

T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Ömer GÖKTEKİN

**KLİNİĞİMİZDE BİYOEMİLEBİLİR VASKÜLER İSKELE İLE
REVASKÜLARİZE EDİLEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Perviz CAFEROV

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ahmet BACAKSIZ

İSTANBUL

2016

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

Koroner arter hastalığının (KAH) perkutan tedavisinde altın standart olan ilaç salınlı stentlerin (DES) uzun dönem takiplerinde geç ve çok geç stent trombozu, stent içi restenoz gibi dezavantajlarının olması biyo-emilebilir vasküler iskeleleri bu noktada cezbedici, yeni tedavi opsiyonu haline getirmiştir. Tez hocam Doç. Dr. Ahmet BACAKSIZ ile güncel veriler ışığında güvenilirlik ve etkinliği gösterilen biyo-emilebilir vasküler iskeleler ile kliniğimizde revaskülarize edilen koroner arter hastalarının değerlendirilmesinin faydalı olacağına kanaat getirdik. Asistanlığım süresince vaktini hiçbir zaman bizden esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ömer GÖKTEKİN, Prof.Dr. Hüseyin UYAREL , Doç.Dr.Mehmet ERGELEN ve diğer öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tezin her aşamasında yardımını aralıksız sürdüren, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim tez hocam Doç.Dr. Ahmet BACAKSIZ'a teşekkürlerimi borç bilirim. Son olarak, ilkokuldan asistanlık hayatına kadar geçirdiğim tüm aşamalarda ellerindeki imkanlar dahilinde bana en iyi olanı sağlamaya çalışan ,her zaman arkamda olup destekleyen ve yanımda olan canım ailemi burada bir kez daha anarak saygı ve sevgiyle önlerinde eğiliyorum.

Dr.Perviz CAFEROV

ÖZET

Giriş: Koroner arter hastalığının (KAH) perkutan tedavisinde altın standart olan ilaç salımlı stentlerin (DES) uzun dönem takiplerinde geç ve çok geç stent trombozu, stent içi restenoz gibi dezavantajlarının olması biyo-emilebilir vasküler iskeleleri bu noktada cezbedici, yeni tedavi opsiyonu haline getirmiştir. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda, rutin klinik pratiğimizde BVS kullanılarak revaskülarize edilen hastaların uzun dönem takiplerinde klinik ve anjiyografik sonuçlarla ilgili veriler yetersizdir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimiz koroner anjiyografi ünitesinde biyoemilebilir vasküler iskele ile revaskülarize edilen hastalar dahil edilmiştir. Veriler retrospektif olarak toplanmıştır. Hastaların anjiyografik kayıtları incelenerek, tekrar koroner anjiyografi yapılanlar tespit edildi. Kontrol anjiyografi yapılmayan hastaların, poliklinik kayıtları incelendi ve gerek telefonla irtibata geçilerek gerek poliklinik kontrolüne çağırılarak majör advers kardiyak olaylar gelişip gelişmediği değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 135 hastanın ortalama yaşı 57.9 ± 10.5 idi. Hastaların %34.8'i diyabetik, %40'ı KTO olan ve %24.4'ü çoklu damar hastalığı olan hastalardı. İndeks işlem üzerinden en az 6 ay geçen 135 hastanın 128'inin (%94.8) takip bilgilerine ulaşıldı. Bunlardan 64 tanesinin (%47.4) takibinde kontrol anjiyografi (konvansiyonel ya da tomografik) yapıldığı belirlendi. Ortalama takip süresi 20.3 ± 8.3 ay olan çalışmamızda MACE ,TVR,TLR,ST uygun olarak %11.1,%8.7 , %6.3 ve %0.8 tespit edildi.

Sonuç: Günlük klinik pratikte karşılaşılan farklı özelliklere sahip hastalar (KTO, çok damar hastalığı, diyabetik hastalar gibi), biyoemilebilir vasküler iskele kullanılarak başarılı ve güvenli bir şekilde revaskülarize edilebilir. Bir yıldan daha uzun süreli takip sonrası, BVS kullanımı ile elde edilen olumlu klinik sonuçların devam ettiği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: biyoemilebilir vasküler iskele, koroner arter hastalığı, perkutan koroner girişim

ABSTRACT

Background: We aimed to analyze angiographic and clinical results of patients undergoing BRS implantation in a real-world setting. Angiographic and clinical outcome data from patients undergoing implantation of drug-eluting bioresorbable stents (BRS) in routine clinical practice is scant.

Methods: Patients with coronary artery diseases undergoing implantation of bioresorbable vascular scaffolds in our coronary catheterization laboratory were enrolled to this study. Data were collected retrospectively. Clinical follow up was conducted via telephone and/or office visit

Results: A total of 135 patients were studied. Mean age was 57.9 ± 10.5 years, 34.8% had diabetes mellitus, 24.4% had multivessel disease, and 40.0% of lesions were CTO. We have reached to 128 patients data. 64 of 135 patients had control coronary angiography at least six months past from index percutaneous intervention. During mean 20.3 months follow-up the rate of MACE, TVR, TLR accordingly was 11.1%, 8.7%, 6.3%. Definite stent thrombosis occurred in 0.8%

Conclusion: This evaluation confirms reasonable clinical outcome of bioresorbable vascular scaffold implantation in a real world patient population during a long term follow-up. Further randomized clinical trials and a large number of patients is required before we can be sure of the role of these devices in clinical practice

Keywords: bioresorbable devices/scaffolds, coronary artery disease, percutaneous intervention

İÇİNDEKİLER TABLOSU

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO DİZİNİ.....	viii
1-GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Koroner arter hastalığının perkütan tedavisi.....	1
1.2. İlaç kaplı stentler	3
1.3. Biyoemilebilir vasküler iskele.....	7
1.4. Özel hasta alt gruplarında Absorb® Biyoemilebilir vasküler iskelenin kullanımı	17
1.4.1. Diyabetiklerde kullanımı	17
1.4.2. Kronik Total Oklüzyonda Kullanımı	18
1.4.3. AKut koroner sendromlarda kullanımı.....	20
2-GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
1-Hastalar	22
2-Takip.....	23
3-İstatiksel Analiz.....	24
3-BULGULAR.....	25
4-TARTIŞMA.....	33
5-KAYNAKLAR	39

KISALTMALAR

KAH	Koroner Arter hastalığı
STYMI	ST segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
MI	Miyokard İnfarktüsü
ST	Stent Trombozu
BMS	Çıplak Metal Stentler
DES	İlaç Salımlı Stentler
SES	Sirolimus Salımlı Stent
PES	Paklitaksel Salımlı Stent
EES	Everolimus Salımlı Stent
BVS	Biyorezorbe olabilen Vasküler İskele
PKG	Perkutan Koroner Girişim
TLR	Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu
TVR	Hedef Damar Revaskülarizasyonu
TVF	Hedef Damar Başarısızlığı
TLF	Hedef Lezyon Başarısızlığı
ISR	Stent İçi Restenoz
AKS	Akut Koroner Sendrom
ARC	Academic Research Concoortium
PTCA	Perkutan Translüminal Anjioplasti
MACE	Major İstenmeyen Kardiyak Olay
DAPT	Dual Antitrombositer Terapi
KTO	Kronik Total Okklüzyon
EKG	Elektrokardiyogram

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:İlaç salımlı stentler (DES).....	5
Şekil 2: Farklı biyoemilebilir vasküler iskele çeşitleri	10
Şekil 3: ABSORB BVS Versiyonları.....	12
Şekil 4:MACE altgrupları.....	29
Şekil 5:MACE'siz sağkalım eğrisi (Kaplan -Meier).....	31

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Perkutan Koroner Girişimlerin kısa tarihçesi	2
Tablo 2: Absorb BVS ile yapılan farklı çalışmalar ve primer sonlanım noktaları	15
Tablo 3: Stent trombozu için ARC kriterleri	23
Tablo 4: Hastaların genel demografik özellikleri için risk faktörleri	25
Tablo 5: Hastaların perkütan koroner girişim endikasyonları	26
Tablo 6: Tutulan koroner artere göre hastaların dağılımı	26
Tablo7: Takipte başlıca kardiyovasküler istenmeyen olay gelişimi	28
Tablo 8. Diyabetik hastalarda takipte başlıca kardiyovasküler istenmeyen olay gelişimi	30
Tablo 9: KTO hastalarında takipte başlıca kardiyovasküler istenmeyen olay gelişimi	31
Tablo.10 Kronik total oklüzyonlarda biyo-emilebilir vasküler iskele kullanımının değerlendirildiği diğer çalışmalar ile çalışmamızın karşılaştırılması	35

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Koroner arter hastalığının perkütan tedavisi

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner arterlerin genellikle ateroskleroz nedeniyle daralması veya tıkanmasıdır. Koroner arterlerin obstrüksiyonu sonucu farklı klinik prezentasyonlar ile karşımıza çıkan KAH, tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, dünyadaki mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Önümüzdeki yıllarda nüfusun yaşlanmasına, obezite, hipertansiyon ve tip II diyabetes mellitus prevalansının yükselmesine bağlı olarak KAH sıklığının artması beklenmektedir (1). Bu nedenle KAH tedavisinde yeni tedavi yöntemlerinin gelişimi ve uygulanması, her zaman ilgi odağı olmuştur. Koroner arterlerin hem cerrahi hem de perkütan yolla revaskülarizasyonun gelişimi ile beraber koroner arter hastalarının tedavisi dramatik bir şekilde değişmiştir (2). Perkütan koroner girişimlerin (PKG) gelişimindeki başlangıç noktası perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTCA), ilk kez 1964 yılında kavramsal olarak Dotter ve Judkins tarafından tanımlansa da, ilk kez 1977 yılında Andreas Gruntzig tarafından uygulanmıştır. KAH tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanılan PTCA sonrası erken dönemde elastik geri tepmeye (recoil), disseksiyonlara ve trombosit aggregasyonuna, geç dönemde ise damardaki yeniden şekillenme (remodelling) ve neointimal proliferasyona bağlı damarın tıkanması sonucu istenmeyen klinik sonuçlar ortaya çıkmıştır. Revaskülarizasyon sonrası bir sene içinde vakaların yarısında restenoz sebebi ile mortalite ve morbidite artışı görülmüştür.

Bu sınırlılıkların üstesinden gelmek için yapılan araştırmalar, girişimsel kardiyojide ikinci bir devrim olarak kabul edilen çıplak metal stentlerin (BMS) gelişmesine ve ilk kez 1986 yılında Sigwart ve Puel tarafından insan koroner arterlerinde klinik kullanımıyla sonuçlanmıştır.

1964	<i>Dotter ve Judkins</i>	Balon anjioplastinin kavramsal tanımı
Mayıs 1977	Gruntzig ve Myler	KABG sırasında ilk balon anjioplasti işlemi
Eylül 1977	Andreas Gruntzig	Anestezi yapılmadan ilk balon anjioplasti- PKG'de 1.devrime
1986	Sigwart ve Puel	İnsan koroner arterlerine implante edilen ilk stent. PKG 'de 2.devrime
1999	Eduardo Sousa	İnsan koroner arterlerine implante edilen ilk ilaç salınımlı stent. PKG 'de 3.devrime
2002-04	<i>EME ve FDA</i>	İlaç salınımlı stentlerin Avrupa ve ABD de kullanım onayı alması
2011	EME	Absorb BVS'nin Avrupada kullanım onayı alması. PKG 'de 4.devrime

Tablo 1 : Perkutan Koroner Girişimlerin kısa tarihçesi

Sağlık otoriteleri tarafından endüstriyel olarak üretimi ve yaygın olarak kullanımı ilk onaylanan stent olarak tarihe geçen Palmaz-Schatz stentleri, BMS'nin geniş klinik kullanımına ve çıplak metal stentler ile birçok çalışmanın yapılmasına sebep oldu. 1993 yılında sonuçları yayınlanan BENESTENT ve STRESS çalışmaları BMS'lerin sadece perkutan translüminal koroner anjioplasti (PTCA) kullanımına göre üstün olduğunu gösterdi. Bunun sonucunda çıplak metal stentler perkutan koroner girişimlerde standart olarak kabul edildi (3).

