TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ KLİNİĞİNDE UYGULANAN İLAÇ KAPLI STENTLERİN RESTENOZ ORANLARI VE YAN DAL OSTİUMU AÇIKLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr Demet ÖZKARAMANLI GÜR

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof Dr Deniz KUMBASAR

ANKARA

2008

ÖNSÖZ

Beş yıllık asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın hocam Prof Dr Çetin Erol' a, manevi desteğinden dolayı Sayın hocam Prof Dr Derviş Oral'a, tez hazırlanması ve yazımı sırasında bilgi tecrübe ve zamanını benimle paylaşan Sayın hocam Prof Dr Deniz Kumbasar' a ve diğer tüm hocalarıma, tezin hazırlanması sırasında yardımcı olan uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1.GİRİŞ	1
1.1. Girişimsel kardiyolojide stent kullanımı	1
1.2. Stent restenozu	2
1.2.1. Restenoz nedir?	2
1.2.2. Restenoz patofizyolojisi	2
1.2.3. Restenoz kliniği	3
1.3. İlaç kaplı stentler	4
1.3.1. İlaç kaplı stent platformu	5
1.3.2. İlaç kaplı stent polimeri	6
1.3.3. İlaç kaplı stent etken maddesi	6
1.3.3.1. Sirolimus salınımlı stentler	8
1.3.3.2. Paklitaksel salınımlı stentler	9
1.3.3.3. Zotarolimus salınımlı stentler	10
1.4. İlaç kaplı stetlerin kullanım endikasyonları	10
1.5. İlaç kaplı stent restenozu	11
1.6. İlaç Kaplı stent çalışmaları	12
1.7. Yan dal ostiumu ve ilaç kaplı stentler	17
2.GEREÇ VE YÖNTEM	19
2.1. Anjiyografik parametreler ve Tanımları	19
2.2. Yöntem	21
2.3. İstatistiksel Analiz	21
3. BULGULAR	23

3.1. Genel bakış 23
3.2. Restenoz ve Geç Kayıp Oranları 25
3.3. Segment İçi Geç Kayıp ve Kayıp İndeksi Üzerine Etkili Parametreler 26
3.4. Yan Dal Ostiumu Açıklığını Etkileyen Parametreler 27
4. TARTIŞMA 30
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 35
ÖZET 37
SUMMARY 39
KAYNAKLAR 41

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC-AHA: American College of Cardiology-American Heart Association, Amerikan Kardiyoloji Koleji-Amerikan Kalp Cemiyeti

CE: Conformite Europeenne

CX: Sirkumfleks koroner arter

dTFKS: Düzeltilmiş TIMI film karesi sayımı

FDA: Food and Drug Administration- İlaç ve Gıda Cemiyeti

HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu

HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu

İKS: İlaç kaplı stent

KABG: Koroner arter bypass greftleme

KAG: Koroner anjiyografi

KMS :Kaplamasız metal stent

LAD: Sol ön inen koroner arter

LMCA: Sol ana koroner arter

MLÇ: Minimal lümen çapı

MOKO: Major olumsuz kardiyak olay

PSS: Paklitaksel salınımlı stent

PTKA: Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti

RCA: Sağ koroner arter

SİR: Stent içi restenozu

SSS: Sirolimus salınımlı stent

TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

ZSS: Zotarolimus salınımlı stent

ŞEKİLLER

Şekil 1.1: Sirolimus moleküler yapısı
Şekil 1.2: Paklitaksel moleküler yapısı
Şekil 1.3: Zotarolimus moleküler yapısı
Şekil 4.1: Geç kayıp dağılım eğrileri

TABLOLAR

Tablo 1.1: Tüm dünyada kullanılan İKS etken madde, platform ve polimer özellikleri
Tablo 1.2: İKS grupları ve temel çalışmaları
Tablo 1.3: SSS klinik çalışmalarının anjiyografik ve klinik takip parametreleri
Tablo 1.4: PSS klinik çalışmalarının anjiyografik ve klinik takip parametreleri
Tablo 1.5: ZSS klinik çalışmalarının anjiyografik ve klinik takip parametreleri
Tablo 1.6: SSS ile PSS' i kıyaslayan çalışmalarda anjiyografik ve klinik takip parametreleri
Tablo 3.1: Hasta demografik özellikleri
Tablo 3.2: Ana damardaki lezyonların anjiyografik özellikleri
Tablo 3.3: Yan dal anjiyografik özellikleri
Tablo 3.4: Stent uygulaması sonrası yan dalın akibeti
Tablo 3.5: Restenoz ve geç kayıp oranları
Tablo 3.6: Segment içi geç kayıp ve kayıp indeksi üzerine etkili parametreler
Tablo 3.7: Yan dal ostiumunun açıklığını etkileyen parametreler

1. GİRİŞ

1.1. Girişimsel Kardiyolojide Stent Kullanımı

Girişimsel kardiyoloji alanındaki en önemli gelişmelerden biri koroner arter hastalığının tedavisinde stent uygulanmasıdır. Koroner stent uygulamasından önce, tıkayıcı lezyonun en dar yerinde şişirilen bir balon yardımı ile koroner plak parçalanarak lümende açıklık sağlanırdı. Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA) olarak adlandırılan bu işlemin olası kompikasyonları acil koroner arter bypass greftleme (KABG) gerektiren akut tıkanma ve geç dönemde yeniden daralmadır (restenoz). İlk olarak 1986 yılında klinik uygulamaya giren kaplamasız metal stentler (KMS) sayesinde, balon anjiyoplastinin önemli bir sorunu olan disseksiyon, akut tıkanma ve yeniden daralma oranları önemli ölçüde azalmıştır. Günümüzde stent uygulaması ile acil KABG gerektiren akut tıkanma %3.7' den %0.4' e gerilemiştir (1). Restenoz açısından bakıldığında ise, önceleri tek başına PTKA sonrası hastaların %30-50' sinde restenoz gelişmekte iken stent kullanılması ile birlikte bu oran %20-30' a gerilemiştir (2, 3).

Stent kullanımı anjiyografik hedefleri de yükseltmiştir. PTKA çağında anjiyografik başarı; *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)* 3 akım ile birlikte işlem sonu lezyon yüzdesinin %50' nin altında olması şeklinde tanımlanmaktaydı. KMS' lerin öncülüğünde geliştirilen yeni teknik ve teknoloji ile hedeflenen işlem sonu darlık oranı %20'nin altı, ideal olarak ise %0' dır. Artmış işlem başarısı ile birlikte, koroner stentler kendi dezavantajlarını da getirmiştir. Koroner stent uygulamasının olası komplikasyonları arasında, azalmakla birlikte halen devam eden restenoz riski ve bunun yanı sıra stent trombozu, yan dal tıkanması, stent embolizasyonu, koroner perforasyon ile infeksiyöz endarteritis vardır.

Girişimsel kardiyoloji ananındaki ilerlemenin bir diğer basamağı, restenoz patogenezinde düz kas hücre göçü ve proliferasyonunun öneminin anlaşılması ile ilaç kaplı stentlerin (İKS) geliştirilmesidir. KMS' nin antiproliferatif ilaçlarla kaplanması ile elde edilen İKS' ler restenoz oranlarını %10' un altına geriletmiştir. Yine de nadir olmayarak karşımıza çıkan stent trombozu ve işlem sırasında veya sonrasında gelişen yan dal tıkanması, yeni araştırmaların hedefi olmaya devam etmektedir.

1.2. Stent Restenozu

1.2.1. Restenoz Nedir?

Anjiyografik ve klinik olarak iki farklı şekilde tanımlanabilen restenozun en çok kabul gören tanımı; koroner girişimi sonrası ortalama 6 ay içerisinde yapılan kontrol anjiyografide müdahale edilen lezyonda %50' den fazla lümen kaybı olmasıdır. Stent içi restenoz (SİR), anjiyografik olarak stent ile stentin proksimalinde ve distalindeki 5 mm' lik segmentte, %50 ve üzerindeki daralmayı tarif etmek için kullanılan bir terimdir (4, 5).

1.2.2. Restenoz Patofizyolojisi

PTKA veya stent implantasyonu ile damar duvarında meydana gelen hasara yanıt olarak başlayan ve restenoza sebep olan patofizyolojik süreç birbirine benzer olup üç aşamada incelenebilir (4, 5). Bunlar:

1. **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.(6)

2. **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, seratonin, 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 hücredışı 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.

3. **Kronik vasküler yeniden şekillenme**

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

İntrakoroner stentler ile damar duvarında kalıcı mekanik destek sağlanarak erken elastik rekoil ve kronik vasküler yeniden şekillenme bir dereceye kadar önlenebilmektedir. Ancak geç neointimal hiperplazi engellenemediğinden, halen hastaların %20-30' unda koroner stent uygulamasından sonra restenoz görülmektedir. Hatta tek başına PTKA ile kıyaslandığı zaman intrakoroner stentlerin damar duvarına ne kadar penetre olduklarıyla doğru orantılı şekilde neointimal hiperplaziyi arttırdıkları ileri sürülmektedir (7).

1.2.3. Restenoz Kliniği

Restenoz, klinik olarak hiçbir semptom vermeyebileceği gibi, hastalarda genellikle anginal şikayetlerin tekrarlaması olarak ortaya çıktığından benign bir olay olarak kabul edilmiştir. Ancak unutulmamalıdır ki KMS restenozu, hastaların %10' unda akut myokard infarktüsü, %0.7 sinde ise ölüm ile kendisini gösterir (8). Restenoz olan hastalarda uzun dönem mortalite, hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) ve tekrarlanan anjiyoplasti riski artmıştır. Bununla birlikte tekrarlayan anjiyoplastinin maliyetine antianginal ilaçların ve sık hastaneye yatışın maliyeti ilave edildiğinde, cerrahi revaskülarizasyona kıyasla fiyat fayda oranı olumsuz yönde etkilenmektedir.

1.3. İlaç Kaplı Stentler

Koroner stentler ile erken elastik rekoil ve kronik vasküler yeniden şekillenme bir dereceye kadar engellense de, uzun dönemde neointimal hiperplazi ve buna bağlı yeniden daralma tümüyle engellenememektedir. Bu soruna çözüm bulmak amacı ile ilaç kaplı stentler geliştirilmiştir. KMS' lere eklenen antiproliferatif biyoaktif ajanlarla, bölgesel ilaç salınımı yapılması ve bu sayede, buradaki vasküler düz kas hücre proliferasyonunun engellenmesi hedeflenmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda, beklendiği gibi, İKS' lerin uzun dönemde açıklık oranları KMS' lere kıyasla daha iyi bulunmuştur (Tablo 1.3, 1.4, 1.5).

Sirolimus, paklitaksel, everolimus, zotarolimus, biolimus ve takrolimus stent kaplaması olarak kullanılan ilaçlara birkaç örnektir. Bu ilaçların ortak özelliği, hücre siklusunun değişik evrelerini bloke ederek antiproliferatif etki göstermeleridir. İlaç salınım kinetikleri, bu ilaçların lokal toksik etkilerinin ortaya çıkmasının önlenmesi açısından çok önemlidir. Bu nedenle ismi geçen ilaçlar stent üzerine biyolojik uygunluğu olan ve ilacın rezervuarı olarak görev yapacak polimerler ile birlikte kaplanırlar. Günümüzde ilaç salınımlı stentler restenoz sıklığında %80 oranında rölatif bir düşüş sağlamışlardır (9). Bu nedenle, İKS' nin artık hem restenozu önlemek amacı ile hem de restenoz tedavisinde brakiterapi ve cutting balon PTKA gibi diğer tedavi modaliteleri arasında ismi geçmektedir.

İlaç kaplı stentler, stent platformu, ilaç rezervuarı olarak görev yapıp ilaç salınımını kontrol edecek polimer ve antiproliferatif ilaç olmak üzere üç farklı bileşenden oluşur. Bu elementlerin her birinin özellikleri, ilaç kaplı stentin uzun dönemdeki açıklık oranları, akut-subakut tromboz riski ve hedef damar revaskülarizasyon (HDR) oranları ve benzeri diğer klinik özelliklerini belirleyecektir. Tablo 1.1' de tüm dünyada kullanılan İKS' ler etken madde, platform ve polimer özellikleri, piyasa isimleri ve onay aldıkları kurumlarla birlikte özetlenmiştir.

