

T.C.

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**CORAXEL MARKA PAKLİTAKSEL SALINIMLI STENT İMPLANTE EDİLEN
HASTALARIN KLİNİK TAKİBİ**

Dr. Fatih LEVENT

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

İZMİR -2014

T.C.

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**CORAXEL MARKA PAKLİTAKSEL SALINIMLI STENT İMPLANTE EDİLEN
HASTALARIN KLİNİK TAKİBİ**

Dr. Fatih LEVENT

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanları : Uzm. Dr. Nihan Kahya EREN

Kardiyoloji Kliniği Eğitim ve İdare Sorumlusu : Doç. Dr. Cem NAZLI

İZMİR -2014

Etik Kurulu Karar numarası :246

Tarih :10.12.2013

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana örnek olan, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim ,bu değerli çalışmanın ilk planını yapan ve beni doğru yönde yönlendiren saygı değer hocam Doç. Dr. Cem Nazlı 'ya, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyen danışmanım Uzman Dr. Nihan Kahya Eren'e , uzmanlık eğitimim boyunca bilgi , birikim ve deneyimlerinden faydalandığım Doç.Dr. MuratYeşil'e, Doç. Dr. Mehmet Serdar Bayata'ya, Uzm. Dr. Nursen Postacı'ya ve Prof. Dr. Asım Oktay Ergene'ye , birlikte uyumlu ve keyifle çalıştığım uzman ve asistan doktorlar,hemşireler ve personellere, her zaman her koşulda yanımda bulunan ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan annem ve babama , ayrıca bana her konuda destek olan sevgili kardeşim Burak Levent' e teşekkür ederim.

Dr.Fatih Levent

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	6
TABLolar DİZİNİ	9
ŞEKİLLER DİZİNİ	11
1. AMAÇ VE KAPSAM	12
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1 Stentler	13
2.2 Stent Restenozu	13
2.2.1 Restenoz Tanımı	13
2.2.2 Restenoz Patofizyolojisi	14
2.2.3 Restenoz Prediktörleri	15
2.2.4 Restenoz Tedavisi	16
2.3 Stent Trombozu	16
2.3.1 Stent Trombozu Prediktörleri	17
2.4 İlaç Salımlı Stentler	18
2.4.1 Stent Platformu	18
2.4.2 Polimer	19
2.4.3 Etken Madde	19
2.5 Paklitaksel Salımlı Stentler	20
2.5.1 Paklitaksel Salımlı Stent Kullanım Endikasyonları	23
2.5.2 Endikasyon Dışı Paklitaksel Salımlı Stent Kullanımı	23
2.5.2 Paklitaksel Salımlı Stent Restenozu	28
2.5.3 Paklitaksel Salımlı Stent Trombozu	29
3. HASTALAR VE YÖNTEM	31
3.1 İstatistiksel Yöntem	32
4. BULGULAR	32
4.1 Temel klinik özellikler	32

4.2 Laboratuvar bulguları	34
4.3 Koroner anjiyografi bulguları	34
4.4 Perkütan koroner girişime ait özellikler	35
4.5 Hastaların İşlem Öncesi Ekokardiyografi Bulguları.....	36
4.6.Hasta Uyumu ile İlgili Özellikler	37
4.7İstenmeyen Kardiyovasküler Olaylar.....	37
4.8 HLR, stent trombozu ve Major kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyen hastalarda klinik, laboratuvar, anjiyografi, ve işlemle ilişkili değişkenler.....	38
5. TARTIŞMA	47
5.1 Çalışmanın sınırlayıcıları	52
6. SONUÇLAR	52
ÖZET	53
SUMMARY	56
KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA Amerikan Kalp Cemiyeti
AKS Akut Koroner Sendrom
AMI Akut Miyokard İnfarktüsü
ARB Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ARC The Academic Research Consortium
ASA Asetil salisilik asit
CCS Canadian Cardiovascular Society
CRP C reaktif protein
Cx Circumflex arter
ÇMS Çıplak metal stent
DHSI Duvar hareket skor indeksi
DM Diabetes mellitus
EF Ejeksiyon fraksiyonu
EKG Elektrokardiyografi
FDA Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FR Hızlı salınım (fast release)
GA Güven aralığı
Gp IIb-IIIa Glikoprotein IIb-IIIa
Hb A1c Hemoglobin A1c
HDL Yüksek dansiteli lipoprotein
HDR Hedef damar revaskülarizasyonu
HL Hiperlipidemi
HLR Hedef lezyon revaskülarizasyonu
Hs CRP Yüksek duyarlıklı C reaktif protein
HT Hipertansiyon
IDF Uluslararası Diyabet Federasyonu
ISS İlaç salınımlı stent
KABG Koroner Arter By-pass Greft

KAH Koroner arter hastalığı
KBY Kronik böbrek yetersizliği
Kk Kreatinin klirensi
KKB Kalsiyum kanal blokeri
KTO Kronik total oklüzyon
LAD Sol ön inen arter
LBBB Sol dal bloğu
LDL Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA Sol ana koroner arter
LVDSÇ Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEF Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MI Miyokard infarktüsü
MKO Majör kardiyak olay
MKVO Majör kardiyovasküler olay
MLÇ Minimal lümen çapı
MPV Ortalama platelet hacmi
MR Orta hızlı salınım (moderate release)
NSTEMI ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü
NYHA New York Kalp Cemiyeti
OAD Oral antidiyabetik
PAH Periferik arter hastalığı
PKG Perkütan koroner girişim
PSS Paklitaksel salınlı stent
PTKA Perkütan translüminal koroner anjioplasti
RCA Sağ koroner arter
RDW Eritrosit dağılım hacmi
SDBH Son dönem böbrek hastalığı
SIR Stent içi restenoz
SR Yavaş salınım (slow release)
SSS Sirolimus salınlı stent

ST Stent trombozu

STEMI ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü

TIMI Thrombolysis In Myocardial Infarction

TK Total kolesterol

mm Milimetre

µg Microgram

ml Mililitre

mg Miligram

dk Dakika

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Stent restenozu prediktörleri	5
Tablo 2.Stent trombozu prediktörleri	6
Tablo 3. Dünyada kullanılan İSS le.....	7
Tablo 4.TAXUS çalışmaları.....	8
Tablo 5.Hastaların temel klinik özellikleri.....	9
Tablo 6.Hastaların laboratuvar değerleri.....	13
Tablo 7.Hastaların angiyoğrafik bulguları.....	19
Tablo 8.İşlemle ilgili değişkenler.....	24
Tablo 9.İşlem öncesi ekokardiyografi ile ilgili bulgular	25
Tablo 10.Takip süresince hasta uyumu	26
Tablo 11. Major kardiyovasküler olaylar	26
Tablo 12. HLR ve temel klinik özellikler	27
Tablo 13. Stent trombozu ve temel klinik özellikler.....	28
Tablo 14.Major kardiyovasküler olay ve temel klinik özellikler	29
Tablo 15. HLR ve laboratuvar değerleri	29
Tablo 16.Stent trombozu ve laboratuvar değerleri	30
Tablo 17.Major kardiyovasküler olay ve laboratuvardeğerleri.....	31
Tablo 18. HLR ve angiyoğrafik özellikler	31
Tablo 19. stent trombozu ve angiyoğrafik özellikler.....	32
Tablo 20.Major kardiyovasküler olay ve angiyoğrafik özellikler.....	33
Tablo 21.HLR ve işlemle ilgili özellikler	33
Tablo 22.Stent trombozu ve işlemle ilgili özellikler.....	34
Tablo 23.Major kardiyovasküler olaylar ve işlemle ilgili özellikler.....	34
Tablo 24.HLR ve ekokardiyografik özellikler	35
Tablo 25.Stent trombozu ve ekokardiyografik özellikler.....	36
Tablo 26.Major kardiyovasküler olaylar ve ekokardiyografik özellikler.....	36
Tablo 27.HLR ve hasta uyumu.....	37

Tablo 28. Stent trombozu ve hasta uyumu	39
Tablo 29. Major kardiyovasküler olay gelişimi ve hasta uyumu.....	39



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil 1: Paklitakselin moleküler yapısı	12
---	----



1) AMAÇ VE KAPSAM

Koroner arter hastalığı endüstrileşmiş ülkelerde en sık ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelerde ölümlerin yarıya yakını, gelişmekte olan ülkelerde ise dörtte biri kalp damar hastalıklarındandır.

TEKHARF çalışması erişkinlerimizde yıllık koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerde binde 5,2 kadınlarda binde 3,2 olarak bulmuştur.

Günümüze kadar birincil korunma ve ikincil korunmada ilaç ve tedavi yöntemlerinde büyük ilerleme kaydedilmiştir. Bu konu ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Katetere dayalı tedavi yöntemleri son yıllarda büyük ilerleme kaydetmiş, neredeyse cerrahi tedavinin önüne geçmiştir. BARI ve ARTS çalışmalarında çok damar hastalarında perkutan koroner girişim ve cerrahi tedavi karşılaştırılmış ve her iki grupta mortalite açısından fark bulunmamıştır(1,2). Perkütan koroner girişimlerin cerrahinin yerini alabileceği fikri yeni katatere dayalı tedavi yöntemlerinin kullanıma girmesini gündeme getirmiştir.

Günümüzde katatere dayalı tedavi yöntemlerinin %80 den fazlasını stent işlemi oluşturmaktadır. PTKA uygulamasından sonra ortaya çıkan ani tıkanma elastik recoil gibi problemler stentler ile aşılmış ancak restenoz riski tamamen ortadan kalkmamıştır. Restenoz riskinin azaltılması hatta tamamen ortadan kaldırılması için stent endüstri yeni arayışlara girmiş ve ilaç salınımlı stentlerin geliştirilmesi sağlanmıştır. İSS ile restenoz oranlarında büyük oranda azalma gerçekleşmekle birlikte yeni bir sorun; stent trombozu ortaya çıkmıştır. Bu konuyla ilgili hala araştırmalar yapılmakta ardı ardına yeni makaleler yayınlanmaktadır.

Biz bu çalışmada kliniğimizde, coraxel adı ile piyasaya sürülen paklitaxel salınımlı stent uygulanan hastalarda restenoz ve tromboz sıklığını; hastaların klinik, risk faktörleri, laboratuvar, anjografi ile ilişkili değişkenlerinin bu sıklığa etkisini değerlendirmek üzere klinik retrospektif-prospektif bir çalışma planladık.

2)GENEL BİLGİLER

2.1 Stentler

Koroner stentler, 90'lı yıllardan itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Koroner Stent (çelik tel kafes), koroner damarlarında PTKA tedavisi ile yeterli açıklık sağlanamayan ve / veya balon işlemi sonrasında damar içinde yırtılma meydana gelen hastalarda bu sorunları giderme amacıyla kullanılan bir yöntemdir (3). 1986'da uygulamaya giren çıplak metal stentler PTKA ile ortaya çıkan ani tıkanma (akut tromboz), elastik büzülme (elastik recoil), intima tabakasının yırtılması (diseksiyon) gibi sorunlar ortadan kaldırılmıştır. Randomize BENESTENT ve STRESS çalışmalarında, nativ de novo koroner arter lezyonlarına stent uygulanan hastalarda restenoz oranının balon anjiyoplasti uygulamalarına göre önemli ölçüde düşük bulunması ve BENESTENT çalışmasında majör klinik olaylarda düşüş saptanması üzerine stent uygulanması yaygınlaşmıştır.(4) Ancak subakut stent trombozunun, stent embolisinin, yan dal tıkanmasının ve antikoagülasyona bağlı kanama komplikasyonlarının sık görülmesi bu yöntemin başlıca kısıtlamaları olmaya devam etmektedir. Ayrıca stent tedavisi ile birlikte restenoz oranları PTKA ile karşılaştırıldığında önemli oranda azalmakla birlikte tamamen ortadan kaldırılamamış ve bu da yeni teknolojilerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Başarılı PTCA tanımına giren olgular darlık oranı %50 nin altına inmesi olarak kabul edilmiştir.(5) Stentlerde bu oran %0 rezidü olarak hedeflenmiştir.

2.2Stent Restenozu

2.2.1 Restenoz Tanımı

Restenoz PTCA hastalarında %40, stent hastalarında %25 olarak görülmektedir. Restenozların büyük çoğunluğu işlem sonrası ilk 6 ay içinde oluşmaktadır (6). Restenoz tanımı anjiyografik ve klinik restenoz olarak iki farklı şekilde ortaya çıkmaktadır. Anjiyografik restenoz başarılı işlem sonrası kontrol koroner anjiyografide %50 ve üzeri

tekrar darlık görülmesi, kazanılan lümen alanının %50 den fazla kaybı, işlem sonrası %50 nin altına inen darlığın tekrar %70 ve üzerine çıkması olarak tanımlanır. Klinik restenoz üç farklı tanıma sahiptir. Bunlardan birincisi işlemden 30 gün sonrası hedef lezyon revaskülarizasyonu; ikincisi işlemden 30 gün sonrası hedef damar revaskülarizasyonu ve üçüncüsü hedef damarla ilişkili myokard infarktüsü ve ölümdür.(7) Anjiyografik olarak stent'in 5 mm distal ve proximal segmentleri arasında kalan bölge hedef lezyonu, hedef lezyonu ile o damarın geri kalan bölümü ve dalları hedef damarı tanımlar. Hedef lezyon revaskülarizasyonu restenoz veya başka bir komplikasyon nedeniyle hedef lezyona uygulanan herhangi bir PKG işlemini tanımlar. Hedef damar revaskülarizasyonu ise hedef lezyon dışındaki damarın herhangi bir bölgesindeki revaskülarizasyondur.

2.2.2.Restenoz Patofizyolojisi

PTCA işlemi sonrası restenozun mekanizması; recoil , vasküler remodelling ve neointimal hiperplazinin kombinasyonu olarak ortaya çıkar Farklı olarak stent işleminde , recoil ve vasküler remodeling süreci oluşmaz . Hayvan deneyleri ve bazı insanlarda post mortem yapılan incelemeler instent restenoz hakkında bize hücresel düzeyde bilgi vermektedir .

Stent strutlarının damar duvarında yapmış olduğu travma sonrası bu bölgede inflamatuvar reaksiyon meydana gelir . Endotel tabakanın bozulması yada mekanik gerilmesi; tunica mediadan bu bölgeye düz kas hücresi migrasyonunu (göçünü) ve bu bölgede düz kas proliferasyonunu (çoğalmasını) indükler. Ayrıca bozulmuş endotel tabakası sonrası sub endotel tabakası inflamatuvar hücreler ve sitokinlerle temas eder. Bu da düz kas proliferasyonunu artırır. Ayrıca hücre dışı matriks ve kollagen sentezi de olaya katkıda bulunur.

Endotel hasarı sonrası Sub endotelyal doku ile trombositlerin temasına ve trombositlerin aktive olmasına neden olmaktadır Yapılan domuz deneylerinde erken trombüs formasyonunun etkisinin önemsiz olduğunu gösterildi. (8) İntent restenozda doku örneklerinde majör komponentin düz kas hücresi olduğu görüldü.

Stent işlemi sonrası adventisya tabakasında fibrozis gelişmesi negatif arteryel remodellinge katkıda bulunabilir.

İşlem sırasında stentin ezilmesi, stentin lezyonu kaplamaması gibi mekanik problemler de stent restenozuna neden olabilir.

2.2.3 Restenoz Prediktörleri

Restenoz oranının %60'a kadar çıktığı raporlanmıştır. Restenoz oranlarını azaltmak için uygulanan stratejilerde predispozan faktörlerinin ne olduğunu bilmek önemlidir. Predispozana neden olan faktörler üç başlık altında toplanır. Bunlar hastaya bağlı faktörler, işleme bağlı faktörler ve lezyona bağlı faktörlerdir.

