

TC
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PAKLİTAKSEL SALINIMLI STENT İMPLANTE EDİLEN HASTALARDA
STENT RESTENOZU VE STENT TROMBOZU SIKLIĞI; KLİNİK,
LABORATUVAR, ANJİOGRAFİK VE İŞLEMLE İLİŞKİLİ
DEĞİŞKENLERİN BUNLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hasan Çağlayan KANDEMİR

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2009

TC
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PAKLİTAKSEL SALINIMLI STENT İMPLANTE EDİLEN HASTALARDA
STENT RESTENOZU VE STENT TROMBOZU SIKLIĞI; KLİNİK,
LABORATUVAR, ANJİOGRAFİK VE İŞLEMLE İLİŞKİLİ
DEĞİŞKENLERİN BUNLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hasan Çağlayan KANDEMİR

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanları: Prof. Dr. Ertan URAL

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Dilek URAL

Kocaeli 2009
Etik Kurul Onayının Tarih ve Karar Numarası: 25.11.2008 / İAEK – 17 / 6
Proje No: 2008 / 119

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinin ve Kliniğimizin kurucusu olan ve bugünlere gelmemizde büyük emeği bulunan, 2008 yılında kaybettiğimiz ve eksikliğini hala hissettiğimiz büyük hocamız Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'na en içten dileklerle teşekkür eder kendisini saygı ile anarım.

Beş yıl boyunca üzerimize titreyen bir öğretim görevlisinden çok bize anne şevkati ile yaklaşan, eğitimimizde büyük pay sahibi olan Prof. Dr. Dilek Ural'a, uzmanlık eğitimimde olduğu kadar sosyal konularda da çok faydalandığım, aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Ertan Ural'a, beni her zaman destekleyen, bildiği herşeyi öğretmeye çalışan, minnet duyduğum Doç. Dr. Göksel Kahraman'a, belkide Türkiyede en iyi aritmi bilgisine sahip hekimler olarak yetişmemizi sağlayan Doç. Dr. Ahmet Vural ve Doç. Dr. Ayşen Ağaçdiken Ağır'a, uluslararası ve ulusal dergilerde makalelerimizin yayınlanmasında büyük emeği olan Yrd. Doç. Dr. Tayfun Şahin'e, kendisini her zaman güler yüzü ile hatırlayacağım Doç. Dr. Güliz Kozdağ'a, bize ağabeylik yapan Yrd. Doç. Dr. Ulaş Bildirici'ye, tezimin yapım ve yazım aşamalarında büyük emeği bulunan, sağlığını ikinci planda tutarak çalışkanlığı ile bana örnek olan sevgili hocamız Yrd. Doç. Dr. Teoman Kılıç'a teşekkürü borç bilirim.

Aynı zamanda klinikte çalışma ortamını paylaştığım kıdemlilerim Dr. Hakan Demir, Dr. Ender Öner, Dr. Ali Birant, Dr. Ali Boyacı, Dr. Nart Zafer Baytugan, Dr. Ahmet Tekin, Dr. Çağatay Durna, Dr. Cem Tahir Yılmaz, Dr. Umut Çelikyurt, Dr. Fatih Çavdar; eş kıdemlilerim Dr. Sabiye Yılmaz, Dr. Aykut Tantan, Dr. Mehmet Yaymacı ve beni öğrencilik yıllarımdan bu yana yalnız bırakmayan sevgili dostum Dr. Halil Ekren'e ve ismini yazamadığım diğer tüm Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği hekimlerine, bana her zaman destek olan, çalışmaya başladığım ilk günden bu yana yardımlarını esirgemeyen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Ayrıca annem F. Yıldız Kandemir, babam Ahmet Kandemir, kardeşlerim Bilge Kağan Kandemir ve Ülker Kandemir'e, beni hep destekleyen dedem A. Nail Özerim'e tezimin yazım aşamasında gösterdiği sabırdan dolayı eşim Çiğdem Kandemir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Stentler	3
2.2 Stent Restenozu	3
2.2.1 Restenoz Tanımı	3
2.2.2 Restenoz Patofizyolojisi	4
2.2.3 Restenoz Prediktörleri	5
2.2.4 Restenoz Tedavisi	6
2.3 Stent Trombozu	6
2.3.1 Stent Trombozu Prediktörleri	7
2.4 İlaç Salımlı Stentler	8
2.4.1 Stent Platformu	9
2.4.2 Polimer	10
2.4.3 Etken Madde	10
2.5 Paklitaksel Salımlı Stentler	12
2.5.1 Paklitaksel Salımlı Stent Kullanım Endikasyonları	13
2.5.2 Endikasyon Dışı Paklitaksel Salımlı Stent Kullanımı	14
2.5.2 Paklitaksel Salımlı Stent Restenozu	18
2.5.3 Paklitaksel Salımlı Stent Trombozu.....	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	22
3.1 İstatistiksel Yöntem.....	23
4. BULGULAR	24
4.1 Temel klinik özellikler	24
4.2 Fizik muayene ve EKG bulguları	25
4.3 Laboratuvar bulguları	25
4.4 Koroner anjiyografi bulguları	26

4.5 Perkütan koroner girişime ait özellikler	27
4.6 Takip süresi, takip sırasındaki değerlendirme ve takip sırasında ortaya çıkan istenmeyen kardiyovasküler olaylar	28
4.6.1 İstenmeyen kardiyovasküler olaylar	30
4.7 Çalışma popülasyonunda hedef lezyon revaskülarizasyonu ve tromboz gelişen ve gelişmeyen hastalardaki klinik, laboratuvar, anjiyografi ve işlemle ilişkili değişkenler	31
4.8 Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve Tromboz gelişimi ile ilişkili risk faktörleri	36
4.9 Çalışma popülasyonunda majör kardiyovasküler olay gelişimi ve ilişkili faktörler	38
4.10 Olaysız sağkalm analizleri.....	40
5. TARTIŞMA	42
5.1 Çalışmanın sınırlayıcıları	47
6. SONUÇLAR	48
ÖZET.....	49
SUMMARY	51
KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
AKS	Akut Koroner Sendrom
AMI	Akut Miyokard İnfarktüsü
ARB	Anjiotensin 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
İSS	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
Mİ	Miyokard infarktüsü
MKO	Majör kardiyak olay
MKVO	Majör kardiyovasküler olay
MLÇ	Minimal lümen çapı
MPV	Ortalama platelet hacmi
MR	Orta hızlı salınım (moderate release)

NCEP-ATP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli
NSTEMI	ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
OAD	Oral antidiyabetik
PAH	Periferik arter hastalığı
PKG	Perkütan koroner girişim
PSS	Paklitaksel salımlı stent
PTKA	Perkütan translüminal koroner anjioplasti
RCA	Sağ koroner arter
RDW	Eritrosit dağılım hacmi
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SİR	Stent içi restenoz
SR	Yavaş salınım (slow release)
SSS	Sirolimus salımlı 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

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Stent restenozu prediktörleri	5
Tablo 2. Ortaya çıkış zamanına göre stent trombozu sınıflaması	6
Tablo 3. ARC stent trombozu sınıflaması.....	7
Tablo 4. Stent trombozu prediktörleri.....	8
Tablo 5. Dünyada kullanılan ilaç salımlı stentler.....	9
Tablo 6. TAXUS çalışmaları	13
Tablo 7. Paklitaksel salımlı stentler ile sirolimus salımlı stentleri karşılaştıran çalışmalar	19
Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların temel klinik özellikleri	24
Tablo 9. Başvuru esnasındaki fizik muayene ve EKG bulguları.....	25
Tablo 10. Hastaların laboratuvar değerleri.....	26
Tablo 11. Hastalarda başvuru esnasında metabolik sendrom mevcudiyeti	26
Tablo 12. Hastaların anjiyografik bulguları.....	27
Tablo 13. İşleme ilgili değişkenler	28
Tablo 14. Hastaların takipteki iskemi ve ekokardiyografi tetkiklerine ait özellikler.....	29
Tablo 15. Takip sırasında hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar	29
Tablo 16. Hastalarda meydana gelen istenmeyen kardiyak olaylar	30
Tablo 17. Hastalarda meydana gelen stent trombozu	31
Tablo 18. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve stent trombozu gruplarında temel klinik özellikler	31
Tablo 19. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve stent trombozu gruplarında başvuru fizik muayene, EKG bulguları	32
Tablo 20. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve stent trombozu gruplarında laboratuvar değerleri	33
Tablo 21. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve stent trombozu gruplarında metabolik sendrom mevcudiyeti	33
Tablo 22. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve stent trombozu gruplarında anjiyografik özellikler	34
Tablo 23. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve stent trombozu gruplarında işleme ilgili özellikler	35

Tablo 24. Hedef lezyon revaskularizasyonu ve stent trombozu gruplarında takipteki ilaç kullanımı	35
Tablo 25. Hedef lezyon revaskularizasyonu ve stent trombozu gruplarında takipteki iskemi ve ekokardiyografi tetkiki	36
Tablo 26. Hedef lezyon revaskularizasyonu ile ilişkili olabilecek faktörlerin incelendiği tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi	36
Tablo 27. Stent trombozu ile ilişkili olabilecek faktörlerin incelendiği tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi	37
Tablo 28. Majör kardiyovasküler olay gelişimine göre gruplandırılmış hastalarda farklı saptanmış klinik, laboratuvar, anjiyografik ve işlemsel değişkenler.....	39
Tablo 29. Majör kardiyovasküler olay gelişimi ile ilişkili faktörlerin incelendiği tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Paklitaksin moleküler yapısı	12
---	----

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Stent trombozunu öngörmede kreatinin için ROC eğrisi analizi grafiği	38
Grafik 2. Takip sırasında iskemi tetkiki pozitif saptanan ve saptanmayan hastalardaki Kaplan-Meier eğrisi grafiği	41

1. AMAÇ VE KAPSAM

Günümüzde koroner arter hastalığı (KAH) önde gelen ölüm nedenlerindedir ve bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle gelişmiş ülkelerde hastalığın artan sıklığı ve sağlık harcamalarının büyük bölümünü oluşturması KAH üzerine dikkatleri çekmiştir.

Süreç içinde birincil korunma ve ikincil korunma gündemdeki yerini almış, bunun yanı sıra çok sayıda ilaç ve diğer tedavi yöntemleri ile ilgili araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Cerrahi tedavi yöntemi ile karşılaştırıldığında katetere dayalı tedavi yöntemleri ise özellikle son 25 yılda çok aşama kaydetmiş ve neredeyse cerrahi tedavinin de önüne geçmiştir. BARI çalışmasında çok damar hastalığında koroner arter by-pass greft uygulaması (KABG) ile perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTKA) karşılaştırılmış ve 5 yıllık sağkalımda iki grup arasında fark saptanmamıştır (1). ARTS I çalışmasında ise çok damar hastalığında çıplak metal stentler (ÇMS) ile KABG uygulaması karşılaştırılmış ve 5 yıl sonunda inme, ölüm ve miyokard infarktüsü (Mİ) iki grup arasında benzer bulunmuştur (2). BARI ve ARTS çalışmalarında perkütan koroner girişim (PKG) gruplarında tekrar revaskülarizasyon daha fazla gerçekleşmiş olmasına rağmen mortalite açısından fark olmaması yeni klinik araştırmalara cesaretle başlanmasını sağlamıştır. Perkütan koroner girişimlerin cerrahinin yerini alabileceği fikri daha yeni katetere dayalı tedavi yöntemlerinin kullanıma girmesini beraberinde getirmiştir.