Tablo 1.1: Tüm dünyada kullanılan İKS etken madde, platform ve polimer özellikleri

Piyasa ismi	Etken madde	Stent Platformu	Polimer	Onay
Cypher	Sirolimus	Paslanmaz çelik	Dayanıklı	*FDA* ve *CE* onayı
Taxus	Paklitaksel	Paslanmaz çelik	Dayanıklı	*FDA* ve *CE* onayı
Endeavor	Zotarolimus	Kobalt kromium	Dayanıklı	*CE* onayı
Xience	Everolimus	Kobalt kromium	Dayanıklı	*CE* onayı
BioMatrix	Biolimus	Paslanmaz çelik	Biyoeriyebilir	*CE* dosyalanmış
Costar	Paklitaksel	Kobalt kromium	Biyoeriyebilir	*CE* onayı
Supralimus	Sirolimus	Paslanmaz çelik	Biyoeriyebilir	*CE* onayı
İnfinnium	Paklitaksel	Paslanmaz çelik	Biyoeriyebilir	*CE* onayı
Nobori	Biolimus	Paslanmaz çelik	Biyoeriyebilir	Çalışma aşamasında
Janus	Takrolimus	Paslanmaz çelik	Yok	CE onayı
Genous	Endotelyal progenitör hücre	Paslanmaz çelik	Dayanıklı	*CE* onayı
	Everolimus	Biyoeriyebilir	Yok	Çalışma aşamasında

FDA: Food and Drug Administration
CE: Conformite Europeenne

1.3.1. İlaç Kaplı Stent Platformu

KMS' ler ile benzer şekilde, İKS' lerde seçilen platform maddesi, kafes kalınlığı ve konfigurasyonuna göre stentin özellikleri belirlenir (Tablo 1.1). Platform maddesi olarak sıklıkla kullanılan paslanmaz çeliğin yerini yeni geliştirilen stentlerde kobalt kromium almıştır. Kobalt kromiumun paslanmaz çeliğe üstünlüğü, ince strut yapısında radyal güç ve radyoopasite bakımından daha iyi olmasıdır (10). Kafes kalınlığı azaltıldığında stentlerin esnekliği artarak daha dar lezyonlardan geçişi kolaylaşır. Ancak azalan kafes kalınlığı ile stentin radial gücü ve radyoopasitesi de aynı oranda azalacağından, anjiyografi sırasında stentin pozisyonunu değerlendirmede sorun yaşanabilmektedir.

Stent konfigurasyonu açısından stentler açık veya kapalı hücre dizaynına sahiptirler. Kapalı hücre stent dizaynında stentin daha sert olması nedeni ile tortuyöz damarlarda lezyona erişim kısıtlıdır, ancak ilaç salınımı açısından homojen bir yüzey sağlaması nedeni ile avantajlıdır. Açık hücre dizaynında ise fleksibilite nedeni ile stentin tortuyöz 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 tortuyöz damarlarda yer yer ilaç toksitesine sebep olup yer yer de yetersiz ilaç düzeyi nedeni ile geç lümen kaybı ile sonuçlanabilir (10).

1.3.2. İlaç Kaplı Stent Polimeri

Geçmişte denenmiş olan karbon, altın ve platin kaplı stentlerin hayal kırıcı sonuçlarından sonra, antiproliferatif bir ilacın polimer üzerinde kullanımı restenozun önlenmesi açısından ümit verici bir alternatif olarak değerlendirilmiştir. İlacın depolanarak yavaş ve kontrollü salınımı açısından çok önemli olan bu maddelerin hiçbiri, bugün için tamamen biyolojik olarak uyumlu olmayıp hipersensitivite reaksiyonlarına sebep olabilmektedir. İKS implantasyonu sonrası erken ve geç trombozların bir kısmının sebebinin bu hipersensitivite reaksiyonları olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle ideal polimerin araştırılması halen devam etmektedir. Polimere bağlı olumsuz etkilerin giderilmesi için dayanıklı polimerler yerine biyoeriyebilir polimerlerin kullanımı denenmiştir. Biyoeriyebilir polimerler, laktik ve glikolik asitten elde edilen hidrolitik olarak stabil olmayan bağlarla (ester bağları) bağlı maddelerdir ve zamanla aşınırlar. Bu polimerlerin klinik çalışmaları halen devam etmektedir (10).

1.3.3. İlaç Kaplı Stent Etken Maddesi

Stentin kaplı olduğu ideal antirestenotik ajanın hem düz kas hücrelerine karşı güçlü antiproliferatif etkisi olmalı, hem de bu bölgedeki endotelin iyileşme sürecini bozmamalıdır. Ayrıca bazıları klinikte kanser tedavisinde ve transplant reddini engellemek amacı ile de kullanılan bu ilaçların toksik yan etkilere yol açmaması için seçilecek ilacın tedavi penceresi geniş olmalıdır. Henüz bu özelliklerin tümüne sahip bir ilaç bulunanamış olsa da KMS üzerine kaplanacak ilaç seçeneği olarak birçok farklı antiproliferatif ilaç kullanılmıştır. Bu ilaçların en önemlileri limus ailesine ait olanlardır (11). Bunlar: sirolimus, everolimus, biolimus A9, zotarolimus, tacrolimus ve pimecrolimus'tur. Tablo 1.2' de İKS' lerde kullanılan ilaç grubu, etken madde ve klinik çalışmaların özeti görülebilir.

Tablo 1.2 : İKS grupları ve temel çalışmaları

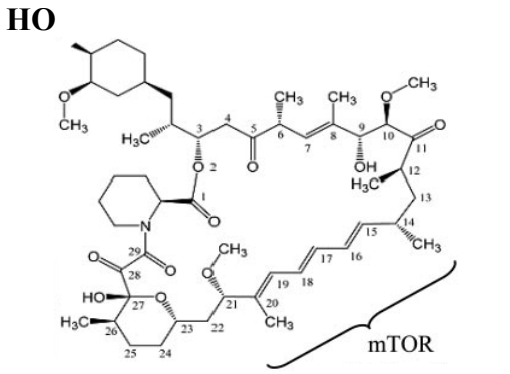
İLAÇ GRUBU	ETKEN MADDE	KLİNİK ÇALIŞMALARI
LİMUS AİLESİ	Sirolimus	RAVEL, SIRIUS
	Everolimus	FUTURE, SPİRİT
	Zotarolimus	ENDEAVOR
	Biolimus A9	STEALYH, FIM, Nobori-1
	Takrolimus	JUPITER
	Pimecrolimus	FIM
PAKLİTAKSEL	Dayanıklı polimer	TAXUS, SIMPLE
	Biyoeriyebilir polimer	PISCES, COSTAR, EUROSTAR
İyileşmeyi hızlandıran ajanlar	Anti CD 34 ab	HEALING
Biyoeriyebilir stent platformu	Magnezyum	PROGRESS-AMS

Sirolimus, everolimus, biolimus ve zotarolimusun etki mekanizması benzer şeklide olup hücrede FKBP12 proteinine ve bunun aracılığı ile mTOR proteinine bağlanıp hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçişini engellemektir (11, 12). Sirolimus, limus ailesinin en eski ve ilk üyesidir. Bundan sonra geliştirilen everolimusun bu ailenin diğer üyelerine olan üstünlüğünün endotelizasyonun diğerlerine kıyasla çok daha kısa sürede gerçekleşmesi olduğu öne sürülmüştür (13). Üçüncü sırada geliştirilen zotarolimus salınımlı stentler ise, sirolimus üzerinde 40. pozisyonda yapılan bir değişiklik ile oluşturulmuştur. Bu ilacın doku retansiyonun daha iyi olduğu ve 1 ay içerisinde endotelizasyonun sağlandığı öne sürülmüştür (14). Biolimus, T hücre ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden lipofilik bir sirolimus analoğudur. Takrolimus (FK 506) ise Streptomyces tsukubaensis tarafından üretilen makrolid grubu bir immunsupresan olarak nonsitotoksik T hücre inhibitörüdür ve hücreleri G0 veya dinlenme fazında bloke eder. Bu durumda hücreler fonksiyon görebilmekle beraber çoğalamazlar. Limus ailesinin en yeni üyesi olan pimecrolimus, mTOR proteinine bağlanmayan ve endotel hüre proliferasyonunu en az etkileyen ilaçtır.

İlaç kaplı stentlerin bir diğer önemli grubu paklitaksel salınımlı stentlerdir. Paklitaksel ile kullanılan polimerin parçalanabilir olup olmamasına göre birçok farklı stent grubu üretilmiştir (11). Bugün için Avrupa' da kullanım onayı almış 20' den fazla İKS vardır. Dünyada ve kliniğimizde en çok kullanılan ve dolayısı ile hakkında en fazla bilgi birikimine sahip olduğumuz İKS grupları sirolimus salınımlı stentler (SSS), paklitaksel salınmlı stentler (PSS) ve zotarolimus

salınımlı stentler (ZSS) olduğundan, aşağıda bu üç stent grubunun yapısı ve ilaç kinetiği ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi sunulmuştur.

1.3.3.1. Sirolimus Salınımlı Stentler (SSS):

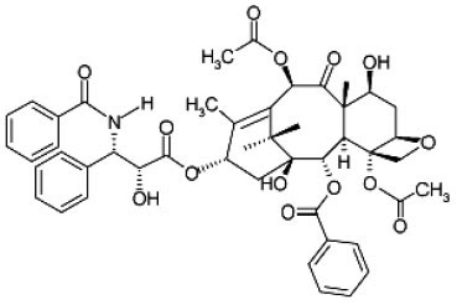


Şekil 1.1: Sirolimus moleküler yapısı

Sirolimus (Şekil 1.1), hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçişi durduran bir immünsüpresandır. Aynı zamanda makrolid antibiyotik olan bu ilaç Streptomyces hygroscopicus'ın fermentasyon ürünüdür. Geniş törapötik aralığı olan sitostatik bir ajandır. Klinikte SSS olarak akla ilk gelen stent olan Cypher stent (Cordis Corporation, Miami Lakes, Florida) paslanmaz çelik platform, dayanıklı PEVA (polietilen-kovanil asetat) ve PBMA (poli-n-bütilmetakrilat) karışımı ko-polimer ve sirolimustan oluşur. Sirolimus 5-10 mikron kalınlığındaki polimer ile, stentin $cm^{2'}$ de 140 µg sirolimus içerecek şekilde birleştirilmiştir. Yavaş salınımlı (SR) polimer formülasyonu ile stentin içerdiği sirolimus miktarının %90'ı ilk 30 gün içerisinde salınmaktadır.

Cypher stent Avrupa' da 2002 yılında Amerika' da ise 2003 yılında klinik kullanım onayı almış olup tüm dünyada uygulanan ilaç salınımlı stentlerin yaklaşık %50' sini temsil etmektedir (11). Cypher stent dışında sirolimus salınımı yapan ve benzer özelliklere sahip başka marka stentler de mevcuttur, fakat kliniğimizde kullanımı kısıtlı olduğundan burada değinilmeyecektir.
2002 yılında ilk kullanım onayı alan İKS olan Cypher hakkındaki bilgi birikimimiz, yapılan çalışmalar sayesinde oldukça geniştir.

1.3.3.2. Paklitaksel Salınımlı Stentler (PSS):

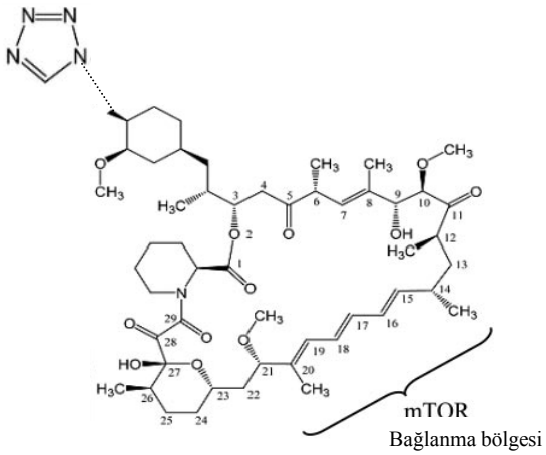


Şekil 1.2: Paklitaksel moleküler yapısı

Paklitaksel (Şekil 1.2), Taxus berifolia isimli pasifik porsuk ağacı kabuğundan elde edilen ve mikrotübülleri stabilize ederek hücre bölünmesini durduran antiproliferatif bir ilaçtır. Düşük dozlarda G1 fazında bölünmeyi durduran bu ajan yüksek dozlara çıkıldığında G2/M fazında mitozu durdurarak proapoptotik süreçleri tetikler. Apoptozisi indüklediği bilinen paklitakselin törapötik aralığı sirolimusa kıyasla daha dardır. İlk geliştirilen paklitaksel salınımlı stent olan Taxus stent (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) paslanmaz çelik stent platformu, poliolefin polimer türevi ve paklitakselden oluşur. Taxus stentin farklı salınım kinetiğine sahip üç alt tipi vardır. Bunlardan yavaş salınımlı (SR-slow release) formulasyonunda polimer oranı paklitaksele göre daha fazla olup 30 gün içerisinde ilacın %8'i salınır. Orta hızda salınım (MR-moderate release) formunda ise SR' e göre daha az polimer olup 30 günde ilacın %22' si salınır. Son olarak hızlı salınımlı (FR-fast release) olan formulasyonda polimer miktarı en azdır ve 30 günde ilacın %50' si salınmaktadır. Tüm formulasyonlarda stent $cm^{2'}$ sinde 1 μg paklitaksel vardır ve iki fazlı 30 günlük salınım profiline sahiptir. Buna göre stent implantasyonundan sonraki ilk 48 saatte bolus tarzında ilaç salınımının ardınan 10 günlük yavaş salınım fazı vardır. Otuz gün içerisinde paklitaksel salınımı tamamlanırken paklitakselin %90'ı polimer arasında devamlı kalır. Ticari olarak 2004 yılından bu yana kullanılan Taxus stent esas olarak yavaş salınım (SR) kinetiğine sahip olanıdır ve Amerikan Gıda ve İlaç Cemiyetince onaylanmış ikinci İKS' tir. PSS kullanımının yaygınlaşması ile geliştirilen yeni stentlerin bazılarında eriyebilir polimer kullanılmış bazılarında ise polimer kullanılmadan stent dizaynı denenmiştir. Polimer kullanılmayan stentlerde yüksek oranlarda akut ve geç tromboz görülmesi nedeni ile ümit edilen

sonuçlar elde edilememiştir. Eriyebilir polimer kullanılmış stentlerin ise klinik çalışmaları devam etmektedir (11).