Balon ile dilate edilen koroner arterlerde mekanik destek sağlayarak ileri dönemde tekrar elastik geri tepmeyi (recoil) önlemesi ve disseksiyon fleplerini iyileştirmesi ile faydalı olması beklenen BMS'ler yüksek restenoz oranları ve yoğun metal yükü ile ikili anti-trombositer tedavi kullanılmadığı takdirde yüksek tromboz oranları ile klinik kullanımda ciddi sorunlar oluşturmaktaydı (4). BMS'lerin orta ve uzun dönem takiplerinde vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) migrasyon ve proliferasyonuna bağlı %20-30'a varan stent içi restenoz (ISR) oranları mortalite ve morbiditenin en önemli sebebiydi. Özellikle küçük kalibrasyonlu damarlarda ve uzun lezyonlarda bu oranlar daha yüksek idi. BMS kullanımı ile görülen ISR gibi problemleri çözmek için girişimsel kardiyolojide 3.devrim olarak nitelendirilen ilaç salımlı stentler (DES) geliştirildi. 1999 yılında Eduardo Sousa tarafından ilk ilaç salımlı stent kullanıldı (3).

1.2. İlaç kaplı stentler

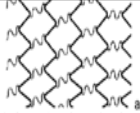





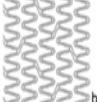

Güncel DES'ler üç ana kısımdan oluşur. Bunlar platform, polimer ve ilaç kısmıdır (5). Biyomedikal mühendisler DES'lerdeki gelişmeleri bu ana kısımlardaki değişimler ile yapmaktadırlar. Platformda yapılan değişikliklerin amacı, artan radyal kuvvet, azalan plak prolapsusu ile beraber yüksek biyoyumluluğu ve tromborezistan özellikleri barındıran stentlerin geliştirilmesidir. Salınacak ilaçlar için yuva fonksiyonu gören polimerlerin hedeflenmiş zaman diliminde tahmin edilebilir ilaç salınımı ve minimal lokal inflamasyon gibi iki önemli karakteristik özelliğinin olması gerekir.

Neointimal hiperplaziyi önlemek için aranan ideal antiproliferatif ilaçlarda üç ana özelliğın:

- 1) geniş terapötik pencere
- 2) lipofilik olması

3) yeterli doku retansiyon zamanı olması önemlidir. Bu amaçla iki ana grup ilaç kullanılır. İlki rapamisin ailesine ait olan limus analogları, sitozolik FK-BP12 ile kombine olarak mTOR inhibisyonu üzerinden hücrenin G₁ fazından S fazına geçişinden sorumlu olan CDK-siklin kompleksini inhibe eder. DES'lerde kullanılan ikinci antiproliferatif ilaç olan paklitaksel ise hücre içi mikrotübül organizasyon ve depolimerizasyonu bozarak proliferasyon ve mitozu inhibe eder. İlaçların etkisini, BMS'lerde implantasyondan 6-7 ay sonra tama yakın olan re-endoelizasyonun DES'lerde üç sene sonra %50'nin altında olması ile görmek mümkündür.

Paslanmaz çelik platform ve kalın payandalardan (strut) oluşan birinci nesil DES'ler sirolimus salınlı stent (SES, CYPHER) ve paklitaksel salınlı stent (PES, TAXUS) ile yapılan SIRIUS ve TAXUS IV çalışmalarında BMS'lere göre orta ve uzun dönem takiplerde hem hedef damar hem de hedef lezyon revaskülarizasyonunda anlamlı azalma tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmalarda güvenlik noktaları, ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve stent trombozu dahil benzer bulunmuştur. Birinci nesil DES'lerin ilk kıyaslama çalışması olan SIRTAX'ta SES'lerde MACE oranları daha düşük bulunmasına rağmen, akabinde yapılan daha geniş kapsamlı REALITY ve SORT OUT II çalışmalarında MACE oranları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak SES kullanılan hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Name	Drug	Platform	Strut thickness (µm)	Design	Polymer drug release
First-generation DES					
Cypher	Sirolimus	Steel	140		80% during the first 30 days
Taxus	Paclitaxel	Steel	132		10% during the first 10 days
Second-generation DES					
Xience V/Promus	Everolimus	Cobalt chromium	81		80% during the first 30 days
Endeavor	Zotarolimus	Cobalt chromium	91		100% in the first 14 days
Taxus Liberte	Paclitaxel	Steel	97		10% during the first 10 days
Newer second-generation DES					
Xience Prime, Xience Xpedition	Everolimus	Cobalt chromium	81		Xience Prime with a wider U-shaped connector compared to Xience V Xience Xpedition on a new delivery balloon 80% during the first 30 days
Promus Element/Promus Premier	Everolimus	Platinum chromium	81		Promus Premier with more connectors in the proximal 2 segments 80% during the first 30 days
Resolute	Zotarolimus	Cobalt chromium	91		Differs from Endeavor in that Resolute is made of one continuous, single strand of wire, laser-fused at certain points 85% during the first 60 days

Şekil 1: İlaç salımlı stentler (DES)

Elde olan veriler ışığında yapılan analizler sonucunda birinci nesil DES'lerin restenoz oranlarını anlamlı şekilde azaltmasına rağmen polimer içeriğine karşı hipersensitivite ya da payanda kalınlığına karşı inflamasyon sonucu tamamlanmayan re-endothelizasyona bağlı gelişen geç ve çok geç stent tromboz oranlarının yüksek olması çözüm aranan en önemli problemdir.

Bu konuda giderek artan bilgiler, payanda kalınlığı ile reaktif inflamasyon arasında korelasyon olduğunu göstermiştir, bu da uygunsuz yeniden şekillenmeye (remodelling) ve sonucunda stent trombozuna neden olmaktadır. Söz konusu sıkıntıları aşmak için yapılan

araştırmaların neticesinde ilaç olarak sirolimus analoglarının kullanılması, stent payanda kalınlığının azaltılması, trombozistan polimerlerin geliştirilmesi ve paslanmaz elik platformların kobalt-krom ieriklilerle değiştirilmesiyle ikinci nesil DES'ler geliştirilmiştir.

Sirolimus anaoglarının kullanımı, platform değişimi ile ikinci nesil DES'ler everolimus salınlı stentler (XIENCE V ve PROMUS) ve zotarolimus salınlı stent (ENDEAVOR) geliştirildi. SPIRIT III ve SPIRIT IV alışmaları sonucunda everolimus salınlı stentlerin (EES-CoCr) orta ve uzun dönem takiplerinde paklitaksel salınlı 1. nesil DES'lerden güvenlik ve etkinlik açısından daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ancak bu sonuçların yeni ilaç formuna mı, stent strutların kalınlığının azalmasına mı bağlı olduğu kafalarda soru işareti oluşturmaya başlamıştır ki, stent payandaları daha ince olan yeni paklitaksel salınlı stent-TAXUS LIBERTE ile olan kıyaslama alışması (COMPARE), bu sonuçları bir daha teyit etmiştir. Aynı zamanda SES'ler ile kıyaslama çalışması olan SORT OUT IV ve RESET'in sonuçlarına bakıldığında, MACE oranları benzer olsa da, geç dönem stent trombozu (ST) ikinci nesil everolimus salınlı stentlerde daha düşük bulunmuştur.

Toplanan bilgiler bize, rapamisin ailesi ilaçların paklitaksel grubundan, kobalt-krom (CoCr) platformların ince payandaları ile paslanmaz çelikten ve biyo-uyumlu fluoropolimerlerin diğer polimerlerden ilacın çoğu kısmını bir ayda salması ile üstün olduğunu göstermiştir. İleri modifikasyonlar teknik özelliklerin değiştirilerek yeni ikinci nesil stentlerin (XIENCE PRIME, PROMUS ELEMENT, RESOLUTE) geliştirilmesine yardımcı olmuştur.

Değişim ve modifikasyonlar sonrası yeni nesil DES'ler iyi bir çözüm olsalar da çok geç ST, kalıcı metal kafes olmaları gibi birçok sebebe bağlı olarak hala mkemmел çözüm değillerdir. Çok geç ST'nun kalıcı polimere karşı lokal immün yanıt ve hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünüldüğünde eriyen polimerler bir çözüm yolu olarak oartaya atılmıştır. Oysaki biolimus, sirolimus, everolimus salınlı, eriyen polimerli stentleri içeren 126 randomize

çalışmadan 250.000 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, bu stentlerde birinci nesil DES'lerden daha düşük hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) gösterilse de, bu oran ikinci nesil ilaç salınımlı kalıcı polimerli stentlerdekine benzer bulunmuştur (5). Hatta, eriyen polimerli grupta, uzun dönem ST daha yüksek bulunmuştur.

Payanda kalınlığı, stent hücre dizaynı ve mekanik özellikler zamanla optimize edilse de, polimer kaplama, ilaç etkileri, artan inflamasyon, uzamış re-endotelizasyon, bozulmuş endotel hücre fonksiyonları, kalıcı metal kafes gibi optimizasyon ve çözüm bekleyen konular yeni stent teknolojilerinin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Yapılan çalışmaları gözden geçirdiğimizde, negatif konstriktif yeniden şekillenmeye bağlı restenozun ilk 1 ilâ 3 ay arasında olduğu görülmektedir. Balon anjioplasti sonrası 6 ay ilâ 5 yıl arasında ise çoğu hastalarda maksimal luminal genişleme izlenmektedir. Bu bilgiler ışığında 6 aya kadar negatif konstriktif yeniden şekillenmeyi önlemek için mekanik desteğe ihtiyaç olduğu, 6. aydan sonra ise pozitif yeniden şekillenmeye engel olmamak için damarın doğal yapısını kazanmasına müsaade etmek için stentin olmaması gerektiği görülmektedir.

1.3. Biyoemilebilir vasküler iskele

İdeal stent tanımlamasından yola çıkılarak geliştirilen biyo-emilebilir vasküler iskele ya da daha yaygın kullanılan ismiyle eriyen stentler, perkütan koroner girişimlerdeki son devrimi teşkil etmektedirler. İdeal stent, intimal flepleri damar duvarına yapıştırarak lümen çapını optimize etmeli, işlem sonrası akut sonuçları iyileştirmeli, antiprolifertif ilaca bağlı negatif remodelingi sınırlamalı ve belli bir süre sonunda kaybolarak geç stent trombozu gibi potansiyel dezavantajlarını azaltmalıdır (6).

Biyo-emilebilir vasküler iskele teknolojisinin kullanımının aşağıda belirtilen bazı teorik ve pratik potansiyel avantajları mevcuttur:

1. Metal kafes özelliğini geçici süreliğine üstlenmesi
2. Manyetik rezonans ve bilgisayar tomografi ile daha iyi lezyon değerlendirme olanakları vermesi
3. Cerrahi veya perkütan girişim gibi tekrar tedavi seçeneğinin olması
4. Uzamış DAPT ihtiyacının azaltılması
5. Tromboz için tetikleyici faktörlerin olmaması (kronik damar inflamasyonu, irritasyonu, payanda fraktürü gibi)
6. Normal vazomotor yanıtın tekrar kazanılması
7. Yan dal ağzının kalıcı obstrüksiyonundan kaçınılması
8. Kalıcı olmayan metal kafesin hastalarda psikolojik pozitif etkisi
9. Uzun dönem klinik sonuçların iyileştirilmesi

Biyo-emilebilir vasküler iskeleler üç aşamalı çalışma prensibine sahiptirler. Önce lezyonun olduğu bölgeyi revaskülarize eder, akabinde erime periyodunu geçirir sonra damarın kendi fizyolojik özelliklerini kazanmasına müsaade eder (7). Biyo-emilebilir vasküler iskeleler BMS gibi hassas plak üzerine neointimal tabaka büyümesini tetikleyerek yeni fibroz başlığı oluştururlar. Bu yeni oluşumlar MACE önleme özelliğine sahiptirler. BMS'lerdeki fibröz başlıktan farklı olarak eriyen stentlerin kayboluşu ile beraber lümen çaplarında azalma görülmemektedir. Günümüzde yaklaşık 20 adet biyo-emilebilir iskele, preklinik veya klinik olarak test edilmektedir, bunlardan üçünün klinik kullanım onayı mevcuttur:

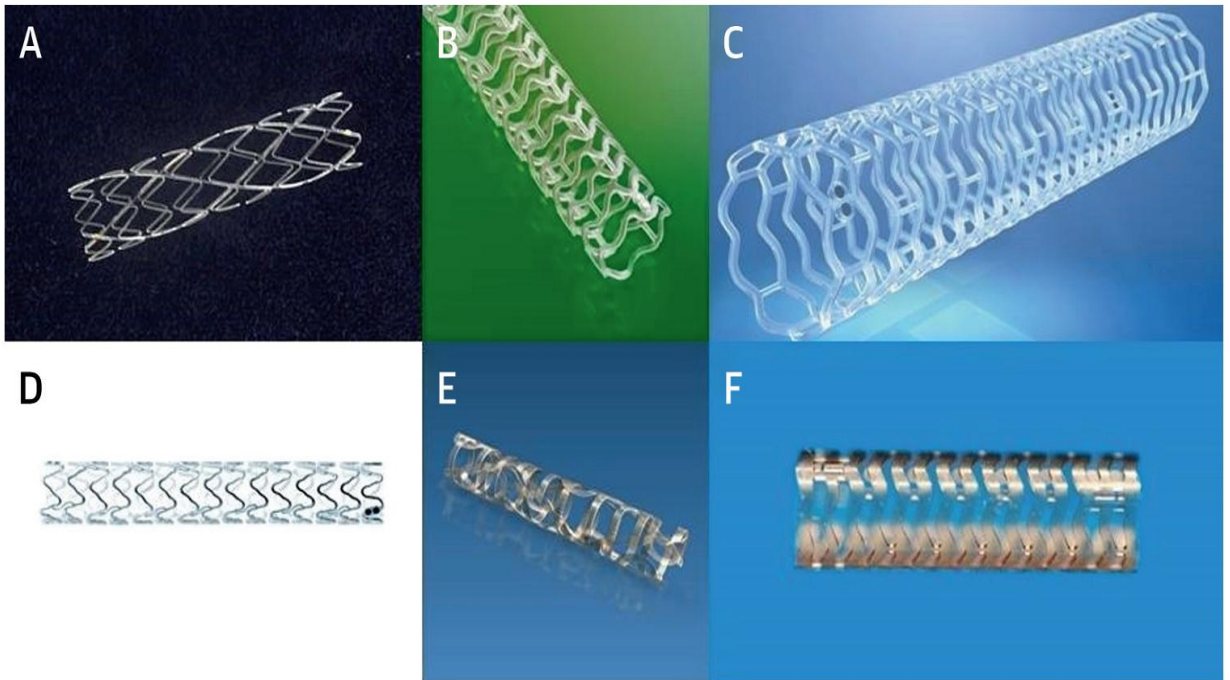
- 1) Periferik arter hastalığı için Igaki-Tamai iskelesi
- 2) Koroner arter hastalığı tedavisinde DESolve iskelesi
- 3) Absorb biyo-emilebilir vasküler iskele (8).

Biyo-emilebilir stentlerin tarihinde insana implante edilen ilk eriyen stent ünvanına sahip Igaki -Tamai stentleri poli-L-laktik asitten oluşmuştur. Antiproliferatif ilaç içermeyen bu stentler ile yapılan ilk randomize olmayan klinik çalışmaya 50 hasta alınmıştır. 4 yıllık takip süresinde 1 stent trombozuna bağlı MI, 1 kardiyak olmayan ölüm ve %18 hastada tekrar PKG ihtiyacı görülmüştür. İmplantasyon için 8-French kılavuz kateterine ihtiyaç duyulması ve ekspansiyonu için ihtiyaç duyulan ısıtılmış kontrastın damar hasarı oluşturma potansiyeli nedeniyle günümüzde bu stentler koroner girişimlerde kullanılmamaktadır. Ancak bu stentlerin periferik girişimlerde kullanımı Avrupa Birliği tarafından onaylanmıştır (6-8).

İlk metalik biyo-emilebilir vasküler iskele olan magnezyum alaşımlı eriyen stent aynı zamanda balonla genişleyen ilk eriyen stenttir. 63 hastanın alındığı ve 71 adet magnezyum alaşımlı eriyen stentin takıldığı prospektif randomize olmayan The Clinical Performance and Angiographic Results of Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents çalışmasının 4 aylık takip sonuçlarına baktığımızda %50 gibi yüksek restenoz ve %45 gibi yüksek TVR oranları ile karşılaşılmaktadır. Bu yüksek MACE oranına sebep olarak magnezyum alaşımlı eriyen stentlerin antiproliferatif ilaca sahip olmamasını ve 2 ay gibi kısa zaman diliminde erimesi sonucu radyal gücünü kaybederek negatif konstriktif yeniden şekillenmeye karşı koyamaması gösterilmiştir. Antiproliferatif ilaç olarak sirolimus eklenen magnezyum iskelenin (Biotronik, Berlin) değerlendirildiği çok merkezli prospektif BIOSOLVE II çalışmasında, altı ayda stent trombozu görülmemiş ve hedef lezyon revaskülarizasyon (TLR) oranları diğer biyo-emilebilir vasküler iskeleler ve DES'ler ile benzer bulunmuştur. İlaç salınımlı magnezyum alaşımlı eriyen stentlerde daha uzun dönem takip sonuçlarına ihtiyaç vardır (6-8).

DeSolve-biyorezorbe olabilen vasküler iskele, kullanımı Avrupa Birliği tarafından onaylanan ve 2014 Mayıs ayından itibaren pazarlaması yapılan, antiproliferatif ilaç olarak sirolimus metaboliti novolimusun kullanıldığı yeni nesil bir eriyen stenttir. Son jenerasyonu

Absorb-biyorezorbe olabilen vasküler iskeleden %35 daha ince olan DeSolve aynı zamanda Absorb'dan farklı olarak 2 senede değil, 1 sene içinde tamamen erime özelliğine sahiptir. Bu eriyen vasküler iskelenin en önemli özellikleri, postdilatasyon sırasında aşırı genişlemenin oluşturabileceği fraktüre karşı dirençli olmasını ve akut apozisyon sırasında kendi kendini düzeltme yeteneği ile nominal damar çapına uygun hale gelmesidir. Bu özellikleri sayesinde bifürkasyon lezyonlarında ve kıvrımlı damarlarda kullanılabilir. İlk ve başlıca çalışması olan DeSolve Nx çalışmasında, DeSolve'ün 6 ay ve 1 yıllık takiplerinde güvenilirlik ve etkinliği gösterilmiştir [TLR %3.3, 6 ay sonra geç lümen kaybı optik koherens tomografi (OCT) ile 0.21 mm](7,8).



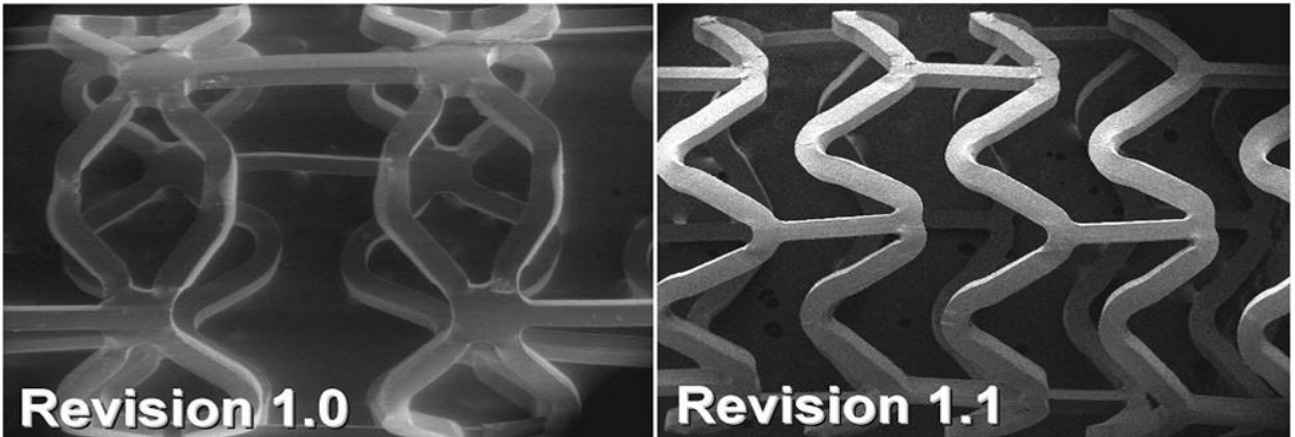
Şekil 2: Farklı biyoemilebilir vasküler iskele çeşitleri

- A. Igaki -Tamai B. Absorb BVS C. A. Igaki -Tamai B. Absorb BVS C. DeSolve
D. Mg Alışımli eriyen stent E. Rezolve 2 F. İdeal Biostent

Absorb® - everolimus salınımlı biyo-emilebilir vasküler iskele, uzun dönem takiplerinde ilaç salınımlı metal stenlere benzer klinik ve görüntüleme sonuçlarına sahip ilk biyorezorbe olan stenttir. Absorb-BVS, yapısal dizayn olarak uzunlamasına birbiri ile düz bağlantılı 19 W-konfigürasyonunda halkalardan ibarettir. Bu halkalar, yarı kristal poli-L-laktik asitten (PLLA) ibaret omurga ve antiproliferatif ilaç olarak everolimusa sahip olan poli-D,L-laktik asitten (PDLLA) ibaret polimerden oluşur. PDLLA ve PLLA, Krebs döngüsüne girerek laktata kadar parçalanır, kristal kalıntıları ise makrofajlar tarafından fagosite edilir. İki yıllık takiplerinde stent tamamen rezorbe olarak yerini konnektif doku proteoglikanlarına ve az miktarda düz kas hücrelerine bırakmaktadır (8,9).

Absorb biyorezorbe olabilen vasküler iskele (BVS), ilk olarak güvenlik ve görüntüleme son noktaları olan ABSORB Cohort A çalışmasında araştırıldı. İnsanda ilk kez Absorb'un denendiği tek kollu, açık etiketli, prospektif olan çalışmaya tek de novo koroner darlığı olan 30 hasta alınmıştır. Beş yıllık takipte, MACE oldukça düşüktü (%3.4, non-Q MI), stent trombozu ve kardiyak ölüm gelişmemiştir. Hastalar takipte çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile kontrol edildi, ortalama minimal lümen alanı ve iskele içerisinde kalan segmentin ortalama lümen alanınının 1.5 yıllık ve 5 yıllık izlemde değişmediği (3.10 mm² vs. 3.25 mm², *p*=0.21; 4.47 mm² vs. 4.29 mm², *p*=0.11) izlendi. Absorb-BVS 1.0 versiyonu ile yapılan ABSORB Cohort A çalışmasındaki radial kuvvet azalmasına bağlı olduğu düşünülen lümen kaybını azaltmak için yeni versiyon geliştirilmiştir. Güncel 1.1 versiyonu, daha öncekinin modifiye edilmiş hali olup, radial desteği ve ilaç transferi optimize edilmiştir ancak payanda kalınlığı değişmemiştir. Bu yeni nesil Absorb, çok merkezli, tek kollu güvenlik ve performans çalışması olan ABSORB Cohort B'de kullanılmıştır. ABSORB Cohort B çalışmasına 101 hasta alınmıştır. Hastalar Cohort B1 (n=45) ve B2 (n=56) olarak iki gruba ayrılmıştır. Üç yıllık takipte, MACE oranı %10.0 (3 Q dalgasız miyokard infarktüsü, 7 iskemi nedeniyle hedef lezyon

revaskularizasyonu), iskele trombozu %0'dır. B1 kohortunda (n=45), başlangıç, altıncı ay ve 2. yılda kantitatif koroner anjiyografi, OCT ve intravasküler ultrason (IVUS) ile görüntüleme yapılırken, 56 hastanın dahil edildiği B2 kohortunda başlangıçta, 1. ve 3. yıllarda görüntüleme (kantitatif koroner anjiyografi, OCT, IVUS yapılmıştır. B1 kohortunda altıncı ayda 0.16 ± 0.18 mm olan geç lümen kaybı 2. yılda 0.27 ± 0.20 mm'ye ilerlemiş, neointimadaki artış OCT ile 0.68 ± 0.43 mm², IVUS ile 0.17 ± 0.26 mm² ölçülmüştür. B2 kohortunda ise anjiyografik takipte 1. yılda 0.27 mm, 3. yılda 0.29 mm geç lümen kaybı gerçekleşmiştir. OCT ile tüm çerçeve analizinde seçilebilen payanda sayısı bazalde 672 ± 32.2 iken 1. yılda 702.2 ± 48.7 ve 3. yılda 726.4 ± 70.1 'e çıkmıştır. Bu durumun muhtemel açıklaması iskelenin zamanla sökülmesi ve stent payandalarının belirmesidir. Daha sonra yayınlanan B-SEARCH çalışmasına Rotterdam'daki iki merkezden, 3 kohortun (ABSORB Cohort A, B ve EXTEND) hastaları dahil edilmiş ve bir aylık takipte hiçbir hastada iskemiye bağlı MACE gelişmemiştir. ABSORB EXTEND çalışmasına dahil edilen ilk 512 hastanın 12 aylık sonuçları, oldukça düşük MACE oranı (%4.2), iskemiye bağlı TLR (%4.9) ve iskele trombozunu (%0.8) ortaya koymuştur (7,8).