Günümüzde katetere dayalı tedavi yöntemlerinin %80'den fazlasını stent işlemi oluşturmaktadır (3). BENESTENT ve STRESS çalışmalarında stent uygulaması ile karşılaştırıldığında yüksek komplikasyon ve restenoz oranları nedeniyle günümüzde PTKA tek başına çok nadir uygulanmaktadır (4).

Her zaman tıptaki yeni gelişmeler beraberinde yeni sorunlar da getirmiştir. Gruentzing'in ilk kez 1977 yılında insanda başarılı PTKA uygulamasından sonra başarıyı engelleyen ani tıkanma, elastik recoil gibi problemler stentlerle aşılmış ancak restenoz azalsa da tamamen ortadan kalkmamıştır. Bu nedenle restenozun daha

da azaltılması hatta tamamen ortadan kaldırılması fikri stent endüstrisini yeni arayışlara itmiş ve ilaç salınlı stentlerin (İSS) geliştirilmesini sağlamıştır.

Ciddi oranda azalmakla birlikte yine de tamamen ortadan kaldırılamayan restenoza İSS'lerin geliştirilmesi ile yeni bir sorun; artmış stent trombozu (ST) eklenmiştir. Hala gündemde olan bu konuda da yeni araştırmalar yapılmakta, her merkez kendi deneyimlerini paylaşmakta ve ard arda yeni makaleler yayımlanmaktadır.

Biz bu çalışmada kliniğimizde bir ilaç salınlı stent olan paklitaksel salınlı stent uygulanan hastalarda restenoz ve tromboz sıklığını; hastaların klinik, anjiyografik, laboratuvar ve işlemle ilişkili değişkenlerinin ise bu sıklığa olan etkisini değerlendirmek üzere klinik retrospektif-prospektif bir araştırma planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Stentler

Son otuz yılda girişimsel kardiyolojide en önemli gelişme KAH tedavisinde stent uygulamasıdır. Günümüzde stentler girişimsel kardiyologlar tarafından sıklıkla uygulanmakta ve tüm girişimsel işlemlerin %80'den fazlasını oluşturmaktadır (3). İlk olarak 1986 yılında uygulamaya giren çıplak metal stentler PTKA ile ortaya çıkan ani tıkanma (akut tromboz), elastik büzülme (elastik recoil), intima tabakasının yırtılması (diseksiyon) gibi sorunları ortadan kaldırmıştır. Ancak beraberinde yan dal tıkanması, stent embolisi, stent trombozu gibi sorunları getirmiştir. Yeniden daralma (restenoz) oranları PTKA ile karşılaştırıldığında azalmakla birlikte tamamen ortadan kaldırılamamış ve yeni teknolojilerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Başarılı PTKA tanımlamak için kullanılan TIMI III akım ve lezyon derecesinin %50'nin altına inmesi stent uygulaması ile daha aşağı çekilmiştir (4). İdeal olarak %0 rezidü lezyon derecesi hedeflenmiştir.

2.2 Stent Restenozu

2.2.1 Restenoz Tanımı

Yaklaşık %20-30 sıklığında bildirilen restenoz tanımı anjiyografik ve klinik restenoz olarak iki farklı şekilde yapılmaktadır (5). 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 (6). Klinik restenoz ise başarılı işlem sonrası işlem yapılan lezyondaki restenozla bağlı majör kardiyak olayların, iskemik semptomların veya non-invaziv testlerde iskemi bulgularının ortaya çıkması olarak tanımlanır (7). Anjiyografik olarak stentin 5 mm distal ve proksimal segmentleri arasındaki kalan bölge *hedef lezyonu*, hedef lezyon ile o damarın geri kalan bölümü ve dalları *hedef damarı* tanımlar. Restenoz veya başka bir komplikasyon nedeni ile hedef lezyona uygulanan herhangi bir perkütan koroner girişim (PKG) hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR) olarak tanımlanırken, hedef

damar revaskularizasyonu (HDR) hedef damarın herhangi bir bölgesinin revaskularizasyonudur.

2.2.2 Restenoz Patofizyolojisi

Restenoz patofizyolojisi PTKA ve stent ile ortaya çıkan damar hasarına karşı oluşan aşırı bir iyileşme yanıtı olarak tanımlanabilir ve buna birçok süreç katkıda bulunur.

1. Elastik Büzülme (Recoil)

Koroner arter iç ve dış elastik membranlarında yer alan elastin damara elastik özellik kazandırır. PTKA ile damar duvarının aşırı gerilmesini izleyen kısa bir zaman diliminde elastik recoil ile damar lümeninde % 40'a varan kayıp yaşanabilmektedir.

2. Trombüs Reorganizasyonu

PKG ile ortaya çıkan endotel hasarı subendotelial doku ile trombositlerin temasına ve trombositlerin aktive olmalarına neden olmaktadır. Restenoz bölgelerindeki neointimal doku ve yaygın neovaskularizasyona fibrin ile trombositlerin eşlik etmesi, trombüs organizasyonunun restenozu uyardığını düşündürmektedir.

3. Neointimal Proliferasyon

Arter hasarı ile ortaya çıkan subendotel bir yandan trombositlerle karşılaşırken diğer yandan inflamatuvar hücreler ve diğer sitokinlerle temasa geçer. Salınan sitokinler ve mitojenlerle damar duvarındaki düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonu uyarılmaktadır. Hücre dışı matriks ve kollajen sentezi de olaya katkıda bulunur ve böylece neointimal doku ortaya çıkar.

4. Yeniden Şekillenme

Aterosklerotik süreçte arter yeniden şekillenmesinde (remodelling) eksternal elastik membran çapında artış olurken, restenozda aksine azalma görülmektedir. Bu durum çoğunlukla adventisyada fibroze bağlıdır.

Optimal stent uygulaması ile elastik recoil ve yeniden şekillenme engellenebilmektedir. Ancak neointimal proliferasyon ve hiperplazi stent restenozunda önemli rol oynamaktadır. Stent restenozunda bir başka etken ise uygulama esnasındaki stent ezilmesi, stentin lezyonu kaplamaması gibi mekanik sorunlardır.

2.2.3 Restenoz Prediktörleri

Restenoz gelişimi açısından yüksek riskli hastaların tahmini stent seçimini etkilemekte ve hastayı tekrar girişim riskinden korumaktadır. Başlıca restenoz prediktörleri üç başlık altında incelenebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Stent restenozu prediktörleri (8)

Klinik Faktörler	Anjiyografik Faktörler	İşleme İlişkili Faktörler
Yaş	İşlem öncesi MLC**	Girişim sonrası darlık oranı
Erkek cinsiyet	İşlem öncesi darlık yüzdesi	Girişim sonrası MLC**
Diyabetes Mellitus	Uzun lezyon	Düşük balon / arter oranı
SDBH*	Küçük damar çapı	Diseksiyon varlığı
Sigara kullanımı	Kronik total oklüzyon	Elastik recoil
	Safen Ven Greft lezyonu	Dilate edilen segment sayısı
	Bifurkasyon lezyonu	Overlap (üst üste) stent
	Kalsifik lezyon	
	Ostiyal lezyon	

* SDBH : son dönem böbrek hastalığı

** MLC: minimal lümen çapı

Qiangjun Cai ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ÇMS ve İSS implante edilen hastalarda demografik, klinik, işlemsel ve anjiyografik değişkenler ile kardiyak ölüm, Mİ ve HDR'den oluşan majör kardiyak olay (MKO) ve klinik restenoz ilişkisine bakılmıştır. Bu çalışmada 30 aylık takip sonunda klinik restenozun bağımsız prediktörleri olarak ÇMS, bifurkasyon lezyonları, restenotik lezyonlar ve Canadian Cardiovascular Society (CCS) sınıf IV anginalı hastalar saptanmıştır (9).

2.2.4 Restenoz Tedavisi

Restenoz tedavisinde balon anjioplasti (geleneksel ya da ilaç salınımlı), kesici (cutting) balon anjioplasti, stent içi stent, lazer anjioplasti, rotasyonel ve direksiyonel aterektomi, intrakoroner brakiterapi, ilaç salınımlı stentler kullanılmaktadır. Kliniğimizde ise en sık cutting balon anjioplasti ve ilaç salınımlı stentler restenoz tedavisinde uygulanmaktadır.

2.3 Stent Trombozu

İSS kullanımının uzun vadede stent trombozu (ST), dolayısıyla Mİ'leri ve ölümleri arttırabileceği yönünde 2006 yılında ortaya konulan iddialar kardiyoloji camiasında büyük şok etkisi yaratmıştır. Bu iddiaların temelini oluşturan metaanalizle (10) ilgili olarak yapılan eleştiri, her çalışmanın farklı ST tanımı kullandığı dolayısıyla bunun kafa karışıklığı ve yanlış yorumlara yol açtığı yönünde olmuştur. ST tanımı ile ilgili bu karışıklığı ortadan kaldırmak için toplanan The Academic Research Consortium (ARC) 2007 yılında konu ile ilgili tanımlayıcı bir makale yayımlanmıştır (11). Buna göre stent trombozu tanımı *kesin*, *muhtemel* ve *olası* olmak üzere üç gruba (Tablo 3), ortaya çıkış zamanına göre ise dört gruba ayrıldı (Tablo 2). Ölüm ise kardiyak, nonkardiyak ve vasküler olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Tablo 2. Ortaya çıkış zamanına göre stent trombozu sınıflaması

Akut stent trombozu	Stent implante edildikten sonra 0-24 saat
Subakut stent trombozu	Stent implante edildikten sonra > 24 saat-30 gün
Geç stent trombozu	Stent implante edildikten sonra > 30 gün- 1 yıl
Çok geç stent trombozu	Stent implante edildikten sonra > 1 yıl

Tablo 3. ARC stent trombozu sınıflaması

Kesin* (Definite) ST	Anjiyografik: Anjiyografide stent içi yada 5 mm distal-proksimal segmentlerde trombüs** izlenmesi ile birlikte 48 saatlik süreçte aşağıdakilerden biri: <ol style="list-style-type: none">1. İstirahat esnasında başlayan <i>akut iskemik semptomlar</i>2. İskemik semptomları destekleyen <i>yeni iskemik EKG değişiklikleri</i>3. <i>Kardiyak biyomarkerlarda tipik yükselme ve düşme</i> (spontan miyokard infarktüsü [Mİ] kriterleri ile)4. <i>Non-okluziv trombüs:</i> İntrakoronar trombüs (sferik, ovoid yada düzensiz) non-kalsifiye dolum defekti ya da kontrast tarafından sarılmış parlaklık şeklinde, birçok projeksiyonda görülebilen, lümen içinde kontrast kalmasını sağlayan ya da lümen içi materyalin akım yönünde görünür embolizasyonu olarak tanımlanır.5. <i>Okluziv trombüs:</i> Stent içinde ya da stentin hemen üstündeki bitişik yandak ya da anadalda (stent yan dalda ise) TIMI 0 ya da 1 akım Patolojik: Otopsi ya da trombektomi ile elde edilen materyalin incelenmesi ile yeni trombüs varlığının gösterilmesi
Muhtemel (Probable) ST	Muhtemel stent trombozu, stent implantasyonu sonrasında gelişen şu durumlarda düşünülmelidir. <ol style="list-style-type: none">1. İlk 30 gün içinde meydana gelen açıklanamayan ölüm***2. İşlem sonrasında geçen zamana bakmaksızın, stent implante edilen damarın beslediği bölgede meydana gelen, stent trombozunun anjiyografi ile desteklenmediği, dökümente iskemi bulguları ile birlikte, açık bir neden gösterilememiş herhangi bir Mİ
Olası (Possible) ST	Stent implantasyonu sonrası 30. gün ile çalışma takip süresi bitimine kadar olan sürede meydana gelen açıklanamayan ölüm
* : Kesin stent trombozu anjiyografik ya da patolojik olarak doğrulanmalıdır. ** : Semptom olmadan rastlantısal olarak intrakoronar trombüs saptanması kesin stent trombozu değildir. ***: ST segment elevasyonlu Mİ’de yapılan çalışmalar dışlanmalıdır.	