1.3.3.3. Zotarolimus Salınımlı Stentler (ZSS):



Şekil 1.3: Zotarolimus moleküler yapısı

Zotarolimus salınımlı tek stent olan Endeavor stent (Medtronic, Mineapolis, Minesota) kobalt kromium stent platformu, dayanıklı antitrombotik fosforilkolin içeren polimer ve zotarolimustan oluşur. Bir G1 hücre siklusu inhibitörü olan zotarolimus (Şekil 1.3), fosforilkolin kaplamadan günler içerisinde salınır. Kobalt kromium olan stent platformunun özelliği, ince olmasına rağmen radyal gücünün korunmuş olmasıdır. Fosforilkolin ise trombosit adhezyonunu azaltan noninflamatuvar bir ajandır. ZSS' de ilacın %75' i ilk 2 gün içerisinde salınmaktadır (11).
Limus ailesinin yeni üyesi olan bu stentin kullanımı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır.

1.4. İlaç Kaplı Stentlerin Kullanım Endikasyonları:

İlaç kaplı stentlerin semptomatik iskemik kalp hastalığında Amerikan Gıda ve İlaç Derneğinin (*FDA*) onayladığı endikasyonlar (*on-label use*) aşağıdaki şekildedir:

- Cypher stent, referans çapı 2.5-3.5 mm arasında olan nativ koroner arterlerde 30 mm' den kısa lezyonlarda

- Taxus Expres stent, referans damar çapı 2.5-3.75 mm arasında olan nativ koroner arterde 28 mm ve daha kısa lezyonlarda kullanılabilir.

Bununla birlikte günümüzde, yapılan klinik çalışmaların ışığında İKS kullanımı yaygınlaşmış, zor lezyonlarda ve daha yüksek riskli hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. İlaç kaplı stentlerin kullanımının henüz onay almadığı durumlar (*off-label use*) arasında korunmasız sol ana koroner arter lezyonları, kronik tam tıkanıklık, küçük damarlar, uzun lezyonlar, safen ven greftleri, çok damar hastalığı, ve akut miyokart infarktüsü vardır. Onaylanmış endikasyonlarda İKS kullanımının faydası, diğer bir ifade ile azalmış restenoz oranları, stent trombozu riskinden daha ağır basmaktadır. Bu nedenle kullanımı desteklenmektedir.

Onaylanmamış endikasyonlarda ise İKS kullanımının güvenliği belirsizdir. Bu durumda artmış stent trombozuna bağlı ölüm ve akut myokard enfarktüsü riskinin artmış olduğunu destekleyen yayınlar vardır (15). Bunun yanında Marroquin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İKS' lerin onay almış endikasyonlar dışında kullanımını desteklenmektedir (16).

1.5. İlaç Kaplı Stent Restenozu

Yapılan klinik çalışmalarda, İKS' ler ile restenoz oranları %10' un altında rapor edilmektedir. Gerçek dünyada ise, seçilmiş hasta popülasyonu ve lezyon özellikleri geçerli olmadığından, bundan biraz daha fazla, %10-15 civarında restenoz görülebilmektedir. Sonuç olarak, restenoz girişimsel kardiyolojinin önemli bir problemi olmaya devam etmektedir. Bunun sebebinin tümüyle engellenemeyen neointimal hiperplazi olduğu düşünülmektedir. Farklı İKS platformu, polimer ve etken ilaca göre restenoz oranları değişebilir. RESEARCH registry' de SSS' ler için velirlenen bağımsız restenoz belirteçleri; stent içi restenoz tedavisi, osteal lezyonlar, diabetes mellitus varlığı, uzun stent, referans çapın dar olması, ve LAD dışı koroner müdahalesi olarak belirlenmiştir (17). Kompleks lezyonlarda SSS'i değerlendiren tek merkezli bir çalışmada ise hedef damar revaskülarizasyonunun (HDR) en önemli belirleyicisi diabetes mellitus olarak raporlanmıştır (18). İlaç kaplı stentlerin neden bazı hastalarda başarısız oldukları bilinmemekle birlikte, olası sebepler tartışılmaktadır. Bunlar arasında, stentin tam açıklığının sağlanamaması, özellikle dallanma noktalarında veya yan dal ostiumlarına yeterli ilacın ulaşamamasına sebep olabilir (19, 20). Damar kalsifikasyonu, aktif ajanın damara penetre olmasını bozabileceğinden önemli bir sebep olarak karşımıza çıkmaktadır (21). Stent kenarlarındaki restenozun, lezyonun

tümüyle kaplanamamasına, aksiyal plak kaymasına veya balon travmasına bağlı gelişebileceği bilinmektedir (22). Şüphesiz, birden fazla mekanizmanın katkısı ile İKS implantasyonu sonrası restenoz görülebilmektedir.
Restenoz şekli açısından; SSS' lerde %80-90 oranında restenozun fokal olduğu görülmüştür, PSS için ise %50 hastada diffuz, %21 hastada ise tam tıkanma şeklinde restenoz bildirilmiştir (23). Restenotik segmentin yeri açısından ise farklı çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır.

1.6. İlaç Kaplı Stent Çalışmaları

Beklenildiği üzere, İKS' lerin özellikle etkinlik ve güvenlik açısından hangisinin daha iyi olduğunu belirlemek üzere birçok klinik çalışma yapılmıştır. İKS çalışmalarında etkinlik ve güvenlik anjiyografik ve klinik parametrelere bakılarak değerlendirilir. Anjiyografik olarak değerlendirilen parametreler, neointimal hiperplazinin göstergeleri olan restenoz ile bunun kantitatif ölçüsü olan stent içi lümen çapındaki geç kayıp değerleridir. Geç kayıp, işlem sonrası lümen çapı ile takipteki lümen çapı arasındaki farktır. Bunların yanı sıra, darlık yüzdesi, lezyon uzunluğu ve lümen referans çapın bilinmesi sonuçların doğru yorumlanması açısından önemlidir. Lezyon uzunluğu, genellikle ≥%20 darlığa sebep olan lezyon uzunluğu şeklinde tanımlanır. Referans çap ise, lezyonun bulunduğu segmentin hasta olmayan bölgesinin çapıdır ve basitçe damar genişliği olarak kabul edilebilir.
Unutulmamalıdır ki, anjiyografik analizler her ne kadar farklı tedavi şekillerinin karşılaştırılması için kantitatif veriler verse de, esas önemli olan klinik sonuca olan etkilerdir.

Klinik olarak major olumsuz kardiak olay (MOKO), hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) veya hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR) değerlendirilen parametreler arasındadır. MOKO, tekrarlayan angina, revaskülarizasyon ihtiyacı, miyokard infarktüsü veya ölüm şeklinde tanımlanır. Stent etkinliğinin klinik göstergeci olarak çalışmalarda en çok kullanılan parametre HLR'dir. HLR, stent ile proksimal ve distal ucundaki 5 mm' lik segmentteki anjiyografik restenoza bağlı olarak perkütan girişim veya KABG gibi revaskülarizasyon gerektiren tekrarlayan iskemi gelişmesi şeklinde tanımlanır. Çalışmalarda izlenen HLR oranları, restenoz oranlarından %30-60 daha azdır (24). Çünkü her anjiyografik restenoz klinik iskemi ile sonuçlanmaz.

HDR, stentin implante edildiği damarda herhangi bir segmentte klinik olarak perkütan girişim veya KABG gibi revaskülarizasyon gerektiren iskemi varlığı şeklinde tanımlanır. Tanımı gereği, HDR, HLR'u içine alan bir parametredir.

İKS' leri KMS ile kıyaslayan çalışmaların en önemlileri, kullanılan İKS türüne göre aşağıdaki tablolarla özetlenmiştir. Tablo 1.3' de SSS için yapılan klinik çalışmalarda anjiyografik ve klinik takip parametreleri, tablo 1.4' de PSS için yapılan klinik çalışmalarda anjiyografik ve klinik takip parametreleri, tablo 1.5' de ise ZSS için yapılan klinik çalışmalarda anjiyografik ve klinik takip parametreleri özetlenmiştir. İKS' leri kendi aralarında kıyaslayan çalışmaların sonuçları ise tablo 1.6' da sunulmuştur.

Tablo 1.3: SSS için yapılan klinik çalışmlalarda anjiyografik ve klinik takip parametreleri

		RAVEL[26]	**SIRIUS**[27]	**E SIRIUS**[28]	**C SIRIUS**[29]	**SES SMART**[30]	**DIABETES** 31
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
MOKO**, %	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

* Segment içi (stentin proksimal ve distalindeki 5mm' lik segment analize dahil edilmiştir.)

**MOKO: RAVEL ve SES SMART hariç, diğer çalışmalar için MOKO ölüm, miyokard infarktüsü ve hedef lezyon revaskülarizasyonu olarak tanımlanmıştır. RAVEL çalışmasında hedef damar revaskülarizasyonu da MOKO içerisine dahil edilmiştir. SES SMART için ise stent trombozu ile inme MOKO' ya dahil edilmiştir.

Cypher stentin KMS ile kıyaslandığı ilk klinik çalışma 1999 yılında 45 hasta ile yapılan FIM (First in Man) çalışmasıdır. Burada kontrol anjiyografi ve intravasküler ultrason (IVUS) ile neointimal hiperplazide gösterilen anlamlı baskılanma (25) daha büyük, randomize kontollü

çalışmaların dizaynına ışık tutmuştur. SSS ile KMS' in kıyaslandığı birbirinden çok farklı hasta gruplarında yapılan altı randomize klinik çalışma tablo 1.3' de özetlenmiştir (26, 27, 28, 29, 30, 31). Bu çalışmalardan RAVEL' de nisbeten geniş koronerler ve kısa lezyonlarda SSS ile KMS karşılaştırılmış, bunu takip eden SIRIUS serisi ve SES SMART' ta ise yüksek rskli hasta grubunda daha uzun lezyon ve daha dar koronerlerdeki etkinlik ve güvenliği karşılaştırılmıştır. DIABETES çalışmasında ise bunların bir adım ötesine gidilerek sadece diyabetik hastalarda ve kompleks lezyonlarda SSS ve KMS kıyaslanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde, Cypher stentin KMS' e kıyasla tüm hasta gruplarında, stent içi geç kaybı neredeyse tamamen ortadan kaldırdığı (çalışmalarda Cypher kolunda ortalama geç kayıp 0.15 mm) ve anjiyografik restenoz ile klinik rekürrensi (HDR) %70-80 oranında azalttığı görülmektedir. Tedavi ve kontrol gruplarındaki benzer ölüm, myokard infarktüsü ve stent trombozu oranları ise SSS' nin güvenli olduğunu kanıtlamıştır.

Tablo 1.4: PSS için yapılan klinik çalışmalarda anjiyografik ve klinik takip parametreleri

		TAXUS I (SR) 32	**TAXUS II (SR)** 33	**TAXUS III (SR)** 34	**TAXUS IV (SR)** 35	**TAXUS V (SR)** 36	**TAXUS VI (MR)** 37
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 süresi, 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
MOKO, %	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

* Segment içi (stentin proksimal ve distalindeki 5mm' lik segment analize dahil edilmiştir.)
**12 aylık MOKO sonuçları
***Anjiyografik takibi olan hasta sayısı parantez içerisinde belirtilmiştir.

Paklitaksel salınımlı stentlerin KMS ile kıyaslandığı 7 randomize çalışma (Tablo 1.4) yapılmış olup bunların bazılarında SR formulasyonu kullanılırken bazılarında ise, ticari olarak henüz piyasada bulunmayan MR fomulasyonu kullanılmıştır. TAXUS I ve II' de PSS' nin fokal lezyonlardaki performansı değerlendirilmiş, TAXUS IV, V, VI' da ise daha uzun ve komleks lezyonlarda daha uzun süreli takip sonuçları değerlendirilmiştir. TAXUS III, Taxus stenti stent restenozu tedavisinde değerlendirmeyi amaçlayan tek kollu bir çalışmadır. Çalışmaların geneline bakacak olursak, Taxus stentin restenoz ve HLR' yi %70-75 oranında azalttığını, ve bunu yaparken de ölüm, myokard infarktüsü ve stent trombozunu arttırmadığını görüyoruz (32, 33, 34, 35, 36, 37).

Tablo 1.5: ZSS için yapılan klinik çalışmalarda anjiyografik ve klinik takip parametreleri

		ENDEAVOR I[38] **(ZSSvsKMS)**	**ENDEAVOR II**[39] **(ZSSvsKMS)**	**ENDEAVOR III**[40] **(ZSSvsSSS)**	**ENDEAVOR IV**[41] **(ZSSvsPSS)**	**ENDEAVOR V Registry**[42]
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	
MOKO, %	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	

* Segment içi (stentin proksimal ve distalindeki 5mm' lik segment analize dahil edilmiştir.)
DS: Diğer stent

Zotarolimus salınımlı stent çalışmaları tablo 1.5' de özetlenmiştir (38, 39, 40, 41, 42). Bu çalışmalardan ilk insan çalışması olan ENDEAVOR I ve seçilmemiş geniş hasta grubunu içeren ENDEAVOR V açık etiket ve randomize olmayan çalışmalardır. Randomize klinik çalışmalar olan ENDEAVOR II, III, ve IV' de ZSS sırasıyla KMS, SSS ve PSS ile karşılaştırılmıştır. ZSS, KMS' e kıyasla etkinliğini, hedef damar revaskülarizasyonunu %55 oranında azaltarak kanıtlamıştır. Bu çalışmaların genel sonucu olarak, değişen lezyon kompleksitesine rağmen, ZSS

için geç kayıp oranlarını birbirine çok yakın olup (ortalama geç kayıp 0,35) Taxus ve Cypher stente kıyaslandığında daha fazladır. Taxus ve Cypher stentlere göre artmış olan geç kayıp değerleri, artmış hedef damar revaskülarizasyonu ile sonuçlanmamıştır. Taxus ve Cypher stent ile ZSS' in hedef damar revaskülarizasyonu oranları benzerdir. Çalışmalarda ZSS için belirlenen ortalama restenoz oranları ise %10-15 civarındadır.