Şekil 3: (Solda) ABSORB Cohort A da kullanılan 1.0 Versiyonu,(Sağda) ABSORB Cohort B de kullanılan 1.1 Versiyonu

ABSORB II çalışması, 501 hastanın dahil edildiği ve Absorb-BVS (n=335) ile DES'lerin (n=166) kıyaslandığı ilk çalışmadır. Bir yıllık takip sonuçlarına bakıldığında Absorb grubunda %5 MACE, %4.5 MI, %0.9 iskele trombozu; DES grubunda ise %3 MACE, %1.2 MI, %0 ST görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da mevcut sayısal fark son stent içi ortalama minimal lümen çapının ve IVUS ile değerlendirilen minimal lümen kesitsel alanının Absorb grubunda daha düşük olması ile ilişkili bulunmuştur. Post-dilatasyon sonrası son minimal lümen alanının (MLA), restenoz ve ST'nin önemli bir öngördürücüsü olduğunu ve bu çalışmada post-dilatasyon balon basıncının Absorb grubunda daha düşük olduğuna (14.23 atm vs. 15.03 atm, $p=0.01$) dikkat edilecek olursak ABSORB II çalışmasının sonuçları anlaşılabilir (10).

ABSORB III, ABD'de pazarlama öncesi onay alınmasını destekleyen, prospektif, randomize, tek kör, çok merkezli çalışmadır. Bu çalışmaya ABSORB III PK altgrup çalışması ve ABSORB IV çalışması dahildir. Çalışmaya Absorb -BVS kolunda 267 ve everolimus salınlı DES (Xience) kolunda 633 hasta alınmıştır. Primer sonlanım noktası kardiyak ölüm, MI, hedef damara bağlı MI, veya iskemiye bağlı TLR'nin de dahil olduğu hedef damar başarısızlığıdır (TLF). İlk sonuçlar eriyen stentlerin everolimus salınlı kobalt krom stentlerden aşağı olmadığını göstermiştir. Bir yıllık takibin sonunda Absorb -BVS grubunda MACE oranı % 7.8 bulunmuştur (7).

ABSORB IV çalışması, devam eden prospektif, randomize (1:1, Absorb-BVS vs. Xience), tek kör, çok merkezli (140 merkez, 3000 hasta) güvenlilik ve etkinlik çalışmasıdır.(7)ABSORB Japan, Absorb-BVS'in Japonya'da düzenli kullanımını onaylamak için yapılan tek kör, çok merkezli, randomize çalışmadır. Bu çalışmada 400 hasta, 38 merkezde 2:1 nispetinde Absorb-BVS (n:266) ve everolimus salınlı metalik stentlere (n:134) randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası olan TLF 12 aylık takip sonucunda Absorb-BVS

grubunda %4.2, everolimus salınımlı metalik stent grubunda %3.8, ST ise her iki kolda %1.5 olarak izlenmiştir. ABSORB Japan çalışmasında %96 oranında kontrol anjiyografisi yapılan hastaların 13 aylık kantitatif koroner anjiyografisinde geç lümen kaybı değerlendirildiğinde BVS grubunun aşağı olmadığı gösterilmiştir (BVS ile 0.13 ± 0.30 mm karşın CoCr-EES ile 0.12 ± 0.32 mm, $p_{\text{non-inferiorite}} < 0.0001$) (11).

RESOLUTE ve ABSORB Cohort B2 çalışmasına alınan stabil hastalarda basit koroner lezyonlara takılan tek stentlerin 12 aylık OCT ile neointimal yanıt açısından kıyaslandığı bir çalışmada, hem metalik everolimus salınımlı DES'lerde hem de Absorb biyo-emilebilir vasküler iskelelerde 12 ay sonra benzer miktar ve dağılımda neointimal doku ve kavranmamış payanda sayısı bulunmuştur. Lakin DES grubunda neointimal doku daha heterojenken, biyo-emilebilir vasküler iskele kolunda neointimal doku daha çok intralüminal trombüs içeriğine sahiptir (7,8).

Günümüz rutin klinik pratiğimizi etkileyecek, biyo-emilebilir vasküler iskelelerin güvenlik ve etkinliğini gösteren bir sıra kayıt çalışmaları mevcuttur. EVERBIO II, bu konuda yapılan ilk randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışmaya 240 hasta 1:1:1 nispetinde Absorb, biolimus salınımlı eriyen polimerli metalik stent ve everolimus salınımlı metalik stent gruplarına ayrılmıştır. Absorb grubundaki hastaların %37'si akut koroner sendrom (AKS) ile başvurmuştur. Dokuz ay sonra yapılan değerlendirmede Absorb grubunda geç lümen kaybı diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı olmayacak şekilde 0.28 ± 0.39 mm bulunmuştur. Tek merkezli, az sayıda hastanın alındığı, kompleks olmayan lezyonların bulunduğu bu çalışmada dokuz aylık TLR oranı %10 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında güvenlik ve etkinlik açısından ciddi fark bulunmamıştır (12).

Kasım 2011 ilâ Ocak 2014 arası, 10 merkezde günlük rutin pratikte Absorb implante edilen 1189 hastanın değerlendirildiği GHOST-EU (Gauging coronary Healing with

biOresorbable Scaffolding plaTforms in Europe) çalışması, retrospektif bir değerlendirmedir. Biyo-emilebilir vasküler iskele kullanılarak revaskülarize edilen hastaların %47.4'ü AKS hastalarıydı. Bunun dışında %6.7 kronik total oklüzyon, %7.0 osteal lezyonlar, %23.1 bifurkasyon lezyonları, %3.4 ise stent içi restenozlar bu hasta grubuna dahildi. Altı aylık takip sonucunda TLF oranı %4.4 ve ST oranı %2.0 tespit edildi. Yıllıklandırılmış MACE oranı %10.1 olarak hesaplanmıştır. Stent trombozu olan grubun %70'i ilk 30 gün içinde olmuş ve tromboze olan grubun sadece %39.1'ine post-dilatasyon yapılmıştır (13).

GABI-R (German -Austrian-ABSORB Register) 2000 hastanın dâhil edildiği en geniş, çok merkezli kayıt çalışmasıdır. Hastaların %50'si AKS ile prezente olmuştu, biyo-emilebilir vasküler iskele kullanılan lezyonların %5.9'u 34 mm'den daha uzundu ve %40.5'i B2/C tipindeydi. Bu hastaların 1536'sı 30 günlük değerlendirmeye alınmıştır. TVF %1.2, ST %1.0 tespit edilmiştir. 15 ST vakasının 14'ünün ilk iki haftada olması GHOST -EU verilerini desteklemektedir (14).

Study	n	ACS, %	DM, %	B2/C, %	Postdilatation, %	MI, %	TLR, %	ST, %	Time
EVERBIO II	78	37	22	30	34	1	10	1	9 months
GHOST-EU	1189	47	25	51.2	49	2.4 ^a	4.1	2.0	1 year
GABI-R	2003	50	21	40.5	66.8	1.4	n/a	1.0	30 days
ABSORB first	958	39	24	47.2	46.5	1.7	1.4	0.8	1 year
REPARA	1669	78	24	41.3	40.0	1.6	0.8	0.9	30 days
ASSURE	183	n/a	25	64.7	12.6	1.7	2.8	0.0	1 year
AMC	135	39	20	62	55	3.0	6.3	3.0	6 months
MICAT	133	100	15	n/a	11	6.8	6.8	3.0	1 year
BVS-EXAMINATION	290	100	13	n/a	36	2.1 ^a	1.7	2.4	1 year

Tablo 2: Absorb BVS ile yapılan farklı çalışmalar ve primer sonlanım noktaları

ISAR-ABSORB kayıt çalışmasına Münih/Almanya'da iki merkezden 419 hasta dâhil edilmiştir. Alınan hasta popülaasyonunun %31.5'i diyabetik, %76.1'i çok damar hastası, %39.0'u AKS ile prezente olan, %49.0'u B2/C tipi lezyona sahip olan ve %13.1'i ise bifürkasyon lezyonu olan hastalardı. 12 aylık takip sonucunda TLR oranı %13.1 ve ST %2.6 tespit edilmiştir (15).

ABSORB First, REPARA, ASSURE, AMC gibi bir sıra başka kayıt çalışmalarına bakacak olursak eriyen stentlerin etkinlik ve güvenilirlik açısından kısa, orta ve uzun dönem MACE ve ST oranlarının düşük olduğu görülmektedir.

Tüm dünyada koroner arter hastalığının tedavisinde biyo-emilebilir vasküler iskeleler bir tedavi şekli haline gelmiştir. Fakat bunlarında gelişen her yeni teknoloji gibi bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Payanda kalınlığına bağlı olduğu düşünülen damar hasarı, stentin taşınmasında zorluk, trombosit kümelenmesi ve birikimi, laminar olmayan akım, yan dal oklüzyonu gibi birtakım sorunlar çözülmeyi beklemektedir. Aynı zamanda biyo-emilebilir vasküler iskele implantasyonunda en önemli kısım olan pre-dilatasyonun süre ve basınç değerlerine bağlı oluşabilecek diseksiyonların daha uzun stent ya da üst üste (overlap) stent ihtiyacını doğurması, post-dilatasyon sırasında kısıtlı genişleyebilme yeteneğine sahip olmaları, fraktür risklerinin olması, toplam maliyetin yüksekliği, PKG süresinin konvansiyonel stenlerin PKG süresinden daha uzun olması, optimal ikili anti-trombositer tedavi süresinin belirsizliği gibi sınırlamalar mevcuttur. Fakat tüm bu kısıtlılıklar, firmaları ve araştırmacıları cihazların geliştirilmesi konusunda teşvik etmektedir. Eksiksiz biyorezorbisyon, damar geometrisinin saklanması, hassas plağın pasifize edilmesi, vasküler fizyoloji ve vazomotor fonksiyonun iyileştirilmesi gibi ilham veren kavramlar, yakın gelecekte biyo-emilebilir vasküler iskelelerin koroner arter hastalarının tedavisinde temel cihaz olacağına işaret etmektedir (16).

1.4. Özel hasta alt gruplarında Absorb® Biyoemilebilir vasküler iskelenin kullanımı

1.4.1. Diyabetiklerde kullanımı

KAH için ana risk faktörlerinden olan diyabet ciddi ve hızlı ilerleyen ateroskleroz sonucu koroner arterlerin diffüz tutulumuna, yüksek derecede inflamasyona ve endotelial disfonksiyona neden olmaktadır. Bu durum diyabetiklerde azalmış antiproliferatif ilaç yanıtı ve hasarlı damarda gecikmiş iyileşme ile karakterizedir. Bundan başka diyabetik hastalardan diffüz koroner arter tutulumuna bağlı stent sayıları, uzunlukları ve overlap yapma ihtimalinin artması stent içi restenoz ve ST ile ilişkilidir. Sonuç olarak tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı diyabetik hastalarda artmıştır (9,17).

Yeni nesil DES'ler ile stent içi restenoz ve ST görülme sıklığı azalsa da kalıcı metal kafesin sebep olduğu kronik inflamasyon geç ve çok geç ST'ye neden olarak özellikle diyabetik hastalarda ciddi sorun teşkil etmektedir. Rezorbe olduktan sonra vazomotor yanıtın kazanılması, kalıcı metal kafesin dezavantajlarının ortadan kaldırılması ve ister cerrahi isterse de perkütan tekrar revaskülarizasyon şansı tanınması açısından biyo-emilebilir vasküler iskeleler diyabetik hastalarda yeni, ilgi çekici bir tedavi seçeneği olmuştur.

Muramatsu ve arkadaşları, ABSORB Cohort B, ABSORB EXTEND ve SPIRIT çalışmalarına dahil edilen stabil KAH olan, eriyen biyoemilebilir vasküler iskele ile revaskülarize edilen hastaları, yine aynı şekilde revaskülarize edilen diyabetik olmayan hastalar ve ilaç salınımlı metalik stent yerleştirilen diyabetik hastalarla mukayese etmişlerdir. 12 aylık takiplerinde kardiyak ölüm, TLR oranları benzer bulunmuştur. Aynı zamanda kesin ve olası ST, her iki biyoemilebilir vasküler iskele kolunda %0.7 tespit edilmiştir (17). Dahil edilen 1189 hastanın %25'i diyabetik olan GHOST-EU kayıt çalışmasında diyabet, TLF'nin bağımsız prediktörü olarak değerlendirilmiştir. 12 aylık takip sonuçlarında kesin/olası ST %2.0 tespit edilmiştir.