2009 yılında yapılan bir araştırmada 740 ilaç kaplı ve çıplak metal stent takılan hasta grubunda klinik, işlemsel ve anjiyografik faktörlerle MI, ölüm, HDR ve klinik restenoz arasındaki ilişkiye bakılmış ve bu çalışmada 30 aylık takip sonrasında bifürkasyon lezyonları, ÇMS, restenotik lezyonlar ve Canadian Cardiyovascular Society sınıf 4 anginalı hastalarda restenoz oranının fazla olduğu saptanmıştır. (9).

EVENT çalışmasının kayıtları kullanarak yapılan araştırmada ilaç kaplı stent hastalarında TLR prediktörleri olarak yaşı 60'ın altı olması, PCI geçmişinin olması, korunmayan ana koroner damar lezyonu, Safen Ven Graft lezyonu, minimal stent çapının 2,5 mm ve altında olması ve total stent uzunluğunun 40 mm ve üzerinde olması olarak belirlenmiştir (10).

Yine Journal of the American College of Cardiology (JACC)'de 2010 yılında yayınlanan bir makalede ilaç kaplı stentlerde restenozla ilişkili faktörler olarak ilaç direnci, hipersensivite reaksiyonu, stentin yeterince ekspanse edilememesi (genişletilememesi), homojen olmayan stent strut dağılımı, stent fraktörü (kırığı), homojen olmayan ilaç salınımı, polimer soyulması, stentlenen segmente yapılan barotravma, stent aralığı ve rezidüel stentlenmemiş aterosklerotik plak olarak belirtilmiştir (11). İlaç kaplı ya da çıplak metal stent takılan 10.004 hastayı içeren bir çalışmada stent prediktörü olarak en güçlü faktörlerin küçük damar çapı ve stent içeriği (ilaç kaplı) olduğu gösterilmiştir. Özellikle

ikinci jenerasyon ilaç kaplı stentlerde stent restenoz oranları en düşük olarak gözlemlenmiştir (12).

Tablo 1.Stent Restenozu Prediktörleri		
<i>Klinik Faktörler</i>	<i>Anjiyografik faktörler</i>	<i>İşlemle İlişkili Faktörler</i>
Yaş	İşlem öncesi MLÇ	Girişim sonrası darlık oranı
Erkek cinsiyet	İşlem öncesi darlık yüzdesi	Girişi sonrası MLÇ
Diyabetes Mellitus	Uzun lezyon	Düşük balon/arter oranı
SDBH	Küçük damar çapı	Diseksiyon varlığı
Sigara	Kronik total oklüzyonu	Elastik recoil
	Safen Ven Greft lezyonu	Dilate edilen segment sayısı
	Bifurkasyon lezyonu	Overlap stent
	Kalsifik lezyonu	
	Ostiyal lezyonu	

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

MLÇ: Minimal lümen çapı

2.2.4 Restenoz Tedavisi

Günümüzde Restenoz tedavisinde balon anjiyoplasti (geleneksel ve ilaç salınlımlı) , cutting balon anjiyoplasti, stent içi stent, lazer anjiyoplasti, rotasyonel ve direksiyonel atarektomi, intrakoronar brakiterapi, ilaç salınlımlı stentler kullanılmaktadır. Kliniğimizde restenoz tedavisinde en sık cutting balon ve ilaç salınlımlı stentler kullanılmaktadır.

2.3 Stent Trombozu

Koronar stent işlemi sonrası en korkulan komplikasyon stent trombozudur. Nadir görülmesine rağmen (1 yıl içinde %0,5-%1) çoğu hasta Akut MI kliniği ile karşımıza çıkar.

Stent trombozu Akut dönemde (ilk 24 saat), subakut dönemde (ilk 24-30 gün), geç dönemde (30 gün-1 yıl) ve çok geç dönemde(>1 yıl) karşımıza çıkabilir. Academic Research Consortium (ARC), stent trombozu tanımındaki karışıklığı ortadan kaldırmak için 2007 yılında bir makale yayınladı (13). Bu makaleye göre stent trombozu kavramı üç gruba

ayrıldı. Bu gruplar kesin, muhtemel ve olası stent trombozudur. Ölüm ise kardiyak, nonkardiyak ve vasküler olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

- **Kesin stent trombozu:** Akut koroner sendromu düşündüren semptomlar ya da anjiyografik ve patolojik olarak stent trombozunun görülmesi
- **Muhtemel stent trombozu:** 30 gün içinde açıklanamayan ölüm ya da işlem süresine bakılmaksızın hedef damarla ilişkili myokard infarktüsü. (Anjiyo ile stent trombozu kanıtı gösterilmemiş hastalarda)
- **Olası stent trombozu:** 30 gün sonrası açıklanamayan ölümler

2.3.1 Stent Trombozu Prediktörleri(14)

Genel olarak stent trombozu kompleks lezyonu olan kompleks hastalarda daha sıklıkta ortaya çıkar. Örneğin ; akut koroner sendrom, diabetes mellitus , kronik böbrek yetmezliği, küçük damara stent işlemi, multipl stent işlemi , bifürkasyon lezyona stent işlemi ve kronik total oklüzyona stent işlemi bunların arasında yer alır (tablo 2)

Tablo 2 : Stent trombozu prediktörleri		
Hastanın özellikleri	Lezyonun özellikleri	İşleme bağlı özellikler
-Diyabetes Mellitus	-Uzun segment lezyon	-Stentin yetersizekspansiyonu
-Kronik böbrek yetmezliği	-Küçük damar çapı	-Stent malappozisyonu
-Akut klinik presentasyonu	-Safen venöz greft	-Kenar diseksiyonu
-Sigara öyküsü	-Kronik total oklüzyon	-Strut fraktürü
-Azalmış sol ventrikül fonksiyonları	-Bifürkasyon lezyonu	-Multipl stent implantasyonu
-Kanser	-Nekrotik çekirdek içeren lezyon	-Stent overlap yapılması
-Dual antiplatelet tedavinin kesilmesi		-Reziduel stenoz
-İleri yaş		sonrası düşük TIMI akım
-Trombositemi		-Stentin lezyonu tamamıyla
-Polimer yada stent içeriği ilaca karşı hipersensitivite		kapsamaması

Stent trombozu akut dönemde gerçekleştiğinde, bu genellikle işleme bağlı nedenlerden ortaya çıkar. Subakut ve geç trombozun en yaygın nedeni dual antiplatelet tedavinin devam edilmemesidir. Çok geç stent trombozunun nedenleri tam

olarak açıklanamamıştır. Neointimal iyileşmenin yetersiz olması ,damarda devam eden inflamasyon ve sonradan ortaya çıkan stent malappozisyonu olası nedenler olarak görülmektedir.(15-17)

2.4 İlaç Salınlımlı stentler

Çıplak metal stentlerin uygulamaya başlanması ile PTKAda karşımıza çıkan restenoz ve buna bağlı olarak da işlem sonrası Major Kardiyak Advers Olay, MI ve ölüm sıklığı büyük oranda azaldı. Ancak stentlerin yaygın kullanılması ile yeni bir sorun; ‘instent restenoz’ ortaya çıktı. Bunun üzerine 2000’li yılların başında ilaç kaplı stentler kullanılmaya başlandı. Bu stentlerde ana amaç; düz kas hücre proliferasyonu inhibe ederek instent restenozu önlemektir. İlaç salınlımlı stentlerle restenoz oranları %10 un altına inmiş, tekrar revaskülarizasyon oranları %60-70 oranında azalmıştır. (18) İlaç salınlımlı stentler üç komponente ayrılır.

- Stent Platformu
- İlaç salınım aracı (polimer)
- Etkin madde

2.4.1 Stent Platformu

Stent platformu polimer ve etkin maddeyi taşıyan ana çatıdır. Stent platformu ilaç salınlımında ve restenozu sınırlamada önemli rol oynar. Platformun ekspansiyon şekli, kullanılan materyali, strut kalınlığı restenozu belirleyen değişkenlerdir. Bu nedenle bu parametrelerin optimize edilmesi gerekir.

Birinci jenerasyon ilaç kaplı stentlerde paslanmaz çelik kullanılır. Strut kalınlığı 130-140 um arasındadır. Strutların kalın olması radyopak özelliği artırmakta ve ek radyal güç sağlamaktadır. Ancak daha ince strutlarla karşılaştırıldığında kalın strutlarda daha yüksek restenoz oranı saptandı. Ayrıca ferromanyetik yapısından dolayı paslanmaz çelik, floroskopi altında zayıf bir görünüme sahiptir. İkinci jenerasyon ilaç salınlımlı stentlerde Kobalt kromyum (CoCr) kullanılır. Kobalt kromyum daha ince strutlara (89-90 um) sahiptir.

Bu durum, neointimal cevabın azalmasına ve daha hızlı reendotelizasyon oluşmasına neden olur. Bu da restenozun daha düşük oranda görülmesi ile ilişkilidir. Nitinolden yapılan stent platformları gündemdedir. Bunun dışında poli-L-laktik asit den oluşan biodegradabl polimerik stentler ile ilgili çalışmalarda yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Stent konfigürasyonu açık ve kapalı olarak ikiye ayrılır. Açık hücre dizaynı daha fazla esneklik sağlar. Bu nedenle kıvrımlı damarlarda tercih edilir. Ayrıca kafes içinden yan dala erişim daha kolaydır. Dezavantajı, ilaç salınımının homojen olmamasıdır. Kapalı hücre dizaynında stentin sertliği daha fazladır ve ilacın salınımı daha homojendir. (19)

2.4.2 Polimerler

Polimerler ilacın depolanarak düzenli bir şekilde salınımını sağlar. Polimerler başlıca degradabl ve non-degradabl olmak üzere iki gruba ayrılır. Birinci jenerasyon stentlerde Non-degradabl iyonik polimerler kullanılır. Polimer içeriği olarak en sık poly-n-butyl, methacrylate, polyethylene vinyl acetate kullanılır. İkinci jenerasyon ilaç salınlı stentlerde ise non-degradabl ancak biyolojik moleküllerden oluşan polimerler kullanılır. (Endeavor: phos-phorylcholine, Xience V: fluoropolymer).

Bio degradabl polimerler polylaktik asit, poliglikolik asit lerden oluşmaktadır. Bu polimerler tamamıyla su ve karbondioksit ile metabolize olur ve solunum yoluyla atılırlar. Bio degradabl polimerler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.4.3 Etkin madde

İlaç salınlı stentlerde kullanılan etkin maddeler; immünespresif ajanlar, antiproliferatif ajanlar, antiinflamatuar ajanlar, iyileştirmeyi hızlandırıcı ajanlardır.

- İmmün Baskılayıcı İlaçlar

Sirolimus, takrolimus (FK506), everolimus ve mikofenolik asitler bu grupta yer alır. (Sirolimus doğal bir makrolid grubu antibiyotiktir) Streptomyces hygroscopicus isimli bakteri tarafından üretilir. Sirolimus, hücre siklusunun G1 den S fazında geçişini engeller.

- Antiproliferatif İlaçlar

Bu grubun en baştaki üyesi paklitakseldir. Paklitaksel bir vinka alkaloididir. Bu ajan tubulin moleküllerini stabilize ederek anormal mikrotübüllerin oluşmasına neden olur. Sonuç olarak hücre bölünmesini M fazında durdurur. Bu grubun diğer üyeleri Actinomycin-D, Tirozin Kinaz reseptör inhibitörleri, Angiopeptin, Batimastat ve C-Myc antisense oligonucleotidlerdir.

- Diğer ajanlar

Bu grupta yer alan ajanlar anjiyoepetin, kortikosteroidler ve iyileştirmeyi hızlandırıcı ajanlardır. Bu konuda bu ajanlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. (20)

Tablo 3.Dünyada kullanılan İSS ler			
<i>Piyasa İsmi</i>	<i>Etken madde</i>	<i>Stent platformu</i>	<i>Polimer</i>
Taxus	Paklitaksel	Paslanmaz Çelik	Dayanklı
Cypher	Sirolimus	Paslanmaz Çelik	Dayanklı
Endeavor	Zotarolimus	Kobalt Kromium	Dayanklı
Xience	Everolimus	Kobalt Kromium	Dayanklı
BioMatrix	Biolimus	Paslanmaz Çelik	Biyoeriyebilir
Supralimus	Sirolimus	Paslanmaz Çelik	Biyoeriyebilir
İnfinnium	Paklitaksel	Paslanmaz Çelik	Biyoeriyebilir
Nobori	Biolimus	Paslanmaz Çelik	Biyoeriyebilir
Janus	Takrolimus	Paslanmaz Çelik	Yok

2.5 Paklitaksel Salınlı Stentler

Paklitaksel stentlerin dayanıklı polimerli , biyoeriyebilir polimerli, ve polimersiz formları vardır. İlaç salınımına göre 3 formu bulunur: yavaş salınlı formu , orta hızla salınlı formu , hızlı salınlı formu . Tüm formları benzer şekilde olup stent uygulaması sonrası ilk 48 saat bolus doz , ardından devamlı 30 günlük salınım şeklindedir . Her stentin 1mm² 'sinde 1 ug paklitaksel bulunmaktadır. Salınım tamamlanırken paklitakselin %90'ı polimerin içinde kalır. Ticari formu yavaş salınlı formudur .

Çalışmamızda kullanılan coraxel marka stentte ;316L paslanmaz çelikten yapılan hemoparin isimli madde ile kaplı strutlar, ve bu strutları da kaplayan

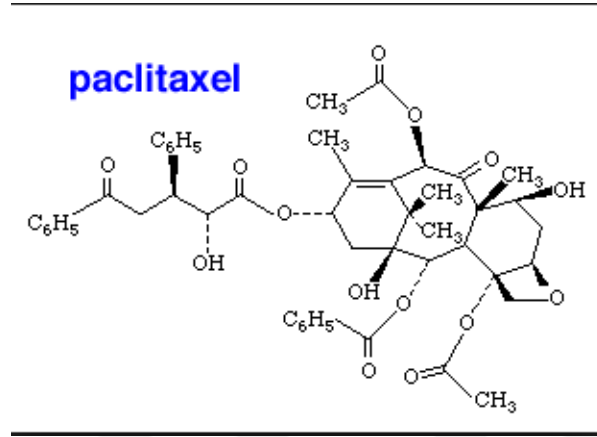
bioresorbabl paklitaksel yüklü polimerler bulunmaktadır ilaç miktarı 0.25 ug/mm2 dir. İlaç salınımı kontrollüdür.(23)

Paklitakselin ilk çalışmaları ilaç dozu , polimer ve stent platformu ile ilgili olmuştur. İnsan koroner damarlarında yapılan ilk çalışma olan TAXUS 1 çalışmasında 6 aylık angiyoğrafik izleme sonucu %0 instent restenoz saptanmıştır . TAXUS 2 çalışması 6 ve 12 aylık izlemlerde paklitaksel kaplı stentlerde düşük majör kardiyak olay izlenmiştir . TAXUS 3 çalışması instent restenoz için yapılmış tek kollu güvenli çalışmasıdır . 6 aylık izlemde kabul edilebilir majör kardiyak olgu oranı saptanmıştır (%17) 12 aylık izlemde majör kardiyak olay %29 olarak saptanmıştır . TAXUS 4 yavaş salınımlı polimer bazlı paklitaksel kaplı stentlerle yapılan ilk prospektif randomize çalışmadır. 1326 elektif stent olgusu alınmıştır. 662 hastaya paklitaksel kaplı stent uygulanmış , 9 aylık izlemde hem instent restenozda (%23 rölatif risk azalması) hem de insegment restenozda(%30 rölatif risk azalması) anlamlı düşüş izlenmiştir . Bu sonuçlar sirolimus ile yapılan SIRIUS çalışma serilerinin sonuçlarını destekler niteliktedir.