Bugüne kadar SSS ile PSS' leri kendi aralarında kıyaslayan 6 büyük klinik çalışmanın sonuçları tablo 1.6' da görülmektedir (43, 44, 45, 46, 47, 48). Bunlardan ISAR DIABETES' te sadece diabetik hastalar, ISAR DESIRE' da ise sadece in stent restenozu olan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmaların Kastrati ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizinde, PSS' ye kıyasla SSS restenozu azaltmada daha etkin bulunmuştur. Buna rağmen stent trombozu, ölüm ve/veya ölüm ve miyokard infarktüsü açısından SSS ve PSS arasında anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir (49). Benzer şekilde SSS ve PSS' in kıyaslandığı ve 4214 hastanın incelendiği SIRPACT metaanalizinde 6-13 aylık takipte iki stentin ölüm, miyokard infarktüsü ve stent trombozu oranlarının benzer olup Cypher stent ile hedef lezyon revaskülarizasyonunda %30' luk bir azalma gösterilmiştir (50). Diğer yandan, Sort OUT II randomize klinik çalışmasında, 2098 hastada SSS ve PSS' in günlük klinik pratikte kullanımı karşılaştırılmış ve kardiyak ölüm, miyokard infarktüsü ve hedef damar/lezyon revaskülarizasyonu açısından fark saptanmamıştır (51).

Tablo 1.6: SSS ile PSS' i kıyaslayan çalışmalarda anjiyografik ve klinik takip parametreleri

		CORPAL 43	**ISAR DESIRE**44	**ISAR DIABETES**45	**REALITY** 46	**SIRTAX** 47	**ISAR SMART** 48
Hasta sayısı,n		68	300	250	1353	1012	360
Lezyon uzunluğu, mm		>20mm		12,4±7,7			12±8
Referans çap, mm		<2,5		2,75±0,56	2,25-3.0		<2,8
Takip süresi, ay		8	6_8	6_8	8	8	6_8
Restenoz **, %	SSS	17	14,3	16,.6	23,1	10,3	17,2
	PSS	28*	12,6	24,2*	26,7*	14,0*	26,7*
Geç kayıp**, mm	SSS	0,2	0,1	0,19	0,09	0,12	0,25
	PSS	0,5	0,26*	0,46*	0,31*	0,25*	0,56
MOKO, %	SSS	--	2	7,2	10,7	6,2	5,6
	PSS	--	1	7,2	11,4	10,8*	5,5
HLR, %	SSS	3,3	--	6,4	6,0	4,8	6,6
	PSS	7,0	--	12	6,1	8,3*	14,7*

*p<0,05(SSS vs PSS)
** Sadece stent içi segment temsil edilmektedir.

1.7. Yan Dal Ostiumu ve İlaç Kaplı Stentler

Aterosklerozun sıklıkla tuttuğu bölgeler, endotelyal makaslama etkisinin fazla olduğu koroner bifurkasyon bölgeleridir. Gerçek bifurkasyon lezyonu, hem ana damar hem de yan dalda %50-70' den fazla daralmaya sebep olan tek lezyon olarak tanımlanır. Buna ilave olarak ana damarın lezyonlu bölgesinden ayrılan ancak kendisinde önemli bir lezyon olmayan yan dalın varlığı da bifurkasyon lezyonu olarak kabul edilebilir. Ana damardaki lezyonla hiçbir ilişkisi olmayan lezyonsuz yan dalların ise bifurkasyon lezyonu olarak değerlendirilmesi yanlıştır (52). Koroner girişimlerin %20' den fazlasını temsil eden bifurkasyon lezyonlarına müdahale hem işlem komplikasyon riskinin hem de uzun dönemde restenoz riskinin yüksek olduğu girişimlerdir (53). Yüksek komplikasyon oranı bu bölgedeki elastik rekoilin ve diseksiyon riskinin fazla olması ile ilişkili olabilir (52). Bir çalışmada, yan dal ostiumunda %50-70 daralmaya sebep olan lezyon olması durumunda, ana damara yapılan PTKA, %40 oranında akut yan dal oklüzyonu ve %37 oranında restenoz ile sonuçlanmıştır (54). Akut yan dal oklüzyonunu önlemek amacı ile 2.5 mm ve daha kalın olup ciddi osteal darlığı olan yan dallarda aterektomi yapılması önerilmektedir (52).

PTKA ve/veya aterektominin tatmin edici sonuç vermemesi durumunda stentler kullanılabilir. KMS uygulaması ile de nadir olmayarak bu bölgedeki yan dal feda edilmektedir. Yan dal ostiumunda oluşan akut tıkanma veya daralma, damar duvarında oluşturulan mekanik hasarın burada inflamatuvar süreçleri tetiklemesi ve bunun sonucunda yan dal ostiumunu daraltması olarak açıklanabileceği gibi, basitçe bu bölgedeki plağın kayması (kar-küreleme etkisi), diseksiyon veya spazm gibi mekanik sebeplere bağlı olarak da gelişebilir. Sonuç olarak günümüzde en tecrübeli ellerde dahi %12-41 oranında işlem sırasında yan dal oklüzyonu görülebilmektedir. Erken dönemde tıkanan yan dalların ilerleyen dönemde rekanalize olduğuna dair %35 -% 100 gibi farklı oranlar bildiren yayınlar vardır (55, 56). Bifurkasyon lezyonlarının tedaviside en uygun stratejinin araştırıldığı çalışmalarda varılan nokta, osteal hastalığı olmayan

veya klinik olarak önemsiz kabul edilebilecek kadar ince kalibrasyonu olan yan dalların varlığında sadece ana damara müdahale edilmesinin yeterli olabileceği şeklindedir.

İlaç kaplı stentlerin sağladığı düşük restenoz oranları, bu stentlerin daha kompleks lezyonlarda kullanımına ışık tutmuştur. Artan bilgi ve tecrübeler ışığında, ilaç kaplı stentlerin stent içi restenoz, osteal ve bifurkasyon lezyonları, kronik oklüzyonlar, küçük damar ve uzun lezyonlarda, ek olarak diyabetik hastalarda kullanımı önerilmektedir (29). Bunlarla birlikte, ilaç kaplı stentlerin halen tam bilinmeyen yönlerinden biri de lezyon hizasından çıkan yan dal ostiumu üzerine olan etkileridir. Bu konudaki en büyük çalışmalardan biri RAVEL çalışma grubu tarafından 128 hasta ile yapılmış olup, SSS ile KMS' lerin yan dala olan etkilerinin benzer olduğu yönündedir (57). İlaç kaplı stentlerin brakiterapi ile benzer şekilde antiproliferatif ve sistemik antiinflamatuar etki ile iyileştirmeyi geciktirmesi ve buna bağlı olarak yan dal ostiumunda spontan rekanalizasyonu engellemesi hatta küçük çaplı yan dallarda tromboza sebep olması yönündeki şüpheler ise devam etmektedir.

ÇALIŞMANIN AMACI:

Bugüne kadar birçok farklı çalışmada farklı İKS gruplarının restenoz sıklıkları araştırılmış, ve birbirinden farklı oranlar verilmiştir. Klinik çalışmalar, optimal şartların sağlandığı ortamlarda, hasta dahil etme konusunda seçici kriterlere dayanarak yürütüldüğünden, çoğunlukla gerçek dünya şartlarını yansıtmamaktadır. Oysa günlük uygulamada, daha yüksek riskli hastalarda, daha kompleks lezyonlar ve çok da optimal olmayan şartlar altında çalışan hekimlerin tecrübeleri farklıdır. Kliniğimizde uygulanan ilaç kaplı stentlerin uzun dönem açıklık oranlarının tesbiti amacı ile planladığımız çalışmamızda aynı zamanda İKS' lerin işlem sonrası ve takipte lezyon hizasından çıkan yan dal üzerine olan etkilerini inceledik.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardioloji Kliniği' nde yürütülmüştür. Hedef hasta grubunu kliniğimizde koroner anjiyografi (KAG) yapılarak SSS, PSS ve ZSS uygulanan ve takibinde kontrol KAG yapılmış olan hastalar oluşturmaktadır. Bu amaçla Ağustos 2002 ve Nisan 2007 tarihleri arasındaki KAG kayıtları taranmıştır. Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ve uygulanan stentte ait bilgiler ile işlem bilgileri kayıt edilmiş, anjiyografik parametreler KAG kayıtları izlenerek değerlendirilmiştir. Anjiyografik parametreler arasında lezyon uzunluğu, referans çap, lezyon tipi, işlem öncesi, sonrası ve kontrol anjiyografide lezyonun ve stent hizasından çıkan yan dalın minimum lümen çapı, darlık yüzdesi, TIMI akımı ve düzeltilmiş TIMI film karesi sayımı (dTFKS) değerlendirilmiştir. Anjiyografik değerlendirmelerin tümü kantitatif ve semikantitatif metodlar kullanılarak, koroner anjiyografi laboratuvarında bulunan MEDCON Telemedicine Technology yazılım programına dahil Quantitative Coronary Assessment yardımı ile yapılmıştır. Elde edilen parametreler, geç kayıp ve balon arter oranı hesaplanmak için kullanılmıştır.

2.1. Anjiyografik Parametreler ve Tanımları

Çalışmamızda kullanılan parametrelerden referans çap, lezyon uzunluğu, stent restenozu, geç kayıp, darlık yüzdesi gibi değişkenlerin tanımlaması, İKS çalışmalarının ele alındığı bölümde anlatıldığı şekilde yapılmıştır.

Minimal lümen çapı (MLÇ), lezyon hizasında damarın en dar yeri olarak alınmıştır. Düzeltilmiş TIMI film karesi sayımı (dTFKS), koroner perfüzyonun değerlendirilmesi açısından TIMI akımına göre daha objektif bir kriter olarak geliştirilmiş bir indekstir. İlk kez Gibson ve ark.' nın TIMI 4 çalışmasındaki hasta popülasyonunun koroner anjiyografileri izlenerek tanımlanan bu indekse göre, her koroner arter için opak maddenin standardize edilmiş distal noktalara varmasına kadar geçen film kare sayımı belirlenmiş, diğer iki koronere kıyasla daha uzun olan LAD için bu rakam 1.7' ye bölünmüştür. Böylece elde edilen rakam dTFKS olarak adlandırılmıştır. PTKA ve stent implantasyonu sonrasında hesaplanan dTFKS değerleri arttıkça, restenoz oranlarının da arttığı, dTFKS' nın restenozun öngürücüsü olabileceği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda da, ana damar ve yan dal için dTFKS tesbiti daha önce yapılan çalışmalarda önerildiği şekildedir (58).

Geç kayıp, daha önce de belirtildiği gibi işlem sonu MLÇ ile kontrol MLÇ arasındaki farktır. Akut kazanım ise işlem sonu MLÇ ile işlem öncesi MLÇ arasındaki farktır. Geç kayıp, akut kazanım ile ters ilişkilidir. Bu iki değişken kullanılarak hesaplanan kayıp indeksi (geç kayıp/akut kazanım) başlangıçta kazanılan lümen çapının daha sonra kaybedilen yüzdesidir. Lümen çapında başlangıçtaki değişikliği de dikkate alması nedeniyle biyolojik olaylar için daha iyi bir indekstir. Çünkü akut kazanım, aynı zamanda damar duvarına verilen hasarın dolaylı bir göstergesidir. Kayıp indeksi restenozun önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Balon arter oranı; çıkılan en yüksek basınç ile sağlanan maksimum çap/ damar referans çapı şeklinde hesaplanır. Her stent için üretici firma tarafından sağlanan basınç/çap çizelgeleri yardımı ile belirli bir basınçla ulaşılan en geniş çap bulunabilir. Balon arter oranı, yüksek basınçla damar duvarında meydana gelebilcek hasarın öngörücüsü olarak kullanılmaktadır (59).

İKS' ler ile KMS' leri kıyaslayan çalışmalarda restenoz oranları arasındaki belirgin fark nedeni ile değerlendirmeler kolaylaşırken, İKS leri kendi aralarında karşılaştıran çalışmalarda düşük restenoz ve HLR oranları (<%10) nedeni ile iki grup arasındaki farkı belirlemek daha zordur. Bunun için büyük denek sayılarına ihtiyaç vardır. Buna paralel olarak İKS' ler ile ilgili çalışmalarda istatistiksel analizin gücünü arttırmak için geç kayıp sıklıkla kullanılan bir parametredir. Ellis ve ark.' nin TAXUS IV çalışma hastalarını incelediği çalışmasında, geç kayıbın, HLR ile güçlü ilişkisi olan anjiyografik bir parametre olduğunu gösterilmiş, HLR yerine kullanılmasının daha az hasta sayısı ve ekonomik maliyet ile çalışmaların tamamlanabileceğini öne sürülmüştür (60). Aynı şekilde, Pockock ve ark.' larının yaptığı, 11 adet İKS ile yapılan çalışma incelenmiş ve anjiyografik takibi olan 5387 hastada, geç kayıp ile HLR arsında lojistik bir eğri olduğu tesbit edilmiş, ve HLR yerine geç kayıbın kullanılması desteklenmiştir (24). Çalışmamızda kliniğimizde uygulanan SSS, PSS ve ZSS' lerin etkinliğini değerlendirmek amacı ile restenoz oranları ile birlikte geç kayıp miktarı kullanılmıştır.