Wiebe ve arkadaşlarının yaptığı, Almanya’da tek bir klinikte Ekim 2012 ilâ Eylül 2014 arasında Absorb -BVS implante edilen diyabetik 120 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışma, diyabetik hastalarda biyoemilebilir vasküler iskelelerin güvenlik ve etkinliğini değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ortalama yaşın 67 olduğu çalışmaya alınan hastaların %35’i insülin bağımlı, %26.7’si kadındı. Hastaların %50.8’ine AKS nedeniyle koroner anjiyografi yapılmıştır. Toplam 127 lezyona müdahale edilen çalışmada, lezyonların %60.6’ı AHA/ACC klasifikasyonuna göre tip B2/C, % 47.2’si LAD’de ve bunlarında %38.3’ü proksimal LAD lezyonu olduğu gözlenmiştir. Lezyona dayalı işlem başarısı %98.4 olarak tespit edilmiştir. Taburculuk sırasında aspirinle beraber dual antitrombositik tedavinin bir parçası olarak %44.9 klopidoğrel, %28.8 tikagrelor ve %26.3 prasugrel reçete edilmiştir. 6 aylık takip sonucunda hastaların % 2.7’sinde ST , %8.9’unda TVF, %8.4’ünde MACE izlenmiştir. Kompleks lezyonları olan yüksek riskli diyabetik hastaların işlem gördüğü bu çalışmayı değerlendirdiğimizde diyabetik hastalarda biyo-emilebilir vasküler iskeleler ile DES’lere benzer kısa ve orta dönem klinik sonuçlar elde edilirken günlük klinik pratikte bir tedavi opsiyonu olarak kullanılabilirliğini görmekteyiz (18). Biyo-emilebilir vasküler iskelelerin avantajlarının çoğunun iskele kaybolduktan sonra geç dönem takiplerinde ortaya çıktığını ve predilatasyon, postdilatasyona bağlı uzamış işlem süresi, alınan kontrast miktarının özellikle diyabetik nefropatisi olan hastalarda problem oluşturabileceği unutulmamalıdır.

1.4.2. Kronik Total Oklüzyonda Kullanımı

Günümüzde hem modern teknolojilerin gelişimine hem de tecrübeli operatörlere bağlı olarak kronik total oklüzyonların (KTO) %80’e varan başarı oranları ile perkütan tedavisi yapılabilmektedir. KTO revaskülarizasyonu sonrası hastaların klinik semptomlarında, sağkalım oranlarında, ventrikül fonksiyonlarında düzelme ve koroner arter bypass greftleme insidansında azalma gözlenmektedir. Bildiğimiz KTO adeta aralıksız uzun (>60 mm) stentlemeye ihtiyaç

duyulmaktadır. Stentlenmiş segmentin uzunluğu ise stent içi restenoz ve ST için bağımsız belirleyici faktördür. Bundan başka restenoz için overlap yapılması, damar çapı, stent çapı, kullanılan stent sayısı gibi başka risk faktörleri de mevcuttur.

Ortalama 24 ay sonra rezorbe olması ile stent içi restenoz, ST'nda azalma, ileride cerrahi veya perkütan revaskülarizasyon olanağı sunması ve vazomotor yanıtın kazanılmasına bağlı geç lümen genişlemesi sağlaması gibi potansiyel avantajlara sahip biyoemilebilir vasküler iskelelerin KTO tedavisinde kullanımı yeni yaklaşımı oluşturmaktadır. Wiebe ve arkadaşlarının KTO'ların perkütan tedavisinde biyoemilebilir vasküler iskelelerin uygulanabilirliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için yaptığı çalışmaya 23 hasta dahil edilmiştir (19). 7F sheath ile transfemoral yaklaşımın kullanıldığı hastalarda kronik total lezyonlar tek tel (%17.4), çift tel (%52.2) ve subintimal geçiş teknikleri (%30.4) ile revaskülarize edildi. Toplam 64 Absorb-BVS'in kullanıldığı çalışmada, ortalama stent uzunluğu 64.8 ± 24.2 mm, ortalama stent sayısı 2.8 ± 1.0 , ortalama stent çapı 3.1 ± 0.2 mm'dir. Hastaların ortalama 108 günlük takip süresince toplam MACE %4.3, ve 1 vakada muhtemelen dual antitrombositler tedavinin bırakılmasına bağlı ST görülmüştür (19).

Kliniğimizden yapılan KTO'da everolimus salınlı biyo-emilebilir vasküler iskele implantasyonunun kısa dönem işlem ve klinik güvenliğinin değerlendirildiği bir çalışmaya üç merkezden başarılı bir şekilde revaskülarize edilen 70 hasta dahil edilmiştir (20). İşlem başarısı %98.7 olarak değerlendirilmiştir. Ortalama stent sayısı 2.0 ± 1.0 , ortalama iskele uzunluğu 36.5 ± 19.5 mm, ortalama iskele çapı 3.0 ± 0.4 mm olan çalışmada ortalama 11 aylık takip sonucunda hem MACE, hem de TLR oranı %4.3 olmuş, ölüm, Mİ ve ST görülmemiştir. Elimizdeki güncel bilgiler, KTO revaskülarizasyonunda biyo-emilebilir vasküler iskelelerin yüksek işlem başarısı ve kabul edilebilir kısa dönem klinik sonuçları ile uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Ancak bu bilgileri teyit etmek ve desteklemek için daha çok hastanın alındığı, daha uzun dönem klinik

ve görüntüleme sonuçlarının değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (20).

1.4.3. AKut koroner sendromlarda kullanımı

AKS, patogenez, tanı, tedavi ve sonuçları itibari ile KAH spektrumu içerisinde ayrı bir öneme sahiptirler. Tedavisinde metalik stentler ile perkütan koroner girişimler altın standart olarak kullanılmakta ve hayat kurtarıcı olmaktadır. Ancak metalik stentlerin kalıcı kafese bağlı olan dezavantajlarını bertaraf etmek için eriyen stenler bir tedavi seçeneği olabilirler. AKS tedavisinde yeni bir tedavi opsiyon olarak biyoemilebilir vasküler iskelelerin kullanıldığı birkaç gözlemsel kayıt ve az sayıda randomize çalışmadan elde edilen kısıtlı miktarda bilgi mevcuttur.

Tek merkezli kısa dönem sonuçları açıklanan bir sıra kayıt çalışmalarında MACE oranı %2.6 ile %10.7 arasında değişmekte idi. AKS nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hasta populyasyonun da mevcut olduğu GHOST-EU (%47.4 AKS), AMC PCI (%39 AKS) ve çok merkezli kayıt çalışmalarında 6 aylık MACE oranları %4.4 ve %8.5, ST ise %2.1 ve %3 bulunmuştur. ASSURE kayıt çalışmasında hastaların %21.3'ü kararsız anjina,%27'i STYMI kliniği ile prezente olmuştur.12 aylık takip sonunda MACE oranı %5, ST %0 tespit edilmiştir. Hem Prague 19, hem de RAI kayıt çalışmalarında Absorb-BVS kullanılarak revaskülarize edilen STYMI hastaları değerlendirilmiştir. İşlem başarısı %98 olan Prague 19 çalışmasında primer sonlanım noktası sonuçları da mukayese edildiği metalik stentlere benzer bulunmuştur (21).

Bir eğilim skoru eşleştirme çalışması olan BVS-EXAMINATION çalışması, Absorb-BVS, ilaç salınımlı metalik stent ve çıplak metal stentler kullanılarak revaskülarize edilen STYMI hastaların bir yıllık sonuçlarını değerlendirmek üzere dizayn edilmiştir. Absorb - BVS ile revaskülarize edilen 290 STYMI hastası aynı sayıda ilaç salınımlı ve çıplak metal

stentler ile revaskularize edilen STYMI hastaları ile karşılaştırılmıştır. 30 günlük ve 12 aylık primer sonlanım noktası (kardiyak ölüm, hedef damar miyokardiyal enfarktüsü, TVR) her üç grupta benzer bulunmuştur. Kesin/olası stent trombozu istatistiksel olarak her üç grup arasında farklı olmasa da (BVS %2.4, DES %1.4, BMS %1.7), erken dönem ST, BVS kolunda sayısal olarak fazlaydı (22).

Günümüze kadar STYMI hastalarında Absorb-BVS'nin etkinlik ve güvenliğini araştıran tek randomize kontrollü çalışma olan EVERBIO II çalışmasında, 240 hasta 1:1:1 oranında BVS, kalıcı polimerli DES ve eriyen polimerli DES grupları değerlendirilmiş, cihaza bağlı primer sonlanım noktaları benzer tespit edilmiştir. DES grubunda ST görülmesi de, Absorb BVS grubunda bir vasküler iskele trombozu gözlenmiştir (12,21).

Mevcut veri bankasını baktığımızda kısa ve orta dönem takiplerinde biyoemilebilir vasküler iskelelerin AKS hastalarında güvenli ve uygulanabilir olduğunu görülmektedir. Bu hasta grubunda trombüs yüküne, işlem sonrası trombositler reaktivite artışına ve BVS payandalarının kalın oluşuna bağlı tromboza eğilim olduğu unutulmamalıdır. Erken vasküler iskele trombozunun sebepleri; kenar disseksiyonu, malapozisyon, stentin tam ekspansiyon olmaması, fraktür ve dual antitrombositler tedavinin erken kesilmesidir (23).

2-GEREÇ ve YÖNTEM

1.Hastalar

Tarafımızdan yapılan retrospektif gözlemsel çalışmaya kliniğimiz koroner anjiyografi ünitesinde Eylül 2012 – Eylül 2015 tarihleri arasında Absorb ve DeSolve biyo-emilebilir vasküler iskele kullanılarak revaskülarize edilen KAH olan hastalar alındı. Çalışma, BezmiÂlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (02.12.2015, Karar/Onay No: 22/22).

Hastaların yaş, cinsiyet, aterosklerotik risk faktörleri, eşlik eden hastalıkları, kliniği ve peruktan koroner girişim endikasyonları hastane kayıtları incelenerek kaydedildi. İlgili perkütan koroner işlem için vasküler giriş bölgesi (femoral, radial, diğer), tıkaçıcı koroner arter lezyonun bulunduğu damar, damarın çapı, lezyonun uzunluğu, sayısı, predilatasyon balonu/balonlarının çapı ve uzunlukları, post-dilatasyon balon/balonlarının çapı ve uzunlukları, revaskülarizasyon işlemi sırasında kullanılan biyoemilebilir vasküler iskele sayısı, çapı tespit edilerek kaydedildi. Aterosklerotik koroner arter hastalığının yaygınlığının değerlendirilmesi için damar skoru kullanıldı. Damar skoru hesaplanırken 3 ana koroner damar ve majör yan dallarında % 70 ve daha fazla darlık olduğunda her bir arter için 1 puan verildi. Sol ana koroner arterde %50 ve daha fazla darlık durumunda ilave 1 puan daha verilerek; maksimum 4 üzerinden toplam skor bulundu

Perkutan koroner girişimler standart klinik pratiğe uygun olarak radial veya femoral yaklaşım kullanılarak, nominal basınçlarda predilatasyon ve postdilatasyon uygulanarak yapıldı. İşlem öncesinde 70 U/kg uygun olacak şekilde fraksiyone olmayan heparin uygulandı. OCT ve IVUS kullanımı operatörün kararına bağlı olarak selektif hastalarda kullanıldı. Güncel bilgiler eşliğinde en azı 12 ay olmak üzere dual antitrombositik tedavi verildi. Bu tedavi 100 mg /gün aspirine eşlik eden klopidogrel(75 mg od), prasugrel (10 mg od) veya tikagrelorden (90 mg bid) ibaretti.

2. Takip

İndeks koroner işlemin üzerinden en az altı ay geçen hastalar çalışmaya alındı. Hastaların hastane ve anjiyografik kayıtları incelenerek, tekrar koroner anjiyografi yapılanlar tespit edildi. Kontrol anjiyografi yapılmayan hastaların, poliklinik kayıtları incelendi ve gerek telefonla irtibata geçilerek gerek poliklinik kontrolüne çağırılarak majör advers kardiyak olaylar (TVR,TLR,ISR, miyokard infarktüsü, ST, kardiyovasküler mortalite,) gelişip gelişmediği değerlendirildi. ISR, ARC kriterlerine uygun olarak koroner anjiyografide görülen %50 darlığa eşlik eden klinik anjina veya EKG, efor testinde iskemik değişikliklerin eşlik etmesi olarak tanımlandı. TLR stent içinde veya stentin 5 mm proksimal, distal sınırlarındaki lezyona tekrar perkutan veya cerrahi girişim olarak tanımlandı. TVR ise stentlenmiş damar veya yan dallarının iskemi sebebi ile tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı göstermesi olarak tarif edildi. MI kararı klinik bulgular, EKG ve kardiyak enzim ölçümlerine göre verildi. İskele trombozu Akademik araştırma konsorsiyumu kriterlerine göre aşağıdaki gibi tanımlandı.