Yüksek riskli hastaların araştırıldığı TAXUS 5 çalışmasında bifürkasyon ve instent restenozlarda paklitaksel kaplı stentler kullanılmıştır. Randomize ve kontrollü çalışmada IVUS da kullanılmıştır. İntent restenoz paklitaksel grubunda daha düşük bulunmuştur . Benzer şekilde TAXUS 6 çalışmasında yüksek riskli hasta gruplarında hedef damar revaskülarizasyon gereksimi paklitaksel kolunda anlamlı olarak 3. Sene sonuçlarında bile daha düşüktür(19)

ELUTES çalışmasında paklitaksel dozuna bağımlı olarak restenozum azaldığı gösterilmiştir (20)

ŞEKİL 1 paklitakselin molekül yapısı



TABLO 4 TAXUS çalışmaları (21-22)

Çalışma Adı		TAXUS I	TAXUS II	TAXUS III	TAXUS IV	TAXUS V	TAXUS VI
Hasta sayısı		61	536	28	1326	1156	446
Lezyon uzunluğu mm		11.3	10.6	<30	13.4	17.2	20.6
Referans çapı mm		2.97	2.80	2.75	2.75	2.69	2.79
Restenoz %	PSS	0	5.5	16	7.9	18.9	12.4
	ÇMS	10	20.1	-	26.6	33.9	35.7
HLR %	PSS	0	4.7	21.4	3	8.6	6.8
	ÇMS	10	12.9	-	11.3	15.7	18.9
MKO %	PSS	3.2	10.9	29	8.5	5.5	16.4
	ÇMS	10	22	-	15	5.7	22.5
Takip süresi ay		6	6	6	9	9	9

TAXUS II çalışmasında yalnız SR kolu alınmıştır

TAXUS III çalışmasında ÇMS ile kontrol grubu alınmamıştır

2.5.1 Paklitaksel Salınlı Stentlerin Kullanım Endikasyonu

Coraxel stentler için verilen endikasyonlar (on label kullanım):

- iskemik koroner hastalığı olan ve referans damar çapı 2.5 -4.0 mm arasında olan damarda de novo ya da restenotik koroner arter lezyonu olan hastalar
- Yapılan girişimsel işlem sonrası damarda akut dönemde ya da aniden gelişen oklüzyonda uygulanan balon dilatasyonu sonrası

2.5.2 Paklitaksel kaplı stentlerde Endikasyon Dışı Kullanım

Günümüzde PSS lerin bazı klinik durumlarda kullanımı onay almamıştır. Bu durumlar arasında ;Safen ven greftleri ,uzun lezyon , korunmasız sol ana koroner arter , kronik total oklüzyon ,Akut myokard infarktüsünde primer stent işlemi bulunmaktadır .Günlük uygulamada bu durumlarda PSS kullanımı sık olarak karşımıza çıkmaktadır. NDCR kayıt çalışmasında STEMI , greft hastalığı , KTO ve stent içi restenoz olmak üzere dört off label endikasyonla, on label endikasyonda İSS kullanımı karşılaştırılmıştır. .Başlangıçta (2003) İSS kullanımı %19.7 iken kayıt tarihinin sonunda İSS kullanımı %78.2 e ulaşmıştır. Off label kullanım , %21.1 den %25.7'e yükselmiştir .

Settler ve arkadaşlarının yapmış olduğu İSS nin primer PTCA ve off label kullanımını konu alan , toplamda 18.023 hastayı içeren 38 çalışmanın meta analizinde 4 yıllık takipte metal kaplı stentlerle benzer oranda mortalite ve stent trombozu oranı saptanmıştır. (24) Yine 2010 yılında yapılan bir başka çalışmada off label İSS kullanımı ile olası ve muhtemel stent trombozu arasındaki ilişki araştırılmış ; sonuç olarak ana koroner , ostial ve bifürkasyon lezyonlarında stent trombozu anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (25). 2012 yılında Texas Heart Institute Journal ' da yayımlanan çalışmada; off label ve on label İSS (paklitaksel ve sirolimus)

kullanımının klinik sonuçları karşılaştırılmış, buna göre bir yılın sonunda Major kardiyak olaylar ve HLR açısından anlamlı fark saptanmamıştır .(26)

1. Korumasız LMCA Lezyonu

Korunmasız LMCA da İSS ve CABG operasyonunu karşılaştıran çalışmada; ölüm ,MI oranları benzer bulunurken HLR oranları İSS grubunda daha yüksek saptanmıştır (%15.8 İSS grubu, %3.6 CABG grubu) (27) . LEMANS kayıt çalışmasında korunmasız LMCA lezyonunda İSS ve ÇMS ortalama 3.8 yıl izlem döneminde karşılaştırılmıştır .Sonuç olarak , İSS grubunda major kardiyak olay sıklığı daha düşük saptanmıştır . (28) LMCA lezyonu veya çok damar hastalığı olan hastaların, paklitaksel salınlı stent uygulaması ya da CABG operasyonu ile randomize edildiği SYTNAX çalışmasında;LMCA lezyonu olanlarda major kardiyak olay ve serebrovasküler olay İSS ve CABG grubunda benzer saptanmış, (%15.8 vs%13.7) revaskülarizasyon anlamlı olarak İSS grubunda fazla saptanmıştır. (%11.8 vs%6.5)(29) Ana koroner lezyonunda PSS ve everolimus salınlı stenti karşılaştıran ESTROFA-LM çalışmasında; 3 yıllık takip sonucunda ölüm, MI ve HLR PSS grubunda %83.6 , everolimus grubunda %82 saptanmıştır . (30)

Bu konuda yapılan güncel ve geniş çaplı çalışmalara bakıldığında, genel olarak İSS ile CABG arasında Major kardiyak olay ve ölüm sıklığı benzer oranda saptanmış ancak revaskülarizasyon sıklığı anlamlı olarak İSS lehine yüksek saptanmıştır. Günümüzde halen korunmasız LMCA lezyonlarında CABG altın standart kabul edilmektedir .Ancak uygun görülen hastalarda özellikle ostium ve gövde lezyonlarında İSS implantasyonu düşünülebilir

2. Çok Damar Hastalığı

ARTS 1 çalışmasında multidamar hastalığı olan 1205 hastada ÇMS ve CABG karşılaştırılmıştı. ARTS 2 çalışmasında multi damar hastalığı olan hastalarda SSS uygulanmış ve sonuçlar ARTS1 çalışması ile karşılaştırılmıştır. 5 yıllık major kardiyak olay sıklığı ARTS 2 çalışmasında SSS grubunda , ARTS1 çalışmasında CABG grubundan önemli düzeyde yüksek saptanmış; (%27.5vs %21.1) ARTS 1 grubundaki ÇMS grubundan ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır (%27.5vs %41.5)(31) ARRIVE

çalışmasının kayıtlarında TAXUS (paclitaxel) stentin, çok damar hastalarında ve tek lezyonlu hastalarda kullanımı karşılaştırılmış ; 2 yıllık mortalite , MI, HDR ve stent trombozu çok damar hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. (32)

3. Uzun Lezyon

Bir çalışmada uzun lezyonlarda (>25 mm) SSS ve PSS karşılaştırılmış ve her iki grup arasında 9 aylık takipte ölüm ve MI insidansında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak HDR , SSS lehine anlamlı düşük saptanmıştır.(33)

4.Kronik Total Lezyon

PACTO çalışmasında KTO ‘ da PSS ile ÇMS karşılaştırılmıştır. Bir yıllık Major kardiyak olay sıklığı PSS de %12.5 , BMS de %47.9 saptanmıştır. Angiyografik restenoz PSS de :%8.3 , BMS de :%51.1 bulunmuştur .(34) 2010 yılında yayınlanan 14 çalışmayı kapsayan bir meta analizde, CTO lu hastalarda İSS grubunda HDR ve Major kardiyak olay sıklığı ÇMS ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

5.Bifürkasyon Lezyon

Yapılan çalışmalar İSS lerin kullanıma girmesiyle bifürkasyon lezyonlarında restenozun önemli düzeyde azaldığını göstermektedir. Örneğin SCAND STENT çalışmasında bifürkasyon lezyonlarında SSS ile ÇMS nin karşılaştırılmış, SSS li hastalarda restenozun anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiştir .(35) Başka bir çalışmada bifürkasyon lezyonlarında SSS kullanımı sonrası 6 aylık takipte total restenoz :%25 , stent trombozu :%3 saptanmıştır. ÇMS ile karşılaştırıldığında bu değerlerin anlamlı olarak düşük olduğu görülmektedir.

6.Küçük Damar Lezyonları

Bu konuda yapılan E-SIRIUS çalışmasında küçük damar lezyonlarında SSS ve ÇMS stent li hastalar karşılaştırılmış, 8. ayda ölüm ve MI insidansı arasında anlamlı fark saptanmamıştır . Ancak HLR ve restenoz , SSS grubunda daha az gözlenmiştir (SSS:%5.9 ÇMS:%43.3) (36) SPIRIT III VE SPIRIT IV çalışmalarında küçük damar hastalarında (<2.5 mm) PSS ve ESS karşılaştırılmıştır. EES grubunda 1 yıllık Major kardiyak olay sıklığı, HLR, stent trombozu PSS grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır .(ESS:%4.5,%2.4, %0.2 vs PSS:%7.9,%5.5,%1.2)(37)

7.Stent İçi Restenoz :

TAXUS III çalışmasında stent içi restenozu olan 28 hastaya PSS uygulanmış , bir yıl sonunda MI :%3.6 HLR :%21.4 Major kardiyak olay sıklığı :%28.6 saptanmıştır. ISAC DESIRE 2 çalışmasında SSS de instent restenoz gelişen hastalara tekrar PSS yada SSS implante edilmiş ve her iki grup karşılaştırılmıştır. SSS grubunda restenoz %19.6 saptanırken PSS grubunda %20.6 olarak saptanmıştır. MI oranları da her iki grupta benzer bulunmuştur.(SSS:%6.1 PES :%5.8)(38) Yine bir çalışmada İSS de instent restenoz gelişen hastalar lezyon morfolojisine göre iki gruba ayrılmış, fokal lezyonlarda(<10 mm) SSS ve cutting balon angioplasti ; diffüz lezyonu olanlarda (>10 mm) SSS ve ESS karşılaştırılmıştır.Fokal lezyonlu hastalarda insegment restenoz cutting balon grubunda SSS grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(%20.7 vs%3.1) MI ve HDR her iki grupta benzer saptanmıştır. Diffüz lezyonlu hastalarda ise instent restenoz , ölüm, MI ve HDR PSS ve ESS gruplarında benzer oranlarda saptanmıştır (39)

8 Safen Ven lezyonları

SOS(Stenting Of Saphenous Vein Grafts) çalışmasında safen lezyonlarında ÇMS ve PSS karşılaştırılmış ,PSS grubunda restenoz oranları ÇMS grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. (%9 vs %51) Her iki grupta da bütün nedenlere bağlı ölüm benzer oranda saptanmıştır. (40) Brodie ve arkadaşlarının 825 hastada yapmış olduğu çalışmada 9 aylık takipte safen lezyonlarına DES uygulanan hastalarda ÇMS uygulanan hastalara göre daha az HDR saptanmıştır. (%7.5 vs%9.4)(41) Benzeri çalışmalardan da elde edilen verilerde safen lezyonlarında İSS in uygun bir seçenek olduğunu göstermektedir.

9.Akut MI

HORİZON AMI çalışmasında Primer PKG yapılan akut MI hastalarında PSS ve ÇMS karşılaştırılmıştır. PSS grubunda ÇMS ile karşılaştırıldığında HLR anlamlı olarak düşük saptanmıştır(%4.5 vs%7.5) Ölüm, reinfarkt , stroke ve stent trombozunun toplam oranı her iki grupta benzer görülmüştür. (%8.1 vs%8) 13 aylık takipte restenoz oranı PSS grubunda anlamlı olarak daha saptanmıştır (%10 vs%22.9)(42) . Akut MI da yeni jenerasyon İSS olan everolimus salınımlı stent ve

biolimus salınlı stent leri ÇMS ile karşılaştıran EXAMINATION (ESS vs ÇMS) ve COMFORTABLE (BSS vs ÇMS) çalışmalarının analizinde;İSS grubunda stent trombozu ve HDR, ÇMS grubundan anlamlı olarak düşük saptanmıştır.(43) TYPHOON çalışmasında Akut MI da SSS ile ÇMS karşılaştırılmıştır.4 yıllık takipte SSS grubunda HLR,ÇMS grubundan daha düşük oranda saptanmıştır.(HLR yapılmayan hasta: %92.4 vs% 85.1) Stent trombozu her iki grupta da benzer oranda saptanmıştır. (44). Başka bir çalışmada AKUT MI hastalarında İSS ile ÇMS karşılaştırılmıştır. 2 yıllık takipte İSS grubunda mortalite ÇMS grubundan daha düşük saptanmıştır. (%8.5 vs%11.6). Yine HDR , İSS grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (45) PASEO çalışmasında STEMI hastalarında ÇMS, PSS ve SSS karşılaştırılmıştır. Bir yıllık takipte HLR de SSS ve PSS grupları arasında anlamlı fark saptanmazken en yüksek HLR oranı ÇMS lere izlenmiştir. (PSS:%4.4 ,SSS %3.3, ÇMS:%14.4) .Gruplar arasında ölüm ve reinfarkt açısından anlamlı fark saptanmamıştır(86)

10.Diyabetik Hastalarda PSS Kullanımı

HORIZONS AMI , SPIRIT , DESSERT gibi büyük çalışmaları da içeren, diyabetik hastalarda İSS ve ÇMSi karşılaştıran 42 çalışmanın meta analizinde ,İSS grubunda HLR anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. (%37 vs%69) İSS ler arasında ESS de HLR in en düşük oranda olduğu görülmüştür. Ölüm , MI ve stent trombozu İSS ve ÇMS grubunda benzer olarak saptanmıştır.(46) ISAR DİABETES çalışmasında diyabetik hastalarda PSS ve SSS karşılaştırılmış ölüm ve MI arasında iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. HLR ise SSS grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır.(SSS:%6.4 PSS:%12)(47) Diyabetik çok damar hastalarında İSS ve CABG in uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran FREEDOM çalışmasının sonuçları yayımlandığında İSS lerin diyabetik hastalarda güvenilirliği ve etkisi konusunda daha fazla kanıt elde edilecektir.