2.2. Yöntem

Ana damardaki hedef lezyon ve bu hizadan çıkan yan dal için kantitatif anjiyografik parametreler özel bilgisayar programı (QCA-Telemedicine Technologies, MEDCON) yardımı ile işlemden önce, işlemden hemen sonra ve kontrol anjiyografi sırasında olmak üzere üç farklı zaman için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Kullanılan kılavuz katater çapına göre yapılan kalibrasyondan sonra diyastol sırasında ölçümler alınmıştır. Kontrolde tüm parametreler hesaplanırken stentin 5 mm proksimal ve distalindeki segment göz önüne alınmıştır (segment içi). Ana damar için değerlendirilen anjiyografik parametreler, işlem öncesi, sonrası ve kontrol sırasındaki hedef MLÇ, TIMI akımı, darlık yüzdesi ve işlemden hemen sonra bakılan dTFKS' dir. Lezyon tipi, *American Collage of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) sınıflamasına göre belirlenmiştir (61). Ana damar ve yan daldaki akım koroner perfüzyonu gösteren TIMI derecelendirmesine göre sınıflandırılmıştır (62).

Hedef lezyona müdahale sırasında, stentlenen segment hizasından çıkan, çapı 1.5 mm ve üzerinde olan tüm yan dallar analize dahil edilmiştir. Buna göre, işlem öncesi, işlemin hemen sonrasında ve kontrolde yan dal ostiumundaki darlık yüzdesi, yan dal TIMI akımı ve yan dalın dTFKS' si, yan dal için değerlendirilen anjiyografik parametreler arasındadır.
İşlem sırasında balon veya stent şişirildiği sırada çıkılan maksimum basınç atmosfer olarak her hasta için kaydedilmiştir. Restenozun öngörücülerinden biri olarak kabul edilen dTFKS her hasta için işlemden hemen sonra hedef lezyon ve varsa yan dallar için uygun şekilde tek tek hesaplanmıştır.

2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda anjiyografik parametreler ve hasta özelliklerinin geç kayıp ve geç kayıp indeksi üzerine olan etkilerini belirlemek amacı ile nonparametrik testlerden Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis analizleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerden referans çap, lezyon uzunluğu, stent uzunluğu, işlem öncesi ve sonrası darlıklar kendi içlerinde kategorize edilerek Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmışlardır. Balon/arter oranı, dTFKS gibi kategorize edilemeyen değişkenler için ise, bu değişkenler ile geç kayıp ve geç kayıp indeksi arasında bağıntı olup

olmadığı araştırılmıştır. Buna göre sonuçlar, ana damardaki hedef lezyonda geç kayıp ve kayıp indeksi üzerine etkili parametreler ile yan dal ostiumu açıklığını etkileyen parametreler olmak üzere iki farklı aşamada değerlendirilecektir.

3. BULGULAR

3.1. Genel Bakış

Çalışmaya 20 (%17.4) kadın, 95 (%82.6) erkek olmak üzere 115 hasta dahil edilmiştir. Ortalama yaşı 61±10.5 olan 115 hastaya implante edilen toplam 174 adet İKS, 7.49±2.8 ay içerisinde yapılan kontrol anjiyografi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kişi başı uygulanan ortalama stent sayısı 1.5' dir. Uygulanan İKS' lerden 98 (%56.3)' i SSS, 54 (%31)' ü PSS ve 22 (%12.6)' si ZSS idi.

Hastalar, demografik özellikleri açısından incelendiğinde (Tablo 3.1) üçte birinin diyabetik olup, risk faktörleri açısından yüksek riskli hasta grubunu temsil ettikleri görülmektedir.

Tablo 3.1: Hasta demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Ortalama ±SD	Hasta Sayısı	%
Yaş	61±10,5		
Kadın cinsiyet		20	17,4
Hipertansiyon		88	76,5
Hiperkolesterolemi		79	68,7
Diyabetes mellitus		39	33,9
Sigara içiciliği		38	33,0

Ana damardaki lezyonların anjiyografik özelliklerine bakıldığında ise (Tablo 3.2), İKS uygulanan lezyonların yarısı LAD lezyonu olup ortalama referans çap 2,76± 0,42 mm' dir. Ortalama uzunluğu 13,3 ± 7,5 mm olan hedef lezyonların üçte biri ACC-AHA sınıflamasına göre yüksek riskli lezyon (B2 ve C grubu lezyonlar) grubundadır. İşlem sırasında hastaların yaklaşık yarısında predilatasyon yapılmış olup çıkılan maksimum basınç 13,76 ± 1,37 atm' dir.

Kullanılan İKS grubu açısından ise, kliniğimizde de tüm dünyada olduğu gibi yaklaşık %50 oranında SSS kullanılmıştır. SSS ve PSS' ye göre daha yeni bir stent olan ZSS kullanımı %12 civarında kalmıştır. Kullanılan tüm stentlerdeki açık hücre dizaynı oranı %18,4' dür.

Tablo 3.2: Ana damardaki lezyonların anjiyografik özellikleri

Anjiyografik özellikler		Sayı, n	Yüzde,%	Ortalama±SD
Stent uygulanan damar	LAD	88	50,60	
	Cx	33	19,00	
	RCA	47	27,00	
	Safen	1	0,60	
	LMCA	1	0,60	
	Obtus	3	1,70	
	Diagonal	1	0,60	
Referans çap (mm)				2,76±0,42
Stent çap (mm)				2,85±0,36
Lezyon uzunluğu (mm)				13,37±7,50
Stent uzunluğu (mm)				20±7
Lezyon tipi	A	59	33,90	
	B1	56	32,20	
	B2	23	13,20	
	C	36	20,70	
Predilatasyon	var	85	51,10	
	yok	89	48,90	
Maksimum atmosfer (atm)				13,76±1,37
İlaç tipi	SSS	98	56,30	
	PSS	54	31,00	
	ZSS	22	12,60	
Açık hücre dizaynı		32	18,4	

Tablo 3.3: Yan dal anjiyografik özellikleri

Yan Dal Anjiyografik Özellikleri		Sayı, n	Yüzde, %	Ortalama ± SD
Yan dal sayısı				1,20±0,41
Yan dal çapı (mm)				1,84±0,36
Referans çap (mm)				2,84±0,39
Stent çapı (mm)				2,88±0,34
Maksimum atmosfer (atm)				13,9±1,40
Stent uzunluğu (mm)				20,2±7,30
İşlem öncesi yan dal ostiumundaki darlık (%)				20,7±26,6
İşlem öncesi yan dal TIMI akımı				20,65±0,7
Açık hücre dizaynı		25	19	
Stent tipi	SSS	70	54,3	
	PSS	42	32,6	
	ZSS	17	13,2	

İKS' nin yan dal ostiumu üzerine erken ve geç etkilerini incelemek için yapılan analizde toplam 107 hastada, 129 yan dal değerlendirildi (Tablo 3.3). Lezyon başına düşen yan dal sayısı 1,2 idi.

Ortalama çapı 1,84 ± 0,41 mm olan yan dalların işlem öncesi ostiumdaki darlık yüzdesi ortalama % 20,7 ± 26,6 idi. İşlem öncesi yan dal ostiumundaki darlık yüzdesi incelendiğinde 22 vakada lezyonun darlık yüzdesi %50 ve üzerinde , 4 vakada lezyonun darlık yüzdesi %80 ve üzerinde ve 2 vakada fonksiyonel olarak tıkalı yan dal vardı. İşlemden hemen sonra değerlendirildiğinde yan dal ostiumunda %50 ve üzerinde darlık olan vaka sayısı 30, %80 ve üzerinde darlık olan vaka sayısı 5 ve tam tıkalı olan vaka sayısı 5 idi. İşleme bağlı gelişen akut yan dal oklüzyonu oranı %4 olarak tespit edilmiştir (5/129). Kontrol anjiyografi sırasında ise 5 tam tıkanmış yan dalın 3 tanesinin takipte rekanalize olduğu görülmüştür (3/5) (Tablo 3.4).

Tablo 3.4: Stent uygulaması sonrası yan dalın kaderi

	Sıklık	**%**
Akut yan dal tıkanması	5/129	4
Akut tıkanma sonrası geç reperfüzyon	3/5	60
Akut tıkanma sonrası kronik tam tıkalı	2/5	40
İyi erken sonuç sonrası geç tıkanma	1/124	0,008

3.2. Restenoz ve Geç Kayıp Oranları (Tablo 3.5)

Tablo 3.5: Restenoz ve geç kayıp oranları

	Hasta sayısı, n	**Restenoz var**		**Restenoz yok**		**Geç kayıp, mm**
		n	**%**	**n**	**%**	
SSS	98	4	**4,1**	94	95,9	0,17±0,42
PSS	54	8	**14,8**	46	85,2	0,53±0,73
ZSS	22	1	**4,5**	21	95,5	0,37±0,46

Kliniğimizde İKS için saptanan restenoz oranları (Tablo 3.5) SSS için % 4,1, PSS için %14,8 ve ZSS için %4,5' dir. Geç kayıp miktarı ise SSS için 0,17±0,42, PSS için 0,53±0,73 ve ZSS için 0,37±0,46 olarak hesaplanmıştır.

3.3. Segment İçi Geç Kayıp ve Kayıp İndeksi Üzerine Etkili Parametreler (Tablo 3.6)

Yaptığımız çalışmada klasik risk faktörleri (Cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara, aile öyküsü) ile geç kayıp veya geç kayıp indeksi arasında anlamlı ilişki etki tespit etmedik. Bununla birlikte, geç kayıp ve kayıp indeksi üzerine etkili parametreler SSS implantasyonu ve lezyon uzunluğu olarak görülmektedir. SSS' de, PSS ve ZSS' ye göre geç kayıp anlamlı olarak daha azdır. PSS ile ZSS arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lezyon uzunluğu kategorize edildiğinde, 10 ile 20 mm arasındaki lezyonlarda geç kayıp 10 mm altı ve 20 mm üzerindeki lezyonlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

Sürekli değişkenlerle geç kayıp ve kayıp indeksinin ilişkisi incelendiğinde ise, sadece balon arter oranı ile anlamlı pozitif bir bağıntı görülmekle birlikte bağıntı katsayısı oldukça düşüktür (0,109 ile 0,105). Bu nedenle balon arter oranının geç kayıp veya kayıp indeksi üzerine etkili olduğunu söylemek doğru değildir. Geç kayıp ile işlem sonrası rezidü darlık arasında da anlamlı ilişki tesbit edilmiştir, ancak bu ilişkinin detayları incelendiğinde ilginç olarak, işlem sonrası rezidü darlık kalmayan (rezidü darlık =%0 olan) hastalarda geç kayıp diğerlerine göre daha fazla görülmüştür. Bu ilişkinin geç kayıp indeksi ile doğrulamasında ise, kayıp indeksi üzerine anlamlı etki gözlenmemiştir.

Diğer taraftan tablo 3.6' de de görüldüğü gibi, referans çap, stent uzunluğu, lezyon tipi, işlem öncesi lezyon darlığı, stent öncesi predilatasyon yapılıp yapılmaması, hedef lezyonun bulunduğu koroner damar ve lezyonun işlem sonrası bakılan dTFKS ile geç kayıp veya kayıp indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 3.6: Segment içi geç kayıp ve kayıp indeksi üzerine etkili parametreler

Parametre	Geç Kayıp		Kayıp İndeksi (Geç kayıp/akut kazanım)	
	p	KK	p	KK
Kadın cinsiyet	0,088*		0,077*	
Diabetes mellitus	0,466*		0,420*	
Hipertansiyon	0,415*		0,378*	
Aile öyküsü	0,147*		0,133*	
Hiperlipidemi	0,490*		0,464*	
Sigara içiciliği	0,212*		0,188*	
Yaş	0,741**		0,720**	
İlaç tipi(SSS)	**0,002****		**0,002****	
Referans çap	0,169**		0,185**	
Lezyon uzunluğu(10-20mm)	**0,021****		**0,024****	
Stent uzunluğu	0,324**		0,213**	
Lezyon tipi	0,325**		0,556**	
İşlem öncesi darlık	0,272**		0,126**	
İşlem sonrası rezidü darlık	**0,007****		0,430**	
İşlem tipi	0,639*		0,741*	
Maksimum atmosfer	0,592*		0,677*	
Damar	0,09**		0,214**	
dTFKS	0,817	0,012	0,803	0,013
Balon – arter oranı	**0,036**	**0,109**	**0,043**	**0,105**

*: İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
**: İstatistiksel analiz için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.
KK: Korelasyon katsayısı

3.4. Yan Dal Ostiumu Açıklığını Etkileyen Parametreler (Tablo 3.7)

Çalışmanın ikinci bölümünde, yan dal ostiumunun İKS uygulamasından ne kadar ve ne yönde etkilendiğini belirlemek amaçlanmıştır. Bunun için işlem öncesi, işlem sonrası ve kontrol sırasında lezyon hizasından çıkan 1,5mm ve üzerindeki tüm yan dallar değerlendirilmiştir. Etkileşimin net sonucunu belirleyebilmek amacı ile 3 farklı zamanda bakılan yan dal ostiumundaki darlık yüzdeleri arasındaki fark hesaplanmış ve istatistiksel inceleme bu farklar üzerine olası etkiyi belirlemek amacıyla yapılmıştır. İşlemden hemen sonraki ile işlem öncesi yan dal darlık yüzdesi arasındaki fark işlemin akut etkisini yansıtırken, kontrol anjiyografi sırasındaki darlık ile işlem öncesi darlık arasındaki fark uzun dönem etkiyi; konrol sırasındaki

darlık ile işlemden hemen sonraki darlık arasındaki fark ise hastalık seyrini göstermektedir. Hesaplanan fark ne kadar fazla ise hastalığın o kadar progrese olduğunu düşündürmektedir. Sonuçlar tablo 3.7' de özetlenmiştir.

