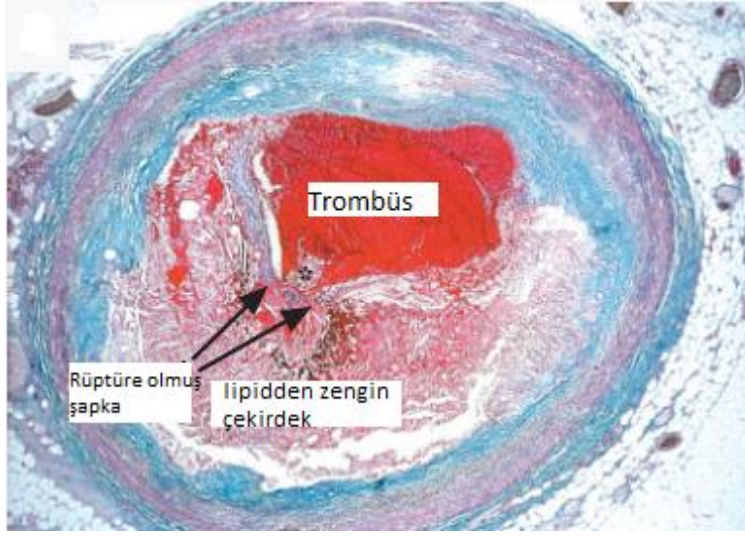
A: Aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında endotelde oluşan ilk değişiklikler: Bu değişiklikler lipoprotein ve diğer plazma proteinlerinin endotel geçirgenliğinin artmasını, lökosit göçünü, endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasını ve lökosit adezyonunu içerir.

B: Aterosklerozda yağlı çizgilenme oluşumu: Yağlı çizgilenme lipid yüklü monosit, makrofaj (köpük hücre) ve T hücreleri içerir. Daha sonra sürece çeşitli sitokinlerin etkisiyle düz kas hücre migrasyonu, trombosit göçü ve lökosit adezyonu katılır.

C: Komplike aterosklerotik lezyon oluşumu: Yağlı çizgilenmenin ilerlemesiyle birlikte lezyonu lümeninden ayıran fibröz başlığın oluşumu başlar. Fibröz başlık ile lökosit lipid ve yıkım ürünlerinden oluşan nekrotik çekirdek oluşur. Nekrotik çekirdek apoptozis ve nekroz sonucunda oluşur. Makrofaj birikimi de çeşitli sitokinlerin etkisiyle devam eder. Fibröz başlık sitokin aktivasyonu ve azalmış ekstraselüler matris yıkımının sonucudur.

Şekil 1- Aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında oluşan ilk değişikliklerden komplike plak oluşumuna kadar olan süreç

Miyokard infarktüsü ateromatöz sürecin koroner arterde kan akımını engellemesi sonucu gelişir. Koroner spazmın yanı sıra çoğunlukla infarktüs nedeni plak yüzeyinde gelişen trombüstür. (şekil 2) Trombüs gelişimini en önemli iki nedeni plak rüptürü ve endotelyal erozyondur. Plak rüptürü özellikle fibröz şapkanın ince olduğu plaklarda gelişir, bu incelmış bölgeler çeşitli mediatörler ve proteolitik enzimler salgılayan inflamatuvar hücrelerden zengindir (10).



Şekil 2- Plak rüptürü sonucu trombüs gelişimi

1.2. KORONER KALP HASTALIĞI

Koroner arter hastalığı (KAH) genellikle ateroskleroz yoluyla koroner arterlerde gelişen patolojik süreci ifade eder. Koroner kalp hastalığı (KKH) ise KAH nedeniyle ortaya çıkan angina pectoris, miyokard infarktüsü veya sessiz miyokardiyal iskemi tanılarının bütünüdür.

1.2.1. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

Koroner kalp hastalığı (KKH) gelişmiş ülkelerde çok önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Son 40 yılda KKH'na bağlı ölüm oranlarında azalma gözlenmekteyse de, 35 yaş üzeri erişkin popülasyonda tüm ölümlerin üçte birinden KKH sorumludur (11).

Amerikan Kalp Birliği'nin 2010 yılında yayımladığı "Kalp hastalığı ve İnme İstatistikleri" güncellemesinde Amerika Birleşik Devletleri'nde 17,6 milyon insanın KKH'na sahip olduğu, bunların içinde 8,5 milyon kişide miyokard infarktüsü (Mİ) ve 10,2 milyon kişide ise anjina pectoris bulunduğu belirtilmiştir (12).

Ülkemizde 35 yaş ve üzeri katılımcıların alındığı, 18 yıllık takip verileri 2009 yılında yayımlanan TEKHARF çalışmasında tüm ölümlerin %42'sinin KKH'na bağlı olduğu saptanmıştır. KKH prevalansı ise tüm populasyonda kadınlarda %12.1, erkeklerde ise %13.9 olarak bulunmuştur. Bu oran 35-44 yaş arasında kadın ve erkeklerde sırasıyla %0.6 ve %3.9 iken, 75 yaş üzerinde yine sırasıyla %26.2 ve %29.5'a yükselmektedir (13).

Gelişmiş ülkelerde 1990-2020 arasında KKH mortalitesinin erkeklerde yaklaşık %48 kadınlarda ise yaklaşık %29 artacağı, gelişmekte olan ülkelerde ise bu artışın erkeklerde %137 kadınlarda ise %120 civarında olacağı beklenmektedir (14).

KKH alanında yapılan, 120000 STEMİ, NSTEMİ ve perkütan koroner girişim uygulanmış hastanın dahil edildiği 14 randomize klinik çalışmanın meta analizinde sigara, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi KKH için majör risk faktörleri olarak saptanmıştır (15). Bu klasik risk faktörleri dışında sol ventrikül hipertrofisi, kalp hızı, serum homosistein düzeyi, hiperürisemi, arteriyel stiffness, karotis intima media kalınlığı, BNP/pro-BNP düzeyi, serum CRP düzeyi gibi birçok faktörün de KKH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

1.2.2. Koroner Arter Hastalığında Revaskülarizasyon

Koroner revaskülarizasyon miyokardın koroner arterler yoluyla yeterince perfüze edilmediği durumlarda perfüzyonun yeniden sağlanmasıdır. Revaskülarizasyon akut koroner sendrom (AKS) seyrinde gelişen iskemi ve/veya infarktı düzeltmek amacıyla kullanılabileceği gibi, stabil koroner arter hastalığında iskemik semptomların iyileştirilmesi ve yüksek riskli hastalarda sağkalımın artırılması amacıyla da kullanılabilir.

Koroner revaskülarizasyon 2 grup hasta populasyonunda uygulanmaktadır. İlk grup AKS'u bulunmayan semptomatik stabil koroner arter hastalığı olan hastalardır. Bu grup hastalarda koroner revaskülarizasyon semptomların iyileştirilmesi, infarktın engellenmesi ve uzun dönem mortalitenin azaltılması amaçlı kullanılır. ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ), ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve karasız angina pektoristen (UAP) oluşan AKS hasta grubunda ise revaskülarizasyon iskemik miyokardın perfüzyonunun artırılması; semptomların, infarkt büyüklüğünün ve erken dönem mortalitenin azaltılması için uygulanır. Yüksek riskli hastalar dışında stabil koroner arter hastalığında revaskülarizasyonun semptomları iyileştirmesi yanında sağ kalım yararı belirgin değildir (17).

1.2.2.1. Stabil Koroner Arter Hastalığında Revaskülarizasyon

Revaskülarizasyon amaçlı direkt koroner anastomozu içeren yaklaşımlar ilk defa 1960 yılında Goetz ve ark. (18) ardından da Kolesov (19) tarafından uygulanmıştır. Safen ven bypass greft prosedürü ise ilk kez Favalaro tarafından bulunmuş ve uygulanmıştır (20).

Koroner arter bypass greftleme (KABG) prosedürü alanında yapılan ilk ve en önemli çalışmalardan bir tanesi olan CASS (Coronary Artery Surgery Study) çalışmasında 780 stabil iskemik kalp hastası (tek damar, çift damar, çok damar veya sol ana koroner hastalığı) medikal tedavi ve cerrahi tedavi gruplarına randomize edilmiş ve 5 yıl boyunca takip edilmişlerdir. İki grup arasında 5 yılın sonunda mortalite açısından fark saptanmamıştır (21).

Avrupa Koroner Cerrahi Çalışma Grubu tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 3 damar hastalığı olan stabil koroner arter hastalarında KABG cerrahisinin artmış sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

1970'lerden itibaren perkütan koroner girişim (PKG) yoluyla önce koroner balon anjiyoplasti (PTKA) ardından da koroner stentlemenin gündeme gelmesiyle semptomatik stabil koroner arter hastalığında cerrahiden daha fazla oranda bu yöntemler kullanılmaya başlamıştır.

2010 yılında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) tarafından yayımlanan Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu'nda stabil koroner arter hastalığı için, 3 damar hastalığı varlığı veya sol ana koroner lezyonu yanında 1 veya 2 damar hastalığı bulunanlar ile özellikle komorbid hastalıkları olan, lezyon karakteri itibariyle yüksek işlem riski mevcut olan hastalarda KABG cerrahisinin tercih edilmesi, 1 veya 2 damar hastalığı olan ve özellikle düşük riskli hastalarda ise PKG tercih edilmesi önerilmiştir (23).

1.2.2.2. Akut Koroner Sendromda Revaskülarizasyon

STEMİ tedavisinde tarihsel açıdan ilk yöntem KABG cerrahisiydi. Daha sonra yapılan çalışmalarda STEMİ vakalarında infarkttan sorumlu arterin içerisindeki trombus saptanmasıyla daha değişik tedaviler gündeme gelmiştir. İlk önceleri kullanılan intrakoroner trombolitik tedavi uygulamasının başarısından sonra, intravenöz yol ile sistemik trombolitik uygulanması ile revaskülarizasyon sağlanmasının mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır (24). PTKA ve intrakoroner stent uygulanmasının yaygınlaşması, yeni anti agregan-antikoagülan tedaviler ile STEMİ tedavisinde en kısa sürede revaskülarizasyonun sağlanması amaçlı primer perkütan koroner girişim ilk sıra tedavi seçeneği haline gelmiştir.

Mayıs 2008 itibariyle tamamlanmış 23 randomize kontrollü ve 32 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde primer PKG'nin fibrinolitik tedaviye göre kısa dönemde (≤ 6 ay) anlamlı olarak azalmış mortalite ve inme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine aynı meta analizde sadece randomize kontrollü çalışmalarda uzun dönemde (1 yıl ve üzeri) primer perkütan girişimin fibrinolitik tedaviye göre anlamlı olarak azalmış mortalite ve reinfarkt ile ilişkili olduğu saptanmıştır (25).

NSTEMİ ve kararsız angina pectoris (UAP) tedavisinde revaskülarizasyon iskemik semptomların kontrolünde, hastanede kalış süresi ve özellikle yüksek riskli hastalarda kısa ve orta dönemli mortalitenin azaltılmasında yararlıdır. Özellikle EKG'de 1 mm'den daha fazla ST segment depresyonu olan ve/veya troponin artışı saptanan hastalarda ilk 24 saat içerisinde invazif strateji ile koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon uygulanması önerilmektedir (26). NSTEMİ ve UAP tanıları alan hastalar heterojen bir grup oluşturdukları için seçilecek tedavi yöntemleri ve revaskülarizasyon stratejisi seçiminin risk tabakalandırmasına göre yapılması önerilmektedir. Bu tabakalandırma için çok çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Yine Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu'nda özellikle GRACE risk skorlama sistemi (27) kullanılarak yapılan risk hesaplamasında 140 ve üzeri skora sahip hastalarda mümkünse ilk 24 saat içerisinde revaskülarizasyon uygulanması önerilmektedir (23).

1.3. KORONER REVASKÜLARİZASYONDA STENT KULLANIMI

Koroner revaskülarizasyonda stent kullanımı girişimsel kardiyoloji alanındaki en büyük gelişmelerden biridir. İntrakoroner stentlerin kullanıma girmesinden önce koroner revaskülarizasyon için tek başına kullanılan balon anjiyoplasti (perkütan transluminal koroner anjiyoplasti: PTKA) yönteminin iki büyük kısıtlılığı mevcuttur: İşlem yapılan damarda akut (işlem sırasında) veya subakut (işlem sonrası ilk 30 gün içerisinde) damar tıkanıklığı ve geç (işlem sonrası 4 ile 8 ay arasında) restenoz (28). İntrakoroner stent kullanımının yaygınlaşması sonucunda tek başına PTKA ile %2-10 arasında olan akut damar tıkanıklığı oranı %1'in altına gerilemiştir. Subakut tromboz ise sadece PTKA kullanımı ile % 5 iken, stent uygulaması ile bu oran %0,5-1,0 düzeyine inmiştir (29).