2.3.1 Stent Trombozu Prediktörleri

İkili antiagregan tedavinin kullanımı stent uygulaması sonrası trombotik komplikasyonları azaltsa da, İSS’lerin günlük uygulamada sık kullanılır olması ve özellikle geç dönem stent trombozu sıklığındaki artış nedeniyle dikkatleri bu konuya çekmiştir. Stent trombozu prediktörleri Tablo 4’te belirtilmiştir.

Tablo 4. Stent trombozu prediktörleri (12)

Klinik Faktörler	Anjiyografik Faktörler	İşleme İlişkili Faktörler
Diyabetes mellitus	Lezyon uzunluğu	Stent uzunluğu
Böbrek yetersizliği	Lezyon çapı	Maksimal balon çapı
Düşük ejeksiyon fraksiyonu	İşlem öncesi MLÇ	İşlem sonrası MLÇ
Klinik başvuru nedeni	İşlem öncesi darlık %	İşlem sonrası rezidü
Antiagregan kesilmesi	Tip C lezyon	Lezyon başına stent sayısı
Antiagregan direnci	Bifurkasyon lezyonu	İSS kullanımı
		Brakiterapi
		Yetersiz stent açılımı ya da malapozisyon
		Rezidüel trombüs
		Rezidüel diseksiyon

Stent trombozu riskinin önceden hesaplanabilmesi için Kenneth W. Baran ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ST'nin prediktörü olarak sekiz anjiyografik ve klinik değişken tanımlamışlardır (13). Bunlar 6 aydan daha kısa süre tienopiridin kullanımı, 3 mm altında referans damar çapı, 28 mm den uzun lezyon, Sol ana koroner (LMCA) lezyonu, sigara içiciliği, insülin kullanan diyabetik hastalar, çoklu stent yerleştirilmesi ve kalsifik lezyon varlığıdır. Ancak patolojik korelasyonun yer aldığı bir otopsi çalışmasında geç ST'yi öngördürmede histolojik olarak endotelizasyonun olmaması, morfometrik olarak endotelize olmamış stent stratının toplam strata olan oranı en iyi prediktör olarak saptanmıştır (14).

2.4 İlaç Salımlı Stentler

PTKA ile ortaya çıkan restenoz oranlarını azaltması, yüksek basınç tekniği ile optimal implantasyonun gerçekleştirilmesi ve tromboz sorununun ikili antiagregan tedavi ile büyük oranda engellenmesi stent kullanımında çok büyük artışa neden olmuştur.

Düz kas hücresi migrasyonu ve aşırı proliferasyonunun restenoz patofizyolojisindeki öneminin aydınlatılması ile antiproliferatif etkili İSS'ler geliştirilmiştir. İSS'ler restenoz oranlarını %10 ve altına indirmeyi başarmış, tekrar

revaskularizasyon gereksinimini ÇMS'lere göre %60-70 oranında azaltmış (15) ve girişimsel kardiyolojide çığır açmışlardır. Ancak gecikmiş endotelizasyon İSS'lerde geç dönem stent trombozlarını önemli bir sorun haline getirmiştir.

Dünyada en sık uygulanan İSS'ler (Tablo 5) paklitaksel ve sirolimus salınlı stentler olmakla birlikte, ikinci kuşak İSS olan everolimus ve zotarolimus salınlı stentlerde yakın zamanda ülkemizde uygulanmaya başlanmıştır.

Tablo 5. Dünyada kullanılan İSS'ler

Piyasa ismi	Etken madde	Stent platformu	Polimer
Taxus	Paklitaksel	Paslanmaz çelik	Dayanıkl
Cypher	Sirolimus	Paslanmaz çelik	Dayanıkl
Endeavor	Zotarolimus	Kobalt kromium	Dayanıkl
Xience V	Everolimus	Kobalt kromium	Dayanıkl
BioMatrix	Biolimus	Paslanmaz çelik	Biyoeriyebilir
Supralimus	Sirolimus	Paslanmaz çelik	Biyoeriyebilir
İnfinium	Pakiltaksel	Paslanmaz çelik	Biyoeriyebilir
Nobori	Biolimus	Paslanmaz çelik	Biyoeriyebilir
Janus	Takrolimus	Paslanmaz çelik	Yok

İSS'lerin ortak özellikleri hücre bölünme siklusunun değişik evrelerini bloke ederek antiproliferatif etki göstermeleridir. İlaç salınımı bölgesel olmaktadır. İlaç salınlı stentler başlıca stent platformu, polimer ve etken madde olmak üzere üç bileşenden meydana gelmektedir. Bu üç bileşenin her birinin özellikleri stent trombozu ve restenozunda etkendirler.

2.4.1 Stent Platformu

Stent platformu polimer ve etken maddeyi taşıyan ana çatıdır. Strat kalınlığı ve konfigürasyonu stent platformunun temel özelliklerini belirler. Strat yapısının ince olması damar hasarının dolayısı ile restenoz oranlarının daha düşük olmasını sağlar. Ayrıca ilaç salınlı stentlerde endotelizasyonun daha kolay olmasını sağlayacağı için stent trombozunu da azaltması beklenir. Platform genellikle paslanmaz çelikten

yapılır. Ancak yeni stentlerde kobalt kromium daha iyi radyal güç sağlaması, daha fazla radyoopak olması ve strat yapısının ince olması nedeniyle tercih edilmeye başlanmıştır. Strat kalınlığının azaltılması stentlerde esnekliği de artırır; böylece daha kıvrımlı damar yapısında stent rahatça ilerleyebilir. Ancak buna karşılık radyoopasite ve radyal güç azalmaktadır. Stent konfigürasyonu ise kapalı ve açık hücre dizaynı şeklinde olabilir. Açık hücre dizaynı daha fazla esneklik sağlaması nedeniyle kıvrımlı damar yapısında tercih edilirken, kafesin içinden yan dala erişim imkanı da sağlar. Dezavantajı ise ilaç salınımının homojen olmamasıdır. Kapalı hücre dizaynı ise stentin sertliğini artırırken ilacın daha homojen salınımını sağlar.

2.4.2 Polimer

İlacın depolanarak kontrollü bir şekilde salınımını sağlayan polimer teknolojisi sentetik, inorganik ve biyolojik moleküllerden oluşabilir. En sık poly-n-butyl methacrylate, polyethylene vinyl acetate kullanılırken, en biyolojik molekül fosforil kolindir. İdeal polimerin biyouyumlu olması hipersensitivite reaksiyonlarının önüne geçer. Polimere karşı oluşan aşırı duyarlılık ve inflamasyonun stent trombozlarında önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Ancak hala ideal polimer geliştirilememiştir. Poly-L-laktik asitle başlayan, BioLinx gibi biyoeriyebilir polimerler konuya yeni bir açılım getirmiştir.

2.4.3 Etken Madde

İlaç salımlı stent uygulamasında şimdiye kadar denenmiş ilaçlar antiproliferatifler, antitrombotikler, immun baskılayıcılar, iyileşmeyi hızlandırıcılar ve antiinflamatuvarlardır. Sirolimus ve paklitaksel gibi ilaçlar ise etki mekanizmaları ile birden çok gruba dahil edilebilir.

1. İmmun baskılayıcı İlaçlar

Bu grup daha çok sirolimus ve analoglarından (zotarolimus, everolimus, takrolimus, biolimus, pimecrolimus) oluşmaktadır. Sirolimus Streptomyces hygroscopicus tarafından üretilen makrolid grubu bir antibiyotiktir. Hücre siklusunda G1'den S fazına geçişi engelleyerek proliferasyonu engeller. Geniş terapötik aralığa sahip sitostatik bir ajandır.

2. Antiproliferatif İlaçlar

Paklitaksel bu grubun en bilinen molekülüdür. Taxus brevifolia isimli ağacın kabuğundan izole edilmiş ve halen meme ve over kanserlerinde kullanılan antineoplastik bir ajandır. Hücre içinde tubulin moleküllerini stabilize ederek mikrotübüllere bağlı hücre proliferasyonunu inhibe eder. Yüksek dozlarda sitotoksik, düşük dozlarda sitostatik etkinliği vardır. Bu grubun diğer üyeleri Actinomycin-D, Tirozin Kinaz reseptör inhibitörleri, Angiopeptin, Batimastat ve C-Myc antisense oligonucleotidlerdir.

3. Antiinflamatuvar İlaçlar

Kortikosteroidler bu grubun temelini oluşturur. Günümüzde yaygın klinik kullanım bulamamıştır.

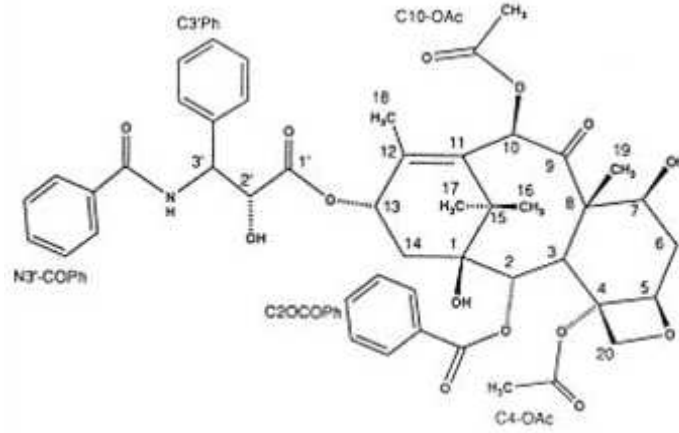
4. Antitrombotik İlaçlar

Heparin bu grubun temel elemanıdır. Hirüdin salınımlı olan stentler deneme aşamasındadır.

5. İyileştirmeyi Hızlandırıcı İlaçlar

Bu grupta ise östrojen ve anti-CD 34 antikorları yer almaktadır. Vitaminler antioksidanlar ve statinlerin etkinliği ise deneme aşamasındadır.