Tablo 3.7: Yan dal ostiumunun açıklığını etkileyen parametreler

Parametre	YAN DAL OSTİUMUNDAKİ DARLIK YÜZDESİ					
	İşlem Sonrası-İşlem Öncesi		Kontrol-İşlem Öncesi		Kontrol-İşlem Sonrası	
	p	KK	p	KK	p	KK
Kadın cinsiyet	**0,011***		**0,001***		0,871*	
Diabetes mellitus	0,162*		0,344*		0,736*	
Hipertansiyon	0,112*		0,649*		0,942*	
Aile öyküsü	0,370*		0,909*		0,532*	
Hiperlipidemi	0,784*		0,231*		0,081*	
Sigara kullanımı	0,429*		0,271*		0,796*	
Yaş	0,117**		**0,002****		0,524**	
SSS vs PSS veya ZSS	0,355**		0,978**		0,344**	
Açık hücre kafes dizaynı	**0,067***		0,147*		**0,071***	
Referans çap	0,953**		0,747**		0,395**	
Lezyon uzunluğu	0,339**		0,995**		0,699**	
Stent uzunluğu	0,227**		0,548**		0,530**	
Lezyon tipi	0,091**		0,093**		0,564**	
Predilatasyon	0,982*		0,63*		0,872*	
Maksimum atmosfer	**0,008***		0,602*		0,215*	
Damar	0,739**		0,879**		0,913**	
Lezyon dTFKS	**0,043**	**0,130**	**0,005**	**0,179**	0,439	0,047
Yandal dTFKS	0,769	0,034	0,331	0,112	0,441	0,089
Geç kayıp indeksi	0,485	-0,062	0,299	0,092	**0,043**	**0,178**
Balon – arter oranı	0,950	0,006	0,510	0,058	0,486	0,062
Yandal çapı	0,235	0,078	0,893	0,009	0,256	-0,070
İşlem öncesi yandal ostiumundaki darlık	**0,005**	**0,191**	**0,000**	**0,243**	**0,000**	**0,511**
İşlem öncesi yandal TIMI akımı	0,081	0,130	0,316	0,074	**0,000**	**-0,274**

*: İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
**: İstatistiksel analiz için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Klasik risk faktörlerinin etkisine bakıldığında, kadın cinsiyetin işlem sonrası akut ve kronik dönemde yan dal ostiumundaki hastalığa olumsuz yönde etkili olduğunu görüyoruz. Buna benzer şekilde yaş kategorize edildiğinde 50-65 yaş arasında olmak çalışmamızda uzun dönemde yan dal oklüzyonuna etki etmektedir. İşlem özellikleri açısından incelendiğinde, işlem

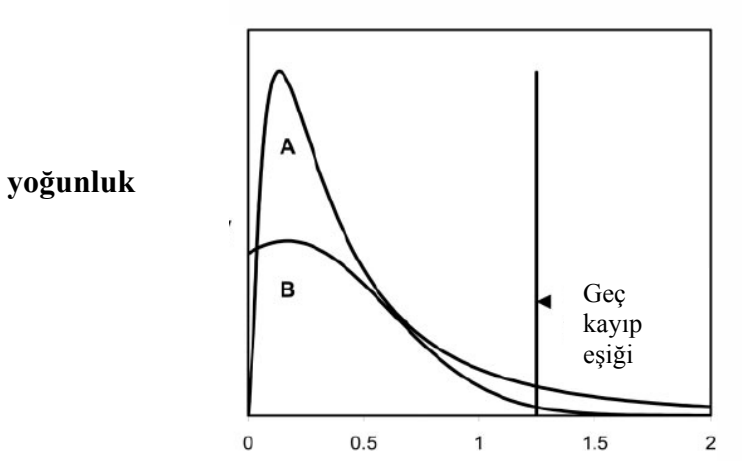
sırasında çıkılan maksimum atmosfer ne kadar az ise, işlem sonrası yan dal ostiumundaki darlık o kadar fazla olmaktadır. Lezyonun işlem sonrası bakılan düzeltilmiş TIMI film karesi sayımı ile akut ve kronik dönemdeki yan dal ostiumu darlığı arasında anlamlı bağıntı bulunmaktadır. Benzer şekilde intimal hiperplazinin göstergesi olan kayıp indeksi ile hastalık seyrini yansıtan kontrol-işlem sonrası yan dal ostiumu darlığı arasında, işlem öncesi yan dal ostiumundaki darlık ile erken dönem, geç dönem ve takipteki yan dal darlığı arasında bağıntı anlamlı tesbit edilmiştir. Bununla birlikte bu ilişkide yalnızca yan dal ostiumunun başlangıçtaki hastalığını gösteren darlık yüzdesi ile takipteki darlık arasındaki bağıntı katsayısı güçlü bir ilişki varlığını göstermektedir. Diğer değişkenler için yan dal ostiumundaki darlık derecesi üzerine herhangi bir etkiden söz edilemez.

4. TARTIŞMA

'Kanıta dayalı tıp' etiğinden yola çıkarak, İKS' nin klinik kullanıma girdiği günden bu yana yapılan birçok çalışma sonucunda, İKS kullanımının etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Etkinliklerini KMS' nin %30 civarındaki restenoz oranlarını %5-10 civarına geriletmeleri ile güvenilirliklerini ise uzun dönemde KMS ile kıyaslanabilir düzeyde olan MOKO oranları ile kanıtlamışlardır (8, 11).

Yaptığımız çalışma ile kliniğimizde uygulanan ilaç kaplı stentlerin restenoz ve geç kayıp oranlarının çalışmalarda belirtilen düzeyde olduğunu gösterdik. SSS stentler için %4,1 olan restenoz oranını PSS için %14,8 ve ZSS için %4,5 olarak saptadık. Bu oranlar, çalışma grubu özellikleri de göz önüne alındığında, tablo 1.3, 1.4 ve 1.5' de özetlenen farklı İKS' lerin restenoz oranları ile benzemektedir. Çalışmanın dizaynı gereği, sadece kontrol anjiyografileri yapılan hastaların dahil edildiği düşünülürse, yeniden koroner anjiyografi ihtiyacı olan bu hasta grubunda restenoz sıklığının beklenen de düşük olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmada planlandığı üzere klinik parametreler değil sadece anjiyografik parametreler değerlendirilmiştir. Neointimal hiperplazinin anjiyografik ölçümü olan geç kayıp değerlendirildiğinde SSS grubunda geç kayıp, PSS ve ZSS grubuna göre belirgin olarak daha azdır. Ortalama geç kayıp miktarı SSS için 0,17±0,42 mm, PSS için 0,53±0,73 mm, ZSS için ise 0,37±0,46 mm olarak bulunmuştur. SSS çalışmalarındaki ortalama geç kayıp oranının 0,15 mm olduğunu daha önce belirtilmişti. Benzer şekilde ZSS çalışmalarındaki ortalama geç kayıp 0,35 civarındadır ve çalışmamız sonuçları da bunları desteklemektedir. Çalışmada, PSS' in KMS ile karşılaştırıldığı çalışmalara kıyasla geç kayıp miktarının daha fazla olduğunu fakat PSS'in SSS ile kayıslandığı çalışmalardaki geç kayıp miktarlarına benzer olduğu görülmektdir. Bu sirolimusun düz kas hücre göçünü paklitakselden daha güçlü olarak inhibe etmesi ve damar duvarına diffüz olarak penetre olabilmesi ile ilişkili olabilir (63). SSS ile PSS direk karşılaştıran çok merkezli prospektif çalışmalarda geç lümen kaybının paklitaksele göre sirolimus ile daha potent olarak engellendiği gösterilmiştir (Tablo 1.6, 44, 45, 46, 47). Çalışmamızda bu bir kez daha desteklenmiş oldu. Aynı zamanda sonuçlar limus ailesinin bir diğer üyesi olan ZSS' nin sirolimus kadar etkin olmayabileceği konusunda ipucu vermektedir.

Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde, ilaç tipinin geç kayıp ve geç kayıp indeksi gibi sürekli anjiyografik değişkenler üzerine anlamlı etkisinin görülmesine rağmen, bu etkinin restenoz oranları üzerine yansımadığı görülmektedir. Bu uyumsuzluk muhtemelen birçok faktöre bağlıdır. Öncelikle İKS' leri kendi aralarında kıyaslayan tüm çalışmaların ortak sorunu olan yetersiz denek sayısı söz konusu olmuş olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi çok düşük restenoz oranlarının kıyaslanması, gerekli olan hasta populasyonunu da arttırmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen 174 lezyon bu nedenle restenoz bazında anlamlı sonuçlar elde etmemiz için yeterli gelmemiş olabilir. Ayrıca, geç kayıp ile restenoz arasındaki ilişkinin doğrusal değil simetrisiz bir eğri şeklinde olduğunu daha önceki çalışmalardan biliyoruz (Şekil 4.1, 64). İKS için görülen geç kayıp değerleri eğrinin x eksenine yakın olarak sol tarafında, eğimin az olduğu bölgededir. Ayrıca restenoz tanımı gereği dikotom bir değişken olup %50' ye ulaşmadığı takdirde değerlendirmeye alınmamaktadır. Son olarak KMS ile olan tecrübelerimiz ile biliyoruz ki, yüksek riskli hasta ve yüksek riskli lezyon grubunda stentin performansındaki farklılıklar daha belirgin olmaktadır. Bizimki gibi küçük örneklem sayısında nisbeten daha az riskli hastalar ve lezyonların değerlendirilmesi nedeni ile restenozda anlamlı değişiklik tespit edilememiş olabilir (Hastalarımızın %75'i tek damar hastası idi).



A:Varsayılan normal dağılım
B: Sağa eğimli dağılım

Şekil 4.1 :Geç kayıp dağılım eğrileri

Geç kayıba etkili bulunan diğer bir parametre lezyon uzunluğunun 10 ile 20 mm arasında olması olarak bulunmuştur. Kliniğimizde stent uygulanan lezyonların yaklaşık %50' si 10-20 mm

arasında olup, bu lezyonların yaklaşık %60'ına PSS uygulanmıştır. Nisbeten kısa olan bu lezyonlarda geç kayıbın fazla olmasının bununla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.
Çalışmada sadece geç kayıba etkili olup kayıp indeksine etkili olmayan bir parametre, işlem sonrası rezidü darlıktır. İşlem sonrası redizü darlığın olmaması, uzun dönemde geç kayıbı arttıran bir faktör gibi görünmektedir. Ancak biyolojik prosesin daha iyi bir göstergesi olan kayıp indeksi ile bu desteklenmemektedir. Klinik çalışmalarda da rezidü darlık ne kadar az ise, restenozun o kadar az olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle kayıp indeksinin daha doğru fikir verdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yan dal oklüzyon oranı %4 olarak bulunmuştur. KMS implantasyonu sonrası yan dal tıkanması ile ilgili yapılan ilk çalışmalardan biri olan Fischman ve arkadaşlarının çalışmasında Palmaz – Schatz stentler ile %6 oranında yan dal tıkanması tespit edilmiştir (55). Bunu izleyen diğer çalışmalarda bildirilen yan dal tıkanma oranları %7 - 41 arasında değişmektedir (59, 65, 66). Yine Palmaz-Schatz stentlerle bu konuda yapılmış en büyük çalışmalardan biri olan çalışmada %19 oranında yan dal tıkanması bildirilmiştir (67). RAVEL araştırıcılarının, SSS ile KMS' leri yan dal oklüzyonu açısından karşılaştırdıkları çalışmasında ise SSS ile %10 oranında akut yan dal tıkanması tespit edilmiştir (57). Önceki tecrübelerle kıyaslandığı zaman %4 oranındaki yan dal tıkanması kliniğimiz açısından oldukça iyi bir sonuçtur. Bu sonuç, yan dal ortalama referans çapının nisbeten geniş olması (1,8 ± 0,41mm) ile ilişkili olabilir. Çünkü KMS' ler ile yapılan klinik çalışmalardan elde ettiğimiz tecrübe, yan dal çapının, işlem sırasında akut yan dal tıkanmasıyla yakından ilişkili olduğunu şeklindedir. Poerner ve arkadaşlarının 185 hastada 255 yan dalı incelediği çalışmasında, 1,4 mm' nin üzerindeki yan dalların % 85' inde KMS uygulaması ile akımın etkilenmediği ve bunlarda uzun dönemde akımın korunduğu gösterilmiştir (59).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara bakıldığında, İKS uygulaması sonrası yan dal ostiumu açıklığını etkileyen parametreler; yan dal ağzında işlem öncesindeki darlık ile yan dal TIMI akımı, 50-65 yaş arasında olmak, kadın cinsiyet ve işlem sırasında çıkılan maksimum basınç vardır. Bunlardan işlem öncesi yan dal ağzındaki darlık ile işlemden sonra akut ve kronik evredeki yan dal darlığı arasında güçlü bir bağıntı bulunmaktadır. KMS ile yapılan çalışmalarda benzer şekilde yan dal çapı dışında akut yan dal tıkanmasının öngörücüleri; yan dal ağzında

işlem öncesi darlık olması, yan dalın lezyon hizasından çıkması, işlem öncesi yan dal TIMI akımının 3' ün altında olması ve balon/arter oranı şeklinde bildirilmiştir (59, 68, 69, 70). SSS ile yapılan RAVEL çalışmasında ise yan dal tıkanmasının tek bağımsız belirleyicisi lezyon içerisinden çıkan yan dalın ostimunda darlık olması idi (57). Stent implantasyonuna bağlı yan dal ağzının daralmasının olası mekanizmalarından en geçerli olanının kar-küreme (snowplow) etkisi olduğu düşünülmektedir. Buna göre mevcut aterosklerotik plak, stent ile yan dala doğru itilmektedir. Önceden yan dal ağzının hasta olması sonucu buraya itilen plakla yan dalın tamamen tıkanması mevcut bulguları açıklamaktadır.