Tanım	Açıklama
“Kesin” ST	En yüksek seviyeli kesinlik-trombotik stent oklüzyonunun anjiyografik veya post mortem kanıtı-
“Muhtemel” ST	Stent implantasyonunun ilk 30 günü içerisinde, herhangi beklenmeyen ölüm veya zamana bakılmaksızın implante stentin bölgesinden geçirilen MI
“Mümkün olan” ST	Takip süresinin sonuna kadar ilk 30 günden sonra gelişen beklenmeyen ölüm
Erken ST	Stent implantasyonundan sonra ilk 30 gün içerisinde gelişen ST
Geç ST	Stent implantasyonundan sonra 1 ay ile 1 yıl arasında gelişen ST
Çok geç ST	1 yıldan sonra gelişen ST

Tablo 3: Stent trombozu için ARC kriterleri

3.İstatiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 20.0 programı (SPSS Inc., Chicago) ile yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik veriler Ki-kare testi ile, sayısal veriler ise Student's t testi ile analiz edildi. Ölçülen tüm parametreler için, bağımsız örnek t-testi kullanılarak gruplar arası farklılıkların analizi yapıldı. İki taraflı p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. MACE ile ilişkili olduğu düşünülen değişkenler Cox regression analizinde değerlendirilerek bağımsız değişken(ler) tespit edildi. Takip süresinde olay oranlarını belirlemek için Kaplan -Meier metodu kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmaya kliniğimiz koroner anjiyografi ünitesinde Eylül 2012 – Eylül 2015 tarihleri arasında biyo-emilebilir vasküler iskele ile revaskülarize edilen 135 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

	Hastalar n = 135
Yaş (yıl)	57.9 ± 10.5
Erkek Cinsiyet	115 (% 85.2)
Aile hikâyesi	13 (% 9.6)
Aktif Sigara Kullanımı	24 (% 17.8)
Hipertansiyon	96 (% 71.1)
Diabetes mellitus	47 (% 34.8)
Dislipidemi	42 (% 31.1)
Daha evvela Mİ geçirme	17 (% 12.6)
CABGO	9 (% 6.7)
PKG	31 (% 23.0)

Mİ: Miyokart infarktüsü.

Tablo 4: Hastaların genel demografik özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların büyük bölümü (%85.2) orta yaşlı (57.9 ± 10.5 yaş) erkeklerdi. Hastaların 96’sı (%71.1) hipertansifti, 47 hasta (%34.8) diyabetikti. Hastaların çoğunluğu sigara kullanmıyordu (111 hasta, %82.2).

Hastaların yaklaşık yarısına kararlı angina pectoris nedeniyle PKG planlanmıştı (67 hasta, %49.6) (Tablo 2). Elektif şartlarda işleme alınan hastalar çoğunlukta idi (131 hasta, %97.0). Akut koroner sendrom nedeniyle PKG uygulanan ve biyo-emilebilir vasküler iskele kullanılarak revaskülarize edilen hasta sayısı sadece 4’tü (3 NSTEMİ, %2.2, 1 STEMİ, %0.7). 54 hastaya (%40.0), kronik total oklüzyon nedeniyle PKG uygulanmıştı.

Hastalar	
n = 135	
Kararlı angina pectoris	67 (% 49.6)
Kararsız angina pectoris	64 (% 47.4)
ST yükselmesiz Mİ	3 (% 2.2)
Akut ST yükselmeli Mİ	1 (% 0.7)

Tablo 5: Hastaların perkütan koroner girişim endikasyonları

Tablo 6'da koroner arter hastalığının yaygınlığına göre hastaların dağılımı gösterilmiştir. Buna göre, en fazla LAD darlığı/tıkanıklığı izlenirken (113 hasta, %83.7), 33 hastanın çok damar hastalığı mevcuttu (%24.4).

Hastalar	
n = 135	
LMCA	1 (% 0.7)
LAD	113 (% 83.7)
Cx	61 (% 45.2)
RCA	68 (% 50.4)
Çok damar hastalığı	33 (% 24.4)

LMCA: Sol ana koroner arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, Cx: Sirkumfleks koroner arter, RCA: Sağ koroner arter

Tablo 6: Tutulan koroner artere göre hastaların dağılımı

Hastaların 81'inde femoral arter (%60), 53'ünde radial arter (%39.3), PKG işlemi için seçilen vasküler giriş bölgesiydi. PKG işlemi sırasında 16 hastada IVUS (%11.9), 12 hastada OCT (%8.9) kullanıldı.

Biyo-emilebilir iskele ile revaskülarize edilen hastaların, 79'unda tek bir koroner lezyona (%58.5), 36'sında 2 lezyona (%26.7), 15'inde 3 lezyona (%11.1), 4'ünde 4 lezyona (%3.0), 1'inde 5 farklı lezyona (%0.7) biyoemilebilir iskele yerleştirilmiştir. 48 hastada 1 tane (%35.6), 32 hastada 2 tane (%33.7), 30 hastada 3 tane (%22.2), 18 hastada 4 tane (%13.3) ve 7 hastada 5 tane (%5.2) biyo-emilebilir iskele kullanılmıştır. Hasta başına ortalama 2.3 ± 1.2 (min. 1 – max. 5 tane) biyo-emilebilir iskele kullanılmıştır. Lezyon başına ortalama 1.2 ± 0.3 (min. 1 – max. 4 tane) biyo-emilebilir iskele kullanılmıştır.

Koroner lezyonların bulunduğu damarların ortalama çapı 3.2 ± 0.3 mm (min. 2.5 mm, max. 4.0 mm) idi. Darlık oranları değerlendirildiğinde 88 lezyonda \geq %95 darlık olduğu, ortalama darlık oranının lezyon başına 88.7 ± 10.8 (min. %60, max. %100) olduğunu tespit ettik.

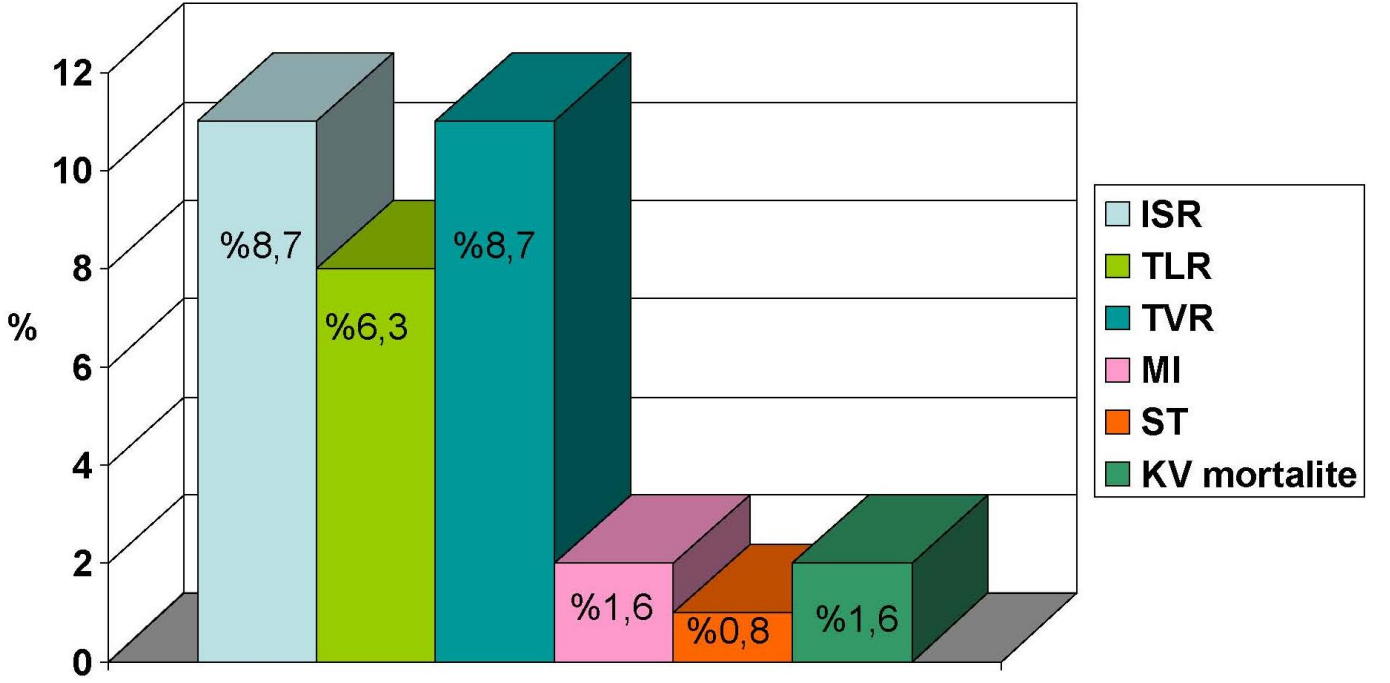
Predilatasyon için kullanılan balonların ortalama çapı 2.6 ± 0.4 mm (min. 2.0 mm, max. 3.5 mm), ortalama uzunluğu 16.9 ± 6.6 mm (min. 8 mm, max. 30 mm) idi. Hastaların çoğunda Absorb biyo-emilebilir vasküler iskele kullanılırken (128 hasta, %94.8), 7 hastada DeSolve tercih edilmiştir (%5.2). Lezyon başına ortalama biyo-emilebilir vasküler iskele çapı 3.1 ± 0.3 mm (min. 2.5 mm, max. 3.5 mm), uzunluğu ise 24.2 ± 0.7 mm (min. 11 mm, max. 28 mm) idi. Hasta başına kullanılan biyo-emilebilir vasküler iskele çapı 3.2 ± 0.3 mm, uzunluğu 47.9 ± 23.5 (min 12, max 102) mm idi. Üstüste (overlapping) stentleme 5 (%3.7) lezyon için yapıldı. Post-dilatasyon için kullanılan balonların ortalama çapı 3.4 ± 0.4 mm (min. 2.5 mm, max. 4.5 mm), uzunluğu 13.0 ± 0.3 mm (min. 4.0 mm, max. 18 mm) idi. Sadece 2 hastada işlem sonrası komplikasyon gelişti (%1.5).

Kliniğimizde biyo-emilebilir vasküler iskele kullanılarak revaskülarize edilen ve indeks işlem üzerinden en az 6 ay geçen 135 hastanın 128'inin (%94.8) takip bilgilerine ulaşıldı. Ortalama takip süresi 20.3±8.3 aydı.. Bunlardan 64 tanesinin (%47.4) takibinde kontrol anjiyografi (konvansiyonel ya da tomografik) yapıldığı belirlendi. Takipte hastaların 15'inde (%11.1) MACE gelişti (Tablo 4).

	Hastalar (n = 135)
Herhangi bir MACE	15 (% 11.1)
ISR	11 (% 8.7)
TVR	11 (% 8.7)
TLR	8(% 6.3)
ST	1 (% 0.8)
MI	2 (% 1.6)
Kardiyak mortalite	2(% 1.6)

MACE: Başlıca istenmeyen kardiyovasküler olay, ISR: Stent içi restenoz, TVR: Hedef damar revaskülarizasyonu, TLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu, ST: Stent trombozu

Tablo7: Takipte başlıca kardiyovasküler istenmeyen olay gelişimi.



Şekil 4:MACE altgrupları

47 hastanın diyabetik olduğu altgruba baktığımızda ortalama yaş 59.8 ± 8.4 idi.