2.5 Paklitaksel Salımlı Stentler



Şekil 1 : Paklitakselin moleküler yapısı (16).

Paklitakselle çeşitli stent tipleri ve polimerlerinin kullanıldığı araştırmalar yapılmıştır. Polimerlerin kullanılmadığı paslanmaz çeliğin doğrudan paklitakselle kaplı olduğu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. ELUTES (17) ve ASPECT (18) çalışmalarında stent restenozunun doza bağımlı olarak azaldığı gösterilirken, DELIVER-I (19) çalışmasında birincil son nokta olan 9 aylık hedef damar başarısızlığı ÇMS grubu ile benzer saptanmıştır.

Polimer kaplı paklitaksel salımlı stentlerle (PSS) yapılan randomize TAXUS (Tablo 6) çalışmalarında ise farklı stent platformları ve farklı ilaç salınım kinetiklerine rağmen çıplak metal stentlere (ÇMS) göre paklitaksel salımlı stentlerde (PSS) daha az restenoz oranları saptanmıştır (HLR PSS grubunda %10, ÇMS grubunda %18.9). TAXUS III çalışmasında ÇMS kontrolü alınmamış 28 stent içi restenoza (SİR) PSS uygulanmıştır (20).

Tablo 6. TAXUS çalışmaları (15) (16) (20) (21)

Çalışma adı		TAXUS I	TAXUS II**	TAXUS III	TAXUS IV	TAXUS V	TAXUS VI
Hasta sayısı		61	536	28	1314	1156	446
Lezyon uzunluğu mm		11,3	10.6	<30	13.4	17.2	20.6
Referans çap mm		2.97	2.80	2.75	2.75	2.69	2.79
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 III çalışmasında ÇMS ile kontrol grubu alınmamıştır.

** TAXUS II çalışmasından yalnız SR kolu alınmıştır.

Bu çalışmalarda TAXUS VI dışında ilaç salınım kinetiği yavaş salınımlı (SR) formlar kullanılmıştır. Taxus VI'da ise orta hızla salınımlı form (MR) kullanılmıştır. Bir diğer form ise hızlı salınımlı (FR) formdur ve polimer miktarı en az olandır. Paklitaksel salınımı tüm formlarda benzer şekilde olup stent uygulaması sonrası ilk 48 saat bolus doz, ardından devamlı 30 günlük salınım gelir. Her stentin 1 mm² 'sinde, 1 µg paklitaksel bulunur ve salınım tamamlanırken paklitakselin %90'ı polimerin içinde kalır. Ticari olarak kullanılan form ise SR formudur.

2.5.1 PSS Kullanım Endikasyonları

Amerikan Gıda ve İlaç Derneğinin (FDA) onayladığı endikasyonları (on-label use) PSS etkin ve güvenilir şekilde kullanımı içindir. Taxus Express stent için izin verilen endikasyon ise referans damar çapı 2.5-3.75 mm arasındaki nativ koroner damarlarda 28 mm ve daha kısa uzunluğa sahip lezyonlar için geçerlidir.

2.5.2 Endikasyon Dışı PSS Kullanımı

Günlük uygulamada henüz onay almadığı (of-label use), safen ven greftleri, uzun lezyon, korumasız sol ana koroner arter (LMCA), kronik total oklüzyon (KTO), akut miyokard infarktüsünde (AMI) primer stent gibi durumlarda da PSS kullanımı yaygındır. NDCR kayıt çalışmasında ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), SİR, greft hastalığı ve KTO olmak üzere dört off-label endikasyonla on-label endikasyonda İSS kullanımı karşılaştırılmıştır. Başlangıç olan 2003 ikinci çeyreğinde % 19.7 olan İSS kullanımı, son kayıt tarihi olan 2004 dördüncü çeyreğinde %78.2'ye ulaşmıştır. Kayıtların başladığı tarihten sonlandığı tarihe kadar geçen sürede of-label İSS kullanımı %21.4'ten %25.7'ye artarken, on-label kullanım azalmıştır. Özellikle STEMI'nde kullanım belirgin artmıştır. Off-label kullanımda hastanede yatış süresince meydana gelen advers olay sıklığı da beklenenin altında gerçekleşmiştir (22).

Nirat Beohar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada on-label ve off-label İSS uygulaması karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastanede yatış sırasında ölüm, MI ve stent trombozu açısından iki grup arasında fark saptanmazken 30. günde off-label grupta belirgin olarak birleşik son nokta yüksek saptanmıştır. Birinci yıl sonunda bu fark devam etmiştir. HDR'de off-label grupta daha fazla gerçekleşmiştir (23).

Endikasyon dışı kompleks hasta ve lezyon gruplarındaki kullanımlarla ilgili yapılan çeşitli randomize çalışmalar da mevcuttur.

1. Korumasız LMCA Lezyonu

Koroner Arter By-pass Greft operasyonu ilk seçenek olmasına rağmen bir çalışmada (24) İSS ile KABG operasyonu karşılaştırılmıştır. Ölüm, MI oranları benzer bulunurken HLR oranları İSS grubunda daha yüksek bulunmuştur (%15.8 İSS grubu, %3.6 KABG grubu). Korumasız LMCA lezyonunda İSS ile ÇMS karşılaştıran, ortalama izlemin 3.8 yıl olduğu LEMANS kayıt çalışmasında İSS grubunda birincil son nokta olan majör kardiyovaküler olay (MKVO) sıklığı daha düşük saptanmıştır (25). Çok

damar ve LMCA hastalığında by-pass cerrahisi ile PSS'lerin karşılaştırıldığı, SYNTAX çalışmasının iki yıllık sonuçlarına bakıldığında; LMCA grubunda birincil son nokta MKVO (ölüm, Mİ, inme, tekrar revaskülarizasyon) koroner by-pass grubu ile benzer (%19.3 by-pass grubu, %22.9 PKG grubu, p=0.27), buna mukabil tekrar revaskülarizasyon PKG grubunda daha sıkı (%10.4'e karşı %17.3, p=0.01) (26). Korumasız LMCA lezyonlarında KABG operasyonu ilk seçenek olmak koşulu ile uygun seçilmiş hastalarda özellikle ostiyum ve gövde lezyonlarında İSS implantasyonu düşünülebilir.

2. Çok Damar Hastalığı

ARTS II çalışmasında çok damar hastalığında SSS ile ÇMS ve KABG (ARTS I'deki sonuçlar ile) karşılaştırılmıştır. ARTS II çalışmasında ölüm, Mİ ve inme ARTS I'deki ÇMS grubuna göre belirgin olarak daha az saptanırken, KABG grubu ile benzer oranda saptanmıştır. Tekrar revaskülarizasyon ise KABG grubunda daha az gerçekleşmiştir. Yine SYNTAX çalışmasına (26) bakıldığında ise üç damar hastalığında cerrahi, PKG'ye üstün görünmektedir (birincil son nokta %14.4 vs %23.8, p<0.001). Burada üstünlüğü yaratan tekrar revaskülarizasyon ihtiyacının PKG grubunda belirgin olarak daha fazla olmasıydı (%7.5 vs %17.4, p<0.001). Ölüm, Mİ ve inme oranları ise iki grup arasında benzer bulunmuştu (%8.2 vs %11.1).

3. Uzun Lezyon

Uzun lezyonların alındığı bir çalışmada SSS, PSS ve ÇMS karşılaştırılmış ve HDR, SSS ve PSS gruplarında ÇMS grubuna göre daha az, PSS grubunda ise SSS grubu ile benzer saptanmıştır (27).

4. Kronik Total Oklüzyon

KTO'da PSS'ler PACTO çalışmasında (28) ÇMS ile karşılaştırılmış ve altıncı ay kontrol anjiyografide PSS grubunda %8, ÇMS grubunda %51 hedef damar başarısızlığı saptanmıştır (p < 0.001). Birinci yılda ise MKO değerlendirilmiş ve PSS grubunda %13, ÇMS grubunda %48 saptanmıştır (p < 0.001). Multicenter Registry in Asia çalışmasında (29) ise PSS ve SSS KTO'da

karşılaştırılmış ve 12. ay restenoz, HLR ve MKO oranları benzer saptanmıştır.

5. Bifurkasyon Lezyonları

SCAND-STENT çalışmasının subgrup analizinde 126 bifurkasyon lezyonu olan hasta değerlendirilmiştir. SSS grubunda ÇMS grubuna göre MKO (SSS %9 ÇMS %28, $p = 0.009$), ana (SSS %4.9 ÇMS 28.3%, $p < 0.001$) ve yan dal (SSS %14.8 ÇMS %43.4, $p < 0.001$) restenozu daha az gerçekleşmiştir. Benzer olarak iki kayıt çalışmasında bifurkasyon lezyonlarında İSS'ler ile HLR ve MKO sıklığı ÇMS grubuna göre daha düşük saptanmıştır (30).

6. Küçük Damar Lezyonları

E-SIRIUS çalışmasında küçük damar lezyonlarında SSS ile ÇMS'ler karşılaştırılmıştır. Sekizinci ayda ölüm ve Mİ sıklığı iki grupta benzer bulunmuş ancak HLR ve restenoz SSS grubunda daha az saptanmıştır (SSS %4 ve %5.9, ÇMS %20.9 ve %43.3) (31). ISAR-SMART çalışmasında ise küçük damar lezyonlarında SSS ile PSS karşılaştırılmış ve SSS ile belirgin olarak HDR ve anjiyografik restenoz oranları düşük saptanmıştır (32).

7. Stent İçi Restenoz

TAXUS III çalışmasında 28 hastanın SİR lezyonlarına PSS uygulanmış ve bir yıl sonunda MKO %28.6, HLR %21.4, Mİ %3.6 oranlarında saptanmıştır. ISAR-DESIRE çalışmasında ise SSS ve PSS grubunda PTKA'ya göre daha az restenoz saptanırken, yine SSS grubunda PSS grubuna göre daha az restenoz gelişmiştir (33). ISAR-DESIRE 2 çalışmasında ise SSS restenozu gelişmiş hastalara yeniden SSS ya da PSS takılmış ve takip edilmiştir. Bir yıllık takip sonunda her iki grupta da gerek yeniden restenoz (SSS %19, PSS %20.6) ve gerekse HLR oranları (SSS %16.6, PSS %14.6) benzer bulunmuştur (34).

8. Safen Ven Lezyonları

Safen ven lezyonlarında Ge ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada İSS ile ÇMS grubu karşılaştırılmış ve altı ay sonunda ÇMS grubuna göre İSS grubunda daha az MKO saptanmıştır (İSS %11,5 ÇMS %28,1 p=0.02). (35). Safen ven lezyonlarında PSS in araştırıldığı bir araştırmada ise bir yıl sonunda MKO %15 oranında gerçekleşmiş ve MKO gelişimi ile periferik arter hastalığı (PAH) ve Gp Iib-IIIa kullanımı arasında ilişki saptanmıştır (36).