Yaş ile kontrol-işlem öncesi yan dal darlığı arasında anlamlı ilişki tesbit edilmiş olup, benzer ilişki işlem öncesi - sonrası ve kontol - işlem sonrası darlık yüzdeleri farkı arasında bulunmamıştır. Yaş değişkeni incelendiğinde özellikle 50 ile 65 yaş arasındaki hastalarda, kontrol ile işlem öncesi darlık arasındaki farkın fazla olduğunu görüyoruz. Yan dalların incelendiği çalışmamızda hastaların %51'i 50-65 yaş arasında idi. Büyük çoğunluğu bu yaş grubunda olan hastalarda yaş ile kontrol-işlem öncesi yan dal darlığı arasındaki ilişki aterosklerozun doğal seyri ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda, kadın cinsiyet ile işlem sonrası-öncesi darlık farkı ile kontrol-işlem öncesi farkı arasındaki anlamlı ilişki, kadınlarda, hem işleme bağlı akut oklüzyonun, hem de işlem sonrasında devam eden hastalığın daha kötü seyrettiğini gösteriyor. Bu farkın sebebi kadın hastaların yan dal özellikleri ile erkek hastaların yan dal özellikleri kıyaslanması ile kısmen açıklanabilir. Kadın hastalarda ortalama yan dal çapının daha dar (1,7 mm' ye karşılık 1,9 mm) ve işlem öncesi yan dalın ostiumunun daha hasta (darlık yüzdesi %30' a karşılık %18) olduğu görülmektedir. Cinsler arasındaki bu farkı açıklayacak bir diğer olası mekanizma kadınlarda işlem sonrası elastik rekoil, vazospazm ve diseksiyonun erkeklere kıyasla daha fazla olması olabilir. Akut yan dal oklüzyonunda göz ardı edilmemesi gereken bu mekanizma, takipte hastaların büyük oranında (%60) rekanalizasyonun da sebebini açıklamaktadır.

Çalışmamız ile elde edilen ilgi çekici bir diğer bulgu, işlem sırasında çıkılan maksimum atmosfer ile akut yan dal daralması arasındaki ilişkidir. Buna göre İKS implantasyonu sırasında düşük basınç (<14 atm) ile şişirilen stentlerde, işlemden hemen sonra yan dalın ağzı daha fazla

daralmaktadır. Fakat KMS' ler için yüksek basınç (15,3±3,3 atm) ile yapılan postdilatasyon işleminin akut yan dal oklüzyonu için önemli bir etken olduğunu gösterilmişti (67). Bu açıdan bakıldığında, çalışmamız sonucu ile çelişmekte gibi görünse de burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta, İKS' in tam açıklığını sağlayacak ve damar duvarına bütünüyle temasını garantileyecek yeterli basınçla şişirilmesi gerekliliğidir. Stent malapozisyonu ile sonuçlanacak aksi durumda hem ana damarın hem de yan dal ostiumunun açıklığı etkilenecektir. Çalışmamızdan çıkan sonuç, nisbeten geniş referans çapa sahip (ortalama 2,84 mm) koronerlerde, 14 atmosferden az basınçla stentin şişirilmesinin tam açıklık için yeterli olmadığıdır. Stent uyumsuzluğu sonucu damar duvarına yerleşmeyen kafesler hem endotelizasyonu ve iyileşmeyi geciktirir, hem de kafes ile alttaki plak arasında trombüs gelişimini tetikler. Bunlar, düşük atmosferle şişirilen stentlerin yan dallarının akut dönemde kötü etkilenmesinin sebebi olabilir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda stent dizaynı ile yan dal oklüzyonu arasında ilişki bulunamamıştır. Cho ve ark.' nın 332 yan dal lezyonunu incelediği çalışmasında delikli tüp *(slotted tube)*, sarmal *(coil)* ve melez *(hybrid)* tasarımlı stenlerin akut veya geç dönem yan dal tıkanmasına etkilerinin olmadığını gösterdiler (69). Bizim çalışmamızda ise açık hücre dizaynının yan dal ostiumunu iyi yönde etkileyebileceğine dair sonuçlar elde ettik. Çalışmada etkilenen yan dal sayısının azlığı ve kapalı hücre dizaynı olan stentlerin sayıca belirgin üstünlüğü nedeni ile istatistiksel anlamlılığa erişmese de açık hücre dizaynının sağladığı geniş kafes aralığının yan dal akımını daha az etkileyeceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın en önemli eksikliği, hastaların klinik takip parametrelerine yer verilmemiş olmasıdır. Koroner anjiyoplasti sonrası serum kardiak göstergeçlerindeki (kreatin kinaz, kreatin kinaz-MB alt tipi, troponin) minor yükselmenin en sık sebebinin akut yan dal oklüzyonu olduğu bilinmektedir (70). Fakat kardiak markerlardaki yükselmenin dışında klinik olarak hayatı tehdit eden komplikasyon, ölüm veya tekrarlayan revaskülarizasyon ile akut yan dal oklüzyonu arasında hiçbir çalışmada bir ilişki gösterilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızda da hastaların klinik takiplerine yer verilmesinin yan dala ait kıyaslamalarda sonucu etkilemeyeceği düşünülmüştür.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Klinik pratikte uzun bir geçmişi olan koroner stentler ile, balon anjiyoplastinin önemli bir sorunu olan restenoz oranları azalmış, son yıllarda geliştirilen ilaç kaplı stentler ile ise bu oranlar %5-10 civarına geriletilmiştir. Birbirinden farklı stent platformu, ilaç etken maddesi ve polimeri olan İKS' ler beklenildiği gibi birbirlerinden farklı etkinlik göstermektedir. Birinci jenerasyon İKS' ler olan PSS ve SSS, hakkında en fazla bilgi birikimine sahip olduğumuz stentlerdir. Bu stent çalışmalarından elde ettiğimiz bilgiler ışığında geliştirilen ikinci kuşak İKS olan ZSS' nin kafes kalınlığı, etken maddesi ve polimeri ile birtakım üstünlükleri olduğu iddia edilmektedir. Bugüne kadar yapılmış klinik çalışmalarda, SSS' nin hem PSS' ye hem de ZSS' ye göre özellikle restenozu engellemede üstünlüğü gösterilmiştir. Çalışmamız sonuçları da bunu desteklemektedir. Restenoz oranlarına baklıdığında, SSS stentler için %4,1 olan restenoz oranını PSS için %14,8 ve ZSS için %4,5 olarak saptadık. Benzer şekilde ortalama geç kayıp miktarı, diğer çalışmalarla uyumlu olarak SSS için 0,17±0,42 mm, PSS için 0,53±0,73 mm, ZSS için ise 0,37±0,46 mm olarak bulunmuştur.

Koroner girişimin en önemli komplikasyonlarından biri, işlem sırasında, lezyon hizasından çıkan yan dal ağzının işleme bağlı olarak akut tıkanması veya akımın etkileneceği şekilde daralmasıdır. Yan dal oklüzyonu, koroner girişim sonrası minor enzim yükselmesinin en sık sebebidir. Bunun, özellikle ince yan dallar varlığında uzun dönemde morbidite ve mortaliteye etkili olmadığı öne sürülmektedir. Ancak daha geniş çaplı yan dallar için sonuçlar bilinmemektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, İKS' lerin yan dal üzerine etkisini aşağıdaki gibi özetleyebiliriz:

1. İKS kullanımı sonrası akut yan dal oklüzyon oranı %4 olarak bulunmuştur.
2. Tıkanan yan dalların büyük kısmı (%60) zamanla rekanalize olurken, başlangıçta işlemden etkilenmeyen yan dallarda takipte daralma riski çok düşüktür (%0.008).
3. İKS implantasyonu ile yan dalda hem akut hem de kronik fazda daralma ile en kuvvetli ilişki işlem öncesi yan dal ostiumdaki darlık arasında saptanmıştır.
4. İşlem öncesi yan dalda düşük TIMI akımı, işlemden hemen sonraki yan dal darlığıyla ilişkili bulunmasa da, uzun dönemdeki darlıkla ters orantılıdır.
5. Kadınlarda İKS implantasyonu ile yan dal ostiumu daha fazla etkilenebilmektedir.
6. İşlem sırasında İKS' de tam açıklık sağlanmaması, akut yan dal tıkanması ile ilişkilidir.

Korkulduğu gibi İKS' lerin endotel iyileşmesini geciktirip yan dal ostiumunda spontan rekanalizasyonu engellemesi veya küçük çaplı yan dallarda tromboza sebep olmasının söz konusu olmadığı gösterilmiştir.

İlaç kaplı stentler ile girişimsel kardiyolojinin önemli bir sorunu olan restenoz çözülmüş gibi görünmekte ise de, geç tromboz, kullanılan ikili antiagregan tedaviye bağlı kompikasyonlar gibi halen çözülememiş sorunlar vardır. İdeal İKS etken maddesi, platformu ve polimerini bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Stent implantasyonuna bağlı yan dal tıkanması, çözülmesi gereken bir diğer önemli problem olarak durmaktadır. Bu nedenle yan dala geçişi kolaylaştıracak farklı İKS dizaynlarının denendiği çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

ÖZET

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde Uygulanan İlaç Kaplı Stentlerin Restenoz Oranları ve Yan Dal Ostiumu Açıklığı Üzerine Etkileri

Girişimsel kardiyoloji alanındaki en önemli gelişmelerden biri koroner arter hastalığının tedavisinde stent uygulanmasıdır. İlk olarak 1986 yılında klinik uygulamaya giren kaplamasız metal stentler (KMS) sayesinde, diseksiyon, akut tıkanma ve yeniden daralma oranları önemli ölçüde azalmış, KMS' nin antiproliferatif ilaçlarla kaplanması ile elde edilen ilaç kaplı stent (İKS) ' ler ile restenoz oranları %10' un altına gerilemiştir. Fakat, İKS ile yapılan klinik çalışmalar, optimal şartların sağlandığı ortamlarda, hasta dahil etme konusunda seçici kriterlere dayanarak yürütüldüğünden, çoğunlukla gerçek dünya şartlarını yansıtmamaktadır.
Ayrıca koroner stent uygulamasının en önemli komplikasyonlarından biri olan , lezyon hizasından çıkan yan dalda akut tıkanma veya daralma, İKS' ler ile de halen sorun olmaya devam etmektedir.

Kliniğimizde en sık uygulanan İKS' ler olan sirolimus, paklitaksel ve zotarolimus salınımlı stentlerin (sırasıyla SSS, PSS, ZSS) uzun dönem açıklık oranlarının tesbiti amacı ile planladığımız çalışmamızda aynı zamanda bu stentlerin işlem sonrası ve takipte lezyon hizasından çıkan yan dal akımı üzerine olan etkilerini inceledik.

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardioloji Kliniği' nde koroner anjiyografi (KAG) yapılarak İKS uygulanan ve takibinde kontrol KAG yapılan hasta kayıtları izlenmiş ve hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ve uygulanan stentte ait bilgiler ile işlem bilgileri değerlendirilmiştir. Ana damardaki hedef lezyon ve bu hizadan çıkan 1.5 mm ve üzerindeki yan dallar için kantitatif anjiyografik parametreler, özel bilgisayar programı (QCA-Telemedicine Technologies, MEDCON) yardımı ile işlemden önce, işlemden hemen sonra ve kontrol anjiyografi sırasında olmak üzere üç farklı zaman için ayrı ayrı hesaplanmıştır. İKS' lerin açıklık oranları geç kayıp bilgileri ile değerlendirilirken, yan dal ostiumundaki daralma incelenen zamanlar arasındaki değişime etkiye bakılarak sunulmuştur.