1.3.1. Restenoz

Koroner revaskülarizasyon amaçlı intrakoroner stent uygulaması çeşitli sorunları da beraberinde getirmiştir. Bunlardan en önemlisi stent restenozudur.

Stent restenozu, PKG sonrası arteriyel hasar ve buna yanıt olarak gelişen neointimal doku proliferasyonuna bağlı lümen daralmasıdır.

İkili (binary) anjiyografik restenoz, PKG sonrası takip anjiyografide saptanan %50'den fazla lümen daralmasıdır. Klinik restenoz ise ikili anjiyografik restenoz ile birlikte iskemik belirti/bulguların bulunması veya belirti/bulgu olmasa bile saptanan %70'ten fazla lümen daralmasıdır (30).

1.3.1.1. Restenoz Patofizyolojisi

PTKA veya stent implantasyonu ile damar duvarında meydana gelen hasara yanıt olarak başlayan ve restenozu sebep olan patofizyolojik süreç birbirine benzer olup üç aşamada incelenebilir (31, 32). Bunlar:

a. Erken elastik rekoil:

Koroner arter duvarının elastik özelliği nedeniyle balon anjiyoplasti sonrası pasif geri çekilme olarak tanımlanabilecek bu dinamik olay lümen çapında %34'e varan kayba sebep olabilmektedir. Stent uygulanan damarlarda ise elastik rekoil stentin sert platformu ile sınırlandırılmaktadır. Buna rağmen çalışmalarda stentin yeterli basınçla şişirilmemesi ve elastik rekoilin katkısı ile hedeflenen lümen çaplarının ancak %60'ına ulaşılabildiği gösterilmiştir (33).

b. Neointimal hiperplazi:

Koroner arter duvarında balon anjiyoplasti ve stent uygulaması sırasında meydana gelen lokal hasara bir yanıt olarak geliştiği düşünülmektedir. İşlem sırasında yırtılan aterosklerotik plağın trombojenik içeriği dolaşıma karışarak trombosit agregasyon ve aktivasyonuna sebep olur. Bu bölgede hasar gören endotel, antitrombotik özelliklerini kaybettiğinden, oluşan güçlü trombojenik ortamda sınırlı trombüs oluşur. Koroner kan akımını engellemeyen trombosit ve fibrinden zengin bu trombüs, kan dolaşımından inflamatuvar hücreleri çeker. Aktive trombositlerden salınan mitojen ajanlar (tromboksan A2, serotonin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü) düz kas hücre proliferasyonu ve göçünü uyarır. Uykuda olan vasküler düz kas hücrelerini uyandıran bu olaylar düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göçünü ve proliferasyonunu tetikler. Tromboz, inflamasyon, hücresel proliferasyon ve hücre dışı matriks üretiminin rol aldığı bu kaskad, stent implantasyonundan sonra 3 aya kadar

başlaması gecikebilen ve başladıktan sonra 5 ay ve 8 ay arasında azalarak devam eden neointimal hiperplazinin patolojik sürecini tetiklemiş olur.

c. Kronik vasküler yeniden şekillenme

Aterosklerozun başlangıç aşamasında, aterosklerotik plak olumlu vasküler *remodeling* (yeniden şekillenme) ile damarın kesitsel alanını daraltmayacak şekilde eksternal elastik membranın dışı doğru genişletir. Restenotik süreçte ise bunun tam tersi olur. Ekstrasellüler matriksteki hyalürik asitin yerini kollajen alır. Böylece adventisyal kalınlaşma ve yara kontraksiyonu ile damar duvarında olumsuz yeniden şekillenme gerçekleşir.

1.3.1.2. Restenoz Kliniği

Restenoz esas olarak yineleyen belirtilerin varlığında akla gelmekte ve genellikle klinik görünüm ilk başvurudakinden daha stabil olmaktadır. Fakat önemli bir kısım hasta ise akut koroner sendrom kliniği ile başvurabilmektedir. Cleveland Clinic tarafından yayımlanan çıplak metal stent restenozu olan 1186 hastanın dahil edildiği bir analizde başvuru tanısı olarak %9,5 akut miyokard infarktüsü (% 2,2 ST yükselmeli miyokard infarktüsü), %26,4 stabil olmayan angina pectoris saptanmıştır (34). Restenoz nedenli hastaneye yatış, tekrarlayan girişimler ve ek medikal tedavi maliyetleri, çıplak metal stentler ile uygulanan revaskülarizasyon yönteminin fiyat fayda oranını olumsuz yönde etkilemektedir.

1.4. İLAÇ SALINIMLI STENTLER

Çıplak metal stentler kullanılarak gerçekleştirilen koroner revaskülarizasyon işlemleri sonrası, işlem yapılan damarda gerçekleşen akut okluzyon ve elastik rekoil büyük oranda azalmasına rağmen, geç dönemde ortaya çıkan neointimal hiperplazi temelli restenoz halen önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunu engellemek amaçlı ilaç salımlı stentler geliştirilmiştir.

İlaç salımlı stentler standart metalik stent platform, bu platform üzerine yerleştirilmiş polimer ve bu polimer ile karıştırılmış anti stenotik ilaçtan (örn: sirolimus, paklitaksel vb.) oluşmaktadır. Antistenotik ilaçlar polimerin özelliğine göre günler, aylar veya bir yıla varan sürelerde salınarak damar duvarında gerçekleşen lokal proliferatif iyileşme cevabını engellerler.



Şekil 3- İlaç salınımlı stent şematik yapısı

İlaç salınımlı stentlerde kullanılan anti proliferatif ilaçlar, hücre siklusunun değişik evrelerinde etki göstererek neointimal hiperplaziye neden olan hücre proliferasyonunu inhibe ederler.

İnsanda ilk İSS implantasyonu 1999'da Eduardo Sousa tarafından gerçekleştirilmiştir (35). Ardından sirolimus salınımlı paslanmaz çelik platforma sahip Cypher® stent piyasaya sürülmüştür.

1.4.1. İlaç Salınımlı Stent Platformu

İlaç salınımlı stentlerde ilaç ve polimer bileşkesini taşıyan metal platformlar bulunmaktadır. İlk jenerasyon İSS'lerde kullanılan paslanmaz çelik platformlar yerini yeni jenerasyon İSS'lerde kobalt-krom platformlara bırakmıştır. Kobalt-krom platformlar daha ince strut yapısı, daha fazla radyal güç ve daha iyi radyoopasiteye sahiptir (36).

Stent konfigürasyonu açısından stentler açık veya kapalı hücre dizaynına sahiptirler. Kapalı hücre stent dizaynında stentin daha sert olması nedeni ile tortiyöz damarlarda lezyona erişim kısıtlıdır, ancak ilaç salınımı açısından homojen bir yüzey sağlaması nedeni ile avantajlıdır. Açık hücre dizaynında ise fleksibilite nedeni ile stentin tortiyöz damarlarda zor lezyona erişimi ve kafesin arasından yan dala geçişi kolaylaştırılmıştır. Diğer taraftan, stent

hücre alanı şekil değişikliği nedeniyle değişebileceğinden homojen olmayan ilaç salınımı ile sonuçlanabilir. Bu da ileri derecede tortiyöz damarlarda yer yer ilaç toksitesine sebep olup yer yer de yetersiz ilaç düzeyi nedeni ile geç lümen kaybı ile sonuçlanabilir (36).

1.4.2. İlaç Salımlı Stent Polimeri

Polimerler stentin metal platformu üzerine yerleştirilen, etken maddenin istenen sürede ve miktarda salınımını sağlayan rezervuar molekülleridir. Bu moleküllerin dezavantajı stentin yerleştirildiği bölgede yabancı madde reaksiyonuna yol açarak inflamatuvar cevabı arttırmalarıdır. İlk jenerasyon İSS'lerden farklı olarak yeni jenerasyon İSS'lerde daha kontrollü ilaç salınımı sağlayan ve daha biyouyumlu polimer yapıları kullanılmaktadır. Günümüze kadar kullanılan hiçbir polimer, yapı itibarıyla tam biyouyumlu değildir, bu nedenle lokal hipersensitivite reaksiyonuna neden olabilmektedir. Bu amaçla eriyebilen polimerlere sahip ve polimersiz İSS'ler üretilmiştir.

1.4.3. İlaç Salımlı Stent Etken Maddesi

İlaç salımlı stentlerde kullanılan antiproliferatif ajanlar, organ transplantasyonunda rejeksiyonun önlenmesi veya anti neoplastik etkileri ile malignitelerde kullanılması amacıyla geliştirilen maddelerdir. Hücre siklusunun değişik fazlarında etki ederek, hücre proliferasyonunu inhibe ederler. Bu da neointimal hiperplaziye neden olan lokal doku büyümesini engeller. Bir kısım İSS'de ise biyomühendislik yoluyla elde edilen antikorlar ve inflamasyonu azaltan, trombosit aggerasyon inhibe eden nitrik oksit gibi maddeler kullanılmaktadır. Tablo 1'de İSS'lerde kullanılan en yaygın ajanlar ve etki mekanizmaları özetlenmiştir.

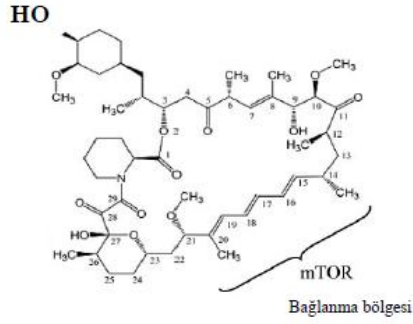
Bir sonraki bölümde dünyada ve ülkemizde en yaygın olarak kullanılan, kliniğimizde en fazla tecrübeye sahip olduğumuz, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa Birliği (CE) tarafından da onaylanmış olan sirolimus, paklitaksel, everolimus ve zotarolimus salımlı stentlerin genel özellikleri ve başlıca klinik çalışmalarından bahsedilecektir.

İLAÇ GRUBU	ETKEN MADDE	ETKİ MEKANİZMASI
m-TOR inhibitörleri	Sirolimus Everolimus Zotarolimus Biolimus A9 Takrolimus Pimekrolimus Myolimus	FK bağlayıcı protein 12'ye (FKB12) bağlanarak m-TOR yolağını inhibe ederler. Böylece hücre sikulusunda G1'den S fazına geçiş bloke edilir.
Taksan grubu	Paklitaksel	Mikrotübüllere etki ederek mitotik içcik oluşumunu engeller. Düşük dozda hücre sikulusunda G0-G1 ve G1-S geçişlerini, yüksek dozda ise G2-M ve M-G1 geçişlerini bloke eder.
İyileşmeyi hızlandırıcı ajanlar	Anti CD 34 Ab	CD34 yüzey antijenine sahip endotelial progenitör hücrelerin stente tutunmasını kolaylaştırarak endotelizasyonu hızlandırır.
Vazodilatörler	Nitrik oksit	Vazodilatasyona yol açar, platelet aggeragasyonunu inhibe eder, fibrin depolanmasını ve inflamasyonu azaltır.

Tablo 1- İSS'lerde en yaygın olarak kullanılan etken maddeler ve etki mekanizmaları.

1.4.3.1. Sirolimus Salımlı Stentler (SSS)

Sirolimus (rapamisin) m-TOR inhibitörleri ailesine mensup, esas olarak organ transplantasyonunda rejeksiyonun önlenmesi amaçlı kullanılan makrolid türevi bir antibiyotiktir. Lenfosit ve düz kas hücrelerinin sitokin ve büyüme faktörü yoluyla çoğalmasını engelleyerek neointimal hiperplaziyi önler (37, 38). Şekil 4'te sirolimusun moleküler yapısı gösterilmiştir. İnsanda ilk kullanılan İSS sirolimus salımlı Cypher® stent'tir. Cypher® SSS 2002'de Avrupa'da, 2003'te ise Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım onayı almıştır.