9. Akut Mİ

TYPHOON çalışmasında primer PKG'de SSS ile ÇMS karşılaştırılmıştır. Birincil son nokta olan 12. ay hedef damar başarısızlığı sıklığı SSS grubunda %7.3 ÇMS grubunda %14.3 (p: 0.004) olurken, bu fark HDR'den kaynaklanmıştır (SSS grubunda %5.6 ÇMS grubunda %13.4, p < 0.001). Stent trombozu oranları iki grup arasında benzer saptanmıştır(37). HORIZONS AMI çalışmasında da 24 aylık izlemde PSS grubunda ÇMS grubuna göre HLR (ÇMS %11.6, PSS %6.8, p<0.001) daha düşük saptanmıştır (38, 39). Gerçek dünyada yapılan REAL kayıt çalışmasında İSS uygulanan hastalarda ÇMS uygulanan hastalara göre MKO sıklığı özellikle HDR'na bağlı olarak ilk iki yıl daha düşüktür. Ancak üçüncü yılda İSS grubunda ölüm ve Mİ sıklığı artmaktadır. Tromboz açısından ise İSS ve ÇMS grubu arasında fark saptanmamıştır (40).

10. Diyabetik Hastalarda PSS Kullanımı

TAXUS II, IV ve VI çalışmalarının diyabetik hastalarının alındığı bir metaanalizde hem oral antidiyabetik hem insülin kullanan hastalarda PSS grubunda ÇMS grubuna göre restenoz ve tekrar revaskülarizasyon oranları belirgin olarak düşük saptanmıştır. On iki ay sonunda HLR, oral antidiyabetik (OAD) kullananlarda PSS grubunda % 6.2, ÇMS grubunda %21.4 (p:0.0001) oranında görülürken, insülin kullanan hastalarda PSS grubunda %5.6 ÇMS grubunda %19.3 (p:0.015) saptanmıştır. Restenoz ise OAD kullananlarda PSS grubunda % 4.4, ÇMS grubunda %32.9 (p<0.0001) oranında görülürken,

insülin kullanan hastalarda PSS grubunda %6.7 ÇMS grubunda %33.3 (p:0.0014) saptanmıştır (41). ISAR-DIABETES çalışmasında ise diyabetik hastalara PSS ve SSS uygulamaları karşılaştırılmış ve SSS grubunda restenoz daha az saptanmıştır. Massachusetts kayıt çalışmasında ise gerçek dünya da diyabetik hastalar değerlendirilmiştir. Üç yıllık izlem sonunda İSS (SSS ve / veya PSS) grubundaki hastalarda ÇMS grubuna göre daha az ölüm, MI ve revaskülarizasyon gerçekleşmiştir (42).

11. Kronik Böbrek Yetersizliğinde PSS Kullanımı

Young-Hoon Jeong ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kreatinin klirensi < 60 ml/dk olan hastalarda İSS ve ÇMS'ler karşılaştırılmış ve bir yılın sonunda İSS grubunda MKO daha az gerçekleşmiştir (43). Bir başka çalışmada hemodiyaliz hastalarında SSS ile ÇMS karşılaştırılmış ve 6-8 ay sonunda anjiyografik restenoz iki grupta benzer oranda saptanmıştır (44). TAXUS IV çalışmasından elde edilen verilere göre, orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda PSS kullanımı birinci yılda ÇMS'ye göre daha az HLR (%3.3'e karşılık %12.2, p=0.01) ile sonuçlanmıştır (45).

2.5.2 PSS Restenozu

PSS ile SSS karşılaştıran altı büyük klinik çalışma Tablo 7'de yer almaktadır. ISAR-DESIRE çalışması (33) stent restenozlu hastalarda yapılmıştır. PTKA, SSS ve PSS karşılaştırılmış ve tekrar restenoz oranları PTKA grubunda %45, PSS grubunda %21,7, SSS grubunda %14,3 saptanmıştır (p < 0.001). REALITY çalışmasında (46) restenoz SSS grupta %23,1 PSS grubunda ise %26,7 saptanmış ancak istatistiki olarak benzer bulunmuştur (p = 0.32). SIRTAX çalışmasında (47) dokuz ay sonunda MKO ve HLR SSS grubunda PSS grubuna göre daha az saptanmış ayrıca diyabetik grupta SSS uygulamasının daha iyi sonuç verdiği izlenmiştir. Eylül 2009 TCT toplantısında SIRTAX çalışmasının beş yıllık sonuçları (SIRTAX LATE) açıklandı ve iki grup arasında MKO gelişimi açısından fark olmadığı görüldü (48). Yalnız diyabetik hastaların alındığı ISAR-DIABETES çalışmasında (49) da anjiyografik restenoz SSS grupta daha az saptanmış ancak 9 aylık takipte Mİ ve mortalite açısından fark saptanmamıştır. ISAR- SMART çalışmasında (32) 2.8 mm çapın

altındaki damarlarda PSS ve SSS karşılaştırılmış, birincil son nokta olan geç lümen kaybı benzer saptanmasına rağmen HLR ve restenoz SSS grubunda daha düşük gerçekleşmiştir. ISAR-TEST çalışmasında ise laboratuvar ortamında yüklenen polimer içermeyen SSS ile Taxus stent karşılaştırılmış ve son noktalarda fark saptanmamıştır.

Tablo 7. PSS'ler ile SSS'leri karşılaştıran çalışmalar (32)(33)(46)(47)(48)(49)(50)

Çalışmanın adı	Cervinka et al.	ISAR DESIRE	ISAR DIABETES	REALITY	SIRTAX	SIRTAX LATE	ISAR SMART
Hasta sayısı	70	300	250	1353	1012	974	360
Uzunluk mm	16.2 ± 8.6		12.4±7.7				12±8
Takip süresi ay	6	6-8	9	8	9	60	6-8
MKO %	PSS	(n) 6	1	11.4	10.8*	24.2	5.5
	SSS	(n) 3	2	10.7	6.2	21.3	5.6
Restenoz %	PSS	9.1	21.7*	16.5*	11.1	11.7*	19*
	SSS	5.4	14.3	6.9	9.6	6.6	11.4
HLR %	PSS	(n) 2		12	6.1	8.3*	17.9
	SSS	(n) 1		6.4	6.0	4.8	14.9

*p < 0.05

Gerçek dünya çalışmaları ise daha kompleks hasta ve lezyonlarda gerçekleştirilmekte ve günlük pratiği daha iyi yansıtmaktadır. WISDOM çalışmasında bir yıl sonunda ölüm, Mİ ve HLR %5.2 oranında gerçekleşirken, yalnız HLR %2 oranında gerçekleşmiştir (51). T-SEARCH çalışmasında ise bir yıl sonunda HDR % 5.4 saptanmıştır (52). ARRIVE 1 kayıt çalışmasının iki yıllık sonuçları kontrol grubunun TAXUS randomize klinik çalışmalarından seçildiği grupla kıyaslanınca ölüm, Mİ ve HLR oranları benzer saptanmıştır (53).

OLIMPIA kayıt çalışmasında bir yıl sonunda MKO %4,1, TVR %2,3 saptanırken Taxus Liberte ile ilişkili MKO (HLR ve ST) %3,7 oranında gerçekleşmiştir (54).

T- SEARCH ve aynı merkezde yapılan RESEARCH çalışmasında MKO gelişimi açısından iki stent arasında fark saptanmamıştır (52). TAXI çalışmasında

gerçek dünya PSS ve SSS karşılaştırılmış ve ortalama yedi ay izlem sonunda stent içi restenoz PSS'de %1, SSS'de %3 olarak saptanmıştır ($p = 0.9$) (55).

2.5.3 PSS Trombozu

İlaç salınımlı stentler ile ortaya çıkan gecikmiş endotelizasyon İSS trombozunda ana faktör olarak gösterilmektedir (56). Ancak tienopiridin grubu ilaçların erken kesilmesi gecikmiş endotelizasyona ek olarak tromboz riskini en çok arttıran yardımcı faktördür. PREMIER kayıt çalışmasında AMI sonrasında İSS uygulanan hastalarda 30. gün sonrasında tienopiridin tedavisi almayan hastalarda mortalite ve hastaneye yatışın arttığı gösterilmiştir(57).

Gecikmiş endotelizasyonun yanında geç stent malapozisyonu, hipersensitivite reaksiyonu ve stent segmentinde anevrizma gelişimi gibi faktörlerin de tromboz gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir.(56)

BASKET LATE çalışmasında ÇMS ve İSS uygulanan hastalar 6 ay klopidogrel kullanmış ardından ilaç bırakılmıştır. Hastalar klopidogrel kesiliktten sonra 12 ay daha izlenmiştir. Bu 12 aylık izlem süresince İSS grubunda ölüm ve MI %4.9, ÇMS grubunda ise %1.3 gerçekleşirken kesin, olası ve muhtemel stent trombozu İSS grubunda ÇMS grubuna göre iki kat fazla oranda saptanmıştır. İlaç bırakıldıktan sonra stent trombozu 15. ile 362. günler arasında meydana gelişmiştir (58).

ARRIVE-1 kayıt çalışmasında on-label PSS kullanımı ve TAXUS çalışmalarının tüm SR formlarının kullanıldığı hastalar karşılaştırılmış ve iki yıl sonunda sırasıyla %2.2 ve %1.2 stent trombozu oranları saptanmıştır ($p = 0.12$). Off-label kullanımda ise iki yıl sonunda ST %3.4 oranında gerçekleşmiştir (53). Gerçek dünyada PSS ve SSS'leri karşılaştıran SORT OUT II çalışmasında ise 18 ay sonunda iki grupta da benzer oranda ST saptanmıştır (%2.9 PSS, %2.5 SSS $p = 0.6$) (59).

İSS trombozu konusunda bugüne kadar yapılmış en büyük gerçek dünya çalışmalarından birisi ESTROFA çalışmasıdır. Bu çalışmaya alınan 23500 hastanın

ortalama takip süresi 22 aydır. 3 yılın sonunda toplam ST oranı %2 olarak gerçekleşmiş ve stent tipleri (SSS grubunda % 2,03 ve PSS grubunda %1,97, p= 0.8) arasında tromboz açısından fark saptanmamıştır. Akut / Subakut ST için bağımsız prediktörler DM, KBY, AKS, STEMI, stent uzunluğu, LAD stentidir. Geç stent trombozu için ise STEMI, LAD stenti ve stent uzunluğu olarak belirlenmiştir. ST gelişen olgularda bir yıllık mortalite %16 tekrar ST gelişimi ise %4,6 saptanmış ve mortalite ile ilgili bağımsız prediktörler; ileri yaş, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) < %45, TIMI III akım sağlanamaması ve ek stent gereksinimi olarak tespit edilmiştir (60).