11 Kronik Böbrek Yetmezliğinde PSS kullanımı

Bir çalışmada EVENT çalışmasında yer alan kronik böbrek hastalarında İSS in etkinliği ve güvenilirliği açısından klinik takibi yapılmıştır . 1 yıllık takiplerde MI :%8.2, ölüm :%2.9 olarak izlenmiştir (48) Yine başka bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan(GFR<60 ml/dk/1.73m2) ileri yaşlı hastalarda İSS ile ÇMS etkinliği

karşılaştırılmış ölüm ve MI oranları İSS grupta daha düşük olduğu izlenmiştir. (49) TAXUS IV çalışmasında orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda PSS grubunda ÇMS grubuna göre birinci yılda daha az HLR izlenmiştir(%3.3 vs%12.2)(50)

2.5.3 PSS restenozu

PSS ile SSS karşılaştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır.REALITY çalışmasında PSS ve SSS arasında restenoz açısından anlamlı fark bulunmamıştır.(%26.7 vs %23.1).(51) SIRTAX LATE çalışmasında PSS ve SSS arasında Major kardiyak olaylar açısından anlamlı fark bulunmamıştır(52) ISAR DESIRE çalışmasında PSS, SSS ve PTKA grupları restenoz açısından karşılaştırılmıştır. PSS grubunda :%21.7, SSS grubunda %14.3 ve PTKA grubunda %45 saptanmıştır.(53) ISAR SMART çalışmasında küçük damar lezyonlarda (<2.8 mm) PSS ve SSS karşılaştırılmış, HLR ve restenoz SSS grubunda daha düşük oranda saptanırken , geç lümen kaybı her iki grupta da benzer oranda saptanmıştır.(54) Başka bir çalışmada ÇMS işlemi sonrası diffüz restenoz saptanan hastalarda PSS, SSS ve ESS (everolimus) karşılaştırılmış, 2 yıllık takipte HLR, en yüksek oranda PSS grubunda izlenirken en düşük oranda ESS grubunda izlenmiştir .(SSS:%8.2 PSS:%13.1 ESS:%7.5) Major kardiyak olaylar benzeri şekilde PSS grubunda en yüksek, EES grubunda en düşük oranda izlenmiştir.(SSS:%10.4 PSS:%16.3 ESS:%9) ISAR DESIRE 2 çalışmasında SSS işlemi sonrası instent restenoz gelişen hastalarda SSS ve PSS karşılaştırılmıştır. Geç lümen kaybı, restenoz , HLR , ölüm,MI ve stent trombozu oranları açısından her iki grup benzer saptanmıştır. (56)

Çoğu çalışmada yüksek riskli ve kompleks lezyonları olan hastalar, çalışmaya dahil edilmemektedir.Gerçek dünya çalışmalarının kaynağı hastane ya da sağlık merkezlerinin kayıtları olduğu için bu gruptaki hastaları da içerir ve bu nedenle günlük pratiği daha iyi göstermektedir.Bunlardan biri olan T-SEARCH çalışmasında PSS ve SSS karşılaştırılmış, Major kardiyak olay sıklığı PSS de %13.9 saptanırken SSS de %10.5 olarak izlenmiştir.(58). TAXUS OLYMPIA kayıt çalışmasında TAXUS Liberte stent kullanan hastaların bir yıllık takibinde , kardiyak ölüm %1.4 , MI %1, HDR %3.2 ve stent trombozu %0.8 saptandı.(59). Bir başka gerçek dünya kayıt çalışmasında yaşlı(>65 yaş) ve diyabetik hastalarda paklitaksel ve sirolimus stent

karşılaştırılmış , iki grup arasından Major kardiyak olaylar ve HDR açısından anlamlı fark izlenmemiştir.(60) TAXUS ARRIVE kayıt çalışmasında Major kardiyak olay ve HDR da TAXUS çalışmasıyla benzer sonuçlar elde edilmiştir. (61) TRUE çalışmasında yüksek riskli hasta grubunu oluşturan korunmamış ana koroner lezyonu, bifürkasyon lezyonu, kronik total lezyon,uzun lezyon(>28 mm) küçük damar (<2.75 mm) ve diyabetik hastalarda PSS kullanımının klinik sonuçları araştırılmıştır.. 7 yıllık takipte Major kardiyak olay :%20.4 , kardiyak ölüm:%1.2, MI:%4.2 CABG operasyonu :%1.2 , HDR-PKG :%15.4 izlenmiştir . Ayrıca çalışmada 1071 hastaya 4 ve 8.aylarda kontrol KAG yapılmış ve instent >%50 restenoz oranı %20.7 saptanmıştır.(62)

Paklitaksel salınlı stentlerin ikinci jenerasyon İSS ler ile karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur COMPARE çalışmasında PSS (TAXUS LIBERTE) ile everolimus salınlı stent(XIENCE-V) karşılaştırılmıştır.Ölüm , MI ve HDR ın toplam oranı ESS de %9 saptanırken PSS de bu oran %13.7 olarak saptanmıştır.(63)

2.5.4 PSS Trombozu

Birinci jenerasyon İSS lerde yıllık stent trombozu insidansı %0.5 olarak görülmektedir. İSS lerde re-endotelizasyonda gecikme olması , stent trombozunun önde gelen nedenlerinden biridir . Re-endotelizasyonda gecikme olması strutların endotel ile yetersiz olarak kaplanmasına ve endotel fonksiyonunun zayıflamasına neden olur .(64) Bunun dışında endotelizasyondaki gecikme doku faktörü salınımını uyarır.(65).Bütün bunlar stentte protombojenik bir ortam oluşmasına neden olur. Bunun dışında tienopiridin grubu ilaçların kesilmesi stent trombozunu artıran bir etkidir. PREMIER kayıt çalışmasında İSS uygulanan MI hastaları takip edilmiş, 30 . günden sonra tienopiridin tedavisini kesen hastalarda 11 aylık takipte mortalitenin 10 kat daha fazla görülmüştür. (%7.5 vs %0.7)(66)

Stent trombozunun nedenlerinin arasında stentin yetersiz ekspanze edilmesi , malappozisyon ,diseksiyon gelişmesi gibi işleme bağlı faktörler, nekrotik çekirdek içeren plak, bifürkasyon lezyonu gibi lezyona bağlı faktörler,polimer ya da ilaca karşı hipersensivite reaksiyonu gelişmesi gibi stente bağlı faktörler de bulunmaktadır (tablo 2) Ayrıca EVENT çalışmasının kayıtlarına bakıldığında off label kullanımlarda on label kullanıma göre daha fazla stent trombozu geliştiği gözlenmiştir(67)

TAXUS II, IV, V ve VI çalışmalarının metaanalizinde, 3 yıllık takipte PSS grubunda stent trombozu %1.28 , ÇMS grubunda %0.76 olarak saptanmıştır.(68) BASKET LATE çalışmasında ÇMS ve İSS(PSS ve SSS) uygulanan hastalarda işlemten 6 ay sonra klopidoğrel tedavisi kesilmiş ve hastalar 1 yıl daha takip edilmiştir. Geç stent trombozu İSS grubunda % 2.6 , ÇMS grubunda %1.3 izlenmiştir. Geç stent trombozu stentten sonra ortalama 116 gün sonra gerçekleşmiştir.(69) Başka bir gerçek dünya çalışmasında SSS ve PSS gruplarında erken stent trombozu benzer oranda olmakla birlikte geç stent trombozu PSS grubunda daha yüksek saptanmıştır. (70) SORT OUT II çalışmasında stent trombozu PSS ve SSS grubunda benzer bulunmuştur(%2.8 vs%2.5) Bir yıldan sonra klopidoğrel tedavisinin kesilmesi stent trombozunu artırmamıştır.(71) ESTROFA çalışmasında İSS da stent trombozu insidansını araştıran geniş çaplı bir kayıt çalışmasıdır. 23.500 İSS implante edilen hastada 3 yıllık takipte stent trombozu 301 hastada gelişmiştir. Bu hastaların 24 ü akut , 125 i subakut ve 152 si geç stent trombozudur. Bu hastaların %31.6 sında antiplatelet tedavinin kesildiği saptanmıştır. Ayrıca İSS türleri arasında stent trombozu açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmada subakut stent trombozu açısından bağımsız risk faktörleri DM, böbrek yetmezliği, akut koroner sendrom , STEMI, stent uzunluğu ve LAD damarına stent uygulaması olarak tespit edilmiştir. Geç stent trombozu açısından risk faktörleri STEMI, LAD damarına stent uygulaması ve stent uzunluğu dur.(72)

Maliyeti göz önüne alındığında paklitaksel salınlı stent ülkemizde en çok kullanılan ilaç salınlı stentlerden biridir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan paklitaksel salınlı stent (Genius TAXCOR I) çalışmasında TAXUS çalışmalarıyla benzer tespitlere ulaşılmıştır.(73)

İkinci ve üçüncü kuşak İSS üretilmesi ve günlük pratikte kullanılması sonrası PSS ile ikinci ve üçüncü kuşak ilaç salınlı stentleri karşılatıran bir çok çalışma yapılmıştır. ENDEAVOR IV çalışmasının 5 yıllık takiplerinde ZSS ve PSS gruplarında HLR ve hedef damar başarısızlığı benzer saptandı. Kardiyak ölüm ve MI ZSS de daha düşük orandan izlendi.(%6.4 vs%9.1) Stent trombozu her iki grupta

benzerdi.(%1.3 ve %2).Ancak çok geç stent trombozu ve geç MI ZSS grubunda anlamlı olarak daha düşük izlendi. (çok geç ST: %0.4 VS %1.8 geç MI %1.3 vs%3.5) (74) COMPARE çalışmasında PSS ve ESS salınımlı stent karşılaştırılmış , Ölüm , MI ve HDR ın toplam oranı ESS de %9 saptanırken PSS de bu oran %13.7 olarak bulunmuştur.(63) NOBORI 1 çalışmasında üçüncü kuşak İSS olan biolimus salınımlı stent (Nobori) ve PSS (Taxus) karşılaştırılmıştır. 9 aylık takipte instent lümen kaybı ve restenoz,PSS grubuna kıyasla biolimus grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Stent trombozu BSS grubunda gerçekleşmez iken PSS grubunda %5.6 olarak izlenmiştir. (75) Görüldüğü gibi büyük çalışmalarda ikinci kuşak ve üçüncü kuşak İSS ler paklitaksele üstünlük sağlamıştır. Ancak ikinci ve üçüncü kuşak İSSlerin birinci kuşak İSS yerini alması için daha fazla kanıt ve bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır .

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi Etik Kurulundan 10 Aralık 2013 tarihinde onay alınmıştır . İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Mayıs 2011-ağustos 2013 tarihleri arasında yatan 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük, nativ damarda %50 ve üzeri darlığı olan ve acil ya da elektif şartlarda en az bir adet coraxel marka paklitaksel salınımlı stent uygulaması yapılan hastalar dahil edildi . Hastalar arasında greft damar lezyona coraxel stent uygulanan yoktu. Çalışmada hedef damar ve lezyon sayısı ile ilgili bir kısıtlama konulmadı . Merkezimiz bu araştırma için herhangi bir finansal destek almadı

Girişimsel işlemler kılavuzlarda önerilen bilgiler doğrultusunda yapılmakla birlikte stent yerleştirme stratejisi , predilatasyon, postdilatasyon , overlap ve benzeri işlemler operatörün kararına bırakılmıştır.. Hastaların hepsine rutin olarak işlem öncesi ASA ve klopidoğrel başlanmıştır. Yine tüm hastalara ,güncel kılavuzlarda

önerildiği gibi işlem sonrası en az bir yıl ikili antiplatelet tedaviyi devam etmesi tavsiye edilmiştir.

Hastanenin elektronik bilgi sistemi üzerinden, hastaların poliklinik başvurularında muayene yapan hekimin notları , istenen tetkikler , eklenen ya da değiştirilen tedavileri, eğer kardiyoloji kliniğine tekrar yatışı yapılmışsa epikiriz raporları , koroner damarlara girişimsel işlem yapılmışsa işlem raporları kayıt altına alındı. Hastane bilgi sistemi üzerinde coraxel stent uygulama sonrası tekrar poliklinik ya da kliniğimizde yatış kaydı bulunmayan hastalar çalışma ya dahil edilmedi.

3.1 İstatiksel Yöntem

Analizler E.Ü Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD. da IBM SPSS 20.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik veriler frekans ve yüzde, nümerik veriler ortalama ve std. sapma (burada medyan min max değerleri kullanmak daha uygun olurdu, siz nasıl oluşturduunuz bilmiyomum) kullanılarak özetlendi. HLR, StentTromb ve Major KArđ... gurupları arasında kategorik veriler Ki-Kare veya Fisher'in Tam Olasılık Testi kullanılarak değerlendirildi. Bu guruplarda nümerik verilerin karşılaştırılmasında öncelikle Shapiro-Wilk Testi ile Normal Dağılışı uyum kontrolü yapıldı. Normal Dağılışı uyan değişkenlerin değerlendirilmesinde Bağımsız İki Grup t-Tesi kullanılırken uymayan değişkenler için Mann-Whitney U Testi tercih edildi. Tüm hipotez kontrolleri $\alpha=0.05$ önem düzeyinde gerçekleştirildi, yani $p<0.05$ değeri için farklılıklar anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Temel klinik özellikler

Çalışmaya yaşları 34 ile 83 arasında değişen (ortalama 60.59 ± 11.085) 78 hasta alındı. Hastaların 64 'ü erkek(%82.1), 14'ü kadındı(%17.9). Ortalama takip süresi 12 ay 20 gündü (en kısa takip 6 gün en uzun takip 24 ay) .

Olguların 28 'sinde stabil angina pectoris(%35.9) ,16' sında anstabil angina pectoris(%20.5), 6'sında subakut myokard infarktüsü(%7.7), 19 'unda non-ST eleve myokard infarktüsü(%24.4), 9 ' unda ST eleve myokard infarktüsü tanısı mevcuttu.STEMI ların 3'üne primer PTCA (%3.8), 2'sine rescue PTCA (%2.6) 4'üne kolaylaştırılmış PTCA (%5.1) yapıldı. Hastaların 50'sinde hipertansiyon (%64.1),28'inde diyabet (%35.9) 37 'sinde hiperlipidemi (%47.4), 35'inde ailede koroner arter hastalığı öyküsü (%44.9), 37'sinde aktif sigara kullanımı(%47.4) mevcuttu. Hastaların 28 'i hiç sigara kullanmamıştı(35.9). 13 hasta sigarayı bırakmıştı(%16.7). Hastaların 30 'unda geçirilmiş PKG öyküsü (%38.5), 14'ünde geçirilmiş CABG operasyonu öyküsü (%17.9), 19'unda geçirilmiş MI öyküsü(%24.4) bulunmaktaydı. Hastaların 7'sinde kronik böbrek yetmezliği tanısı (GFR<60ml/dk) mevcuttu.(%9) Hastalar temel özellikleri tablo 5 de gösterilmiştir.

TABLO 5 HASTALARIN TEMEL KLİNİK ÖZELLİKLERİ

KLİNİK VE DEMOGRAFİK	SAYI	YÜZDE	ORTALAMA	ARALIK
YAŞ			60.59 ± 11.085	34-83
ERKEK	64	%82.1		
SAP	28	%35.9		
USAP	16	%20.5		
SUBAKUT MI	6	%7.7		
NSTEMI	19	%24.4		
STEMI primer pci	3	%3.8		
STEMI rescue	2	%2.6		
STEMI kolaylaştırılmış	4	%5.1		
sessiz iskemi	0	%0.0		
HT	50	%64.1		
DM	28	%35.9		
HLP	37	%47.4		
AÖ	35	%44.9		
sigara bırakan	13	%16.7		
sigara aktif kullanan	37	%47.4		
sigara hiç içmeyen	28	%35.9		
Geçirilmiş PKG	30	%38.5		
Geçirilmiş CABG	14	%17.9		
Geçirilmiş MI	19	%24.4		
KBY GFR<60	7	%9.0		
stabil KAH	2	%2.6		

4.2 Laboratuvar bulguları

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde ciddi anemi ve trombositopeni saptanmadı. Sadece 2 hastada LDL düzeyi 190 mg/dl in üzerinde saptandı . Hastaların laboratuvar değerleri tablo 6 de gösterilmiştir.

TABLO 6 HASTALARIN LABORATUVAR DEĞERLERİ

DEĞİŞKEN	ORTALAMA	ARALIK
HB	12.53 $\pm$ 1.54	11-16 gr/dl
HTC	37.46 $\pm$ 3.99	%37-54
LDL	123.32 $\pm$ 42.23	<130 mg/dl
HDL	37.33 $\pm$ 9.21	>30 mg/dl
PLT	246692 $\pm$ 61586	100-300 k/Ul
MPV	8.676 $\pm$ 1.4907	6.5-12 Fl

4.3 Koroner angiyoğrafi bulguları

Koroner angiyoğrafi işleminde 8 hastada tek damar lezyonu (%10.3), 20 hastada iki damar lezyonu (%25.6), 50 hastada 3 damar lezyonu (%64.1) saptandı. 6 hastaya coraxel stent işlemi stent restenozu nedeniyle yapıldı (%7.7). Hastaların angiyoğrafik bulguları tablo 7 de gösterilmiştir.