Diyabetik hastaların 26'ya (%55.7) kararlı anjina pektoris, 21'e(%44.7) kararsız anjina pektoris nedeniyle PKG uygulanmıştır. Koroner lezyonların 16 'ı(%34) KTO,13'ü(%27.7) çoklu damar hastalığı hastalığı nedeniyle revaskülarize edilmiştir. Toplam görülen 77 lezyonun dağılımı 24 hastada 1(%51.1),16 hastada 2(%34),7 hastada 3 (%14.9) şeklinde idi. Hasta başına ortalama 1.6 ± 0.7 lezyon düşmekteydi. Bu hasta grubundan 17'de 1(%36.2),9'da 2(%19.1),14'de 3 (%29.8),4 'de 4(%8.5),3'de 5(%6.4) biyoemilebilir vasküler iskele kullanılmıştır. Toplam 108 biyoemilebilir vasküler iskelenin implante edildiği bu grupta hasta başına ortalama iskele sayı 2.3 ± 1.2 ,lezyon başına ise 1.4 ± 0.3 olmuştur. Diyabetik hastalarda ortalama referans damar çapı 3.19 ± 2.92 ,ortalama darlık oranı 87.9 ± 12.2 ,ortalama lezyon uzunluğu 32.4 ± 7.6 mm,ortalama predilatasyon balon uzunluğu 17.0 ± 6.1 mm,ortalama predilatasyon balon çapı 2.6 ± 0.4 mm,ortalama

postdilatasyon balon çapı 3.3 ± 0.4 mm, ortalama postdilatasyon balon uzunluğu 13.1 ± 2.6 mm, ortalama biyoemilebilir vasküler iskele çapı 3.2 ± 0.3 mm, ortalama biyoemilebilir vasküler iskele uzunluğu 22.8 ± 4.2 mm idi.

	Hastalar (n = 47)
Herhangi bir MACE	7 (% 15.9)
ISR	6 (% 14)
TVR	5 (% 11.6)
TLR	4 (% 9.3)
ST	1 (% 2.3)
MI	2 (% 4.7)
Kardiyak mortalite	1 (% 2.3)

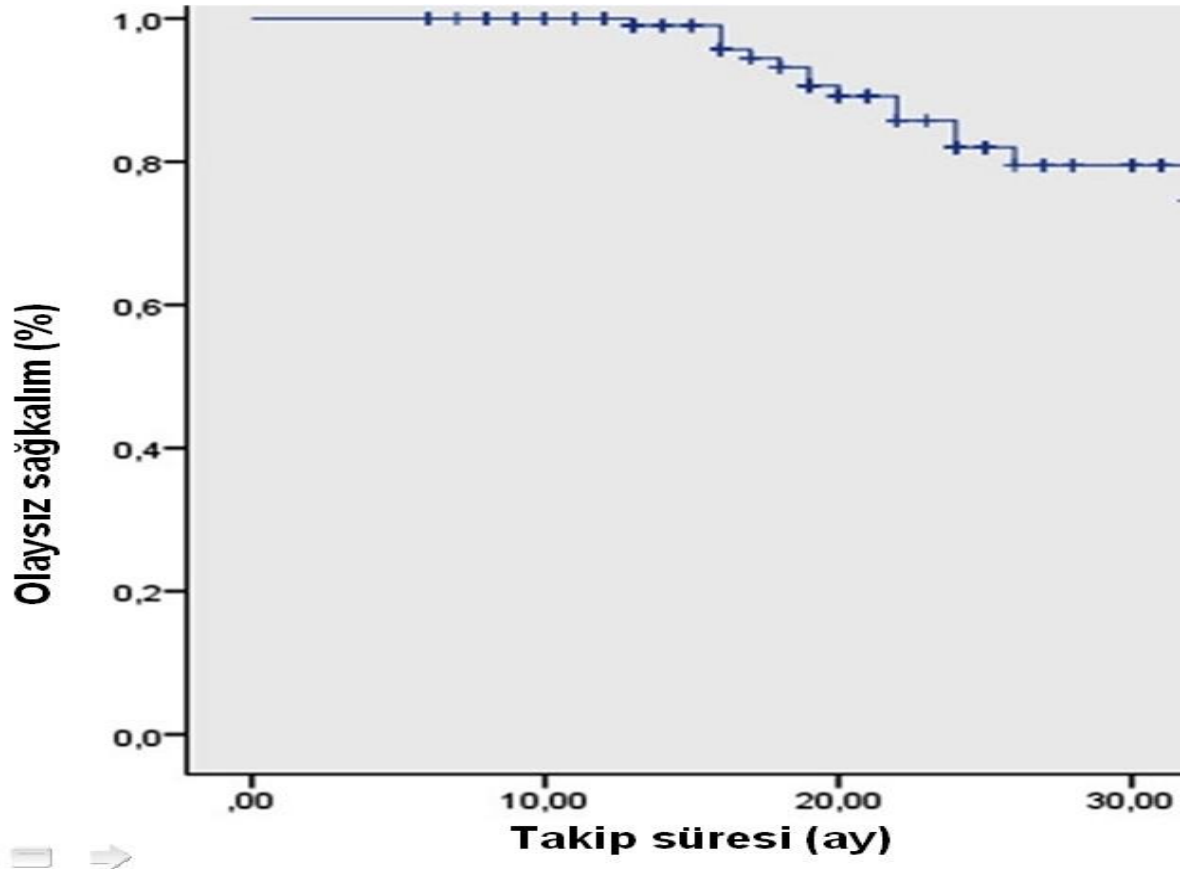
Tablo 8. Diyabetik hastalarda takipte başlıca kardiyovasküler istenmeyen olay gelişimi

54 hastanın olduğu KTO altgrubunda olan hastaların ortalama yaş 57.5 ± 9.4 idi. Hastaların $37'e$ (%68.5) kararlı anjina, $17'e$ (%31.5) kararsız anjina nedeniyle PKG uygulanmıştır. Hastaların $13'de$ (%24.1) çoklu damar hastalığı mevcuttu. 45 (%83.3) hastada 1 damarda KTO, 8 (%14.8) hastada 2 damarda KTO, 1 (%1.9) hastada 3 damarda KTO tespit edilmiştir. Toplam 54 hastada, hasta başına ortalama 1.2 ± 0.4 , 64 KTO lezyonuna toplam 132 adet Absorb BVS implante edilmiştir. Hasta başına ortalama 2.4 Absorb BVS kullanılmıştır. Ortalama stent çapı 3.2 ± 0.3 mm, ortalama stent uzunluğu 31.9 ± 2.8 mm, ortalama predilatasyon balon uzunluğu 20.3 ± 7.1 mm, ortalama predilatasyon balon çapı 2.6 ± 0.4 mm, ortalama postdilatasyon balon uzunluğu 13.8 ± 2.1 mm, ortalama postdilatasyon balon çapı 3.4 ± 0.4 mm olmuştur. Takiplerde 30 (%55.6) KTO hastasının anjiyografik kontrolü yapıldı.

	Hastalar (n = 54)
Herhangi bir MACE	7 (% 13.7)
ISR	5(%10.0)
TVR	5(% 10.0)
TLR	3 (% 6)
ST	0 (%0)
MI	0(% 0)
Kardiyak mortalite	0(% 0)

Tablo 9: KTO hastalarında takipte başlıca kardiyovasküler istenmeyen olay gelişimi

Takipte Kaplan -Meier MACE 'siz sağkalım eğrisi şekil 5' de görülmektedir.



Şekil 5:MACE'siz sağkalım eğrisi (Kaplan -Meier)

MACE için tekli değişken analizinde anlamlı çıkan 1)diyabetik olma,2)KTO varlığı, 3)toplam stent sayısı, 4)ortalama stent çapı, 5)ortalama stent uzunluğu, 6) klinik olarak kararsız anjina varlığı çoklu değişken Cox regression analizine alındı. Sadece ortalama stent uzunluğunun bağımsız prediktör olduğu tespit edildi.(HR:1.181, %95 CI 1.035 -1.347, p=0.04).

4. TARTIŞMA

Bu tez çalışması ile kliniğimizde biyo-emilebilir vasküler iskele ile revaskülarize edilen koroner arter hastalarının demografik, klinik ve anjiyografik özellikleri ile takiplerinde klinik ve anjiyografik olay gelişimi sıklığı incelenmiştir. Gerek basit koroner lezyonların olan gerekse kronik total oklüzyon, çok damar tutulumu gibi kompleks hastaların bulunduğu farklı özelliklere sahip hasta grubunda yeni geliştirilen bu teknoloji başarıyla kullanılmıştır. Önceki çalışmalara kıyasla daha uzun takip süresince (ortalama 20 ay) istenmeyen kardiyovasküler olay sıklığı kabul edilebilir düzeydedir. Çalışmamız, ülkemizden yapılan ilk çalışma olması, hastaların yaklaşık yarısının takipte koroner anjiyografi ile değerlendirilmesi ve daha önceki çalışmalara göre hastaların daha uzun süre takip edilmesi gibi özellikleriyle benzersizdir.

Lu ve arkadaşlarının ABSORB II, ABSORB EXTEND, ABSORB Cohort A, ABSORB Cohort B'nin de yer aldığı 11 (1 randomize kontrollü çalışma, 10 gözlemsel kohort) çalışmayı b z alarak yaptıkları sistematik incelemeyi gözden geçirdiğimizde farklı hasta gruplarında (AKS, kompleks koroner lezyonlu hastalar, diyabetik hasta), değişik takip sürelerine rağmen (1-60 ay) MACE oranları %3.3 ilâ % 10.7 arasında bulunmuştur (16). İlaç salınımının yokluğunda biyo-emilebilir vasküler iskele kullanımı ile elde edilmesi umulan faydalı etkilerin, rezorbsiyonun tamamlanmasını müteakiben (implantasyondan sonra 2-3 sene) ortaya çıkması beklenilmektedir. Bu bağlamda klinik pratikte biyo-emilebilir vasküler iskele ile revaskülarize edilen hastaların uzun dönem takip sonuçları ile ilgili randomize kontrollü çalışmanın olmaması, çalışmamızın değerini ortaya çıkarmaktadır.

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz MACE oranı, gerçek dünya verilerine dayanan heterojen hasta gruplarının değerlendirildiği güncel çalışmalardaki MACE oranlarına benzerdir. Bu konuda ilk randomize tek merkezli, az sayıda hastanın alındığı, kompleks olmayan lezyonların bulunduğu EVERBIO II çalışmasında, 9 aylık takip sonucunda BVS grubunda

cihaza bağı MACE oranı %12 tespit edilmiştir. Çalışmamızda hem kompleks koroner lezyonları olan heterojen hasta gruplarının olması hem de ortalama takip süresinin daha uzun olması çalışmamızı EVERBIO II'den farklı kılmaktadır. Bir ay önce yayınlanan, anjiyografik takibin yapıldığı en geniş kohort olma özelliğine sahip, gerçek dünya verilerine dayanan ve hasta popülasyonu, çalışmamıza benzer ISAR–ABSORB kayıt çalışmasında, 12 aylık takip sonrası MACE oranı % 13.1 ve ST % 2.6 tespit edilmiştir (MI % 2.7, KV ölüm % 2.4, TLR % 9.1). Bu çalışmada koroner lezyonların %1.3 KTO idi ve hastaların yaklaşık üçte ikisinin anjiyografik takibi mevcuttu. MACE oranını % 11.1 tespit ettiğimiz çalışmamızın ortalama takip süresinin daha uzun olması ve lezyonların %40'nın KTO olması, bu çalışmayla başlıca farklarımızdı. MACE oranına dahil edilen 3 vakanın TVR'e bağı olduğuna dikkat edecek olursak, cihaza bağımlı MACE oranımızın (%9.3) söz konusu çalışmadan daha düşük olduğu görülmektedir.

Kronik total oklüzyonlarda Absorb BVS kullanımı ve işlem başarısı ile ilgili ilk veriler, vaka bâzlı, az sayıda hastanın alındığı çalışmalardan elde edilmiştir. Kliniğimizde kompleks koroner perkütan girişimlerin yapılması, KTO revaskülarizasyonunda oldukça deneyimli operatörlerce işlemlerin yapılması sebebiyle Absorb BVS ile revaskülarize edilen hastaların yaklaşık yarısı KTO nedeniyle PKG uygulanan hastalardı. Absorb BVS kullanılarak revaskülarize edilen 54 KTO hastasının 30'nun (% 55.6) ortalama 20 aylık takip süresinde kontrol koroner anjiyografisi yapılmıştır. KTO olan hastalar ile diğerleri arasında MACE açısından anlamlı fark olmadığı görülmektedir (%13.7 vs. %10.3, $p=0.56$).