Şekil 4- Sirolimus moleküler yapısı

İlk çalışmaları Sousa ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan toplam 45 hastalık 2 adet FIM (First In Men) çalışmalarıdır. Bu çalışmaların sonucunda 12 aylık takipte minimal stent içi neointimal proliferasyon saptanmıştır (35, 39). Temel çalışması ise çıplak metal stent ile karşılaştırıldığı RAVEL (Randomized Study With the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions) çalışmasıdır. 238 görece düşük riskli koroner lezyonlara sahip hasta SSS ve ÇMS gruplarına randomize edilmişlerdir. 1 yılın sonunda ikili (binary) restenoz SSS ve ÇMS grupları için sırasıyla %0,0 ve % 26,6 olarak saptanmıştır (40). Daha komplike lezyonlara sahip 1058 hastanın alındığı SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) çalışmasında ise 9. ay, 2. yıl ve 5. yıl takiplerinde ÇMS grubuna göre SSS grubunda anlamlı olarak daha az hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR) ve majör advers kardiyovasküler olay (MAKO) saptanmıştır (41-43).

Bu çalışmaların ardından SSS kullanımı yaygınlaşmış ve değişik hasta gruplarında (örn: diyabet), değişik klinik durumlarda (örn: STEMI’de primer PKG) ve değişik lezyonlarda (örn: kronik total okluzyonlar (KTO)) SSS etkinliği araştırılmıştır. Tablo 2’de SSS ile ÇMS gruplarının karşılaştırıldığı bazı önemli çalışmalar özetlenmiştir.

		RAVEL ⁴⁰	SIRIUS ⁴¹	E SIRIUS ⁴⁴	C SIRIUS ⁴⁵	SES SMART ⁴⁶	DIABETES ⁴⁷
Hasta sayısı, (n)		238	1058	352	100	257	160
Lezyon uzunluğu, mm		9,6	14,4	15	13,6	11,8	14,9
Referans çap, mm		2,62	2,8	2,55	2,63	2,20	2,34
Takip süresi, ay		12	9	8	8	8	12
Restenoz*, %	SSS	0	8,9	5,9	2,3	9,8	7,7
	ÇS	26,6	36,3	42,3	52,3	53,1	33
Geç kayıp*, mm	SSS	-0,01±0,33	0,24±0,47	0,19±0,38	0,12±0,35	0,16±0,46	0,06±0,4
	ÇS	0,80±0,53	0,81±0,67	0,80±0,57	1,02±0,69	0,69±0,61	0,47±0,5
MAKO**, %	SSS	5,8	7,1	8	4	9,3	11,3
	ÇS	28,8	18,9	22,6	18,3	31,3	36,3
HLR*, %	SSS	0	4,1	4	4	7	7,5
	ÇS	22,9	16,6	20,9	18	21,1	31,3

Tablo 2- SSS ile ÇMS gruplarının karşılaştırıldığı başlıca çalışmalar.

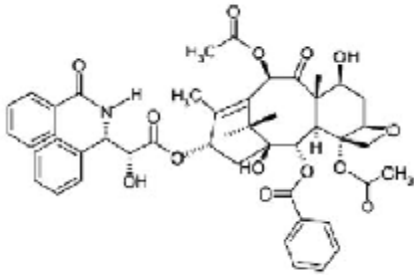
(SSS: sirolimus salınlı stent, ÇS: çıplak stent, MAKO: majör advers kardiyovasküler olay, HLR: hedef lezyon revaskülarizasyonu.) (* Segment içi -stent'in proksimal ve distalindeki 5mm'lik segmen- analize dahil edilmiştir, **MAKO: RAVEL ve SES SMART hariç, diğer çalışmalar için MAKO ölüm, miyokard infarktüsü ve hedef lezyon revaskülarizasyonu olarak tanımlanmıştır. RAVEL çalışmasında hedef damar revaskülarizasyonu da MAKO içerisine dahil edilmiştir. SES SMART için ise stent trombozu ile inme MAKO'ya dahil edilmiştir.)

Randomize çalışmalarda gösterilen faydaya ek olarak gerçek hayat verilerinin yansıtıldığı kayıt çalışmalarında da ÇMS'ye göre SSS grupları lehine anlamlı sonuçlar saptanmıştır. 508 hastanın alındığı RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) (48) ve 607 çok damar hastasının (2-3 damar) alındığı ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study) (49) kayıt çalışmalarında SSS gruplarında ÇMS'ye göre anlamlı olarak daha az MAKO ve HLR saptanmıştır. Stettler ve ark. tarafından yapılan 8646 hastalık bir meta analizde (50) ise (SSS: 4643, ÇMS: 4003) en uzun 4 yıl takip sonunda SSS grubunda ÇMS'ye göre anlamlı olarak HLR'de %70 azalma, miyokard infarktüsünde ise %19 azalma saptanmıştır. Benzer şekilde Kastrati ve ark. tarafından yapılan 4958 hastalık (SSS: 2486, ÇMS: 2472) bir meta analizde (51) ölüm, miyokard infarktüsü ve hedef damar revaskülarizasyonunun bileşkesinden oluşan sonlanım noktasında SSS grubunda ÇMS'ye göre %57 anlamlı risk azalması saptanmıştır.

1.4.3.2. Paklitaksel Salımlı Stentler (PSS)

Paklitaksel taksan grubu antineoplastik bir ajandır. Mikrotübüller üzerinden hücre iskeletinde yapısal bozulmaya yol açarak ve mitotik içcik oluşumunu engelleyerek düşük dozlarda hücre siklusunda G0-G1, G1-S geçişlerinde, yüksek dozlarda ise G2-M, M-G1 geçişlerinde duraklamaya neden olur. Bunun sonucunda hücrede apoptotik süreç başlar. Şekil 5'te paklitakselin moleküler yapısı gösterilmiştir.

Paklitaksel salımlı stent (PSS), SSS ile aynı dönemde üretilmesine karşın yaklaşık 1 yıl gecikme ile kullanım onayı almıştır. İlk PSS Boston Scientific tarafından üretilen TAXUS Express® stenttir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinden onay alan ikinci ilaç salımlı stent olan TAXUS Express yavaş paklitaksel salınım kinetiğine sahiptir (SR: slow releasing). Daha sonra değişik polimer hücre yapısı ve geometrisine sahip PSS'ler üretilmiştir. Orta salınım kinetiğine sahip PSS'lerde daha az polimer vardır ve polimer başına düşen ilaç miktarı daha fazladır (MR: medium releasing). Hızlı paklitaksel salınım kinetiğine sahip PSS'lerde ise ilaç 48 saatte bolus olarak salındıktan sonra dozun tamamının salınımı 10 gün içinde tamamlanır (FR: fast releasing)



Şekil 5- Paklitaksel moleküler yapısı

PSS'nin ilk büyük çalışması olan TAXUS I çalışmasında, 6 aylık takipte hiç ikili restenoz saptanmamıştır (52). Takip eden çalışmalarda, basit lezyonlar, STEMI, korunmamış sol ana koroner lezyonları gibi değişik hasta gruplarında ÇMS'ye göre anlamlı olarak daha az geç lümen kaybı, HLR ve anjiyografik ikili restenoz saptanmıştır. Tablo 3'te bazı önemli PSS çalışmaları özetlenmiştir.

	TAXUS I (SR) 52	TAXUS II (SR) 53	TAXUS III (SR) 54	TAXUS IV (SR) 55	TAXUS V (SR) 56	TAXUS VI (MR) 57	
Hasta sayısı***	61(59)	267(262)	28(25)	1314(559)	1156	1314(417)	
Lezyon uzunluğu, mm	11,3	10,6	<30	13,4	17,2	20,6	
Referans çap, mm	2,97	2,80	2,75	2,75	2,69	2,79	
Takip stresi, ay	6	6	6	9	9	9	
Restenoz *, %	PSS	0	5,5	16	7,9	18,9	12,4
	ÇS	10	20,1	/	26,6	33,9	35,7
Geç kayıp*, mm	PSS	0,36±0,48	0,31±0,38	0,54	0,23±0,44	0,33±0,54	0,25±0,43
	ÇS	0,71±0,48	0,79±0,45	/	0,61±0,57	0,60±0,59	0,62±0,59
MAKO, %	PSS	3,3**	10,9**	29	8,5	5,5	16,4
	ÇS	10**	22**	/	15,0	5,7	22,5
HLR*, %	PSS	3,3	4,7	21,4	3	8,6	6,8
	ÇS	10	12,9	/	11,3	15,7	18,9

Tablo 3- PSS ile ÇMS gruplarının karşılaştırıldığı başlıca çalışmalar

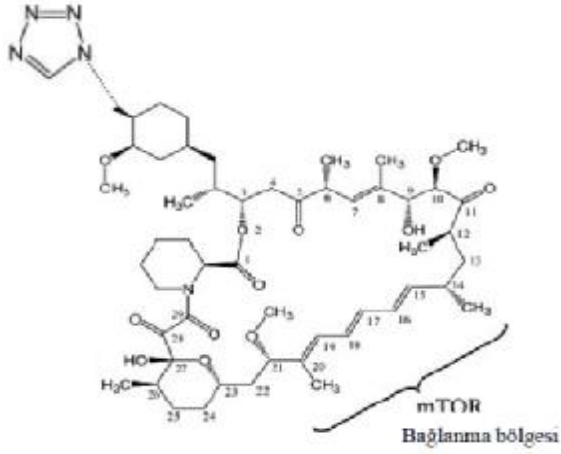
(PSS: paklitaksel salımlı stent, ÇS: çıplak stent, MAKO: majör advers kardiyovasküler olay, HLR: hedef lezyon revaskülarizasyonu, SR: slow releasing) (* Segment içi -stentin proksimal ve distalindeki 5mm'lik segment- analize dahil edilmiştir, **12 aylık MOKO sonuçları, ***Anjiyografik takibi olan hasta sayısı parantez içerisinde belirtilmiştir.)

SSS'e benzer biçimde PSS'leri içeren çalışmaların meta analizlerinde ÇMS'ye göre PSS grupları lehine anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Stettler ve ark. tarafından yayımlanan 8330 hastalık (PSS: 4327, ÇMS:4003) bir meta analizde (50) HLR'de PSS lehine % 58 anlamlı bir risk azalması saptanmıştır.

SSS ile PSS'leri karşılaştıran birçok çalışma da mevcuttur. Kısa dönemli takiplerde geç lümen kaybı ve ikili restenoz için SSS lehine anlamlı bir fark görülse de uzun dönem takiplerde SSS grubunda görülen geçikmiş lümen kaybı nedeniyle bu fark anlamını yitirmektedir. SSS ve PSS'nin karşılaştırıldığı 8695 hastayı kapsayan 16 randomize çalışmanın meta analizinde (58) ortalama 2 yıllık takip sonunda SSS grubunda PSS'ye göre anlamlı olarak daha az HLR ($p<0,001$) ve stent trombozu (ST) ($p:0,02$) saptanırken, ölüm ve Mİ'de anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p:0,43$ ve $p:0,10$)

1.4.3.3. Zotarolimus Salımlı Stentler (ZSS)

Sirolimus gibi bir m-TOR inhibitörü olan zotarolimus hücre siklusunda G1-S geçişini engelleyerek etki eder. Şekil 6'da zotarolimusun molekül yapısı gösterilmiştir.



Şekil 6- Zotarolimus moleküler yapısı

Şu an piyasada zotarolimus salınlı tek stent Medtronic (Mineapolis, Minesota) tarafından üretilen Endeavor® stenttir. Krom kobalt platform ve fosforil kolinden oluşan polimere sahiptir. İlacın yaklaşık %95'i ilk 14 günde salınır. Optik koherans tomografi kullanılarak yapılan çalışmalarda implantasyon sonrası endotel ile kaplanmış strut oranı ZSS, SSS VE ÇMS için sırasıyla %99, %85 ve %99 olarak saptanmıştır (59,60). Tablo 4'te ZSS ile ilgili belli başlı klinik çalışmalar özetlenmiştir.