TABLO 7 HASTALARIN ANGIYOGRFİK BULGULARI

DEĞİŞKEN	SAYI	YÜZDE	ORTALAMA
tek damar	8	%10.3	
iki damar	20	%25.6	
üç damar	50	%64.1	
Coraxel stent uygulanan damar:			
LAD	39	%50.0	
CX	24	%30.8	
RCA	16	%20.5	
LMCA	0	%0.0	
Bypass grefti	0	%0.0	
stent restenozu	6	%7.7	
SYNTAX skoru (26 hastada hesaplandı)			12.0 ± 5.28
skor<22	24	%92.3	
skor 23-32	2	%7.7	
skor>33	0	%0.0	

4.4 Perkutan girişime ait bulgular

Hastaların 3'üne STEMI nedeniyle primer PKG yapıldı.(%3.8) Kalan hastalardan 26 'sına elektif PKG,(%33.3) 49' sına KAG işlemi sonrası aynı seansta PKG işlemi(%62.8) yapıldı. İşlem başına uygulanan ortalama stent sayısı 1.17 +-0.46 olarak hesaplandı. Bir hastada en az 1 adet , en fazla 4 adet stent uygulandı. Hasta başına uygulanan toplam stent uzunluğu ortalama 26.91mm ± 11.24 olarak saptanırken toplam stent uzunluğu en kısa 14 mm, en fazla 87 mm şeklindeydi.Perkutan koroner girişim ile ilgili değişkenler tablo 8 de gösterilmiştir.

TABLO 8 İŞLEMLE İLGİLİ DEĞİŞKENLER

DEĞİŞKENLER	ORTALAMA	ARALIK	SAYI	YÜZDE
stent uzunluğu(mm)	26.91 ± 11.24	14-87		
stent uzunluğu>=28 mm			30	%38.5
stent çapı(mm)				
stent çapı <3 mm			73	%93.6
stent sayısı	1.17 ± 0.46	1-4		
stent sayısı>1			11	%14.1
Overlap			10	%12.8
predilatasyon			52	%66.7
postdilatasyon			9	%11.5
işlem sonrası diseksiyon			1	%1.3
işlem sonrası rezidü			1	%1.3
elektif işlem			26	%33.3
primer işlem			3	%3.8
aynı seansta işlem			49	%62.8
işlem sonrası slow flow			0	%0.0
işlem sonrası no reflow			0	%0.0

4.5 Hastaların işlem öncesi ekokardiyografi bulguları :

Çalışmaya alınan hastalarda işlem öncesi ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu(EF) ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirildi . Hastaların ekokardiyografi bulguları tablo 9 da gösterilmiştir.

TABLO 9 İŞLEM ÖNCESİ EKOKARDİYOĞRAFI İLE İLGİLİ BULGULAR

DEĞİŞKEN	ORTALAMA	ARALIK	SAYI	YÜZDE
EF(%)	51.28 ± 10.7	20-65		
EF<%55			33	%42.3
LVDD			40	%51.3

4.6 Hasta uyumu ile ilgili özellikler

Takip süresince hastaların antiplatelet kullanım oranının yüksek olduğu saptandı (klopidogrel : %88.5, ASA: %96.2). Hastaların uyumu ile ilgili bulgular tablo 10 da gösterilmiştir.

TABLO 10

DEĞİŞKEN	SAYI	YÜZDE
takip süresince sigara içen	14	%17.9
<1 yıl takip süresince klopidogrel alan	69	%88.5
ASA alan	75	%96.2

4.7 İstenmeyen kardiyovasküler olaylar

Hastaların takipleri boyunca 22 hastaya Hedef lezyon revaskülarizasyonu (%28.2), 14 hastaya hedef damar revaskülarizasyonu (%17.9) uygulandığı görüldü. 5 hastada hedef lezyon başarısızlığı saptandı.(%6.4) Takip süresinde hiç bir hastada inme saptanmadı. 3 hastanın kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyon öyküsü vardı (%3.8). Takipleri süresinde 43 hastanın angina tariflediği saptandı (%55.1) 8 hasta NSTEMI tanısıyla (%10.3), 2 hasta STEMI tanısıyla (%2.6) interne edildi. İzlemleri boyunca 3 hastada ölüm gerçekleşti (%3.8) Bunların 1 'i kardiyak nedenli öldü(%1.3) .

ARC sınıflamasına göre 1 hastada kesin stent trombozu gerçekleşti.. Hiçbir hastada olası stent trombozu izlenmedi. 4 hastada muhtemel stent trombozu

izlendi . Akut stent trombozu olan hasta görölmedi. Subakut stent trombozu 4 hastada saptandı.1 hastada geç stent trombozu saptandı. Stent trombozu tanısı alan 5 hastadan 3 ‘ünün ,ASA tedavisini almasına rağmen klopidoğrel tedavisini bir yıl dan önce kesmiş olduğu saptandı.

TABLO 11

DEĞİŞKEN	SAYI	YÜZDE
HLR	22	%28.2
HDR	14	%17.9
Hedef Lezyon başarısızlığı	5	%6.4
İnme	0	%0.0
Kalp Yetmezliği	3	%3.8
Angina	43	%55.1
NSTEMI	8	%10.3
STEMI	2	%2.6
Ölüm	3	%3.8
kardiyak ölüm	1	%1.3
Hedef damar dışında revaskularizasyon	11	%14.1
olası stent trombozu	0	%0.0
Muhtemel stent trombozu	4	%5.1
kesin stent trombozu	1	%1.3
akut stent trombozu	0	%0.0
subakut stent trombozu	4	%5.1
geç stent trombozu	1	%1.3
çok geç stent trombozu	0	%0.0
total oklüzyon	14	%17.9
Major kardiyavasküler olay(kardiyak ölüm inme ,MI,NSTEMI muhtemel / kesin stent trombozu,HDR,HLR ve Hedef lezyon başarısızlığı)	43	%55.1

4.8 HLR, stent trombozu ve Major kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyen hastalarda klinik, laboratuvar, angiyoğrafi, ve işlemle ilişkili değişkenler

Çalışmaya katılan ve HLR, stent trombozu major kardiyavasküler olaydan en az biri görülen hastaların temel klinik özellikleri incelendiğinde ; HLR yapılan hastalarda HLR yapılmayan hastalara göre yaş cinsiyet ve risk faktörleri açısından anlamlı fark izlenmedi .Yatış tanılarına bakıldığında HLR yapılmayan grupta USAP tanısı ile yatış oranının daha fazla , HLR yapılan grupta ise NSTEMI

tanısı ile yatış oranının daha fazla olduğu gözlemlendi. Stent trombozunun ARC sınıflamasına göre bütün alt grupları ele alındığında stent trombozu saptanan 5 hastanın yaş ortalamasının stent trombozu saptanamayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı .(72.4 vs 59.78 ,p:0.01) . Yine çalışmada KBY saptanan 7 hastanın 2 ‘sinde stent trombozu saptanması nedeniyle KBY saptanmayan gruba göre stent trombozu oranı anlamlı olarak yüksek bulundu.(p.0.01).Major kardiyovasküler olay açısından incelediğimizde ;major kardiyovasküler olay gelişmeyen hastalarda USAP tanısı ile yatış oranı daha fazla iken , major kardiyovasküler olay gelişen hastalarda NSTEMI tanısı ile yatış daha fazla izlenmiştir.

(Bkz tablo 12,13,14)

Tablo 12 HLR ve Temel klinik özellikler arasındaki ilişki

DEĞİŞKEN	HLR(-)	HLR(+)	p değeri
yaş (ortalama)	61,63 ± 10,98	57,95 ± 11,15	0.19
erkek cinsiyet	44(%78.6)	20(%90.9)	0.32
HT	36(%64.3)	14(%63.6)	0.95
DM	19(%33.9)	9(%40.9)	0.56
HLP	29(%51.8)	8(%36.4)	0.22
AÖ	26(%46.4)	9(%40.9)	0.65
aktif sigara	25(%44.6)	12(%54.5)	0.43
Geçirilmiş PKG	24(%42.9)	6(%27.3)	0.20
Geçirilmiş CABG	9(%16.1)	5(%22.7)	0.52
Geçirilmiş MI	14(%25)	5(%22.7)	0.83
KBY GFR<60	6(%10.7)	1(%4.5)	0.66
SAP	19%(33.9)	9(%40.9)	0.73
USAP	14(%25)	2(%9)	
SUBAKUT MI	5(%8.9)	1(%4.5)	0.73
NSTEMI	11(%19.6)	8(%36.4)	0.14
STEMI	4(%7.2)	1(%4.5)	
AKS(USAP+NSTEMI +STEMI)	32(%57.1)	12(%54.5)	0.83

TABLO 13 Stent trombozu ve Temel klinik özellikler

DEĞİŞKEN	Stent Trombozu(hepsi)(-)	Stent Trombozu(hepsi) (+)	p değeri
yaş (ortalama)	59.78 ± 10,86	72,4 ± 7.40	0.01
erkek cinsiyet	59(%80.8)	5(%100)	0.57
HT	46(%63)	4(%80)	0.44
DM	27(%37)	1(%20)	0.44
HLP	35(%47.9)	2(%40)	0.73
AÖ	34(%46.6)	1(%20)	0.24
aktif sigara	35(%47.9)	2(%40)	0.73
geçirilmiş PKG	28(%38.4)	2(%40)	0.94
geçirilmiş CABG	14(%19.2)	0(%0.0)	0.28
geçirilmiş MI	18(%24.7)	1(%20)	0.81
KBY GFR<60	5(%6.8)	2(%40)	0.01
SAP	26(%35.6)	2(%40)	0.79
USAP	15(%20.5)	1(%20)	
SUBAKUT MI	6(%8.2)	0(%0.0)	0.79
NSTEMI	17(%23.3)	2(%40)	
STEMI	9(%11.3)	0(%0.0)	
AKS(USAP+NSTEMI +STEMI)	41(%56.2)	3(%60)	0.86

TABLO 14 Major kardiyovasküler olay ve Temel klinik özelliklerl

DEĞİŞKEN	Major kardiyovasküler olay(-)	Major kardiyovasküler olay(+)	p değeri
yaş (ortalama)	60,57 ± 12.03	60.60 ± 10,39	0.99
erkek cinsiyet	30(%85.7)	34(%79.1)	0.55
HT	22(%62.9)	28(%65.1)	0.83
DM	8(%22.9)	20(%46.5)	0.03
HLP	18(%51.4)	19(%44.2)	0.52
AÖ	19(%54.3)	16(%37.2)	0.13
aktif sigara	19(%54.3)	18(%41.9)	0.27
geçirilmiş PKG	17(%48.6)	13(%30.2)	0.09
geçirilmiş CABG	8(%22.9)	6(%14)	0.30
geçirilmiş MI	10(%28.6)	9(%20.9)	0.43
KBY GFR<60	4(%11.4)	3(%7)	0.49
SAP	11(%31.4)	17(%39.5)	0.56
USAP	13(%37.1)	3(%7)	
SUBAKUT MI	2(%5.7)	4(%9.3)	0.56
NSTEMI	6(%17.1)	13(%30.2)	
STEMI	3(%8.7)	6(%14)	
AKS(USAP+NSTEMI +STEMI)	22(%62.9)	22(%51.2)	0.30

Laboratuvar bulgularına baktığımızda ; HLR yapılan hastalarda HDL değeri HLR yapılmayan gruba göre daha düşük izlendi.(34.22 vs 38.55 p:0.07) . Stent trombozu ya da major kardiyasküler olay açısından karşılaştırdığımızda gruplar arasında laboratuvar değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi

(Bkz tablo 15,16,17)

TABLO 15 HLR ve Laboratuvar değerleri :

DEĞİŞKEN	HLR(-)	HLR(+)	p değeri
HB	12.46 ± 1.48	12.72 ± 1.69	0.48
HTC	37.16 ± 3.85	38.22 ± 4.35	0.24
LDL	100.5 ± 51.41	151.4 ± 85.2	0.13
HDL	38.55 ± 9.54	34.22 ± 7.65	0.07
PLT	251928.5 ± 65575.1	233363.6 ± 48843.3	0.36
MPV	8.54 ± 1.42	9.03 ± 1.63	0.20

TABLO 16 Stent trombozu ve Laboratuvar değerleri:

DEĞİŞKEN	Stent Trombozu(hepsi)(-)	Stent Trombozu(hepsi) (+)	p değeri
HB	12.50 ± 1.51	13.00 ± 2.12	0.52
HTC	37.38 ± 3.95	38.60 ± 4.92	0.53
LDL	104.0 ± 14.3	100.0 ± 9.4	0.69
HDL	36.98 ± 9.09	42.40 ± 10.50	0.23
PLT	248589.0 ± 61329.2	219000.0 ± 65459.9	0.39
MPV	8.66 ± 1.51	8.86 ± 1.30	0.76

TABLO 17 Major kardiyovasküler olay ve Laboratuvar değerleri :

DEĞİŞKE	Major kardiyovasküler olay(-)	Major kardiyovasküler olay(+)	p değeri
N			
HB	12.77 ± 1.41	12.34 ± 1.63	0.21
HTC	38.08 ± 3.43	36.95 ± 4.38	0.28
LDL	117.14 ± 12.02	128.34 ± 19	0.46
HDL	38.42 ± 10.3	36.44 ± 8.7	0.54
PLT	244600.0 ± 64687.1	248395.34 ± 59661.8	0.61
MPV	8.39 ± 1.37	8.90 ± 1.56	0.17

Hastaların angiyoğrafik özellikleri açısından karşılaştırıldığında ; HLR yapılmayan grupta 2 damar lezyonu bulunan hastalar HLR yapılan gruba göre daha fazla oranda iken , HLR yapılan grupta tek damar lezyonu oranı daha fazlaydı. Stent trombozu gerçekleşen 5 hastanın 4 ünde stent uygulaması CX damar lezyonuna yapılmıştı.(p:0.01) Major kardiyovasküler olay gerçekleşen hastalarda tek damar lezyonu daha fazla oranda iken ; major kardiyovasküler olay gerçekleşmeyen hastalarda 2 damar lezyonu daha fazla orandaydı.

(bkz tablo 18,19,20)

TABLO 18 HLR ve Angiyoğrafik özellikler

DEĞİŞKENLER	HLR(-)	HLR(+)	p değeri
tek damar	4(%7.1)	4(%18.2)	0.06
iki damar	18(%32.1)	2(%9.1)	0.06
üç damar	34(%60.7)	16(%72)	
SORUMLU LEZYON:			
LAD	26(%46.4)	13(%59.1)	0.31
CX	17(%30.4)	7(%31.8)	0.90
RCA	13(%23.2)	3(%13.6)	0.34
LMCA	0	0	
greft lezyonu	0	0	
stent restenozu	6(%10.7)	0(%0.0)	0.11
SYNTAX skoru(26 Hastada hesaplandı)			
skor<22	16(%88.9)	8(%100)	0.32
skor 23-32	2(%11.1)	0(%0.0)	0.32
skor>33	0	0	

TABLO 19 Stent trombozu ve Angiyografik özellikler

DEĞİŞKENLER	Stent Trombozu(hepsi)(-)	Stent Trombozu(hepsi) (+)	p değeri
tek damar	8(%11)	0(%0.0)	0.66
iki damar	19(%26)	1(%20)	0.66
üç damar	46(%63)	4(%80)	0.66
SORUMLU LEZYON:			
LAD	38(%52.1)	1(%20)	0.16
CX	20(%27.4)	4(%80)	0.01
RCA	16(%21.9)	0(%0.0)	0.24
LMCA	0(%0.0)	0(%0.0)	
greft lezyonu	0(%0.0)	0(%0.0)	
stent restenozu	6(%8.2)	0(%0.0)	0.50
SYNTAX skoru(26 Hastada hesaplandı)			
skor<22	22(%91.7)	2(%100)	0.67
skor 23-32	2(%8.3)	0(%0.0)	0.67
skor>33	0(%0.0)	0(%0.0)	

TABLO 20 Major kardiyovasküler olaylar ve Angiyografik özellikler

DEĞİŞKENLER	Major kardiyovasküler olay(-)	Major kardiyovasküler olay(+)	p değeri
tek damar	2(%5.7)	6(%14)	0.08
iki damar	13(%37.1)	7(%16.3)	0.08
üç damar	20(%57.1)	30(%69.8)	0.08
SORUMLU LEZYON:			
LAD	16(%45.7)	23(%53.5)	0.49
CX	11(%31.4)	13(%30.2)	0.90
RCA	8(%22.9)	8(%18.6)	0.64
LMCA	0	0	
greft lezyonu	0	0	
stent restenozu	4(%11.4)	2(%4.7)	0.26
SYNTAX skoru(26 Hastada hesaplandı)			
skor<22	7(%77.8)	17(%100)	
skor 23-32	2(%22.2)	0(%100)	0.11
skor>33	0	0	