Çalışmamızdan önce yapılan iki çalışmanın neticeleri de, KTO vakalarında Absorb BVS kullanımının güvenli ve uygun olduğunu göstermiştir (Tablo). Tarafımızdan yapılan çalışmadaki nispeten yüksek MACE oranının (% 13.7) diğer çalışmalardan farklı olarak

ortalama daha uzun takip süresine ve hastaların yaklaşık yarısına kontrol koroner anjiyografi yapılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışma	Wiebe et al.	Göktekin et al.	Çalışmamız
Hasta sayısı (n)	23	70	54
Yaş (yıl)	60.4 ± 9.0	56.9 ± 9.4	57.5 ± 9.4
CTO lezyon sayısı	—	76	64
Toplam BVS sayısı	64	145	132
Hasta başına BVS	2.8 ± 1.0	—	2.4
Lezyon başına BVS	—	2.0 ± 1.0	2.1
Lezyon başına BVS uzunluğu	64.8 ± 24.2	36.5 ± 19.5	31.9 ± 2.8
Lezyon başına BVS çapı	3.1 ± 0.2	3.0 ± 0.4	3.2 ± 0.3
Postdilatasyon (%)	% 69.6	% 100	% 100
Kontrol KAG	—	—	% 55.6
Takip süresi	3.5 ay	11 ay	20.3 ± 8.3
MACE	% 4.3	% 4.3	% 13.7
TLR	%4.3	% 4.3	% 6.0
ISR	—	—	% 10.0

Tablo.10 Kronik total oklüzyonlarda biyo-emilebilir vasküler iskele kullanımının değerlendirildiği diğer çalışmalar ile çalışmamızın karşılaştırılması.

Her ne kadar, kısa bir süre önce yayınlanan bir meta-analizde hedef lezyon revaskularizasyonu ile diyabet arasında bir ilişki bulunamasa da, diyabetik hastaların daha kompleks koroner lezyonlara sahip olduğu ve MACE oranlarının daha yüksek olduğu yadsınmaz bir gerçektir. Literatürde biyo-emilebilir vasküler iskelelerin diyabetik hastalarda kullanımını ile ilgili birkaç çalışma mevcuttur fakat özellikle irdelendiği bir meta-analiz bulunmamaktadır. Wiebe ve arkadaşlarının 120 diyabetik hastada biyo-emilebilir vasküler iskele kullanımı ile ilgili yaptığı çalışmada 6 aylık takip sırasında hastaların % 50.9'unun anjiyografik takibi yapılmıştır. MACE oranı % 8.4 tespit edilmiştir (TVR %7.2, TLR % 2.7, ST % 2.7, MI % 6.6, kardiyak mortalite % 4.6). Çalışmamızda 16'sı (% 34) KTO, 13'ü (% 27.7) çoklu damar hastalığı nedeniyle Absorb BVS kullanılarak revaskularize edilen, 19' nun (%40.4) anjiyografik takibinin yapıldığı 47 diyabetik hastanın MACE oranı %15.7 tespit edilmiştir. Diyabetik olan grupla olmayan grup arasında MACE açısından anlamlı fark bulunmamıştır (% 15.9 vs. %9.5, $p=0.286$). Daha önceki çalışmalara göre çalışmamızda diyabetik hastalarda daha yüksek MACE oranlarının tespit edilmesini, çalışmamızda yer alan diyabetik hastaların daha kompleks koroner lezyonlara sahip olması (1/3'ü KTO), takip süresinin daha uzun olması (ortalama 6 ay vs. 20 ay) ve ISR gelişen hastaların da MACE kabul edilmesi ile açıklanabilir.

Bildiğimiz gibi ilaç salınımlı stentlerin kalıcı kronik irritasyonunun , inflamasyonunun ve neoaterosklerozun sebep olduğu geç, çok geç dönem stent trombozu riskinin biyoemilebilir vasküler iskelelerin geçici metal kafes özelliği ile çözüme kavuşacağı ve dual antitrombositer tedavi süresinin kısılacağı beklenmekteydi.

Kompleks olmayan hasta gruplarının seçildiği ABSORB Cohort B (%0),ABSORB EXTEND(%0.8) ,ABSORB II(%0.9) çalışmalarında iskele trombozu oranları umut vadeci idi. ABSORB II çalışmasında istatistiksel olmasa da sayısal olarak DES grubundan daha fazla görülen iskele trombozu işlem sonrası ortalama minimal lümen çapı ve minimal lümen kesit sel alanının

daha düşük olmasına bağlanmıştı. Alınan hasta gruplarının heterojen ve kompleks olmasıyla beraber iskele tromboz oranlarında artış gözlemlendi. ABSORB JAPAN (%1.5),GHOST-EU(%2),ISAR ABSORB (%2.6) çalışmalarında sayısal artan iskele trombozu haklı olarak biyoemilebilir vaskülelerin iskele trombozu riskini artırdığını düşündürmekteydi. Özellikle AKS hastalarında artmış trombüs yükü, malappozisyon riskinin, strat kalınlığının sebep olduğu laminar olmayan akımın iskele trombozu riskini artırdığı biliniyordu.

Casese ve arkadaşlarının toplam 3783 hastanın (Absorb BVS n:2337,EES n:1401) dahil edildiği everolimus salınlı eriyen ve metalik stentlerin kıyaslandığı 6 çalışmanın meta-analizinde 12 aylık takip sonucunda primer sonlanım noktası her iki kolda benzer bulunsa da BVS kolunda ilk bir ayda artmış iskele trombozu riski görüldü.(OR 1,99; 95% CI 1,00–3,98; $p=0.05$) Bu meta-analize dahil edilen üç çalışma (toplam hastaların >%75) Absorb BVS nin ABD, Çin ve Japonya’da güvenlik, etkinlik çalışması olmasından, stabil koroner arter hastalarında basit ve seçilmiş lezyonlara girişim uygulanmasından ötürü daha heterojen, kompleks hastaların alındığı geniş meta-analiz ve randomize prospektif çalışmaların yapılması ihtiyacını ortaya çıkarmıştır.

Michael J. Lipinski ve arkadaşları 26 membının araştırıldığı meta-analiz çalışmalarında Absorb BVS implantasyonu sonrası iskele trombozu riskini belirlemeyi amaçlamışlar.8351 hastanın BVS, 2159 hastanın DES kolunda değerlendirilmeye alındığı çalışmada ortalama takip süresi 6.4 ± 5.1 aydı. Hastaların %36’ı stabil anjina ,%59’u AKS nedeniye revaskülarize edilen hastalardı. BVS grubunda ST %1.2, MI %2.1 olarak görüldü. MACE, TVR, TLR oranları DES grubuna benzer bulunsa da ancak DES grubu ile kıyaslandığında iki kat MI (OR:2.06, 95% CI: 1.31 to 3.22, $p = 0.002$) ve kesin /muhtemel ST(OR: 2.06, 95% CI: 1.07 to 3.98, $p = 0.03$) riskinde artış olduğu görüldü. Değişen takip süreleri olan çalışmaların yer aldığı bu meta-analizde özellikle 1 aylık kesin /muhtemel ST üzerine

odaklanılmıştır. ST görülen vakaların %22’de dual antrombositer tedavinin hastalar tarafından terkedildiği görülmektedir. Meta-analizin en önemli sonuçlarından biri 1 aylık takip süresince, predilatasyon ve postdilatasyon yapılan hastaların yüzdesi ile ST arasında bir ilişki olmadığının gösterilmesi idi. Bundan başka BVS grubunda düşük dahi olsa geç dönem baş veren ST sebebinin iskele stratlarının heterojen endotelizasyonuna veya damar duvarına tam integre olmayan iskelenin erimesindeki başarısızlığa bağlamak mümkündür. Bizim çalışmamızda takibinin 1. ayında bir hastada görülen ST dual antitrombositer tedavinin hasta tarafından kesilmesine bağlı idi.

Çalışmamızın tek merkezli, tek kollu, retrospektif olması, yaklaşık hastaların yarısının anjiyografik takibinin olmaması, AKS nedeniyle revaskülarize edilen hasta sayısının az olması gibi bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunun dışında BVS implantasyonu sonrası ve takipte mekanik faktörlerle MACE arasındaki ilişki, hastaların sadece az bir bölümünde (IVUS % 11.9,OCT % 8.9) işlem sırasında modern intravasküler görüntüleme yöntemleri (IVUS, OCT) kullanıldığı için değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, günlük klinik pratikte karşılaşılan farklı özelliklere sahip hastalar (KTO, çok damar hastalığı, diyabetik hastalar gibi), biyoemilebilir vasküler iskele kullanılarak başarılı ve güvenli bir şekilde revaskülarize edilebilir. Bir yıldan daha uzun süreli takip sonrası, BVS kullanımı ile elde edilen olumlu klinik sonuçların devam ettiği tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Authors: Douglas L. Mann & Douglas P. Zipes & Peter Libby & Robert O. Bonow
2. Hurst's the Heart, 13th Edition, Authors : Valentin Fuster , Richard Walsh , Robert Harrington
3. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br Med Bull* 2013; 106:193-211.
4. Jeewandara TM, Wise SG, Ng MKC. Biocompatibility of Coronary Stents. *Materials* 2014; 7:769-86.
5. Katz G, Harchandani B, Shah B. Drug-eluting stents: the past, present, and future. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17(3):485.
6. Ormiston JA, Serruys PW. Bioabsorbable Coronary Stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2:225-60.
7. Devito F, Zito A, Dachille A, Carbonara R, Giardinelli F, Bulzis G, et al. Bioresorbable vascular scaffolds: design, clinical trials, and current applications. *Coron Artery Dis* 2015 Dec 29. [Epub ahead of print]
8. Charpentier E, Barna A, Guillevin L, Juliard JM. Fully bioresorbable drug-eluting coronary scaffolds: A review. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108(6-7):385-97.
9. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(23):2541-51.

10. Wiebe J, Hamm CW, Nef HM. Bioresorbable scaffolds in daily clinical routine: a practical review of all-comers results. *Curr Opin Cardiol* 2015; 30(6):650-6.

11. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J* 2015; 36(47):3332-42.

12. Arroyo D, Togni M, Puricel S, Gerard B, Sonja L, Corpataux N, et al. Comparison of everolimus-eluting and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable scaffold: study protocol of the randomized controlled EVERBIO II trial. *Trials* 2014; 15:9.

13. Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehilli J, Lesiak M, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention* 2015; 10(10):1144-53.

14. Nef H, Wiebe J, Achenbach S, Münzel T, Naber C, Richardt G, et al. Evaluation of the short- and long-term safety and therapy outcomes of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system in patients with coronary artery stenosis: Rationale and design of the German-Austrian ABSORB RegIstRy (GABI-R). *Cardiovasc Revasc Med* 2015 Sep 10. [Epub ahead of print]

15. Hoppmann P, Kufner S, Cassese S, Wiebe J, Schneider S, Piniček S, et al. Angiographic and clinical outcomes of patients treated with everolimus-eluting bioresorbable stents in routine clinical practice: Results of the ISAR-ABSORB registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015 Dec 28. [Epub ahead of print]

16. Lu C, Filion KB, Eisenberg MJ. The Safety and Efficacy of Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold: A Systematic Review. *Clin Cardiol* 2015 Sep 23. [Epub ahead of print]

17. Muramatsu T, Onuma Y, van Geuns RJ, Chevalier B, Patel TM, Seth A, et al. 1-year clinical outcomes of diabetic patients treated with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: a pooled analysis of the ABSORB and the SPIRIT trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7(5):482-93.

18. Wiebe J, Gilbert F, Dörr O, Liebetrau C, Wilkens E, Bauer T, et al. Implantation of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in a diabetic all-comers population. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 86(6):975-81.

19. Wiebe J, Liebetrau C, Dörr O, Most A, Weipert K, Rixe J, et al. Feasibility of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with chronic total occlusion. *Int J Cardiol* 2015;179:90-4.

20. Goktekin O, Yamac AH, Latib A, Tastan A, Panoulas VF, Sato K. Evaluation of the Safety of Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) Implantation in Patients With Chronic Total Coronary Occlusions: Acute Procedural and Short-Term Clinical Results. *Invasive Cardiol* 2015; 27(10):461-6.

21. Giacchi G, Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ishida K, Sabaté M. Bioresorbable vascular scaffold implantation in acute coronary syndromes: clinical evidence, tips and tricks. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej* 2015; 11(3):161-9.

22. Brugaletta S, Gori T, Low AF, Tousek P, Pinar E, Gomez-Lara J, et al. Absorb bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent in ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of a propensity score matching comparison: the BVS-

EXAMINATION Study (bioresorbable vascular scaffold-a clinical evaluation of everolimus eluting coronary stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8(1 Pt B):189-97.

23. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, Benn HA, Gaglia MA Jr, Torguson R, et al. Scaffold Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention With ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9(1):12-24.