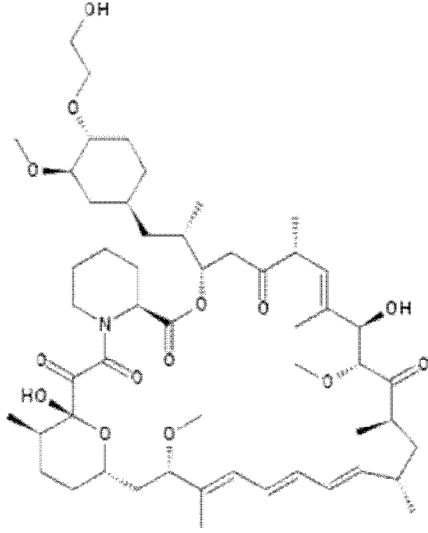
		ENDEAVOR I (ZSS vs ÇMS) (61)	ENDEAVOR II (ZSS vs ÇMS) (62)	ENDEAVOR III (ZSS vs SSS) (64)	ENDEAVOR IV (ZSS vs PSS) (65)	ENDEAVOR V Registry (66)
Hasta sayısı (n)		100	1197	436	1548	8318
Lezyon uzunluğu, mm		10,94±3,13	14-27	14,98	14,60	18,5
Referans çap, mm		2,96±0,47	2,73	2,75	2,73	2,5-3,5
Takip süresi, ay		12	9	8	9	1
Restenoz* %	ZSS	5,4	13	11,7	15,3	-
	DS	-	35,2	4,3	10,4	-
Geç kayıp* mm	ZSS	0,43	0,36±0,46	0,34±0,44	0,36±0,47	-
	DS	-	0,72±0,61	0,13±0,32	0,23±0,45	-
MAKO %	ZSS	2	7,3	0,6	5,7	1,7
	DS	-	14,4	3,5	5,7	-
HLR *%*	ZSS	2	4,6	9,8	4,2	0,5
	DS	-	11,8	3,5	2,7	-

Tablo 4- ZSS ile ilgili başlıca klinik çalışmalar ve verileri.

ZSS'lerin insanda ilk çalışması ENDEAVOR I çalışmasıdır (61). ÇMS ile karşılaştırıldığı ilk büyük çalışma ise ENDEAVOR II çalışmasıdır. ENDEAVOR II çalışmasında 1197 hasta ZSS ve ÇMS gruplarına randomize edilmiştir. 9. ay takipte ZSS grubunda anlamlı olarak daha az ikili restenoz ve stent içi geç lümen kaybı saptanmıştır (62). 5. yıl takip sonunda ise HLR ZSS grubunda halen anlamlı olarak daha az bulunmuştur (63). SSS ile karşılaştırıldığı ENDEAVOR III çalışmasında (64) stent içi geç lümen kaybı ve ikili restenoz SSS grubunda anlamlı olarak daha az iken (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,05$), 5 yıllık takipte ölüm ve Mİ ZSS grubunda anlamlı olarak daha az olarak saptanmıştır. PSS ile karşılaştırıldığı ENDEAVOR IV çalışmasında ise HLR ve ikili restenozda anlamlı fark saptanmamıştır (65).

1.4.3.4. Everolimus Salınlı Stentler (ESS)

Everolimus da m-TOR inhibitörleri ailesine ait bir moleküldür, sirolimus ve zotarolimus ile benzer yolla antiproliferatif etki gösterir. Piyasada Xience V® (Abbott, Santa Clara, California) ve Promus® (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) marka isimlerine sahip aynı yapıda everolimus salınlı stentler mevcuttur. ZSS gibi kobalt-krom platforma sahiptir, polimer yapısı itibariyle etken maddenin %80'i ilk 30 günde salınır. Tüm salınım 4 ayda tamamlanır. Şekil 7'de everolimus moleküler yapısı gösterilmiştir.



Şekil 7- Everolimus moleküler yapısı

ÇMS ile karşılaştırıldığı ve 60 hastanın alındığı SPIRIT(Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System) FIRST çalışmasında (67), 6. ayda ESS grubunda daha az geç lümen kaybı ve ikili restenoz saptanmıştır. Tablo 5'te ESS ile ÇMS ve PSS gruplarının karşılaştırıldığı önemli çalışmaların verileri ve sonuçları özetlenmiştir.

PSS ile karşılaştırıldığı SPIRIT II (68), SPIRIT III (69), SPIRIT IV(70) ve COMPARE (Second-Generation Everolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stents in Real-Life Practice) (71) çalışmalarında, ESS grupları primer son noktalar açısından PSS gruplarına anlamlı derecede üstün olarak bulunmuştur.

ESS ile SSS'nin karşılaştırıldığı 3 adet çalışma ise daha yeni tarihlidir. 2 yıllık sonuçları 2010'da yayımlanan ISAR TEST-4 çalışmasında (73) 1304 hasta ESS ve SSS gruplarına randomize edilmiştir. 6. ayda anjiyografik takip, 2. yılda anjiyografik ve klinik takip yapılmıştır. Kardiyak ölüm, hedef damara bağlı Mİ ve HLR'den oluşan bileşik son noktada iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.23).

2010 yılında yayımlanan SORT OUT IV (74) çalışmasında ESS ve SSS grupları arasında MAKO açısından anlamlı fark saptanmamış ve yine aynı yıl yayımlanan EXCELLENT (75) çalışmasında HLR ve geç lümen kaybı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

	SPIRIT FIRST (67) (ESS vs ÇMS)	SPIRIT II (68) (ESS vs PSS)	SPIRIT III (69) (ESS vs PSS)	SPIRIT IV (70) (ESS vs PSS)	SPIRIT V (71) (ESS)	COMPARE (72) (ESS vs PSS)
Hasta sayısı (n)	ESS:27 ÇMS:29	ESS:223 PSS:77	ESS:669 PSS:333	ESS:2458 PSS:1229	ESS:2663	ESS:897 PSS:903
Takip süresi (ay)	6	6	8/12	12	12	12
Restenoz	0,0 vs 25,9**	1,3 vs 3,5	2,3 vs 5,7	-	-	-
Geç kayıp (mm)	0,10 vs 0,87*	0,11 vs 0,36*	0,16 vs 0,30**	-	-	-
MAKO %	7,7 vs 21,4	2,7 vs 6,5	6,0 vs 10,3**	4,2 vs 6,9	5,3	6,2 vs 9,1**
HLR %	3,8 vs 21,4	2,7 vs 6,5	3,4 vs 5,6	2,5 vs 4,6	1,9	2, vs 5,3

Tablo 5- ESS ile ÇMS ve PSS'nin karşılaştırıldığı çalışma verileri (*p<0.001, **p<0.05, ESS: everolimus salınlı stent, ÇMS: çıplak metal stent, PSS: paklitaksel salınlı stent, MAKO: major advers kardiyovasküler olay, HLR: hedef lezyon revaskülarizasyonu)

1.5. İlaç Salınlı Stent Restenozu

İlaç salınlı stent restenozu implante edilen lezyonun karmaşıklığına ve kullanılan İSS tipine göre değişmekle birlikte değişik çalışmalarda %3 ile %20 oranında bulunmuştur (76). Fakat birçok çalışmada gösterildiği gibi İSS kullanımı ile stent restenozu oranı ÇMS'ye göre yaklaşık %75 azaltılmıştır. Girişimsel kardiyolojide en önemli problemlerden birisi İSS restenozunun tedavisidir. ISAR DESIRE II (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) çalışması (77) bu soruya yanıt aramıştır. SSS restenozu saptanan 450 hasta SSS ve PSS implantasyon ile tedavi kollarına randomize edilmiş, 6. ay takipte iki grup arasında geç lümen kaybı ve ikili restenoz açısından anlamlı fark bulunmamıştır. 12. ay klinik takipte iki grup arasında ölüm, HLR ve stent trombozu benzer bulunmuştur. Bu çalışma ile İSS restenozunun tekrar İSS implantasyonu ile tedavi edilebileceği gösterilmiştir, fakat sonuçların ikinci ve daha sonraki jenerasyon İSS'lere

uyarlanıp uyarlanamayacağı hala soru işaretidir. Özellikle 6. ay anjiyografik takipte geç lümen kayıplarının beklenenden fazla olması İSS restenozunda tekrar İSS kullanılmasının uzun dönemde sorun oluşturabileceğini düşündürmüştür.

1.6. İlaç Salımlı Stent Endikasyonları

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış İSS endikasyonları (on-label endikasyonlar) şu şekildedir:

Stabil koroner arter hastalığında, nativ koroner arterde gelişen tek de novo koroner lezyon için:

1-) Cypher® stent (SSS) için: referans damar çapı (RDC) 2,5-3,5 mm arasında, uzunluk \leq 30 mm

2-) Taxus® stent (PSS) için: RDC 2,5-3,75 mm arasında, uzunluk \leq 28 mm

3-) Endeavor® stent (ZSS) için: RDC 2,5-3,5 mm arasında, uzunluk \leq 27 mm

4-) Xience V® / Promus stent® (ESS) için: RDC 2,5-4,25 mm arasında, uzunluk \leq 28 mm

Bu endikasyonlar dışındaki tüm endikasyonlar off-label olarak adlandırılmaktadır. Henüz onaylanmamış/kompleks İSS endikasyonları şu şekildedir:

- Çok küçük damarlar ve çok uzun lezyonlar
- Kronik total okluzyonlar
- Bifurkasyon lezyonları
- Korunmamış ve korunmuş sol ana koroner lezyonları
- İn stent restenozlar
- Çok damar hastalıkları
- Safen ven greftleri
- Akut miyokard infarktüsü

FDA 2006 tarihli toplantısında off label endikasyonlarda İSS kullanımını konusunda geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir. Bunun üzerine başlatılan birçoğu gözlemsel nitelikte olan çalışmalar İSS'lerin off label kullanımında on label kullanıma göre artmış ölüm, Mİ ve tekrarlayan revaskülarizasyon görüldüğünü bildirmiştir. Kayıt çalışmaları

ve randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler ise bunun tersine İSS kullanımı ile daha iyi sonuçlar alındığını göstermiştir (78, 79)

2. AMAC

Bu çalışmada Kasım 2007-Aralık 2010 tarihleri arasında anabilim dalımızda İSS implante edilen hastaların klinik ve demografik verilerini inceleyerek alt gruplar arasında karşılaştırılmalı incelemeler yapmayı amaçladık.

Gittikçe artan İSS kullanımı nedeniyle bu alandaki klinik tecrübemiz de aynı oranda artmaktadır. Fakat halen İSS kullanımı ile ilgili işleme ait ve takipte sorunlar mevcuttur. Bu nedenle bu çalışmada hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, yapılan işlemin tipi, endikasyonu, kullanılan stentin ve işlem yapılan koroner lezyonun özellikleri, takipte ortaya çıkan klinik sorunlar kaydedilerek hem kliniğimize ait 3 yıllık bir kayıt çalışması ortaya çıkarmayı hem de giderek yaygınlaşan bu alanda merkezimin sonuçları ile İSS kullanımı ve takibinde yaşanabilecek sorunları, geliştirilebilecek alanları saptamayı amaçladık.

Özellikle takipte saptanan ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme ve kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış ile hastaların demografik-klinik verileri, stent tipleri, işlem yapılan lezyon özellikleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

3. GERECLER VE YÖNTEM

Hasta seçimi: 1 Kasım 2007 ile 31 Aralık 2010 tarihleri arasında DEÜTF Kardiyoloji ABD’da perkütan koroner girişim yoluyla İSS implante edilmiş tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu nedenle herhangi bir dahil edilme veya dışlanma kriteri kullanılmadı. Araştırma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan gereken izin alındı.

Değerlendirilen parametreler: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı için risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara öyküsü, aile öyküsü) ve koroner arter hastalığı öyküsü kaydedildi. Yapılan işlemin endikasyonu (stabil angina pectoris, kararsız angina pectoris, NSTEMİ veya STEMİ), işlem tarihi, işlem yöntemi (PTKA ile birlikte stent veya direkt stent); işlem yapılan lezyonun lokalizasyonu, referans damar çapı, lezyon uzunluğu, lezyonun tipi (A, B1, B2 veya C), stenoz oranı (yüzde olarak), lezyon karakteristiği (instent restenoz, bifurkasyon lezyonu veya kronik total okluzyon); işlemde kullanılan İSS tipi, çapı, uzunluğu; stent implantasyonundan sonra post dilatasyon uygulanıp uygulanmadığı; aynı seansta birden fazla İSS implante edilip edilmediği, ikinci lezyonların referans damar çapı, lezyon uzunluğu ve bu lezyonlarda kullanılan stentlerin özellikleri kaydedildi.

Ölüm, ölümcül olmayan Mİ, ölümcül olmayan inme veya kardiyovasküler nedenli hastaneye yatıştan oluşan MAKO birincil sonlanım noktası olarak belirlendi. İkincil sonlanım noktası olarak ise PKG veya KABG’den oluşan herhangi bir damar revaskülarizasyon belirlendi.

Ayrıca hastaların MAKO tarihleri (ay ve yıl olarak), takip süreleri (ay olarak), İSS implantasyonundan MAKO gelişimine kadar geçen süre (ay olarak) ve hasta verilerinin edinildiği kaynaklar da (hasta dosyası, hastane kayıt sistemi veya her ikisi) kaydedildi.