Çalışmamızda ortalama yaşı 61±10.5 olan 115 hastaya implante edilen toplam 174 adet İKS, 7.49±2.8 ay içerisinde yapılan kontrol anjiyografi ile değerlendirilmiştir. Bu hastaların 107' sinde lezyon hizasından çıkan ve ortalama çapı 1,84 ± 0,41 mm olan 129 yan dal vardı. Restenoz oranlarına baklıdığında, SSS stentler için %4,1 olan restenoz oranını PSS için %14,8 ve ZSS için %4,5 olarak saptadık. Ortalama geç kayıp miktarı, SSS için 0,17±0,42 mm, PSS için 0,53±0,73 mm ve ZSS için ise 0,37±0,46 mm olup SSS' de diğer iki stente göre anlamlı olarak daha azdır. İKS kullanımı sonrası akut yan dal oklüzyon oranı %4 olup başlangıçta tıkanan yan dalların büyük kısmının (%60) zamanla rekanalize olduğu, başlangıçta işlemden etkilenmeyen yan dallarda ise takipte daralma riskinin çok düşük (%0.008) olduğu bulunmuştur. İKS implantasyonu ile yan dalda hem akut hem de kronik fazda daralma ile en kuvvetli ilişki işlem öncesi yan dal ostiumundaki darlık arasında saptanmıştır.İşlem öncesi yan dalda düşük TIMI akımı, işlemden hemen sonraki yan dal darlığıyla ilişkili bulunmasa da, uzun dönemdeki darlıkla ters orantılıdır. Kadın cinsiyet ve işlem sırasında İKS' de tam açıklık sağlanmaması, akut yan dal tıkanması ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlılığa erişmese de kapalı hücre dizaynının yan dal ostiumunu olumsuz yönde etkileyebileceğine dair veriler elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: İlaç kaplı stent, restenoz, geç kayıp, yan dal, akut tıkanma

SUMMARY

The Restenosis Rates of Drug Eluting Stents and their Effects on Side Branch Patency Implanted in the Cardiology Clinic of Ankara University - Faculty of Medicine

One of the major advances in the field of interventional cardiology is the stent implantation for the treatment of coronary artery disease. Bare metal stents (BMS) have been in the daily practice since 1986 and have significantly reduced the incidence of coronary dissection, acute occlusion and restenosis rates. Drug eluting stents (DES) which are developed by covering BMS with antiproliferative agents have further reduced restenosis rates below 10%. However, clinical studies of DES are carried out under optimal conditions with strict inclusion and exclusion criteria which usually make them hard to represent the real world practice. Acute occlusion of the lesion-related side branch ostia, one of the major complications of coronary intervention, still poses a problem with DES implantation.

In the current study, we have planned to investigate the long term patency of the most commonly used DES; sirolimus, paclitaxel and zotarolimus eluting stents (SES, PES and ZES respectively) and their effects on patency of lesion related side branch ostia in acute and chronic phases.

Patients in whom coronary intervention with a DES was performed were identified and control angiography (CAG) was performed in Ankara University - Faculty of Medicine. Patient characteristics and details of the procedure were evaluated. The quantitative angiographic parameters of target lesion and lesion related side branches (1.5 mm or larger) were examined with the help of a quantitative coronary analysis software at three different time points: Before the procedure, immediately after the procedure and at the time of control CAG. The patency of DES was evaluated by the amount of late loss. The narrowing of the side branch ostium was evaluated by the stenosis severity at the time of each examination.

174 DES were implanted and control CAG was performed in 7.49±2.8 months in 115 patients with mean age of 61±10.5 years. In 107 of them, 129 lesion related side branches were present

with a mean diameter of 1,84 ± 0,41 mm. The rates of restenosis and late loss for SES, PES and ZES were 4.1%, 14.8%, 4.5% and 0,17±0,42 mm, 0,53±0,73 mm and 0,37±0,46 mm respectively. Late loss of SES was significantly lower than the two other DES. The incidence of acute side branch occlusion was 4%. Most of the occluded side branches (60%) recanalized spontaneously while the risk of the late occlusion of the uneffected side branches was found to be very low (0.008%). The strongest risk factor for side branch restenosis was the pre-procedural side branch stenosis severity. Low TIMI flow grade of the side branch before the procedure is inversely correlated with the long term side branch patency. Female gender and underexpansion of the DES is associated with acute side branch occlusion. Although it was not statistically significant, there was a trend towards an unfavourable effect of the closed cell design on acute and chronic side branch occlusion.

Key words: Drug eluting stents, restenosislate loss, side branch, acute occlusion

KAYNAKLAR

1. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, for the Writing Comitee. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006, 113; 156-175.

2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, ve ark. A comparison of baloon expandable stent implantation with baloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.

3. Baim DS,Cutlip DE, Sharma SK, ve ark.. Final results of the Baloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation* 1998;97:322-31.

4. Kibos A, Campeanu A, Tintoiu I, ve ark. Pathophysiology of coronary artery in stent restenosis. *Acute Cardiac Care* 2007;9:111-119.

5. Weintraub WS. The Pathophysiology and Burden of Restenosis. *Am J Cardiol* 2007;100(supp)3K-9K.

6. Bermejo J, Botas J, Garcı´a E, Elı´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.

7. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002; 105:2974-2980.

8. Daemen J, Serruys P, ve ark. Drug eluting stemt update 2007 part II:Unsetteled issues. *Circulation* 2007:116:961-968.

9. Schwartz RS, Edelman ER, Carter A, Chronos N, Rogers C, Robinson KA, Waksman R, Weinberger J, Wilensky RL, Jensen DN, Zuckerman BD, Virmani R. Consensus Committee. Drug-eluting stents in preclinical studies: Recommended evaluation from a consensus group . *Circulation* 2002;106(14):1867-1873.

10. 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.

11. Daemen J, Serruys P. Drug eluting stent update 2007 Part I: A Survey of Current and Future Generation Drug Eluting Stents: Meaningful Advances and More of the Same? *Circulation* 2007:116:316-328.

12. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: The development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001;104:852-855.

13. Schuler W, Sedrani R, Cottems S, Haberlin B, Schulz M . A new rapamycin derivative: Pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation* 1997;64:36-42.

14. Haraguchi G, Pruitt S, Brodeur A, Collingwood R, Carter A . Increased expression of eNOS by Endeavor zotarolimus eluting stents compared to other DES in porcine coronary artery implants. *Am J Cardiol*. 2006;98(Suppl)32-33.

15. Melikian N, Wijns W. Drug eluting stents:a critique. *Heart* 2008;94:145-152.

16. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla S, Williams D, Vlachos H. A comparison of bare metal and drug eluting stents for off label indications. *N Engl J Med* 2008;358:342-52.

17. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D et al. Clinical, angiographic and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus eluting stent implantation in complex patients. *Circulation* 2004;109:1366-1370.

18. Mikhail GW, Airoldi F, Tavano D . The use of drug eluting stent in single and multivessel disease: Results from a single center experience. *Heart* 2004;90:990-994.

19. Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y. Contribution of stent underexpansion to recurrence of sirolimus eluting stent implantation for in stent restenosis. *Circulation* 2004;109:1244-1249.

20. Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A. Rapamycin eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions:a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Heart J* 2004;148:857-864.

21. Takebayashi H, Mintaz GS, Carlier SG. Nonuniform strut distribution correlates with more neointimal hyperplasia after sirolimus eluting stent implantation. *Circulation* 2004;110:3430-3434.

22. Stone GW. Coronary Stenting. In: Baim DS ed.*Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention.*Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005:495-534

23. Colombo A, Orlic D, Stankovic G, Corjava N. Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamycin eluting stent implantation. *Circulation* 2003; 107:2178-2180.

24. Pocock SJ, Lansky AJ,Mehran R, Popma JJ, Fahy MP. Angiographic Surrogate End Points in Drug-Eluting Stent Trials A Systematic Evaluation Based on Individual Patient Data From 11 Randomized, Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:23-32.

25. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus coated stents in human coronary arteries:a quantitative coronary angiograpfhy and three dimensional intravascular ultrasaund study. *Circulation* 2003;103:192-195.

26. Morice MC, Serruys PW, Sousa EJ, Fajadet J, Hayashı EB, Perin M. A randomaized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346:23:1773-1780.

27. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald P, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.

28. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-1099.

29. Schampaert E, Cohen EA, Schlu¨ter M, Reeves F, Traboulsi M,Title LM, Kuntz RE, Popma JJ . 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.

30. 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.

31. Sabate M, Jimenez P, Angiolillo D, et al. Randomized comparison of sirolimus eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *Circulation* 2005;112:2175-2183.

32. Grube E, Silber E, Hauptmann KE, Mueller E, Buellesfeld L. 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.

33. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S. Taxus II Trial. *Circulation* 2003;108:788-794.

34. 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.

35. 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.

36. 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* 200514;294(10)1215-1223.

37. Dawkins K, Grube E. The TAXUS VI Trial. *EuroPCR,* Paris, Mayıs 2004.

38. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R. 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;2:157–164.

39. Fajadet J, Wijns W,Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Münzel T, Popma JJ for the ENDEAVOR II Investigators. 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.

40. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PF, O'Shaughnessy C, Ball M, et al. For the ENDEAVOR III Investigators. 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.

41. Summary of Safety and Effectiveness Data *http://www.fda.gov/cdrh/pdf6/p060033b.pdf*

42. 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.

43. de Lazo J, Medina A, Pan M. Drug eluting stents for the treatment of chronic total occlusion. A randomized comparison of rapamycin versus paclitaxel eluting stents. *Circulation* 2005;112:II-477.

44. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N. Sirolimus eluting stent or paclitaxel eluting stent vs baloon angiıplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis. *JAMA* 2005;293:165-171.

45. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, for the ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-Eluting or Sirolimus-Eluting Stents to Prevent Restenosis in Diabetic Patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-70.

46. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P,Tamburino C for the REALITY Trial Investigators. Sirolimus- vs Paclitaxel-Eluting Stents in De Novo Coronary Artery Lesions The REALITY Trial: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006;295:895-904.

47. Windecker S, Remondino A, Eberli FR. Sirolimus eluting and paclitaxel eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353:653-662.

48. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A. Randomized trial of paclitaxel and sirolimus eluting stents in small coronary vessels. *Eur Herat J* 2006;27:260-266.

49. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J. Sirolimus eluting stents versus paclitaxel eluting stents in patients with coronary artery disease Meta-anaylsis of randomized trials. *JAMA* 2005;294:819-825.

50. Windecker S. Cypher versus Taxus: an independent patient based metaanaylsis including the currently completed randomized controlled trials. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* 2005

51. Galloe AM, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Rasmussen K. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *JAMA* 2008;299(4):454-5.

52. Shubrooks SJ. Bifurcation lesions. In :Nguyen TN, Hu D, Saito S, Grines C, Palacios I, eds. Advanced Interventional Cardiology. Blackwell Publishing 2003:260-277.

53. Louvard Y, Lefevre T, Morice MC. Percutaneous coronary intervention for bifurcation coronary coronary disease. *Heart* 2004;90:713-722.

54. Weinstein JS, Baim W, McCabe CH, Lorell BH. Salvage of branch vessels during bifurcation lesion angioplasty: Acute and long term folloe up. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;22:167-73.

55. Fischmann DL, Savage MP, Leon MB, Schatz RA, Ellis S, Celam MW, Hirshfeld JW. Fate of lesion related side branches after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1641-1646

56. Yilmaz H, Demir I, Belgi A, Kabukcu M, Yalcinkaya S, Sancaktar O. Sidebranch occlusion in direct intracoronary stenting: predictors and results. *J Invasive Cardiol* 2001;13:578-581.

57. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, Regar E, Domburg RT, Sousa E, Wülfert E, Morice MC. Fate of side branches after coronary arterial sirolimus eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2002;90:937-941.

58. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT,Alexander , B Marble S for the TIMI 4 Study Group. TIMI Frame Count, A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow . *Circulation.* 1996;93:879-888

59. Poerner T, Kralev S, Voelker W, Sueselbeck T, Latsch A, Pfleger S. Natural history of small and medium sized side branches after coronary stent implantation. *Am Heart J* 2002;143:627-35.

60. Ellis SG, Popma JJ, Lasala JM. Relationship between angiographic late loss and target lesion revascularization after coronary stent implantation: Analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1193–200.

61. Ellis SG, Vondormael MG, Cowley MJ. Coronary morphologic and clinical determinants of porcedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease:implications for patient selection. *Circulation* 1990;82:1193-202.

62. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med.* 1985;312:932-936.

63. Ray GM, Nawarskas P, Frishman WH .The paclitaxel eluting stent in percutaneous coronary intervention: Part II Comparison with the sirolimus eluting stent aconomics and unanswered questions. *Cardiology in Review* 2006;14:143-150.

64. Mauri L, Orav J, O'Malley J, Moses JW, Leon M, Holmes D. Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in Sirolimus eluting stents. *Circulation* 2005;111:321-327.

65. Ishiki R, Hara K, Ikary Y. Patency of intermediate size side branch occlusion after coronary Palmaz Schatz stent implantation. *Jpn Heart J* 1997;29:261-6.

66. Meier B, Gruentzig AR, King SB, Douglas JS, Hollman J. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984;53:10-14.

67. Aliabadi D, Tilli FV, Bowers T. Incidence and angiographic predictors of side branch occlusion following high pressure intracoronary stenting. *Am J Cardiol* 1997;80:994-7.

68. Alfonso F, Hernandez C, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R. Fate of stent related side branches after coronary intervention in patients eith in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1549-56.

69. Cho GY, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Park SW. Effects of stent design on side branch occlusion after coronary stent placement. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;52:18-23.

70. Bhargava B, Waksman R, Lansky AJ, Kornowski R, Mehran R, Leon MB. Clinical outcomes of comprimised side branch after coronary stenting with the NIR stent. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;54:295-300