İşlemle ilgili değişkenlere baktığımızda; PSS in elektif işlemde implantasyonu HLR uygulanmayan grupta daha fazla oranda bulundu.(p:0.07) Aynı şekilde major kardiyovasküler olay gelişmeyen grupta elektif işlem oranı anlamlı olarak daha fazlaydı(p:0.01) Stent trombozu saptanan hastalarda ortalama stent uzunluğu 30.60 mm saptanırken stent trombozu görülmeyen grupta 26.66 mm saptandı. Major kardiyovasküler olay gerçekleşmeyen grupta ortalama stent uzunluğu 24.74 mm, major kardiyovasküler olay gelişen grupta ise stent uzunluğu 28.67 mm olarak saptandı. Bkz(21,22,23)

TABLO 21. HLR ve İşlemle ilgili özellikler

DEĞİŞKENLER	HLR(-)	HLR(+)	p değeri
stent uzunluğu(ortalama)	27.25 ± 12.55	26.05 ± 7.054	0.67
stent çapı(ortalama)	2.71 ± 0.25	2.66 ± 0.11	0.82
stent uzunluğu>=28 mm	21(%37.5)	9(%40.9)	0.78
stent çapı <3 mm	51(%91.1)	22(%100)	0.14
stent sayısı(ortalama)	1.2 ± 0.51	1.09 ± 0.29	0.41
stent sayısı>1	9(%16.1)	2(%9.1)	0.42
overlap	8(%14)	%9.1)	0.53
predilatasyon	37(%66.1)	15(%68.2)	0.85
postdilatasyon	6(%10.7)	3(%13.6)	0.71
işlem sonrası diseksiyon	1(%1.8)	0(%0.0)	0.52
işlem sonrası rezidü	1(%1.8)	0(%0.0)	0.52
elektif işlem	22(%39.1)	4(%18.2)	0.07
primer işlem	2(%3.6)	1(%4.5)	0.84
aynı seansta işlem	32(%57.1)	16(%72.7)	0.20
işlem sonrası slow flow	0	0	0
işlem sonrası no reflow	0	0	0

TABLO 22 Stent trombozu ve İşlemle ilgili özellikler

DEĞİŞKENLER	Stent Trombozu(hepsi)(-)	Stent Trombozu(hepsi) (+)	p değeri
stent uzunluğu(ortalama)	26.66 ± 11.0	30.60 ± 14.36	0.83
stent çapı(ortalama)	2.70 ± 0.22	2.62 ± 0.12	0.38
stent uzunluğu ≥ 28 mm	28(%38.4)	2(%40)	0.94
stent çapı < 3 mm	68(%93.2)	5(%100)	0.54
stent sayısı(ortalama)	1.16 ± 0.47	1.2 ± 0.44	0.68
stent sayısı > 1	10(%13.7)	1(%20)	0.69
overlap	9(%12.3)	1(%20)	0.62
predilatasyon	47(%64.4)	5(%100)	0.10
postdilatasyon	9(%12.3)	0(%0.0)	0.40
işlem sonrası diseksiyon	1(%1.4)	0(%0.0)	0.79
işlem sonrası rezidü	1(%1.4)	0(%0.0)	0.79
elektif işlem	25(%34.2)	1(%20)	0.51
primer işlem	3(%4.1)	0(%0.0)	0.64
aynı seansta işlem	44(%60.3)	4(%80)	0.38
işlem sonrası slow flow	0	0	0
işlem sonrası no reflow	0	0	0

TABLO 23 Major kardiyovasküler olay ve İşlemle ilgili özellikler

DEĞİŞKENLER	Major kardiyovasküler olay(-)	Major kardiyovasküler olay(+)	p değeri
stent			
uzunluğu(ortalama)	24.74 ± 8.71	28.67 ± 12.77	0.08
stent çapı(ortalama)	2.72 ± 0.29	2.67 ± 0.14	0.90
stent uzunluğu ≥ 28 mm	10(%28.4)	19(%44.2)	0.15
stent çapı < 3 mm	32(%91.4)	41(%95.3)	0.48
stent sayısı(ortalama)	1.11 ± 0.32	1.21 ± 0.55	0.52
stent sayısı > 1	4(%11.4)	7(%16.3)	0.54
overlap	3(%8.6)	7(%16.3)	0.31
predilatasyon	23(%65.7)	29(%67.4)	0.87
postdilatasyon	3(%8.6)	6(%14)	0.45
işlem sonrası			
diseksiyon	0(%0.0)	1(%2.3)	0.36
işlem sonrası rezidü	1(%2.9)	0(%0.0)	0.26
elektif işlem	17(%48.6)	9(%20.9)	0.01
primer işlem	1(%2.9)	2(%4.7)	0.68
aynı seansta işlem	17(%48.6)	31(%72.1)	0.03
işlem sonrası slow flow	0	0	0
işlem sonrası no reflow	0	0	0

Hastaların işlem öncesi ekokardiyografi bulguları incelendiğinde; major kardiyovasküler olay gelişen grupta ejeksiyon fraksiyonu %55 altında saptanan hasta oranı MKO gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti(p:0.02). HLR ve stent trombozu açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında ekokardiyografik olarak anlamlı farklılıklar izlenmedi.

(Bkz:24,25,26)

TABLO 24 HLR ve Ekokardiyogradik özellikler :

DEĞİŞKENLER	HLR(-)	HLR(+)	p değeri
EF(ORTALAMA)	51.96 ± 9.94	49.55 ± 12.52	0.51
EF<%55	22(%39.3)	11(%50)	0.38
LVDD	30(%53.6)	10(%45.5)	0.51

TABLO 25 Stent trombozu ve Ekokardiyografik özellikler

DEĞİŞKENLER	Stent Trombozu(hepsi)(-)	Stent Trombozu(hepsi) (+)	p değeri
EF(ORTALAMA)	%51.51 ± 10.33	48.0 ± 16.43	0.63
EF<%55	30(%41.1)	3(%60)	0.40
LVDD	39(%53.4)	1(%20)	0.14

TABLO 26 Major kardiyovasküler olay ve Ekokardiyografik özellikler

DEĞİŞKENLER	Major kardiyovasküler olay(-)	Major kardiyovasküler olay(+)	p değeri
EF(ORTALAMA)	53.0 ± 10.37	49.88 ± 10.88	0.73
EF<%55	10(%28.6)	23(%53.5)	0.02
LVDD	19(%54.3)	21(%48.8)	0.63

Son olarak ; Hastalar antiagregan tedaviye uyum ve aktif sigara kullanımı açısından karşılaştırılmış , stent trombozu gerçekleşen 5 hastanın sadece 2' sinin klopidoğrel tedavi kullandığı tespit edilmiştir. (p:0.01) .Bunun dışında gruplar arasında anlamlı farklara ulaşılamamıştır.(bkz :27,28 ,29)

TABLO 27 : HLR ve Hasta uyumu

DEĞİŞKENLER	HLR(-)	HLR(+)	p değeri
takip süresince sigara içen	9(%16.1)	5(%22.7)	0.49
<1 yıl takip süresince klopidoğrel alan	49(%87.5)	20(%90.9)	0.67
ASA alan	55(%98.2)	20(%90.9)	0.13

TABLO 28 Stent trombozu ve Hasta uyumu

DEĞİŞKENLER	Stent Trombozu(hepsi)(-)	Stent Trombozu(hepsi)(+)	p değeri
takip süresince sigara içen	14(%19.2)	0(%0.0)	0.28
<1 yıl takip süresince klopidoğrel alan	67(%91.8)	2(%40)	0.01
ASA alan	71(%97.3)	4(%80)	0.18

TABLO 29 Major kardiyovasküler olay ve Hasta uyumu

DEĞİŞKENLER	Major kardiyovasküler olay(-)	Major kardiyovasküler olay(+)	p değeri
takip süresince sigara içen	7(%20)	7(%16.3)	0.67
<1 yıl takip süresince klopidoğrel alan	32(%91.4)	37(%86)	0.45
ASA alan	34(%97.1)	41(%95.3)	0.68

5.TARTIŞMA :

Günümüzde koroner arter hastalığı tedavisinde stent ve CABG uygulaması ilk tercih edilen girişimsel tedavi olmaya devam etmektedir . İlaç salınımlı stentlerin uygulanması ile birlikte çok sayıda çalışma yapılmış , genel olarak İSS lerin çıplak metal stentlere kıyasla hedef damar revaskülarizasyon oranını azalttığı gösterilmekle birlikte mortalite üzerinde anlamlı düşüş saptanamamıştır.

İlaç salınımlı stent ve ÇMS leri karşılaştıran birçok çalışmanın 117.762 yi hastayı içeren meta analizinde ;İSS hastalarında genel olarak HDR ve

MI oranında azalma saptanmış, sadece paklitaksel salınlı stent grubunda MI oranında anlamlı değişme görülmemiştir.(76) .İlaç salınlı stentlerin etkinliğini değerlendiren bir gerçek dünya çalışması olan DESIRE çalışmasında, İSS uygulanan 4500 hastanın ortalama 5.6 yıllık takibi yapılmış, sonuç olarak hastaların %79.6 sında major kardiyovasküler olay gözlenmezken HLR oranı %5.3 olarak saptanmıştır. Stent trombozu, hastaların sadece %1.9 sında görülmüştür. Stent trombozu en sık işlem sonrası 1. ve 3. yılları arasında görülmüştür.(77) Çalışmada major kardiyovasküler olay için bağımsız risk faktörleri; safen lezyonuna girişim, çok damar hastalığı, rezidüel stenoz , DM, böbrek yetmezliği olarak saptanmıştır.Stent trombozu için bağımsız risk faktörleri STEMI kliniği ile stent uygulanması, stent uzunluğu, lezyon alanında orta ciddi kalsifikasyon ve instent restenoz olarak belirlenmiştir.

Bir diğer gerçek dünya çalışması olan T-SEARCH de ,PSS işlemi uygulanan hastalarda birinci yılda major kardiyovasküler olay sıklığı %13.9, HDR %5.4 olarak bulunmuştur .Sirolimus salınlı stenti değerlendiren kayıt çalışması RESEARCH çalışmasında ise SSS işlemi uygulanan hastalarda bir yıllık major kardiyovasküler olay oranı %10.5 HDR %3.7 olarak saptanmıştır.

Yapmış olduğumuz çalışma da 18 yaş üstü coraxel marka PSS uygulanan bütün hastaların dahil edilmesi nedeniyle bir gerçek dünya çalışmasıdır. Çalışmanın amacı ; coraxel marka PSS uygulanan hastaların ortalama 12.7 ay aylık takibinde primer olarak major kardiyovasküler olay ,stent trombozu ve HLR oranlarını ve bu oranlara etki eden değişkenleri saptamaktır. Çalışmanın sonunda HLR oranı %28.2, stent trombozu oranı %6.4 ve major kardiyovasküler olay oranı %55.1 saptandı.

HLR ile ilgili risk faktörlerini değerlendirdiğimizde ;KAG de tek damar lezyonunun bulunması durumunda HLR açısından artmış risk bulundu. HLR yapılan hastalarda NSTEMI açısından yatış oranı fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşamadı. Stent trombozu açısından anlamlı risk faktörleri; ileri yaş ,klopidogrel tedavisinin kesilmesi ,CX damar lezyonuna stent işlemi yapılması ve KBY olarak saptandı. Major kardiyovasküler olay için risk oluşturan etkenler ise

DM hastalığı , KAG de tek damar lezyonu bulunması ve ejeksiyon fraksiyonu %55 in altında olması olarak tespit edildi..Aynı şekilde major kardiyovasküler olay gerçekleşen hastalarda NSTEMI oranı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı..

DESIRE ve T-SEARCH çalışmalarıyla karşılaştırdığımızda ; çalışmamızda HLR, stent trombozu ve major kardiyovasküler olay oranları çok yüksek bulundu. Bu durumu açıklayacak bir çok sebep gösterilebilir. Öncelikle çalışmamıza katılan hasta sayısı çok daha azdı.Yine DESIRE çalışmasında kullanılan stentlerin %81 i sirolimus salınlı stent (Cypher) iken geri kalan sadece%19 u paklitaksel salınlı stentti(TAXUS). Bunun yanında ; ortalama stent çapı DESIRE çalışmasıyla benzer olmakla birlikte bizim çalışmamızda ortalama stent uzunluğu daha fazlaydı.(26.9 mm vs 19. 2 mm). Ayrıca çalışmamızda 5 stent trombozu hastasından sadece 2 sinin klopidoğrel kullanmış olması stent trombozu oranının daha yüksek olmasını açıklayabilir (79).

Yine başka bir gerçek dünya çalışması ARRIVE çalışmasında TAXUS marka PSS kullanılan hastaların 2 yıllık sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada ARC tanımına göre stent trombozu oranı %2.6 saptanmıştır. Erken ve geç stent trombozunda risk oluşturan asıl faktörün anatomik faktörler olduğu sonucuna varılmıştır.(>28 mm lezyon, lezyon kalsifikasyonu). Çalışmada 1 yıl içinde stent trombozu gerçekleşen hastalarda dual antiplatelet kullanım oranı %56.3 saptanmıştır.(80) Bizim çalışmamızda stent trombozu oranı %6.4 ‘dü.Stent trombozu gerçekleşen 5 hastadan yalnızca 2 si (%40) olay gerçekleştiğinde dual antiplatelet almaktaydı. Yine ARRIVE çalışmasında iki yıllık takip sonunda HLR oranı ; on label PSS kullanımında %5.8, off label PSS kullanımında %9.4 bulunmuştu. (61) Bizim çalışmamızda toplam HLR oranı :%28.2 olarak saptandı.

REAL kayıt çalışmasında DES kullanılan hastaların (toplamda 1939 hasta 1032 ‘si PSS) ortalama 2 yıllık takibinde ; major kardiyak olay sıklığı:%17.8, HLR %7.3,angiyografik(kesin) stent trombozu :%1.6 muhtemel stent trombozu :%0.2 olası stent trombozu :%1.2 olarak saptanmıştı. HDR için risk faktörü DM , referans damar çapı ,böbrek yetmezliği olarak belirlenmişti. Karşılaştırma yaptığımızda;

bizim çalışmada HLR oranı çok daha yüksek bulundu. Her iki çalışmada ortalama stent uzunluğu benzerdir . Çalışmamızda toplamda stent trombozu oranı daha fazla olmakla birlikte sadece bir hasta da kesin stent trombozu görülmesi nedeniyle (%1.3) , kesin stent trombozu oranları benzer olarak bulundu.(81)

Yapmış olduğumuz çalışmada HLR açısından risk faktörü ; sadece KAG de tek damar lezyonunun bulunması olarak bulunmuştur. HLR işlemi NSTEMI tanısıyla yatış olan hastalarda daha fazla oranda görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. NSTEMI da HLR nin fazla olması MI da artmış inflamasyona bağlı olabilir. HDR yapılan 14 hastanın 10 unda(%71) 3 damar lezyonu bulunması ; üç damar lezyonu olan hastalarda stent restenozu veya stent trombozu gerçekleştiğinde öncelikli olarak CABG (HDR) tercih edilmesine bağlı olabilir . Bu da tek damar lezyonu olan hastalarda HLR oranının göreceli yüksek olmasını açıklayabilir. Yani tek damar lezyonu olan hastalarda HLR oranının daha fazla görülmesi , bir risk faktörü olduğundan değil ; diğer yani iki veya üç damar lezyonu olan hastalarda stent restenozu ya da trombozu gerçekleştiğinde öncelikli tercihin HDR olması nedeniyledir

Çalışmamızda stent trombozu gelişen hastalarda risk faktörleri klopidoğrel tedavinin kesilmesi , ileri yaş , CX damar lezyonuna stent uygulaması ve KBY olarak saptandı..ESTROFA çok merkezli gerçek dünya çalışmasında 3 yıllık takipte stent trombozu oranı %2 olarak saptanmıştı. Bu çalışmada Antiplatelet tedaviye uyumsuzluk oranı %31.6 olarak gözlenmişti. Subakut stent trombozu için risk faktörleri DM, böbrek yetmezliği, akut koroner sendrom ,STEMI ,stent uzunluğu LAD damarına stent uygulaması olarak belirlenmişti (82) .Çalışmamızda stent trombozu gelişen hastalarda klopidoğrel tedavi kesilme oranının daha yüksek saptanması, stent trombozu oranının önceki çalışmalardaki oranlardan daha fazla bulunmasını açıklayabilir.