Yöntem: Değerlendirmeye alınacak veriler DEÜTF Kardiyoloji ABD kateter rapor arşivinden, hasta dosyalarından ve hastane bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi. Takip parametreleri için ayrıca hastalar telefon ile aranarak bilgi alındı. Telefon yoluyla ulaşılamayan hastaların takip verileri için hasta dosyası ve/veya hastane bilgisayar kayıt sistemi tarandı. Bu hastaların en son DEÜTF Kardiyoloji ABD başvurularına kadar geçen süre ve bu süre boyunca takip verileri analize dahil edildi. İSS implantasyonu sonrası DEÜTF Kardiyoloji ABD’a başvurmamış ve telefon yoluyla takip verilerine ulaşılamayan

hastalar ile dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarılarak verileri analize dahil edilmedi. Tüm veriler olgu kayıt formu çerçevesinde düzenlendi.

İstatistiksel analiz: Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programına kaydedildi. Parametrik veriler ortalama \pm standart deviasyon, non parametrik veriler ise yüzde olarak ifade edildi. Oransal parameterik verilerin karşılaştırılması için Ki-kare testi, parametrik veriler ile non paramterik verilerin karşılaştırılması için T-testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 1 Kasım 2007- 31 Aralık 2010 tarihleri arasında DEÜTF Kardiyoloji ABD’da perkütan koroner girişim yoluyla İSS implante edilmiş toplam 241 hasta alındı. 174 hastaya telefon yoluyla ulaşılırken, 67 hastaya telefon yoluyla ulaşılamadı. Telefon yoluyla ulaşılamayan 56 hastanın takip verileri hasta dosyası ve hastane bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi. 9 hasta dosya bilgilerine erişilemediği için, 11 hasta telefon ve hastane bilgisayar kayıt sistemi yoluyla takip verilerine ulaşılamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan 221 hastanın verileri analize dahil edildi. 61 hastanın işlem verileri hasta dosyası ve hastane bilgisayar kayıt sisteminden, 160 hastanın işlem verileri ise sadece hastane kayıt sisteminden elde edildi (hastane kayıt sistemi yenilediğinden ve 61 hastanın verileri eski kayıt sisteminde yer aldığından dolayı bu hastaların ayrıca dosya bilgileri de incelendi). 34 hastaya aynı seansta 2 adet İSS implantasyonu gerçekleştirildi ve bu hastalarda lezyonlara aynı tip stent implante edildi. Ortalama takip süresi $24,6 \pm 11,0$ aydı (medyan 24 ay). Minimum takip süresi 1 ay maksimum takip süresi ise 47 aydı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 6’da gösterilmiştir.

Hasta özellikleri		Sayı (%) (n:221)
Cinsiyet	Erkek	165 (74,7)
	Kadın	56 (25,3)
Yaş (ortalama)	$62,3 \pm 10,3$	
Risk faktörleri	Hipertansiyon	147 (66,5)
	Diyabet	72 (32,6)
	Hiperlipidemi	154 (69,7)
	Sigara	101 (45,7)
	Aile öyküsü	48 (21,7)
Koroner arter hastalığı öyküsü	Var	73 (33,0)
	Yok	148 (67,0)
Tanı	SAP	68 (30,8)
	UAP	60 (27,1)
	NSTEMİ	46 (20,8)
	STEMİ	
	Primer	7 (3,2)
	Elektif	40 (18,1)

Tablo 6- Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hastaların 165 tanesi (% 74,7) erkek, 56 tanesi (% 25,3) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $62,3 \pm 10,3$ olarak saptandı. Hipertansiyona sahip hasta sayısı 147 (% 66,5), hiperlipidemisi olan hasta sayısı ise 154’tü (% 69,7). 87 hastanın (%39,4) üç ve daha fazla

risk faktörü mevcuttu, 73 hastanın (% 33,0) koroner arter hastalığı öyküsü vardı. 68 (% 30,8) hasta stabil angina pectoris tanısı ile işleme alınmışken, akut koroner sendrom tanısı olan hasta sayısı 153'tü (% 69,2). Akut koroner sendrom içinde en fazla hasta sayısı 60 (% 27,1) ile kararsız angina pectoris (UAP) tanı grubundaydı.

İşlem yapılan lezyonların ortalama ölçüleri ve özellikleri incelendiğinde, ortalama lezyon uzunluğu $17,70 \pm 5,96$ mm , ortalama referans damar çapı $2,98 \pm 0,95$ mm ve ortalama stenoz değeri % $90,02 \pm 8,52$ olarak saptanmıştır. Lezyon lokalizasyonu 145 işlemde (% 56,8) sol ön inen arter (LAD), 4 adet işlemde (% 1,5) sol ana koroner arter (LMCA), 10 işlemde (%4,3) ise safen ven grefti (SVG) olarak saptandı. İşlem yapılan lezyon özellikleri tablo 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Ortalama lezyon uzunluğu (mm)	$17,70 \pm 5,96$
Ortalama referans damar çapı (mm)	$2,98 \pm 0,95$
Ortalama stenoz değeri (%)	$90,02 \pm 8,52$

Tablo 7- İşlem yapılan lezyon ölçüleri

Lezyon özellikleri		Sayı (%) (n: 255)		
Lezyon lokalizasyonu	LMCA	Korunmuş	3 (1,1)	4 (1,5)
		Korunmamış	1 (0,4)	
	LAD	Proksimal	79 (30,9)	145 (56,8)
		Mid	53 (20,8)	
		Distal	4 (1,5)	
		Diagonal	9 (3,5)	
	Cx	Proksimal	17(6,6)	42 (16,5)
		Mid	16(6,3)	
		Distal	4 (1,5)	
		OM	5 (1,9)	
	RCA	Proksimal	16 (6,3)	48 (18,8)
		Mid	17 (6,6)	
		Distal	15 (5,9)	
	PL		2 (0,8)	
İntermedier arter		4 (1,5)		
LIMA		0 (0,0)		
SVG		10 (3,9)		
Lezyon tipi	A		24 (9,4)	
	B1		85 (33,3)	
	B2		94 (36,9)	
	C		52 (20,4)	
Lezyon Karakteristikleri	İn stent restenoz		15 (5,9)	
	Bifurkasyon		15 (5,9)	
	Kronik total okluzyon		11 (4,3)	

Tablo 8- İşlem yapılan lezyon özellikleri

Yüksek riskli lezyonlar olarak kabul edilen B2 ve C tipi lezyonlar toplam 146 hastada (% 57,3) mevcuttu. İşlem yapılan lezyonların 15 tanesi (% 5,9) in stent restenoz, 15 tanesi (% 5,9) bifurkasyon, 11 tanesi (% 4,3) ise kronik total okluzyonu.

İşlem özellikleri incelendiğinde 165 lezyona (% 64,7) PTKA ile birlikte stent implantasyonu, 90 lezyona (% 35,3) ise direkt stent implantasyonu gerçekleştirildiği saptandı. 55 adet işlemde (% 21,6) post dilatasyon uygulandı. İşlem özellikleri tablo 9’da gösterilmiştir.

İşlem özellikleri		Sayı (%) (n:255)
PTKA+stent		165 (64,7)
Direkt stent		90 (35,3)
Postdilatasyon	Evet	55 (21,6)
	Hayır	200 (78,4)

Tablo 9- İşlem özellikleri

20 adet lezyona (% 7,8) SSS, 94 adet lezyona (% 36,9) ZSS, 133 adet lezyona (% 52,1) ESS ve 8 adet lezyona (% 3,1) biyolimus salınlı stent (BSS) implante edildi. Paklitaksel implante edilmiş 2 adet lezyon çalışmaya dahil edilmeyen hastalarda mevcut olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Stent tiplerinin dağılımı tablo 10’da gösterilmiştir.

Stent tipleri	Sayı (%) (n: 255)
Sirolimus salınlı stent	20 (7,8)
Paklitaksel salınlı stent	0 (0,0)
Zotarolimus salınlı stent	94 (36,9)
Everolimus salınlı stent	133 (52,1)
Biolimus salınlı stent	8 (3,1)

Tablo 10- Stent tiplerinin dağılımı

Takipte gelişen komplikasyonlar incelendiğinde 53 hastada (% 23,9) MAKO geliştiği tespit edildi. 5 adet (% 1,9) ölüm, 2 adet (% 0,8) non fatal Mİ ve 48 adet (% 18,8) kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış saptandı. Non fatal inme saptanmadı. Tüm non fatal Mİ hastaları kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış içerisinde de değerlendirildi. Takipte gelişen komplikasyonlar ve dağılımı tablo 11’de gösterilmiştir.

Toplam 23 hastada (% 9,0) herhangi bir damara revaskülarizasyon saptandı. 6 hastada (% 2,3) KABG mevcuttu.

Takipte gelişen komplikasyonlar		Sayı (%) (n:221)	
MAKO*	Ölüm	5 (2,2)	Toplam: 53 (23,9)
	Non fatal Mİ*	2*(0,8)	
	Non fatal inme	0 (0,0)	
	Kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış*	48*(21,7)	
Herhangi bir damara revaskülarizasyon		23 (10,4)	
KABG		6 (2,7)	

Tablo 11- Takipte gelişen komplikasyonlar ve dağılımı. (* Tüm non fatal Mİ olguları kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış içerisinde de değerlendirilmiştir.)

Hastaların yaşı ve cinsiyeti ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanmazken, risk faktörleri ile MAKO karşılaştırıldığında hipertansiyon (HT), diyabet (DM) veya hiperlipidemi

(HL) tanılarına sahip olan hastalarda MAKO oranı anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. (Tablo 12, 13, 14, 15 ve 16)

Cinsiyet	MAKO		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Kadı	16 (28,6)	40 (71,4)	56 (25,3)
Erkek	37 (22,4)	128 (77,6)	165 (74,7)
Toplam	53 (23,9)	168 (76,1)	221 (100)

Tablo 12 – Cinsiyet ile MAKO karşılaştırılması (p: 0,352)

	MAKO	Sayı (n)	Ortalama	Std.deviasyon	Ort.Std.hata
Yaş	Var	53	62,25	11,38	1,56
	Yok	168	62,31	9,99	0,77

Tablo 13 - Yaş ile MAKO arasındaki ilişki (p: 0,221)

Risk faktörü	MAKO		Toplam n (%)	
	Var n (%)	Yok n (%)		
HT	Var	42 (28,6)	105 (71,4)	147 (66,5)
	Yok	11 (14,9)	63 (75,1)	74 (33,5)
Toplam		53 (23,9)	168 (76,1)	221 (100)

Tablo 14 – Hipertansiyon ile MAKO karşılaştırılması (p: 0,03)

Hipertansiyon tanısı olan 147 hastanın 42'sinde (% 28,5) MAKO saptanırken, hipertansiyon tanısı olmayan 74 hastanın 11'inde (% 14,9) MAKO gelişmiştir. HT ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (p:0,03)

Risk faktörü		MAKO		Toplam n (%)
		Var n (%)	Yok n (%)	
DM	Var	29 (40,2)	43 (59,8)	72 (32,6)
	Yok	24 (16,1)	125 (83,9)	149 (67,4)
Toplam		53 (23,9)	168 (76,1)	221 (100)

Tablo 15 – Diyabet ile MAKO karşılaştırılması (p < 0,001)

Diyabeti olan 72 hastanın 29’unda (% 40,2) takipte MAKO gelişmişken, diyabet tanısı olmayan 149 hastanın 24’ünde (% 16,1) MAKO görülmüştür. DM ile MAKO arasında anlamlı ilişki mevcuttur. (p < 0,001)

Risk faktörü		MAKO		Toplam n (%)
		Var n (%)	Yok n (%)	
HL	Var	43 (27,9)	111 (72,1)	154 (69,7)
	Yok	10 (14,9)	57 (85,1)	67 (30,3)
Toplam		53 (23,9)	168 (76,1)	221 (100)

Tablo 16 – HL ile MAKO karşılaştırılması (p:0,041)

Hiperlipidemisi olan 154 hastanın 43’ünde (% 27,9) MAKO saptanmışken, hiperlipidemisi olmayan 67 hastanın 10’unda (% 14,9) MAKO gelişmiştir.(p: 0,041)

Diğer risk faktörleri olan sigara ve aile öyküsü ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 17 ve 18)

Risk faktörü		MAKO		Toplam n (%)
		Var n (%)	Yok n (%)	
Sigara	Var	20 (19,8)	81 (80,2)	101 (45,7)
	Yok	33 (27,5)	87 (72,5)	120 (54,3)
Toplam		53 (23,9)	168 (76,1)	221 (100)

Tablo 17 – Sigara kullanımı ile MAKO karşılaştırılması (p: 0,207)