Gerçek dünya çalışmaları on – label ve off – label endikasyonlu hastaları bir arada bulundurmaları nedeniyle günlük pratiği daha iyi yansıtmaktadır. Son birkaç yılda korkulan bir komplikasyon haline gelen geç ve çok stent trombozu hakkında bu çalışmalar oldukça faydalı bilgiler vermiştir. Ülkemiz koşulları göz önüne alındığında bazı hasta grupları dışında benzer MKO oranları bildirilmesi nedeniyle mevcut İSS’ler içinde maliyet açısından PSS’ler hasta ve hekimler tarafından yüksek oranda tercih edilmektedir. İkinci kuşak İSS’ler den zotarolimus salınlı stentlerin PSS ile karşılaştırıldığı ZoMaxx I (61) ve ENDEAVOR IV (62) çalışmalarında geç lümen kaybında PSS ile daha iyi sonuçlar alınmıştır. Ancak ENDEAVOR IV çalışmasının 3 yıllık takip sonuçları değerlendirildiğinde birincil son nokta olan hedef damar başarısızlığı zotarilimus salınlı stent lehine bulundu (ZSS %12.3, PSS %15.9, p=0.049) (63). SPIRIT (64) çalışmalarında ise everolimus salınlı stentler ile istenmeyen son noktalar daha az gerçekleşmiş olup ikinci kuşak ilaç salınlı stentlerin paklitaksel salınlı stentlerin yerini alması için daha çok çalışmaya ve kanıtı ihtiyaç vardır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 25.11.2008 tarihinde onay alınmış olup proje numarası 2008 / 119'dur. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardioloji Kliniğinde Nisan 2003 – Temmuz 2008 tarihleri arasında PSS uygulanan 315 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya 18 yaşından büyük, acil ya da elektif şartlarda en az bir adet PSS stent uygulanması için hastanemize başvuran, anjiyografide %50 ve üstü darlık olan, nativ ya da greft damar hastalığı mevcut hastalar dahil edildi. Hedef damar ve lezyon sayısı ile ilgili bir kısıtlama konulmaksızın bu takip çalışmasına yazılı bilgilendirilmiş olur veren tüm hastalar araştırmaya alındı. Hastalar ya da merkezimiz bu araştırma için herhangi bir finansal destek almadı.

İşlemler halen geçerli olan kılavuzlar doğrultusunda uygulanmış olup, stent yerleştirme stratejisi, predilatasyon, postdilatasyon, Gp IIb-IIIa kullanımı operatörün kararına bırakılmıştır. Hastalara işlem öncesi ikili antiagregan tedavi başlanmış olup, tüm dünyada olduğu gibi, 2006 yılına kadar en az 6 ay, 2006 yılından sonra ise en az bir yıl süreyle klopidogrel kullanımı tavsiye edilmiştir.

Takip sırasında 13 hastaya adres ve telefon değişiklikleri nedeniyle ulaşılamadı ve çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 302 hastanın işlem sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrolleri yapıldı ve daha sonra uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek üzere tekrar son kontrol için polikliniğe çağırılarak hazırlanan anket formu dolduruldu. Kontroller sırasında hastaların öyküleri alındı ve tam bir fizik muayene yapıldı. Elektrokardiyografi (EKG) çekilerek yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri değerlendirildi. Ayrıca hastalar ve yakınları gelişen ve gelişebilecek kardiyovasküler olaylar (hastaneye yatış, kalp yetersizliği, inme, angina, HLR, HDR, koroner revaskülarizasyon, ölüm, Mİ, stent trombozu) hakkında bilgilendirildi. Herhangi bir kardiyovasküler olay gelişimi ile birlikte farklı bir hastaneye başvuru durumunda çalışma merkezine bilgi verilmesi istendi.

3.1 İstatistiksel Yöntem

Araştırmanın istatistik analizinde SPSS 13.0 ve MedCalc istatistik paket programları kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, sınıflandırılmış değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Hastalar ortalama 35.14 ± 13.4 ay takip süresince HLR gelişenler ve gelişmeyenler, tromboz gelişenler ve gelişmeyenler, MKVO gelişenler ve gelişmeyenler olmak üzere ikiye ayrıldı. Tüm değişkenlere normalite testleri uygulandıktan sonra normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student-t testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sınıflandırılmış değişkenlere ise çok gözlü χ^2 (Chi-square) veya Fischer'in exact testi uygulandı. Stent trombozu, HLR ve MKVO gelişimi ile ilişkili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Tek değişkenli analizde Enter metodu kullanıldı ve p değerleri 0.1'in altında saptanan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde Backward metodu kullanıldı ve p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Modelin uygunluğu Hosmer Lemeshow analizi kullanılarak test edildi. Stent trombozu gelişimi için anlamlı olarak farklı bulunan parametrelerin olay gelişimini saptamada kullanılacak uygun kestirim değerleri MedCalc istatistik paket programı kullanılarak ROC eğrisi analizi ile otomatik olarak belirlendi. Çalışmadaki olaysız sağkalım analizlerinde Kaplan Meier ve log rank analizleri kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 Temel klinik özellikler

Çalışmaya yaşları 34-88 arasında (ortalama $61,86 \pm 10,27$); 230 erkek (%76.2), 72 kadın (%23.8) olmak üzere toplam 302 hasta alındı. Olguların 50'sinde sessiz iskemi (%16.6), 45'inde kararlı angina (%14.9), 107'sinde kararsız angina (%35.4), 32'sinde ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI) (%10.6) ve 68'in de STEMI (%22.5) tanısı mevcuttu. STEMI ile başvuran hastaların 3'üne (%1) primer PKG uygulandı. Hastaların 209'unda hipertansiyon (%69.2), 116'sında diyabet (%38.4), 270'inde hiperlipidemi (%80.4), 77'sinde ailede koroner arter hastalığı öyküsü (%25.5) mevcuttu. Erkek hastaların 44'ü (%19.1), kadın hastaların 7'si (%9.7) olmak üzere toplam 51 hasta (%16.9) sigara kullanıyordu. Sigarayı bırakan kişi sayısı 163 (%54) ve hiç sigara kullanmayan kişi sayısı 88 (%29.1) şeklindeydi. Hastaların 39'unda (%12.9) geçirilmiş PKG (bunlardan 23'ü stent restenozuydu %7.6) ve 24'ünde (%7.9) geçirilmiş KABG operasyonu, altı ay öncesi olmak koşulu ile 37 hastada (%12.3) geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü mevcuttu. Hastaların temel klinik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların temel klinik özellikleri

Klinik ve demografik	Ortalama	Arahk	n	%
Yaş	61.86 ± 10.27	34-88		
Erkek cinsiyet			230	76.2
Sessiz iskemi			50	16.6
Kararlı Angina			45	14.9
Kararsız Angina			107	35.4
Non-STEMI			32	10.6
STEMI			68	22.5
Diyabetes Mellitus			116	38.4
Hipertansiyon			209	69.3
Hiperlipidemi			270	89.4
Periferik arter hastalığı			9	3
Aile öyküsü			77	25.5
KABG öyküsü			24	7.9
Mİ öyküsü			37	12.3
PKG öyküsü			39	12.9
Sigara aktif içen			51	16.9
Sigara bırakan			163	54
Sigara içmemiş			88	29.1

4.2 Fizik muayene ve EKG bulguları

Başvuru esnasındaki fizik muayene bulguları incelendiğinde; 27 hastada kardiyak üfürüm (%8.9), 24 hastada krepan ral (%7.9) saptandı. Bir hasta ise kardiyojenik şok tablosunda başvurdu. Başvuru sırasındaki EKG'lerinde 12 hastada sinüs dışı ritim (%4), 7 hastada sol dal bloğu (LBBB) (%2.3), 145 hastada ise ST segment T dalga değişiklikleri (%48) mevcuttu. Hastaların fizik muayene ve EKG bulguları Tablo 9 da belirtilmiştir.

Tablo 9. Başvuru esnasında Fizik muayene ve EKG bulguları

Fizik muayene bulgusu	Ortalama	Aralık	n	%
Ral			24	7.9
Üfürüm			27	8.9
Boy cm	168.56 ± 7.96	150-187		
Ağırlık kg	78.83 ± 11.69	48-117		
Bel cm	99.51 ± 10.28	70-130		
Obezite			69	22.8
Sinüs dışı ritim			12	4
LBBB			7	2.3
ST segment T dalga değişikliği			145	48

4.3 Laboratuvar bulguları

Stent işlemi yapılan 7 hastada (%2.3) son dönem böbrek hastalığı mevcutken kreatinin klirensi < 60 ml/dk olan hasta sayısı ise 59 (%19.5) olarak saptandı. Hastaların 4'ünde işlem sonrasında başlangıçta olmayan ya da başlangıçtaki yüksekliğe ilave gelişen kardiyak hasar belirteçlerinde yükselme (%1.3) saptandı. Hastaların laboratuvar değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların laboratuvar değerleri

Değişkenler	Ortalama	Aralık	n	%
Hemoglobin gr/dl	13.83 ± 1.77	8.0 – 18.8		
Hemotokrit %	40.23 ± 4.98	22.8 - 55		
Beyaz küre /mm ³	8601 ± 2966	2950 - 28700		
Nötrofil /mm ³	5526.52 ± 2682.82	1780 - 24000		
Platelet /mm ³	235730 ± 77504	80000 - 989000		
Ortalama platelet hacmi	9.34 ± 1.61	6.4 – 16.2		
Eritrosit hacim dağılımı %	14.92 ± 1.44	11.0 – 21.2		
Kreatinin mg/dl	1.10 ± 0.83	0.6 – 12.5		
Total kolesterol mg/dl	206.78 ± 40.56	93 – 333		
Trigliserid mg/dl	166.49 ± 95.33	41 – 978		
HDL kolesterol mg/dl	40.9 ± 10.24	14 – 87		
LDL kolesterol mg/dl	13.47 ± 34.44	33 – 267		
Total kolesterol / HDL	5.28-1.50	2.25-19.36		
Ürik asit mg/dl	5.69 ± 1.67	2.3 - 12		
Kreatinin klirensi < 15ml/dk			7	2.3
Kreatinin klirensi < 60 ml/dk			59	19.5
İşlem sonrası enzim (+)			4	1.3
Sedimentasyon mm/saat	24.08 ± 23.10	1-120		
CRP mg/dl	2.02 ± 3.67	0.1-19.90		
HsCRP mg/dl	2.29 ± 3.77	0.02-24.70		
Homosistein mg/dl	16.17 ± 8.33	5.9-50		
Fibrinojen mg/dl	4.48 ± 1.56	2.31-10.44		
HbA1c %	7.34 ± 1.72	4.6-11.6		

Başvuru sırasında üç farklı metabolik sendrom kriterlerine göre değerlendirilen hastaların, 181'inde (% 60) NCEP/ATP III kriterine göre metabolik sendrom tanısı mevcuttu. (Tablo 11).

Tablo 11. Hastalarda başvuru esnasında metabolik sendrom mevcudiyeti

Kriter	NCEP/ATP III		AHA		IDF	
	n	%	n	%	N	%
var	181	59.9	197	65.2	214	70.9
yok	121	40.1	105	34.8	88	29.1

4.4 Koroner anjiyografi bulguları

Koroner anjiyografi tetkikinde müdahale edilen darlığın ortalama yüzdesi % 87.53 ± %9.39 (%60-%100 aralığında) iken, 182 hastada tek damar (%60.3), 81 hastada iki damar (%26.8), 39 hastada ise üç damar hastalığı (%12.9) saptanmış olup

anjiyografik veriler ve klinik tablodan sorumlu lezyona ait bulgular Tablo 12’de belirtilmiştir.