Major kardiyovasküler olay sıklığını değerlendirdiğimizde REAL çalışmasında MKO sıklığı DES grubunda :%17.8 olarak saptanmıştı. MKO için risk faktörleri DM,kronik total oklüzyon , LMCA stentleme , lezyon uzunluğu olarak belirlenmişti.WISDOM çalışmasında ise PSS hastalarında bir yıllık takipte MKO oranı

:%5.2 olarak belirlenmişti. (83) Yun KH ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada off label DES kullanılan hastalarda bir yıllık takipte MKO olay görülme sıklığı %8.3 olarak belirlenmişti. MKO görülen hastalarda serum kreatinin düzeyi daha fazla olduğu , daha fazla sayıda stent kullanıldığı, daha sık oranda instent restenoz öyküsü olduğu daha uzun stent kullanıldığı tespit edilmişti.(84) .

Bizim çalışmamızda major kardiyovasküler olay sıklığı %55.1 olarak belirlendi. MKO risk faktörlerinin EF<%55 olması , tek damar lezyonu bulunması ,ve DM hastalığı olduğu saptandı. . Daha önce de bahsedildiği gibi REAL çalışmasında DM in aynı şekilde MKO riskini artırdığı gösterilmişti. Başka bir çalışmada Ejeksiyon fraksiyonunu düşük olan hastalarda mortalite, kötüleşen kalp yetmezliği ve aritmi riskinin çok daha fazla olduğu gösterilmişti.(85). KAG de tek damar lezyonu bulunması ve NSTEMI nin major kardiyovasküler olayların bir bileşeni olan HLRde de yüksek oranda saptanması , bu durumların MKO gelişen hastalarda daha fazla görünmesini açıklayabilir.

Bu çalışmada HLR stent trombozu ve Major kardiyovasküler olay görülme sıklığı daha önce yapılan benzeri çalışmalara göre çok daha fazla saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda restenozu ve stent trombozunu ön gördüren işlemler ilgili özellikler(stent uzunluğu stent çapı vs..) bizim çalışmada anlamlı risk faktörü olarak görülmemiştir. Ancak DM veya düşük EF li hastalarda major kardiyovasküler olayların daha fazla görüldüğü gerçeği bizim çalışmada da kanıtlanmıştır. Stent trombozu için risk faktörü kabul edilen ileri yaş ve KBY nin bizim çalışmamızda da stent trombozu olan hastalarda daha fazla oranda görülmesiyle birlikte en önemli risk faktörü kabul edilen dual antiplatelet tedavisinin kesilmesi de bu hastalarda fazla oranda saptanmıştır. Dolayısıyla ileri yaş ve KBY nin stent trombozu açısından ön gördürücü olup olmadığı net değerlendirilememiştir.

Son olarak; daha önceki yapılan çalışmaların hemen hepsinde TAXUS marka PSS stent kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise CORAXEL marka stent kullanılmıştır. Bu da önceki çalışmalara göre çok daha yüksek oranda MKO, HLR ve stent trombozu görülmesini açıklayabilir. Ayrıca daha önce de belirtildiği gibi stent trombozu gerçekleşen beş hastadan sadece ikisi dual antiplatelet tedavisi

almaktaydı. Bu da şüphesiz stent trombozunun yüksek oranda görülmesinin en başta nedenidir. Dolayısıyla dual antiplatelet tedaviye uyum sorunu yaşayabilecek hastalarda ilaç salınımı stent uygulanmasından kaçınılmalı, ilaç salınlı stent uygulanan hastalar tedaviye uyumu görmek açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir.

5.1 Çalışmanın sınırlayıcıları

Çalışmamızda çıplak metal stent uygulanan hastalardan oluşan bir kontrol grubu bulunmamaktadır . Bu nedenle coraxel stentin sonuçlarının karşılaştırılması yapılamadı.Bunun yanında çalışmaya alınan hasta sayıcı yetersizdi. Dolayısıyla bir çok risk faktörü ve değişkeninin sonuçlara olan etkisi net değerlendirilemedi. Ayrıca stent çapı, sayısı ve uzunluğu değerlendirmeye alınmakla birlikte restenoz ve tromboz riskinde önemli olan lezyon uzunluğu ,referans damar çapı ve lezyon özellikleri(bifukasyon, osteal vs) değerlendirilmedi..SYNTAX skoru hesaplanması ilk kez KAH hastalığı tanısı alan sadece 26 hastayla sınırlı kaldı.

6. SONUÇLAR

- 1)Kliniğimizde PSS stent uygulama işlem başarısı,önceki çalışmaların yapıldığı kliniklerle benzer oranda saptandı
- 2) HLR yapılan hastalarda NSTEMI tanısıyla yatış ve KAG de tek damar lezyonu buluması yüksek oranda saptandı
- 3) Stent trombozu gelişen hastalarda klopidoğrel kullanımı anlamlı olarak daha düşük oranda izlendi.
- 4)Stent trombozu görülen hastalarda yaş ortalaması ve KBY görülme oranı ST görülmeyen gruba göre daha fazlaydı
- 5) Stent trombozu en fazla CX damarına yerleştirilen PSS de görüldü.
- 6) Major kardiyovasküler olay gelişen hastalarda DM tanısıyla yatış öyküsü anlamlı olarak daha fazlaydı.
- 7) EKO da sistolik fonksiyon bozukluğu saptanan hastalarda major kardiyovasküler olay daha fazla oranda görüldü.

ÖZET

CORAXEL MARKA PAKLİTAKSEL SALINIMLI STENT İMPLANTE EDİLEN HASTALARIN KLİNİK TAKİBİ

Amaç :

Koroner arter hastalığı endüstrileşmiş ülkelerde en sık ölüm nedenidir. Koroner arter hastalığının tedavisinde katetere dayalı tedavi yöntemleri büyük ilerleme kaydetmiştir. Günümüzde katetere dayalı tedavi yöntemlerinin %80 den fazlasını stent oluşturmaktadır. Ancak çıplak metal stentlerde ortaya çıkan restenoz riski (yeniden tıkanma) üzerine ilaç endüstrisi yeni arayışlara girmiş ve ilaç salınlı stentlerin geliştirilmesi sağlanmıştır.İlaç salınlı stentlerin günlük pratikte kullanılmasıyla restenoz oranlarında büyük orandan azalma gerçekleşmekle birlikte yeni bir sorun; stent trombozu(stent içi pıhtı oluşması) ortaya çıkmıştır

Biz bu çalışmada birinci kuşak ilaç salınlı stent olan paklitaksel salınlı stent(coraxel) uygulanan hastalarda restenoz ve tromboz sıklığını ve hastaların klinik laboratuvar , angiyografi ile ilişkili değişkenlerin bu sıklığa etkisini değerlendirmeyi planladık. Bu çalışma , yöntem ve çalışma planı olarak retrospektif bir çalışmadır.

Hastalar ve Yöntem:

Çalışmaya Mayıs 2011- Ekim 2013 tarihleri arasında coraxel marka paklitaksel salınlı stent uygulanan 18 yaşını doldurmuş hastalar dahil edildi..Hasta bilgilerine hastane bilgi sisteminden ulaşıldı ve veriler retrospektif olarak toplandı. Bu hastalarda girişim yapılan tarihten sonra gerçekleşen kardiyovasküler olay ve tekrar yapılan koroner girişimler hastane bilgi sistemi üzerinden kayıt altına alınmıştır. Elde edilen bilgilere göre en kısa takip süresi en kısa takip 6 gün, en uzun takip 24 aydı.

Bulgular :

En az bir coraxel marka PSS uygulanan toplam 78 hasta çalışmaya dahil edildi.

Ortalama yaş 60.59 +-11.085 aydı. Ortalama takip süresi 12 ay 20 gündü. Hastaların %82.1'i erkekti.Hastalar arasında DM oranı %35.9, HT oranı %64.1 olarak saptandı AKS tanısıyla yatış oranı %56.4 dü.Takip süresi boyunca 22 hastaya HLR işlemi yapıldı.(%28.2). ARC sınıflamasına göre tanımlanan stent trombozu 5 hastada görüldü.(%6.4).Takipte 3 hastada kalp yetmezliği(%3.8), 8 hastada NSTEMI(%10.3), 2 hastada STEMI(%2.6), 3 hastada ölüm(%3.8), 1 hastada kardiyak ölüm(%1.3) 14 hastada HDR (%17.9) saptandı. Kardiyak ölüm,inme ,MI,NSTEMI muhtemel / kesin stent trombozu,HDR,HLR ve Hedef lezyon başarısızlığının toplamından oluşan Major kardiyovasküler olay görülen hasta sayısı 43 dü. (%55.1)

HLR ile ilgili risk faktörlerini değerlendirdiğimizde KAG de tek damar lezyonunun bulunması durumunda HLR açısından artmış risk bulunmuştur. Stent trombozu açısından anlamlı risk faktörleri; ileri yaş ,klopidogrel tedavisinin kesilmesi CX damar lezyonuna stent işlemi yapılması ve KBY olarak saptanmıştır. Major kardiyovasküler olay için risk oluşturan etkenler ise DM hastalığı , KAG de tek damar lezyonu bulunması ve ejeksiyon fraksiyonu %55 in altında olması olarak tespit edilmiştir

Sonuçlar :

1)Kliniğimizde PSS stent uygulama işlem başarıları,önceki çalışmaların yapıldığı kliniklerle benzer oranda saptanmıştır.

2) HLR yapılan hastalarda NSTEMI tanısıyla yatış ve KAG de tek damar lezyonu buluması yüksek oranda saptanmıştır.

3) Stent trombozu gelişen hastalarda klopidoğrel kullanımı anlamlı olarak daha düşüktü.

4) Stent trombozu görülen hastalarda yaş ortalaması ve KBY görülme oranı ST görülmeyen gruba göre daha fazlaydı

5) Stent trombozu en fazla CX damarına yerleştirilen PSS de görüldü.

6) Major kardiyovasküler olay gelişen hastalarda DM tanısıyla yatış öyküsü anlamlı olarak daha fazlaydı.

7) EKO da sistolik fonksiyon bozukluğu saptanan hastalarda major kardiyovasküler olay daha fazla oranda görüldü

SUMMARY

CLINICAL FOLLOW UP OF THE PATIENTS WITH THE PACLITAXEL ELUTING (CORAXEL) STENT

Objective :

Coronary artery disease is the leading cause of death in industrialized countries. In the treatment of coronary artery disease, catheter-based treatments has made great progress. Stents is more than %80 of the catheter based treatment at the present time. However because of the risk of restenosis associated with bare metal stents (re-blockage), the pharmaceutical industry has entered into a new search and so drug eluting stents has been developed. After the use of drug-eluting stents in daily clinical practice, the rates of restenosis has been reduced significantly but a new problem; stent thrombosis (clot formation within the stent) has appeared.

In this study we planned to investigate incidence of stent restenosis and thrombosis in patient with paclitaxel eluting stent (coraxel) and evaluate the effect of variables associated with angiography, clinical status and laboratory on these incidence. This study is a retrospective study in methods and work plan.

Patients and methods

Between March 2011-october 2013, all patients treated in our hospital with ≥ 1 PES (coraxel) were included in the nonrandomized registry. Clinical inclusion criteria were all comers for routine or emergency percutaneous coronary intervention (PCI) with > 18 years of age. Patient information was obtained from the hospital information system and the data were collected retrospectively. The cardiovascular events and repeated coronary interventions which were emerged after date of PCI were recorded from the hospital

information system. According to the information obtained, the shortest follow-up period was 6 days and longest follow-up period was 24 days

Results:

A number of 78 patients were included. Mean age was 60.59 ± 11.085 months. Mean follow-up was 12 months and 20 days. 82.1% of the patients were male. 35.9% of the patients had diabetes mellitus and 64.1% of the patients had hypertension. 56.4% of the patients were hospitalized with the diagnosis of acute coronary syndrome. At duration time, target lesion revascularization (TLR) was performed in 22 patients (28.2%). Stent thrombosis defined by the ARC classification was reported in 5 patients (6.4%). At the follow up Heart failure was reported in 3 patients (3.8%), NSTEMI was reported in 8 patients (10.3%), STEMI was reported in 2 patients (2.6%). The number of death was 3 (3.8%) one of them was cardiac death (1.3%). Target vessel revascularization (TVR) was performed in 14 patients (17.9%). Major cardiovascular events (MACE) defined as cardiac death, stroke, MI, NSTEMI probable / definite stent thrombosis, TLR, TVR, and target lesion failure were reported in 43 patients. (55.1%)

TLR-related risk factors were single-vessel lesion presence in the coronary angiography. Significant risk factors for stent thrombosis were advanced age, discontinuation of clopidogrel, stent implanted to a lesion in CX vessel and chronic renal failure. The risk factors for major cardiovascular events were having DM disease, single-vessel lesion presence in the coronary angiography and ejection fraction below 55%.

Conclusions:

1) The success rates of paclitaxel eluting stent implantation in our clinic were similar to rates in the previous studies.

2) Non-ST elevation myocardial infarction and single-vessel lesion presence in the coronary angiography were with the raising risk of TLR during followup.

- 3) The use of clopidogrel in patients with stent thrombosis was significantly lower.
- 4) The average age of patients with stent thrombosis was higher than in the patients without stent thrombosis.
- 5) Chronic renal failure was an important predictor of the stent thrombosis
- 6) . The stent thrombosis was seen mostly in the paclitaxel eluting stents which were implanted in CX artery
- 7) Major cardiovascular event rate was higher at the patients who were hospitalized with diagnosis NSTEMI or who had diabetes mellitus.
- 8) Systolic dysfunction was the most important predictor of the major cardiovascular events

KAYNAKÇA

- 1) Alderman EL, Andrews K, Bost J, et al. Comparison of coronary bypass surgery with anjioplasty in patients with multivessel disease: The Bypass Anjioplasty Revascularization Investigation (BARI). *N Engl J Med* 1996;**335**:217-225
- 2) Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**: 575–581
- 3) ‘Perkutan koroner girişimler(koroner balon ve stent tedavisi) hakkında sık sorulan sorular’ *Bilgi merkezi/Türk Kardiyoloji Derneği resmi web sitesi*
- 4) Öztürk S,Gürmen T,,Gülbaran M ,Öztürk M .Eski ve yeni yaklaşımla koroner stent uygulanan olguların kısa dönem sonuçları *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996;24:468-473
- 5)Okay T,Özdemir M,Çağlar N,Sancaktar O,Kazaoğlu A. Rıza. Başarılı koroner angioplasti sonrası restenoz *Türk Kardiyol Dern.Arş.* 19:34-37,1991
- 6) Dangas G, Kuepper F. Restenosis : Repeat narrowing of a coronary artery *Circulation* 2002;105:2586-2587
- 7) Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials . *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec 18;40(12):2082-9
- 8) Hoffmann R and Mintz G.S .Coronary in-stent restenosis — predictors, treatment and

prevention *European Heart Journal* (2000) 21, 1739–1749

9) Cai Q, Skelding K, Armstrong A Jr, Desai D, Wood GC, Blankenship J. Predictors of long-term major adverse cardiac events and clinical restenosis following elective percutaneous coronary stenting *Angiology*. 2009 Apr-May;60(2):141-7.