Risk faktörü		MAKO		Toplam n (%)
		Var n (%)	Yok n (%)	
Aile öyküsü	Var	37 (53,6)	32 (46,4)	69 (27,0)
	Yok	16 (10,5)	136 (89,5)	152 (73,0)
Toplam		53 (23,9)	168 (76,1)	221

Tablo 18 - Aile öyküsü varlığı ile MAKO karşılaştırılması (p: 0,125)

Hastaların sahip olduğu risk faktörü sayısı ile MAKO karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunmuştur. Hastalar görece yüksek riskli (3 ve daha fazla risk faktörüne sahip) ve görece düşük riskli (2 ve daha az risk faktörüne sahip) olmak üzere 2 gruba ayrıldığında bu gruplar ile MAKO arasında yine anlamlı ilişki mevcuttur. (Tablo 19 ve 20)

Risk faktörü sayısı	MAKO		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
0	2 (28,6)	5 (71,4)	7 (3,2)
1	4 (13,7)	25 (86,3)	29 (13,1)
2	14 (14,2)	84 (85,8)	98 (44,3)
3	20 (31,2)	44 (68,8)	64 (29,0)
4	9 (56,2)	7 (43,8)	16 (7,2)
5	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (3,2)
Toplam	53 (23,9)	168 (76,1)	221 (100)

Tablo 19- Risk faktörü sayısı ile MAKO arasındaki ilişki (p:0,001)

Risk faktörü sayısına göre hasta grubu	MAKO		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Görece yüksek riskli (≥ 3 risk faktörü)	33 (37,9)	54 (72,1)	87 (39,4)
Görece düşük riskli (< 3 risk faktörü)	20 (14,9)	114 (85,1)	134 (60,6)
Toplam	53 (23,9)	168 (76,1)	221 (100)

Tablo 20 – Görece yüksek ve düşük riskli hasta grupları ile MAKO arasındaki ilişki (p<0,001)

Koroner arter hastalığı öyküsü varlığı ile takipte MAKO gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 21)

KAH öyküsü	MAKO		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Var	23 (31,5)	50 (78,5)	73 (33,0)
Yok	30 (20,3)	118 (79,7)	148 (67,0)
Toplam	53 (23,9)	168 (76,1)	221 (100)

Tablo 21 – KAH öyküsü ile MAKO arasındaki ilişki (p: 0,066)

Lezyon özellikleri ve kullanılan stent ölçüleri ile MAKO arasındaki ilişki incelendiğinde, referans damar çapı, stenoz değeri, kullanılan stent çapı, kullanılan stent uzunluğu ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanmamış fakat lezyon uzunluğu ile MAKO arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. (Tablo 22)

	MAKO	Sayı (n)	Ortalama	Std.deviasyon	Ort.std.hata
Stent çapı	Var	53	2,98	0,37	0,02
	Yok	168	3,02	0,33	0,05
Stent uzunluğu	Var	53	20,96	6,65	0,45
	Yok	168	21,24	5,93	0,91
Referans damar çapı	Var	53	2,97	0,35	0,04
	Yok	168	3,01	0,34	0,02
Lezyon uzunluğu*	Var	53	17,68	6,93	0,95
	Yok	168	17,88	5,72	0,44
Stenoz değeri	Var	53	87,74	7,97	1,09
	Yok	168	90,74	8,58	0,66

Tablo 22 – Stent çapı, stent uzunluğu, referans damar çapı, lezyon uzunluğu ve stenoz değeri ile MAKO karşılaştırılması (p değerleri sırasıyla: 0,95; 0,24; 0,90, ***0,049**; 0,59)

Kullanılan stent tipleri ile MAKO karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 23)

Stent tip	MAKO		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
SSS	6 (33,3)	12 (66,7)	18 (8,1)
ESS	28 (24,8)	85 (75,2)	113 (51,1)
ZSS	16 (19,5)	66 (80,5)	82 (37,1)
BSS	3 (37,5)	5 (62,%)	8 (3,6)
Toplam	53 (23,9)	168 (76,1)	221(100)

Tablo 23 - Kullanılan stent tipleri ve MAKO'nun karşılaştırılması (p: 0,457)

İşlem endikasyonu ile MAKO oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. İleri istatistiksel incelemede bu farkın UAP grubundan kaynaklandığı görülmüştür. UAP grubunda diğer endikasyon gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla MAKO saptanmıştır. (Tablo 24)

İşlem endikasyonları stabil angina pektoris ve akut koroner sendrom olarak gruplandırıldığında, MAKO ile anlamlı ilişki saptanmamış, yine endikasyonlar stabil angina pektoris, non ST elevasyonlu akut koroner sendrom (UAP ve NSTEMİ) ve STEMİ şeklinde gruplandırıldığında gruplar arasında MAKO gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. (her iki durum için de p değeri > 0.05)

Endikasyon	MAKO		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
SAP	11 (16,2)	57 (83,8)	68 (30,8)
UAP*	23 (33,8)	37 (76,2)	60 (27,1)
NSTEMİ	8 (17,4)	38 (82,6)	46 (20,9)
STEMİ	11(23,4)	36 (76,6)	47 (21,2)
Toplam	53 (23,9)	168 (76,1)	221(100)

Tablo 24- İşlem endikasyonu ile MAKO'nun karşılaştırılması (*p: 0,017)

İşlem yapılan lezyonun özellikleri ile MAKO karşılaştırıldığında, in stent restenoza işlem yapılması ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanırken, bifurkasyon lezyonları ve kronik total okluzyonlar ile MAKO arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Tablo 25, 26 ve 27)

İn stent restenoz	MAKO		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Evet	7 (46,7)	8 (53,3)	15 (6,7)
Hayır	46 (22,3)	160 (77,7)	206 (93,3)
Toplam	53 (23,9)	168 (76,1)	221 (100)

Tablo 25- İn stent restenoz ile MAKO arasındaki ilişki (p: 0,033)

Bifurkasyon lezyonu	MAKO		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Evet	5 (33,3)	10 (66,7)	15 (6,7)
Hayır	48 (23,3)	158 (76,7)	206 (93,3)
Toplam	53 (23,9)	168 (76,1)	221 (100)

Tablo 26 - Bifurkasyon lezyonu ile MAKO arasındaki ilişki (p: 0,38)

Kronik total okluzyon	MAKO		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Evet	0 (0)	11 (100)	11 (4,9)
Hayır	53 (25,2)	157 (74,8)	210 (95,1)
Toplam	53 (23,9)	168 (76,1)	221 (100)

Tablo 27 - Kronik total okluzyon ile MAKO arasındaki ilişki (p:0,056)

MAKO gelişimine kadar geçen süre ile stent tipleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 28)

MAKO gelişimine kadar geçen süre	Stent tipi	Sayı (n)	Ort.süre
	SSS	6	25,75
	ESS	28	27,27
	ZSS	16	29,81
	BSS	3	12,00
Toplam		53	

Tablo 28- MAKO gelişimine kadar geçen süre ile stent tiplerinin karşılaştırılması (p: 0,33)

Çoklu regresyon analizi uygulandığında DM varlığı ve UAP tanısı ile işlem yapılmış olması MAKO gelişimi açısından bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır. (Tablo 29)

Değişkenler	B değeri	S.E.	P değeri	OR	Güvenlik aralığı (%95)	
					Alt	Üst
HT	-0,487	0,397	0,220	0,614	0,282	1,339
DM	-1,151	0,352	0,001*	0,316	0,159	0,631
HL	-0,541	0,418	0,196	0,582	0,257	1,321
LU	-0,003	0,028	0,919	0,997	0,943	1,054
İn stent res.	-0,681	0,594	0,252	0,506	0,158	1,622
Endikasyon	-0,937	0,364	0,010*	0,392	0,192	0,800

Tablo 29- MAKO ile ilişkili parametrelerin çoklu regresyon analizi (HT: hipertansiyon, DM: diyabet, HL: hiperlipidemi, LU: lezyon uzunluğu)

Hastaların demografik verileri risk faktörleri, risk faktörü sayıları ve koroner arter hastalığı öyküsü varlığı ile sekonder sonlanım noktası olan takipte saptanan herhangi bir damar revaskülarizasyon arasındaki ilişki incelendiğinde cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara, ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p > 0.05$) Aile öyküsü, risk faktörü sayısı ve koroner arter öyküsü varlığı ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki mevcuttur. (Tablo 30, 31 ve 32)

Risk faktörü		Herhangi bir damara revaskülarizasyon		Toplam n (%)
		Var n (%)	Yok n (%)	
Aile öyküsü	Var	10 (20,8)	38 (79,2)	48 (21,7)
	Yok	13 (7,5)	160 (92,5)	173 (78,3)
Toplam		23 (10,4)	198 (89,6)	221 (100)

Tablo 30 – Aile öyküsü ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki (p: 0,008)

Risk faktörü sayısı	Herhangi bir damara revaskülarizasyon		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
0	0 (0)	7 (100)	7 (3,2)
1	2 (6,9)	27 (93,1)	29 (13,1)
2	8 (8,1)	90 (91,9)	98 (44,3)
3	5 (7,8)	59 (92,2)	64 (29,0)
4	4 (25,0)	12 (75,0)	16 (7,2)
5	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (3,2)
Toplam	23 (10,4)	198 (89,6)	221 (100)

Tablo 31 - Risk faktörü sayısı ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki (p< 0,001)

KAH öyküsü	Herhangi bir damara revaskülarizasyon		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Var	13 (17,8)	60 (82,2)	73 (33,0)
Yok	10 (6,7)	138 (93,3)	148 (67,0)
Toplam	23 (10,4)	198 (89,6)	221 (100)

Tablo 32 - Koroner arter hastalığı öyküsü ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki (p: 0,011)

Lezyon özellikleri ve kullanılan stent ölçüleri ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki incelendiğinde, referans damar çapı, lezyon uzunluğu, stenoz değeri, kullanılan stent çapı, kullanılan stent uzunluğu ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 33)

	Herhangi bir damara revaskülarizasyon	Sayı (n)	Ortalama	Std.deviasyon	Ort.std.hata
Stent çapı	Var	23	3,00	0,35	0,07
	Yok	198	3,01	0,34	0,02
Stent uzunluğu	Var	23	20,07	7,23	0,42
	Yok	198	21,23	5,96	1,50
Referans damar çapı	Var	23	2,96	0,38	0,07
	Yok	198	3,00	0,34	0,02
Lezyon uzunluğu	Var	23	17,09	7,71	0,41
	Yok	198	17,92	5,81	1,60
Stenoz değeri	Var	23	87,30	7,05	1,47
	Yok	198	90,34	8,63	0,61

Tablo 33 – Stent çapı, stent uzunluğu, referans damar çapı, lezyon uzunluğu ve stenoz değeri ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki (p değerleri sırasıyla: 0,97; 0,23: 0,37; 0,07; 0,42)

Kullanılan stent tipleri ile takipte herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 34)

Stent tip	Herhangi bir damara revaskülarizasyon		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
SSS	2 (11,1)	16 (88,9)	18 (8,1)
ESS	10 (8,8)	103 (91,2)	113 (51,1)
ZSS	10 (12,1)	72 (87,9)	82 (37,1)
BSS	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (3,6)
Toplam	23 (10,4)	198 (89,6)	221(100)

Tablo 34 – Kullanılan stent tipleri ile herhangi bir damar revaskülarizasyon arasındaki ilişki (p: 0,62)

İşlem endikasyonu ile takipte herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki mevcuttur. İleri istatistiksel incelemede bu farkın UAP grubundan kaynaklandığı saptanamıştır. UAP tanısı ile işleme alınanlarda diğer gruplara göre takipte anlamlı olarak daha fazla herhangi bir damara revaskülarizasyon uygulanmıştır. (Tablo 35)

Endikasyon	Herhangi bir damara revaskülarizasyon		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
SAP	4 (5,8)	64 (94,2)	68 (30,8)
UAP*	12 (20,0)	48 (80,0)	60 (27,1)
NSTEMİ	3 (6,5)	43 (93,5)	46 (20,9)
STEMİ	4 (8,5)	43 (91,5)	47 (21,2)
Toplam	23 (10,4)	198 (89,6)	221(100)

Tablo 35 – İşlem endikasyonu ile takipte herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki (p: 0,039)

Lezyon özellikleri ile takipte herhangi bir damara revaskülarizasyon arasındaki ilişki incelendiğinde, kronik total okluzyon ve bifurkasyon lezyonlarına işlem yapılması ile revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmamışken (her iki durum için de $p > 0.05$), in stent restenoza işlem yapılmış olması ile takipte herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (Tablo 36)

İn stent restenoz	Herhangi bir damara revaskularizasyon		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Evet	4 (26,6)	11 (73,3)	15 (6,7)
Hayır	19 (9,2)	187 (90,8)	206 (93,3)
Toplam	23 (10,4)	198 (89,4)	221 (100)

Tablo 36 – İn stent restenoz ile takipte herhangi bir damara revaskularizasyon arasındaki ilişki (p: 0,033)

5. TARTISMA

Çalışmamızda takipte saptanan komplikasyonlar retrospektif olarak incelenmiş ve incelenen gruplar (stent tipleri, işlem endikasyonu) randomize olarak çalışmaya dahil edilmemiştir. Gruplar, klinik komplikasyonlar açısından fark yaratabilecek risk parametreleri açısından homojenize değildir. Bu faktörler çalışmanın kısıtlıkları olarak yorumlanabilir.