Tablo 12. Hastaların anjiyografik bulguları

Değişken	n	%
Tek damar	182	60.3
İki damar	81	26.8
Üç damar	39	12.9
Lezyon tipi		
Tip A	24	7.9
Tip B	131	43.4
Tip C	147	48.7
Lezyon TIMI akımı		
TIMI 0	17	5.6
TIMI 1	0	0
TIMI 2	15	5
TIMI 3	270	89.4
Sorumlu lezyonun bulunduğu damar		
LAD	155	51.3
Cx	74	24.5
RCA	72	23.8
LMCA	1	0.3
Bifurkasyon lezyonu	16	5.3
Greft hastalığı	3	1
Stent restenozu	23	7.6
< 2.5 mm damar çapı	34	11.3
> 28 mm lezyon uzunluğu	58	19.2

4.5 Perkütan koroner girişime ait özellikler

Çalışmaya alınan toplam 302 hastada 337 PSS ile birlikte 1 SSS ve 63 ÇMS olmak üzere toplam 401 lezyona stent uygulaması yapıldı. Hastalardan 3’üne (%1) STEMI ile başvurmaları nedeniyle primer PKG, 271 hastaya elektif PKG (%89,7), 28 hastaya ise anjiyografi sırasında işlem kararı alınarak aynı seansta PKG uygulanmıştır. İşlem başına uygulanan ortalama stent sayısı $1,33 \pm 0,53$ iken, her girişimde en az 1 adet ve en çok 4 adet stent uygulanmıştır. Hasta başına kullanılan toplam stent uzunluğu ortalama $26,41 \pm 12,18$ mm olup toplam stent uzunluğu en kısa 8 mm en uzun ise 68 mm şeklindedir. İşlemle ilgili değişkenler, işlem öncesi ve/veya işlem sırasında uygulanan tedavi ve işlem sonrası gelişen komplikasyonlar Tablo 13’de belirtilmiştir.

Tablo 13. İşleme ilgili değişkenler

Değişken	Ortalama	Aralık	n	%
İşlem zamanı				
Primer			3	1
Elektif			271	89.7
Aynı seans			28	9.3
Stent sayısı	1.33 ± 0.53	1-4		
> 1 adet stent			91	30.1
PSS uzunluğu	21.41 ± 7.06	8-32		
Toplam stent uzunluğu mm	26.41 ± 12.18	8-68		
Stent çapı mm	3.08 ± 0.33	2.5-3.5		
Çıkan en yüksek basınç atm	15.11 ± 3.25	7-20		
Predilatasyon			159	52.6
Postdilatasyon			5	1.7
Kissing stent			4	1.3
İşlem sonrası rezidü			2	0.7
Trombüs gelişimi			5	1.7
Diseksiyon gelişimi			4	1.3
Overlap			2	0.7
Slowflow-noreflow			12	4
Yan dala balon			8	2.6
Vazodilatatör			11	3.6
Major kanama			8	2.6
Minor kanama			41	13.6
Gp IIb-IIIa inhibitörü			60	19.9
Enoksaparin			279	92.4
Heparin			23	7.6

4.6 Takip süresi, takip sırasındaki değerlendirme ve takip sırasında ortaya çıkan istenmeyen kardiyovasküler olaylar

Çalışmada ortalama takip süresi 35.14 ± 13.4 aydı. Hastaların takipleri sırasında işlemten en az 6 hafta sonra yapılan iskemi ve ekokardiyografi tetkikleri Tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14. Hastaların takipteki iskemi ve ekokardiyografi tetkiklerine ait özellikler

Değişken	Ortalama	Aralık	n	%
İskemi tetkiki (+)			59	19.5
EF	50.71 ± 6.26	35-78		
LVDSÇ	55.24 ± 16.10	15-85		
DHSI	1.27 ± 0.39	1-2.93		
Diyastolik disfonksiyon			236	78.1
Diyastolik fonksiyon				
Normal			66	21.9
Relaksasyon bozukluğu			217	71.9
Pseudo-normal patern			9	3
Restriktif patern			10	3.3

Takip vizitlerinde hastaların 218'i NYHA I (%72,2), 75'i NYHA II (%24,8), 9'u NYHA III (%3) fonksiyonel kapasitedeydi, NYHA IV fonksiyonel kapasiteye sahip hasta yoktu. Bir hastaya takibinin 28. ayında kardiyak transplantasyon yapılmıştır. Takip sırasında hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar değerlendirildiğinde ASA ve beta bloker kullanımının en fazla sıklıkta olduğu belirlenmiştir. Klopidoğrel kullanım süresinin ortalama 11.84 ± 8.92 ay (1-56 ay arasında) olduğu hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Takip sırasında hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar

İlaçlar	n	%
ASA	278	92.1
Beta Bloker	243	80.5
Statin	207	68.5
ADE inhibitörü	175	57.9
Anjiotensin reseptör blokeri	94	31.1
Loop Diüretik	27	8.9
Tiyazid Diüretik	95	31.5
Nitrat	75	24.8
Klopidoğrel	46	15.2
Kalsiyum kanal blokeri	63	20.9
Oral antidiyabetik	64	21.2
İnsülin	51	16.9
Antiagregan kullanmayanlar *	14	4.6

* ASA ya da klopidoğrel kullanmayan hastalar

4.6.1 İstenmeyen kardiyovasküler olaylar

Takip süresince toplam 24 hastaya (%7.9) HLR uygulanmış, 12 hastada (%4) ise stent trombozu meydana gelmiştir. Takip sırasında ortaya çıkan istenmeyen kardiyovasküler olaylar incelendiğinde, 16 hastada (%5.3) ölüm, 18 hastada (%6) MI, 4 hastada (%1.3) inme, ve 34 hastada (%11.3) HDR uygulaması meydana gelmiştir. (Tablo 16).

Tablo 16. Hastalarda meydana gelen istenmeyen kardiyovasküler olaylar

	n	%
Hastaneye yatış	124	41.1
Kardiyak nedenli hastaneye yatış	81	26.8
Hedef lezyon revaskülarizasyonu	24	7.9
Hedef damar revaskülarizasyonu	34	11.3
İnme	4	1.3
Kalp yetersizliği	18	6
Angina	73	24.2
Mİ	18	6
Ölüm	16	5.3
Kardiyak nedenli ölüm	13	4.3
Hedef damar dışında koroner revaskülarizasyon	26	8.6
Stent trombozu	12	4
MKVO (Ölüm, Mİ, HDR, İnme)	54	17.9

ARC sınıflamasına göre kesin stent trombozu 8 hastada, olası stent trombozu 4 hastada meydana gelmişken, muhtemel stent trombozu saptanmamıştır. Subakut 1, geç 5, çok geç ise 6 hastada stent trombozu görülürken akut tromboz saptanmamıştır (Tablo 17). Çok geç stent trombozu gelişen hastaların üçü bir yıldan daha az süre ikili antiagregan kullanmış, bir hasta 12 ay kullanmış ve klopidogreli kestikten 15 gün sonra tromboz meydana gelmiştir. İki hasta ikili antiagregan tedavi almakta iken tromboz meydana gelmiş olup bunlardan birinde stent restenozuna müdahale edilmiş, diğer hastada ise işlem sırasında yan dala plak itilmiştir. Subakut tromboz meydana gelen hastanın ise antiagregan tedaviyi hastaneden çıktıktan sonra kestiği öğrenilmiştir.

Tablo 17. Hastalarda meydana gelen stent trombozu

Tromboz	Kesin		Muhtemel		Olası		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Akut	0	% 0.0	0	% 0.0	0	% 0.0	0	% 0.0
Subakut	1	% 0.3	0	% 0.0	0	% 0.0	1	% 0.3
Geç	3	% 1.0	0	% 0.0	2	% 0.6	5	% 1.7
Çok geç	4	% 1.3	0	% 0.0	2	% 0.6	6	% 2.0
Toplam	8	% 2.6	0	% 0.0	4	% 1.3	12	% 4.0

4.7 Çalışma popülasyonunda HLR ve tromboz gelişen ve gelişmeyen hastalardaki klinik, laboratuvar, anjiyografi ve işlemle ilişkili değişkenler

Hastalarda HLR ve stent trombozu gelişen gruplarda temel klinik özellikler incelendiğinde HLR uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre hiperlipidemi ve STEMI ile başvuru daha az saptanırken, ST segment elevasyonsuz AKS ile başvuru ve KABG operasyonu öyküsü daha fazla oranda saptandı. Stent trombozu gelişen grupta ise gelişmeyenlere göre PAH öyküsü daha fazla oranda saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. HLR ve tromboz gruplarında temel klinik özellikler

DEĞİŞKEN	HLR (-) n: 278	HLR (+) n: 24	p	Tromboz (-) n: 290	Tromboz (+) n: 12	p
Yaş (ortalama)	61.66 ± 10.31	64,21 ± 9,61	0.24	61.97±10.22	59.42±11.62	0.40
Erkek Cinsiyet	210 (%75.5)	20 (%83.3)	0.39	219 (%75.5)	11 (%91.7)	0.30
HT öyküsü	191 (%68.7)	18 (%75)	0.52	200 (%69)	9 (%75)	0.76
DM öyküsü	105 (%37.8)	11 (%45.8)	0.43	111 (%38.3)	5 (%41.7)	1.0
HL öyküsü	252 (%90.6)	18 (%75)	0.02	259 (%89.3)	11 (%91.7)	1.0
Aile öyküsü	68 (%24.5)	9 (%37.5)	0.16	74 (%25.5)	3 (%25)	1.0
Aktif sigara	49 (%17.6)	2 (%8.3)	0.39	48 (16.6)	3 (%25)	0.43
MI öyküsü	33 (%11.9)	4 (%16.7)	0.51	35 (%12.1)	2 (%16.7)	0.64
PKG öyküsü	34 (%12.2)	5 (%20.8)	0.21	38(%13.1)	1(%8.3)	1.0
KABG öyküsü	19 (%6.8)	5 (%20.8)	0.03	23 (%7.9)	1 (%8.3)	1.0
PAH öyküsü	7 (%2.5)	2 (%8.3)	0.15	7 (%2.4)	2 (%16.7)	0.04
Sessiz iskemi	46 (%16.5)	4 (%16.7)	1.0	50 (%17.2)	0 (%0)	0.22
Kararlı Angina	41 (%14.7)	4 (%16.7)	0.76	43 (%14.8)	2 (%16.7)	0.69
Stabil KAH	87 (%31.3)	8 (%33.3)	0.83	93 (%32.1)	2 (%16.7)	0.35
Kararsız Angina	92 (%33.1)	15 (%62.5)	<0.01	102(%35.2)	5 (%41.7)	0.76
Non-STEMI	31 (%11.2)	1 (%4.2)	0.48	30 (%10.3)	2 (%16.7)	0.37
Non-ST AKS	123 (%44.2)	16 (%66.7)	0.03	132 (%45.5)	7 (%58.3)	0.38
STEMI	68 (%24.5)	0 (%0)	<0.01	65 (%22.4)	3 (%25)	0.73
AKS*	191 (%68.7)	16 (%66.7)	0.83	197(%67.9)	10 (%83.3)	1.0