10) Stolker Jo M, Kennedy Ke F, Lindsey Ja B et al. Predicting Restenosis of Drug-Eluting Stents Placed in Real-World Clinical Practice Derivation and Validation of a Risk Model From the EVENT Registry *Circulation :Cardiovascular Interventions* 2010;3:327-334

11) Dangas Ge D, Claessen Bi E, Caixeta A et al. In stent restenosis in the drug eluting stent era
J Am Coll Cardiol. 2010;56(23):1897-1907

12) Cassese S, Bryne R, Mehilli J, Schultz S, Tada T et al TCT-667 Restenosis after coronary stenting in 10,004 patients with follow-up angiography *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17_S)

13) Grove E.C.L. and Kristensen S.D. Stent thrombosis: definitions, mechanisms and prevention *ESC councils E-Journal Volume 5 N°32 08 May 2007*

14) Buchanan G Lo, Basavarajaiah S and Chieffo Stent Thrombosis: Incidence, Predictors and New Technologies *Thrombosis Volume 2012 (2012), Article ID 956962, 12 pages*

15) A. V. Finn, M. Joner, G. Nakazawa et al., “Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization,” *Circulation*, vol. 115, no. 18, pp. 2435–2441, 2007

16) M. Joner, A. V. Finn, A. Farb et al., “Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 1, pp. 193–202, 2006.

- 17) D. Matsumoto, J. Shite, T. Shinke et al., “Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography,” *European Heart Journal*, vol. 28, no. 8, pp. 961–967, 2007
- 18) Monica Marchetti, Drug eluting stents; from evidence to policy *Expert Rev. Medical Devices* 2004 ;1(1);49-63
- 19) Batyraliev T, Avşar Ö Stent içi restenoz ve ilaçla kaplı stentler *TGKD Cilt 11, Sayı 4 Kasım 2007*:163-169
- 20) Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A et al Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial *Circulation*. 2004 Feb 3;109(4):487-93. Epub 2004 Jan 26.
- 21) Lasala JM, Stone GW, Dawkins KD, et al. An overview of the TAXUS® Express®, paclitaxel-eluting stent clinical trial program. *J Interven Cardiol* 2006;19:422–431
- 22) Sigmund Silber. Paclitaxel-eluting stents: Are they all equal? An analysis of six randomized controlled trials in de novo lesions of 3,319 patients. *J Interven Cardiol* 2003;16:485–490
- 23) CORAXEL Paclitaxel-Eluting Coronary Stent Delivery System www.alvimedica.com web page
- 24) Grines Cindy L Off-Label Use of Drug-Eluting Stents *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(6):615-617
- 25) Rabinovitz A, Bier DM, Wagman GM, Charlap E Association between off-label use of drug-eluting stents and subsequent stent thrombosis: a case-control analysis *J Invasive Cardiol*. 2010 Jan;22(1):15-9

- 26) Poorhosseini H, Kassaian S Eb, Aghajani H et al On-label and off-label use of drug eluting stents *Tex Heart Inst J.* 2012; 39(1): 24–29.
- 27) Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drugeluting stent implantation in unprotected left main. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):54A
- 28) Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, et al. Early and long-term results ofunprotected left main coronary artery stenting: The LE MANS (left main coronaryartery stenting) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1500–11
- 29) Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation.* 2010 Jun 22;121(24):2645-53
- 30) Hernandez J De la T, Alfonso F, Recalde AS et al. Comparison of *Paclitaxel*-Eluting Stents (Taxus) and *Everolimus*-Eluting Stents (Xience) in Left Main Coronary Artery Disease With 3 Years Follow-Up (from the ESTROFA-LM Registry) *American Journal of Cardiology*
Volume 111, Issue 5 , Pages 676-683, 1 March 2013
- 31) Serruys PW¹, Onuma Y, Garg S et al . 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 16;55(11):1093-101
- 32) Brilakis Emmanouil S, Lasala Jo M,Bowman Tho S et al. Two-Year Outcomes after Utilization of the TAXUS Paclitaxel-Eluting Stent in Bifurcations and Multivessel Stenting in the ARRIVE Registries *Journal of Interventional Cardiology* *Volume 24, Issue 4, pages 342–350, August 2011*

- 33) Kim Yo-H, Park Se-Wo Sirolimus-Eluting Stent Versus Paclitaxel-Eluting Stent for Patients With Long Coronary Artery Disease *Circulation*. 2006; 114: 2148-2153
- 34) Werner Ge S, Krack A, Schwarz G et al. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents *Journal of the American College of Cardiology* Volume 44, Issue 12, 21 December 2004, Pages 2301–2306
- 35) Latib A, Colombo A. Bifurcation disease: What do we know, what should we do? *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2008;1:218-226
- 36) Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries; double blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362:1093-1099
- 37) Ito H¹, Hermiller JB, Yaqub M, Newman W, Sood P et al. Performance of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting coronary stents in small vessels: results from the SPIRIT III and SPIRIT IV clinical trials *J Interv Cardiol.* 2011 Dec;24(6):505-13
- 38) Mehilli J, Byrne Ro A, Tiroch K, Pinieck S et al. Randomized Trial of Paclitaxel-Versus Sirolimus-Eluting Stents for Treatment of Coronary Restenosis in Sirolimus-Eluting Stents The ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) Study *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(24):2710-2716
- 39) Song Ha-Ge, Park Du-W, Kim Yo-H et al Randomized Trial of Optimal Treatment Strategies for In-Stent Restenosis After Drug-Eluting Stent Implantation *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(12):1093-1100
- 40) Brilakis ES, Lichtenwalter C, de Lemos JA, et al. A randomized controlled trial of a paclitaxel-eluting stent versus a similar bare-metal stent in saphenous vein graft lesions: the SOS (Stenting Of Saphenous Vein Grafts) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:919–28

- 41) Brodie BR, Stuckey T, Downey W, et al. Outcomes and complications with off-label use of drug-eluting stents: results from STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) Group. *J Am Coll Cardiol Interv* 2008;1:405–15.
- 42) Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ et al. Paclitaxel-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction *N Engl J Med* 2009; 360:1946-1959
- 43) Sabate M, Raber L, Heg D et al TCT-481 Comparison of newer generation drug-eluting stents with bare metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: A pooled analysis of EXAMINATION and COMFORTABLE AMI trials *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17_S)
- 44) Spaulding C¹, Teiger E, Commeau P, Varenne O et al. Four-year follow-up of TYPHOON (trial to assess the use of the CYPHer sirolimus-eluting coronary stent in acute myocardial infarction treated with Balloon angioplasty) *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Jan;4(1):14-23
- 45) Mauri L, Silbaugh TS, Garg P et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Acute Myocardial Infarction *N Engl J Med* 2008; 359:1330-1342 September 25, 2008
- 46) Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Felt F et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22 844 patient years of follow-up from randomised trials *BMJ* 2012; 345 Published 10 August 2012
- 47) Kastrati A, Mehilli J, Dibra A et al . ISAR-DIABETES: Paclitaxel-Eluting Stent Versus Sirolimus-Eluting Stent for the Prevention of Restenosis in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease *N Engl J Med* 2005;353

- 48) Faisal L, Kleiman NS, Cohen DJ et al. In-Hospital and 1-Year Outcomes Among Percutaneous Coronary Intervention Patients With Chronic Kidney Disease in the Era of Drug-Eluting Stents *J Am Coll Cardiol Interv.* 2009;2(1):37-45
- 49) Tsai Tho T, Messenger JC, Brennan M et al. Safety and Efficacy of Drug-Eluting Stents in Older Patients With Chronic Kidney Disease A Report From the Linked CathPCI Registry–CMS Claims Database *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(18):1859-1869
- 50) Halkin A, Mehran R, Casey CW, et al. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation: results from the TAXUS-IV Trial. *Am Heart J.* 2005;150(6):1163-70
- 51) Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions the REALITY trial: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:895-904
- 52) Lorenz Räber. Late loss increased more for the sirolimus-eluting stent [Cypher] than for the paclitaxel-eluting stent [Taxus] between eight months and five years. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* 2009
- 53) Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis. *JAMA.* 2005;293:165-171
- 54) Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, et al. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *European Heart Journal* 2006; 27:260–266
- 55) Nakamura S, Ogawa H, Yeo H et al. Comparison of efficacy and safety between sirolimus, paclitaxel, everolimus eluting stent and sequent™ please, a drug eluting balloon on the outcome of patients with diffuse in stent restenosis after bare metal stent implantation *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(10_S)

- 56) Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K et al. Randomized Trial of Paclitaxel- Versus Sirolimus-Eluting Stents for Treatment of Coronary Restenosis in Sirolimus-Eluting Stents The ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) Study *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(24):2710-2716
- 57) Di Lorenzo E, Sauro R, Varricchio A, Carbone G et al Long-Term outcome of drug-eluting stents compared with bare metal stents in ST-segment elevation myocardial infarction: results of the paclitaxel- or sirolimus-eluting stent versus bare metal stent in Primary Angioplasty (PASEO) Randomized Trial *Circulation* [2009, 120(11):964-972]
- 58) Ong AT¹, Serruys PW, Aoki J, Hoyer A, van Mieghem CA, Rodriguez-Granillo GA et al The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 5;45(7):1135-41
- 59) Ahmed WH, Mendiz Os A, Thomas M R Usage patterns and 1-year outcomes with the TAXUS Liberté stent: Results of the TAXUS OLYMPIA registry *Catheterization and Cardiovascular Interventions Volume 77, Issue 7, pages 979–992, 1 June 2011*
- 60) Buja P¹, Facchin M, Musumeci G, Frigo AC, Saia F et al. Paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in older patients with diabetes mellitus: results of a real-life multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Jun 1;81(7):1117-24
- 61) Lasala JM, Cox DA, Dobies D, et al. Usage patterns and 2-year outcomes with the TAXUS Express Stent: Results of the US ARRIVE 1 Registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2008;72:433–445

- 62) Godino C, Parodi G, Furuichi S, Latib A, Barbagallo R, Goktekin O et al. Long-term follow-up (four years) of unprotected left main coronary artery disease treated with paclitaxel-eluting stents (from the TRUE Registry) *EuroIntervention : Journal of EuroPCR in Collaboration With the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* [2010, 5(8):906-916]
- 63) Smits PC ,Kedhi E,Royaards Kees-Jan, Joesoef KS et al. 2-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily PracticeCOMPARE (Comparison of the everolimus eluting XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTÉ stent in all-comers: a randomized open label trial) *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(1):11-18.
- 64) A. V. Finn, M. Joner, G. Nakazawa et al., “Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization,” *Circulation*, vol. 115, no. 18, pp. 2435–2441, 2007
- 65) Lüscher Tho F,Steffel J,Eberli FR et al. Special Report :Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis Biological Mechanisms and Clinical Implications *Circulation.*2007; 115: 1051-1058
- 66) Spertus John A, Kettelkamp R,Vance C et al. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting Stent Placement Results From the PREMIER Registry *Circulation.*2006; 113: 2803-2809
- 67) Sudhir K, Hermiller JB,Ferguson JM and Simonton CA. Risk Factors for Coronary Drug-Eluting Stent Thrombosis: Influence of Procedural, Patient, Lesion, and Stent Related Factors and Dual Antiplatelet Therapy *ISRN Cardiology Volume 2013 (2013), Article ID 748736, 8 pages*

68)Ellis SG, Colombo A,Grube E, Popma J et al. Incidence, Timing, and Correlates of Stent Thrombosis With the Polymeric Paclitaxel Drug-Eluting StentA TAXUS II, IV, V, and VI Meta-Analysis of 3,445 Patients Followed for Up to 3 Years *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1043-1051

69)Grulberg L, Pfisterer ME. BASKET-LATE: Late Clinical Events Related to Late Stent Thrombosis After Stopping Clopidogrel: Drug-Eluting vs Bare-Metal Stenting *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2584-2591

70) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K,Abrecht L et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study *The Lancet, Volume 369, Issue 9562, Pages 667 - 678, 24 February 2007*

71) Gallie An M,Bligaard N,Hansen PR The SORT OUT II trial: Updated summary with a special focus on stent thrombosis and discontinuation of dual antiplatelet therapy after 1 year *JAMA*. 2008 Jan 30;299(4):409-16.

72)Torre-Hernandez JM, Alfonso F,Hernandez F,Elizaga J et al. Drug-Eluting Stent Thrombosis: Results From the Multicenter Spanish Registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROmbosis de stents FARmacoactivos) *Journal of the American College of Cardiology Volume 51, Issue 10, 11 March 2008, Pages 986–990*

73) Kabakçı G ,Canpolat U,Ateş Ah H,Yorgun H et al. Paklitaksel salınlı stent (Genius TAXCOR I) uygulamalarımızın izlem sonuçlarıyla birlikte geriye dönük değerlendirilmesi *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2011;39(8):675-682

74) Kirtane AJ¹, Leon MB, Ball MW, Bajwa HS, Sketch MH Jr,et al. The "final" 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Apr;6(4):325-33.

- 75) Chevalier B, Silber S, Park Se-Ju, Garcia E et al. Randomized Comparison of the Nobori Biolimus A9-Eluting Coronary Stent With the Taxus Liberté Paclitaxel-Eluting Coronary Stent in Patients With Stenosis in Native Coronary Arteries The NOBORI 1 Trial—Phase 2 *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2009; 2: 188-195
- 76) Bangalore S, Kumar S, Fusaro M et al. Short- and Long-Term Outcomes With Drug-Eluting and Bare-Metal Coronary Stents—A Mixed-Treatment Comparison Analysis of 117 762 Patient-Years of Follow-Up From Randomized Trials *Circulation*. 2012; 125: 2873-2891
- 77) Costa J.R, Sousa A, Moreira A, Costa R et al. Insights from the DESIRE registry, the longest (11 years) single center follow-up of a real world population treated exclusively with drug-eluting stents *Eur Heart J* (2013) 34 (suppl 1)
- 78) Ong An T.L, Serruys PW, Aoki J, Hoyer A et al. The unrestricted use of paclitaxel-versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population One-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(7): 1135-1141.
- 79) Costa R, Sousa A, Moreira AC, Costa RA et al. Incidence and Predictors of Very Late (≥ 4 Years) Major Cardiac Adverse Events in the DESIRE (Drug-Eluting Stents in the Real World)-Late Registry *J Am Coll Cardiol Interv*. 2010; 3(1): 12-18.
- 80) Lasala JM, Cox DA, Dobies D, Baran K et al. Drug-Eluting Stent Thrombosis in Routine Clinical Practice Two-Year Outcomes and Predictors From the TAXUS ARRIVE Registries *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2009; 2: 285-293

81) Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, Manari A et al. Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting Stents Two-Year Results of the REAL (REgistro AngiopLastiche dell'Emilia Romagna) Multicenter Registry *Circulation*. 2007; 115: 3181-3188

82) de la Torre-Hernández JM¹, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartín M, Pinar E et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre Trombosis de stents FARMacoactivos) *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 11;51(10):986-90.

83) Abizaid A, Chan C, Lim Ye-T, Kaul U, et al. Twelve-Month Outcomes With a Paclitaxel-Eluting Stent Transitioning from Controlled Trials to Clinical Practice (the WISDOM Registry) *The American Journal of Cardiology* Volume 98, Issue 8, 15 October 2006, Pages 1028–1032

84) Yun KH¹, Ko JS, Rhee SJ, Lee EM, Yoo NJ et al. Long-Term Predictors of Clinical Events after Off-Label Use of Drug-Eluting Stent beyond 1 Year. *Korean Circ J*. 2013 Mar;43(3):161-7.

85) Curtis JP, Sokol S, Wang Y, Rathore Sa S et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):736-742

86) Di Lorenzo E, Sauro R, Varricchio A, et al. long-Term outcome of drug-eluting stents compared with bare metal stents in ST-segment elevation myocardial infarction: results of the paclitaxel- or sirolimus-eluting stent versus bare metal stent in Primary Angioplasty (PASEO) Randomized Trial. *Circulation* [2009, 120(11):964-972]