5.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER

Çalışma kapsamında incelenen 221 hastanın büyük çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktaydı (% 74,7), ortalama yaş $62,29 \pm 10,31$ 'di. Klasik risk faktörleri açısından ise çoğu hastada hipertansiyon ve hiperlipidemi mevcuttu (sırasıyla % 66,5 ve % 69,7). Bu durum literatürde mevcut olan diğer kayıt çalışmaları ile benzerdir. Demografik yapı itibariyle ülkemize benzeyen Portekiz'de yapılan çok merkezli bir İSS kayıt çalışmasında 2003 yılında İSS implante edilmiş 1833 hasta incelenmiştir. Hastaların % 77'si erkek, % 60,5'i hipertansiyon ve % 42,9'u dislipidemik olarak bulunmuştur (80).

Hastaların yaklaşık üçte birinde koroner arter hastalığı öyküsü olması ve çoğu hastanın (%69,2) akut koroner sendrom tanısına sahip olması görece yüksek riskli bir populasyonun değerlendirildiğini ortaya çıkarmaktadır.

5.2. LEZYON ÖZELLİKLERİ

İncelenen hasta populasyonun çoğunluğu yüksek riskli koroner lezyonlara sahipti. 146 işlemde (% 57,9) B2 ve C tipi koroner lezyonlar mevcuttu. Stent implantasyonlarının %56,8'inde işlem yapılan lezyon LAD'deydi. Hasta başına düşen lezyon ve stent sayısı 1,15 olarak saptandı.

Off label endikasyonlar olarak değerlendirilen SVG ve in stent restenoz lezyonlarına sırasıyla 10 (% 3,9) ve 15 (% 5,8) hastada işlem yapıldığı saptandı. Çalışmamız bu açıdan literatürdeki diğer kayıt çalışmaları ile benzerdi. Sardella ve ark. tarafından yapılan 1455 hastalık bir kayıt çalışmasında 104 hastada (% 7,2) in stent restenoza, 44 hastada (% 1,8) ise SVG'ye işlem yapıldığı saptanmıştır (81).

5.3. İŞLEM ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda 165 lezyonda (% 64,7) PTKA ile birlikte stent implante edildiği, 55 adet (% 21,5) işlemde ise post dilatasyon uygulandığı görüldü. ÇMS implantasyonu için

kullanılan iletim sistemleriyle stent implantasyonu sonrası stentlerde suboptimal ekspansiyon geliştiği bilinmektedir. Yeni gelişen teknolojiler ve İSS'ler ile HLR'nin belirgin oranda azalmış olması, İSS implantasyonu sonrası post dilatasyon gerekmediği şeklinde yorumlara ve uygulamalara neden olmuştur. Bu konuda randomize kontrollü büyük ölçekli çalışmalar olmamasına rağmen gözlemsel çalışmalarda İSS implantasyonu sonrası balon dilatasyon uygulanmasının özellikle stent trombozunu önlemede etkili olabileceğini göstermiştir. Fujii ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada SSS implante edilmiş ve stent trombozu gelişen 15 hasta SSS implante edilmiş ama stent trombozu saptanmayan 45 hastalık kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Tüm hastalara kateterizasyon sonrası intravasküler ultrason incelemesi yapılmıştır. Stent trombozu gelişen hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha az minimal stent alanı ve stent ekspansiyonu gözlenmiştir (82). HDR ile post dilatasyon arasında da ilişki mevcuttur. Takebayashi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada stent resetnozu gelişen SSS implante edilmiş 24 hasta restenoz gelişmemiş 25 hasta ile karşılaştırılmıştır. Tüm hastalara takip intravasküler ultrason uygulanmış ve sonuçta minimal stent alanı ve düzgün olmayan stent ekspansiyonu ile artmış stent restenozu arasında anlamlı korreleasyon saptanmıştır (83). Çalışmamızda retrospektif olarak hastalar incelenmiş ve takip intravasküler ultrason incelemesi yapılmamıştır. Bu nedenle post dilatasyonun HLR ve stent trombozuna etkisinin değerlendirilmesi açısından çalışmamızın kısıtlılığı mevcuttur.

Yeni çalışmalarda özellikle İSS implantasyonu sonrası görülen geç stent malappozisyonu ile takipte stent trombozu ve artmış revaskülarizasyon arasında ilişki üzerinde durulmaktadır. İşlem tekniği açısından intravasküler ultrason (IVUS) ile stentin damar duvarına yerleşiminin belirlenmesi takipte yaşanabilecek komplikasyonları belirlemede önem kazanmaktadır. Ayman ve ark. tarafından yayımlanan bir meta analizde İSS implantasyonu sonrası IVUS ile saptanan geç stent malappozisyonu ile geç ve çok geç stent trombozu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (84). Çalışmamızda IVUS ile stent malappozisyonu değerlendirilmemiştir, bu durum çalışmamızın kısıtlılığı olarak yorumlanmıştır.

5.4. STENT TİPLERİ

Çalışmamızda toplam 255 lezyona stent implante edilmiştir. 34 hastada 2 ayrı lezyona 187 hastada tek bir lezyona İSS implantasyonu uygulanmıştır. En fazla sayıda implante edilen stent tipi 113 adetle (% 51,1) ESS'dir. İnceleme ve takip süresince 2 adet PSS implante edilen

hasta veri kaybı nedeniyle çalışmaya dahil edilmediğinden, çalışmamızda PSS ile ilgili bir bulgu yer almamaktadır. Bu durum çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

5.5. TAKİPTE GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

Çalışmamızda takip süresinde gelişen komplikasyonlar MAKO ve herhangi bir damara revaskülarizasyon olarak tanımlanmıştır. MAKO; ölüm, non fatal Mİ, non fatal inme veya kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış şeklinde tanımlanmıştır.

Ortalama $24,6 \pm 11$ aylık takip süresince 53 (% 23,9) adet MAKO saptanmıştır. Bunlardan 5'i ölüm, 48 tanesi ise kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış olarak gerçekleşmiştir. Kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış içerisinde 2 tane non fatal Mİ mevcuttur.

Takip süresince toplam 23 adet (% 10,4) herhangi bir damara revaskülarizasyon saptanmıştır. Bunlardan 6 tanesi KABG kalan 17 tanesi ise PKG olarak gerçekleşmiştir.

Takipte gelişen komplikasyonlar ile diğer parametrelerin ilişkisi incelendiğinde hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0,03; <0,001 ve 0,04). Bu durum literatürdeki bilgiler ile örtüşmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre dünyadaki 1 numaralı ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (tüm ölümlerin %30,5'i). En sık görülen kardiyovasküler hastalık iskemik kalp hastalığıdır. İkinci sırada ise serebrovasküler hastalıklar yer almaktadır. Bu iki hastalık grubu için altta yatan en önemli sebep hipertansiyondur (85). Tip 2 DM ve hiperlipidemi ise majör aterosklerotik risk faktörleri arasında yer alır.

Benzer şekilde risk faktörü sayısı ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Özellikle hastalar görece düşük riskli (< 3 risk faktörü) ve görece yüksek riskli (≥ 3 risk faktörü) olarak gruplandırıldığında, yüksek risk grubunda anlamlı olarak daha fazla MAKO saptanmıştır (p <0.001). bu bulgu literatür verileri ile benzerdir. Appleby ve ark. tarafından yayımlanan koroner revaskülarizasyon yapılan hastaların alındığı bir prospektif kayıt çalışmasında diyabet, hipertansiyon, periferik arter hastalığı öyküsü bulunması ve çok damar hastalığı varlığı kötü prognozla anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır. (86)

İşlem yapılan lezyon özellikleri ve kullanılan stent ölçüleri ile MAKO ilişkisi incelendiğinde işlem yapılan lezyon uzunluğu ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. PKG'lerde işlem yapılan lezyon ne kadar uzunsa takipte komplikasyon gelişme riski o kadar

fazladır. Kullanılan stent uzunluğu ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda takip anjiyografi yapılmamış ve bu nedenle HLR, HDR, stent trombozu değerlendirilmemiş olması nedeniyle işlem yapılan lezyon özellikleri ve kullanılan stent ölçüleri ile bu parametrelerin ilişkisi araştırılmamıştır. Bu durum çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

Kullanılan stent tipleri ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde İSS'lerin birbirleri ile karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda benzer sonuçlar göze çarpmaktadır. ZSS'nin SSS ve PSS ile karşılaştırıldığı ZEST çalışmasında (87) ölüm, Mİ ve iskemi nedenli HDR'den oluşan birleşik son noktada ZSS ile SSS benzer saptanmışken, ZSS grubu PSS grubundan anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. ZSS ile ESS'nin karşılaştırıldığı The Resolute All Comers çalışmasında (88) 2292 hasta ZSS ve ESS gruplarına randomize edilmiş, hedef damar yetersizliği şeklinde tanımlanan ve herhangi bir nedene bağlı ölüm, herhangi bir Mİ veya klinik olarak endike HLR'den oluşan birleşik son noktada iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ZSS grubu ile ESS grubu arasında in stent restenoz ve geç lümen kaybı açısından da anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda işlem endikasyonu ile MAKO arasında anlamlı ilişki saptanmış, UAP tanısı ile işleme alınan hasta grubunda takipte anlamlı olarak daha fazla MAKO saptanmıştır. Literatürde ST elevasyonlu Mİ tanısında İSS kullanımı ile ilgili birçok randomize çalışma ve kayıt çalışması verileri bulunmaktayken non ST elevasyonlu akut koroner sendrom (UAP ve NSTEMİ) tanı spektrumu için veriler azdır. Li ve ark. tarafından yapılan İSS implante edilmiş. SAP ve non ST elevasyonlu akut koroner sendrom (NSTEAKS) hasta gruplarının karşılaştırıldığı 3771 hastalık bir kayıt çalışmasında (89), tüm nedenlere bağlı mortalite, Q dalgalı Mİ ve HDR'den oluşan birleşik son nokta SAP grubunda anlamlı olarak daha az görülmüştür. Bu farkın özellikle HDR'de meydana gelen anlamlı azalmadan dolayı ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu etki NSTEAKS grubunda gözlemlenmemiştir. ZSS kullanılan hastaların değerlendirildiği E5 kayıt çalışmasında da (66) AKS tanısı olan hastalarda non AKS tanısı olanlara göre anlamlı olarak daha fazla ST saptanmıştır.

Off label endikasyonlar olan in stent restenoz, kronik total okluzyon ve bifurkasyon lezyonlarına işlem yapılmış olması ile MAKO arasındaki ilişki incelendiğinde, in stent restenoza işlem yapılması ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda İSS implantasyonu yapılmış tüm in stent restenozlar çıplak metal stentlere aittir. Günümüzde ÇMS'ye ait in stent restenozun tedavisinde İSS'lerin faydalı olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.

RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting) çalışmasında ÇMS'e ait in stent restenoz tedavisinde balon anjiyoplasti ile SSS implantasyonu karşılaştırılmış ve SSS implantasyonu ile takipte anlamlı olarak daha az MAKO saptanmıştır (90)

Takipte herhangi bir damara revaskülarizasyon ile diğer parametreler incelendiğinde benzer bulgular saptanmıştır. Kardiyovasküler risk faktörleri ile herhangi bir damara revaskülarizasyon karşılaştırıldığında sadece aile öyküsü ile anlamlı ilişki bulunmuştur. KAH öyküsü ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu bulgu da literatür bilgileri ile benzerdir. Koroner arter hastalığı olan bireylerin tekrar kardiyovasküler olay yaşama sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan REACH kayıt çalışmasında 45,227 yüksek riskli hastanın (KAH, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı olan veya ateroskleroz için çoklu risk faktörleri bulunan) 4 yıllık takip verileri incelenmiştir. Takip başlangıcında iskemik olay öyküsü olan hastaların tekrar iskemik olay yaşama sıklığı diğer hastalara göre belirgin olarak fazla bulunmuştur (91).

İşlem yapılan lezyon özellikleri ve stent ölçüleri ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Stent tipleri ile herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında daha önce değinilen literatür bilgilerine benzer şekilde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

6. SONUC

Kasım 2007-Aralık 2010 tarihleri arasında İSS implante edilmiş hasta verilerinin retrospektif olarak incelendiği çalışmamızda demografik ve klinik veriler, lezyon özellikleri ve işlem özellikleri açısından literatürdekine benzer sonuçlar saptanmıştır.

Takipte gelişen komplikasyonlar açısından klasik kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi ile MAKO arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu bulgu özellikle PKG uygulanan ve İSS implante edilen hastalarda risk faktörlerinin etkin tedavisinin en kadar önemli olduğunu göstermesi açısından değerlidir.

Kullanılan stent tipleri ile MAKO ve herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ülkemizden ve yurtdışından yayımlanan diğer kayıt çalışmalarında özellikle ikinci jenerasyon İSS'ler ile ilgili veriler henüz yeterli değildir. Bu açıdan çalışmamız, kullanılan stent tipleri ile takipte gelişen komplikasyonlar açısından veri sağlaması yönüyle önemlidir.

Çalışmamızda off label endikasyonlardan in stent restenoza İSS implantasyonu ile takipte gelişen MAKO ve herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p: 0,033). Kompleks koroner anatomilere işlem yapılan hastaların takibi açısından bu veri değerlidir.

İşlem endikasyonu ile MAKO ve herhangi bir damara revaskülarizasyon arasında çalışmamızda anlamlı ilişki görülmüş, UAP tanısı ile işleme alınan hastalarda anlamlı olarak daha fazla MAKO ve herhangi bir damara revaskülarizasyon saptanmıştır (p: 0,017). Tartışma kısmında da belirtildiği gibi literatürde NSTEAKS tanısı ile İSS implante edilmiş hastalara ait veri azdır. Bu nedenle çalışmamızda UAP tanısı ile MAKO arasında saptanan ilişkiye ait bu veri yine önemli olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca çoklu regresyon analizi ile DM varlığı ve UAP tanısı ile işlem yapılmış olması MAKO için bağımsız öngördürücü olarak saptanmıştır. Bu bilgi İSS implantasyonu uygulanan hastalarda MAKO gelişimi açısından hasta özelliklerinin iyi belirlenmesi ve risk faktörlerinin iyi yönetilmesi gerektiğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74
- 2- Stary HC, Chandler B, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-78.
- 3- Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986;6:131-8.
- 4- Skålén K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002;417:750-4.
- 5- Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1547-59.
- 6- Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:3893-7.
- 7- de Boer OJ, van der Wal AC, Houtkamp MA, Ossewaarde JM, Teeling P, Becker AE. Unstable atherosclerotic plaques contain T-cells that respond to *Chlamydia pneumoniae*. *Cardiovasc Res* 2000;48:402-8.
- 8- Hansson GK, Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, *NEJM* 2005, 352;16
- 9- Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, Rhee JS, Silverstein R, Hoff HF, Freeman MW. Scavenger receptors class AI/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem*. 2002;277:49982-8.
- 10- van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
- 11- Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):e25-146

- 12- Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2010;121(7):948
- 13- Onat ve ark., TEKHARF çalışması 18 yıllık takip verileri 2009, www.tekharf.org
- 14- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S, Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746
- 15- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290(7):898
- 16- Dent TH, Predicting the risk of coronary heart disease. II: the role of novel molecular biomarkers and genetics in estimating risk, and the future of risk prediction, *Atherosclerosis* 2010 Dec;213(2):352-62
- 17- Sobel BE, A perspective on development of coronary revascularization, *Coronary Artery Disease* 2010, 21: 199-203
- 18- Haller JD, Olearchyk AS. Cardiology's 10 greatest discoveries. *Tex Heart Inst J* 2002; 29:342-344.
- 19- Nirav J, Mehta MD, Khan IA. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. *Tex Heart Inst J* 2002; 29:164-171.
- 20- Favalaro RG. Direct myocardial revascularization: a 10 year journey. Myths and realities. *Am J Cardiol* 1979; 43:109-129
- 21- Coronary artery surgery study (CASS). A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 68:939-950.
- 22- European Coronary Surgery Study Group. Coronary-artery bypass surgery in stable angina pectoris: survival at two years. *Lancet* 1979; 1:889-893.
- 23- Guidelines on Myocardial Revascularization, European Society of Cardiology 2010
- 24- Gogo P, Dauerman HL, Sobel BE. Prompt reperfusion: the linchpin of treatment for ST elevation myocardial infarction (STEMI). In: Brown D, Jeremias A, editors. *Cardiac intensive care*. 2nd ed. Elsevier: Philadelphia; 2009

- 25- Huynh et.al, Comparison of Primary Percutaneous Coronary Intervention and Fibrinolytic Therapy in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction, *Circulation*. 2009;119:3101-3109
- 26- Breeman A. et.al, Coronary revascularization for non-ST elevation acute coronary syndrome: state of the art, *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006 Feb;7(2):108-13
- 27- GRACE risk score, www.outcomes-umassmed.org/grace/
- 28- Sutton JM, Ellis SG, Roubin GS, et al. Major clinical events after coronary stenting. The multicenter registry of acute and elective Gianturco-Roubin stent placement. The Gianturco-Roubin Intracoronary Stent Investigator Group. *Circulation* 1994; 89:1126.
- 29- Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1096.
- 30- Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1897.
- 31- Kibos A, Campeanu A, Tintoiu I, ve ark. Pathophysiology of coronary artery in stent restenosis. *Acute Cardiac Care* 2007;9:111-119.
- 32- Weintraub WS. The Pathophysiology and Burden of Restenosis. *Am J Cardiol* 2007;100(supp)3K-9K.
- 33- Bermejo J, Botas J, Garcí'a E, Eli'zaga J, Osende J ve ark. Mechanisms of Residual Lumen Stenosis After High-Pressure Stent Implantation: A Quantitative Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* 1998;98:112-118.
- 34- Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151:1260.
- 35- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:192–5
- 36- Ako J, Bonneau HN, Honda Y, Fitzgerald P, ve ark. Design criteria for the Ideal Drug Eluting Stent. *Am J Cardiol* 2007;100(supp); 3M-9M.
- 37- Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996;98:2277– 83
- 38- Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001; 104:852–5
- 39- Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104:2007–11

- 40- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773– 80.
- 41- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315–23
- 42- Weisz G, Leon MB, Holmes DR Jr., et al. Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: results from the Sirolimus- Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1350 –5.
- 43- Weisz G, Leon MB, Holmes DR Jr., et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation: results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1488 –97.
- 44- Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093–9.
- 45- Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110 –5.
- 46- Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E. Sirolimus eluting stent vs Uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: A randomized trial. *JAMA* 2004;292:2727-2734.
- 47- Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175– 83
- 48- Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “real world”: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004;109:190 –5.
- 49- Serruys PW, Ong ATL, Morice M-C, et al. Arterial Revascularisation Therapies Study Part II: Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2005;1:147–56.
- 50- Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network metaanalysis. *Lancet* 2007;370:937– 48.
- 51- Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030 –9.

- 52- Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38–42.
- 53- Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S. Taxus II Trial. *Circulation* 2003;108:788-794.
- 54- Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G. TAXUS III Trial In-Stent Restenosis Treated With Stent-Based Delivery of Paclitaxel Incorporated in a Slow-Release Polymer Formulation. *Circulation* 2003;107:559-564
- 55- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C for the TAXUS-IV Investigators. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
- 56- Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D For the TAXUS V Investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1215-1223.
- 57- Dawkins K, Grube E. The TAXUS VI Trial. EuroPCR, Paris, Mays 2004.
- 58- Schomig A, Dibra A, Windecker S, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1373– 80
- 59- Kim J-S, Jang I-K, Fan C, et al. Evaluation in 3 months duration of neointimal coverage after zotarolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: the ENDEAVOR OCT trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:1240 –7
- 60- Kim JW, Seo HS, Park JH, et al. A prospective, randomized, 6-month comparison of the coronary vasomotor response associated with a zotarolimus- versus a sirolimus-eluting stent: differential recovery of coronary endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1653–9
- 61- Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, et al. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I trial. *EuroIntervention* 2005;1:157– 64.
- 62- Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114:798–806.
- 63- van Leeuwen F. Randomised trial comparing the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent and the Driver bare metal stent in single de novo native coronary artery lesions: five-year clinical

- follow-up of ENDEAVOR II. Paper presented at: EuroPCR; May 19–22, 2009; Barcelona, Spain.
- 64- Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2440–7.
- 65- Leon MB, Mauri L, Popma JJ, et al. A randomised comparison of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions: 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:543–54
- 66- Jain AK, Meredith IT, Lotan C, Rothman MT, Pateraki S. Real-World Safety and Efficacy of the Endeavor Zotarolimus- Eluting Stent: Early Data From the E-Five Registry. *Am J Cardiol* 2007;100[suppl]:77M–83M.
- 67- Serruys PW, Ong ATL, Piek JJ, et al. A randomised comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT FIRST trial. *EuroIntervention* 2005; 1:58 – 65.
- 68- Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention* 2006; 2:286–94.
- 69- Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:1903–13.
- 70- Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663–74.
- 71- Chevalier B. SPIRIT V single arm study: 2 year follow-up. Paper presented at: EuroPCR; May 25–28, 2010; Paris, France.
- 72- Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375:201–9.
- 73- Byrne RA et.al., Two-Year Outcomes After Everolimus- or Sirolimus-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease In ISAR-TEST 4 Trial. TCT 2010
- 74- Jensen et.al., a Prospective Randomized Trial of Everolimus Eluting and Sirolimus Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease, the SORT OUT IV trial, TCT 2010
- 75- Kim et.al., EXCELLENT trial, TCT 2010
- 76- Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R, In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(23):1897

- 77- Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, et al. Randomized trial of paclitaxel versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: The ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2710–6.
- 78- Douglas PS, Brennan JM, Anstrom KJ, et al. Clinical effectiveness of coronary stents in elderly persons: results from 262,700 Medicare patients in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1629–41.
- 79- Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;297:1992–2000.
- 80- Baptista et.al., Resultados clínicos aos 5 anos da angioplastia coronária com *stents* farmacológicos iniciativa nacional em inovação estratégica, *iNOS, Rev Port Cardiol* 2010; 29 (02): 243-251
- 81- Sardella et.al., Long-Term Outcome After Drug-Eluting Stent Implantation in Unselected Population: ROME and UDINE Experience (The RUDI Registry), *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 00:000–000 (2011)
- 82- Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:995–998.
- 83- Takebayashi H, Mintz GS, Carlier SG, et al. Nonuniform strut distribution correlates with more neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004;110:3430–3434..
- 84- Ayman et.al., Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis, *Eur H Journal* 2010 31, 1172-1180
- 85- www.who.int/nmh/actionplan-PC-NCD-2008.pdf
- 86- Appleby et.al., Late outcomes following percutaneous coronary interventions: results from a large, observational study, *Can J Cardiol* 2010;26(7):e218-e224
- 87- Park DW, Kim YH, Yun SC, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Seong IW, Lee JH, Tahk SJ, Jeong MH, Jang Y, Cheong SS, Yang JY, Lim DS, Seung KB, Chae JK, Hur SH, Lee SG, Yoon J, Lee NH, Choi YJ, Kim HS, Kim KS, Kim HS, Hong TJ, Park HS, Park SJ, Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization: the ZEST (comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stent with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stent for coronary lesions) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(15):1187

- 88- Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, Kelbaek H, van Boven AJ, Hofma SH, Linke A, Klauss V, Wijns W, Macaya C, Garot P, DiMario C, Manoharan G, Kornowski R, Ischinger T, Bartorelli A, Ronden J, Bressers M, Gobbens P, Negoita M, van Leeuwen F, Windecker S, Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2010;363(2):136.
- 89- Li Y, Torguson R, Syed AI, Ben-Dor I, Collins SD, Maluenda G, Scheinowitz M, Kaneshige K, Xue Z, Lemesle G, Satler LF, Suddath WO, Kent KM, Lindsay J, Pichard AD, Waksman R. Effect of drugeluting stents on frequency of repeat revascularization in patients with unstable angina pectoris or non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:1654–9.
- 90- Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting
- 91- Bhatt et.al., Comperative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis, *JAMA*, 2010 Sep 22;304(12): 1350-7