*AKS: Akut Koroner Sendrom

Başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları HLR grupları ve tromboz gruplarında benzerlik gösteriyorken, HLR uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre EKG tetkikinde iskemik ST segment T dalga değişiklikleri daha az oranda tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 19. HLR ve tromboz gruplarında başvuru fizik muayene, EKG bulguları

DEĞİŞKEN	HLR (-) n:278	HLR (+) n:24	p	Tromboz (-) n:290	Tromboz (+) n:12	p
Ral	24 (%8.6)	0 (%0)	0.23	21 (%7.2)	3 (%25)	0.06
Üfürüm	27 (%9.7)	0 (%0)	0.14	26 (%9)	1 (%8.3)	1.0
Boy cm	168.59 ± 7.99	168.17 ± 7.81	0.80	168.52 ± 7.97	169.58 ± 7.98	0.65
Ağırlık kg	79.09 ± 11.91	75.92 ± 8.50	0.20	78.85 ± 11.69	78.42 ± 12.31	0.90
Bel cm	99.58 ± 10.55	98.71 ± 6.44	0.69	99.44 ± 10.36	101.25 ± 8.22	0.55
Obezite	65 (%23.4)	4 (%16.7)	0.45	65 (%22.4)	4 (% 33.3)	0.48
Sinüs dışı ritim	11 (%4)	1 (%4.2)	1.0	12(%4.1)	0(%0)	1.0
LBBB	7 (%2.5)	0 (%0)	1.0	6 (%2.1)	1 (%8.3)	0.24
ST-T değişikliği	139 (%50)	6 (%25)	0.01	137 (%47.2)	8 (%66.7)	0.18

Başvuru sırasında laboratuvar değerlerine bakıldığında HLR uygulanan ve uygulanmayan gruplarda benzer olduğu görüldü. Tromboz gelişen grupta ise başvuru sırasında platelet sayısı ve kreatinin değeri daha yüksek, ortalama platelet hacmi ise daha düşük saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. HLR ve tromboz gruplarında laboratuvar değerleri

Değişken	HLR (-) n:278	HLR (+) n:24	p	Tromboz (-) n:290	Tromboz (+) n:12	p
Sedimentasyon	24.07 ± 23.11	24.30 ± 24.18	0.97	23.45 ± 21.74	36.71 ± 43.01	0.75
CRP	2.15 ± 3.83	0.76 ± 0.65	0.34	1.91 ± 3.52	3.38 ± 5.68	0.39
HsCRP	2.36 ± 3.88	1.28 ± 1.25	0.38	2.26 ± 3.74	3.07 ± 4.84	0.63
Hemoglobin	13.86 ± 1.79	13.44 ± 1.35	0.26	13.86 ± 1.72	13.07 ± 2.53	0.29
Hemotokrit	40.27 ± 5.05	39.80 ± 4.19	0.66	40.34 ± 4.84	37.70 ± 7.49	0.18
Beyaz küre	8681 ± 3035	7672 ± 1779	0.11	8582 ± 2990	9070 ± 2340	0.57
Nötrofil	5605 ± 2754	4612 ± 1367	0.08	5509 ± 2685	5945 ± 2704	0.58
Platelet	236.97 ± 79.44	221.42 ± 48.59	0.34	233.90 ± 77.70	280.00 ± 59.27	0.04
MPV	9.35 ± 1.62	9.27 ± 1.49	0.82	9.38 ± 1.61	8.41 ± 1.38	0.04
RDW	14.93 ± 1.46	14.74 ± 1.19	0.52	14.92 ± 1.45	14.76 ± 1.34	0.70
Kreatinin	1.12 ± 0.87	0.97 ± 0.19	0.40	1.06 ± 0.53	2.09 ± 3.28	0.04
Kk* <60 ml/dk	55 (%19.8)	4 (%16.7)	1.0	54 (%18.6)	5 (%41.7)	0.06
Ürik asit	5.74 ± 1.70	5.19 ± 1.05	0.21	5.65 ± 1.63	6.77 ± 2.32	0.08
Total kolesterol	207.26 ± 41.32	201.25 ± 30.42	0.48	206.94 ± 40.74	202.92 ± 37.19	0.73
Trigliserid	168.97 ± 97.60	137.79 ± 57.27	0.12	166.66 ± 95.88	162.58 ± 84.49	0.88
HDL	41.02 ± 10.50	39.50 ± 6.62	0.48	41.07 ± 10.30	36.75 ± 8.02	0.15
LDL	133.42 ± 35.22	133.96 ± 24.22	0.94	133.50 ± 34.65	132.58 ± 30.09	0.92
TK / HDL	5.29 ± 1.55	5.16 ± 0.78	0.69	5.25 ± 1.48	5.81 ± 1.83	0.21
Fibrinojen	4.50 ± 1.59	4.23 ± 1.12	0.77	4.46 ± 1.53	4.80 ± 2.25	0.71
Homosistein	16.11 ± 8.32	16.95 ± 9.00	0.77	15.99 ± 8.21	19.86 ± 10.73	0.26
HbA1c seviyesi	7.31 ± 1.76	7.62 ± 1.41	0.61	7.35 ± 1.73	7.20 ± 1.87	0.86
Enzim** (+)	4 (%1.4)	0 (%0)	1.0	3 (%1)	1 (%8.3)	0.15

*Kreatinin klirensi

**İşlem sonrası enzim yüksekliği

Hastalar NCEP ATP III, IDF ve AHA kriterlerine göre metabolik sendrom açısından değerlendirildiklerinde HLR grupları ve tromboz gruplarında benzer sıklıkta metabolik sendrom mevcuttu (Tablo 21).

Tablo 21. HLR ve tromboz gruplarında metabolik sendrom mevcudiyeti

DEĞİŞKEN	HLR (-) n:278	HLR (+) n:24	p	Tromboz (-) n:290	Tromboz (+) n:12	p
NCEP ATP III MetS	168 (%60.4)	13 (%54.2)	0.54	172 (%59.3)	9 (%75)	0.37
IDF MetS	196 (%70.5)	18 (%75)	0.64	206(%71)	8(%66.7)	0.75
AHA MetS	183 (%65.8)	14 (%58.3)	0.46	188 (%64.8)	9 (%75)	0.55

Anjiyografik değişkenlerden HLR uygulanan grupta uygulanmayanlara göre çok damar hastalığı daha fazla iken, tek damar hastalığı daha az oranda tespit edilmiştir, tromboz gruplarında ise anjiyografik bulgular benzerdir (Tablo 22).

Tablo 22. HLR ve tromboz gruplarında anjiyografik özellikler

DEĞİŞKEN	HLR (-) n:278	HLR (+) n:24	p	Tromboz (-) n:290	Tromboz (+) n:12	p
Tek damar	172 (%61.9)	10 (%41.7)	0.05	177 (%61)	5 (%41.7)	0.23
Çok damar	106 (%38.1)	14 (%58.3)	0.05	113 (%39.0)	7 (%58.3)	0.23
Darlık %	87.77 ± 9.38	84.79 ± 9.26	0.13	87.43 ± 9.51	90.00 ± 5.22	0.69
Lezyon tipi A	23 (%8.3)	1 (%4.2)	0.70	24 (%8.3)	0 (%0)	0.60
Lezyon tipi B	120 (%43.11)	11 (%45.8)	0.80	126 (%43.4)	5 (%41.7)	0.90
Lezyon tipi C	135 (%48.6)	12 (%50)	0.89	140 (%48.3)	7 (%58.3)	0.49
TIMI 3 dışı akım	32 (%11.5)	0 (%0)	0.09	32 (%11.0)	0 (%0)	0.62
TIMI 3	246 (%88.5)	24 (%100)	0.09	258 (%89)	12 (%100)	0.62
LAD lezyonu	141 (%50.7)	14 (%58.3)	0.47	150 (%51.7)	5 (%41.7)	0.49
Cx lezyonu	69 (%24.8)	5 (%20.8)	0.66	69 (%23.8)	5 (%41.7)	0.17
RCA lezyonu	68 (%24.5)	5 (%20.8)	0.69	71 (%24.5)	2 (%16.7)	0.73
LMCA lezyonu	1 (%0.4)	0 (%0)	1.0	1 (%0.3)	0 (%0)	1.0
Bifurkasyon	14 (%5.0)	2 (%8.3)	0.36	16 (%5.5)	0 (%0)	1.0
Greft hastalığı	2 (%0.7)	1 (%4.2)	0.22	3 (%1)	0 (%0)	1.0
Stent restenozu	19 (%6.8)	4 (%16.7)	0.09	22 (%7.6)	1 (%8.3)	1.0
< 2.5 mm çap	32 (%11.5)	2 (%8.3)	1.0	31 (%10.7)	3 (%25)	0.14
> 28 mm uzunluk	55 (%19.8)	3 (%12.5)	0.58	57 (%19.7)	1 (%8.3)	0.47

İşlemlerle ilgili değişkenler ve takipte kullanılan ilaçlar incelendiğinde HLR uygulanan grupta uygulanmayanlara göre işlem öncesi Gp IIb-IIIa kullanımı daha az, takipte oral nitrat kullanımı ise daha fazla saptanmıştır. Stent trombozu gelişen grupta ise slowflow ve noreflow, oral nitrat kullanımı ve altı aydan kısa süreli klopidogrel kullanımı daha fazla oranda saptanmıştır (Tablo 23 ve Tablo 24).

Tablo 23. HLR ve tromboz gruplarında işlemle ilgili özellikler

Değişken	HLR (-) n:278	HLR (+) n:278	p	Tromboz (-) n:290	Tromboz (+) n:12	p
Primer stent	3 (%1.1)	0 (%0)	1.0	3 (%1)	0 (%0)	1.0
Elektif stent	248 (%89.2)	23 (%95.8)	0.48	261 (%90)	10 (%83.3)	0.35
Aynı seans stent	27 (%9.7)	1 (%4.2)	0.71	26 (%9)	2 (%16.7)	0.30
Stent sayısı	1.31 ± 0.51	1.54 ± 0.72	0.11	1.33 ± 0.53	1.33 ± 0.65	0.98
> 1 adet stent	81 (%29.1)	10 (%41.7)	0.19	88 (%30.3)	3 (%25)	1.0
PSS uzunluğu	21.57 ± 7.07	19.58 ± 6.89	0.186	21.50 ± 7.08	19.25 ± 6.62	0.27
Predilatasyon	148 (%53.2)	11 (%45.8)	0.48	151 (%52.1)	8 (%66.7)	0.32
Postdilatasyon	5 (%1.8)	0 (%0)	1.0	5 (%1.7)	0 (%0)	1.0
Rezidiü	2 (%0.7)	0 (%0)	1.0	2 (%0.7)	0 (%0)	1.0
Overlap	2 (%0.7)	0 (%0)	1.0	1 (%0.3)	1 (%8.3)	0.07
Disseksiyon	4 (%1.4)	0 (%0)	1.0	4 (%1.4)	0 (%0)	1.0
Trombüs	5 (%1.8)	0 (%0)	1.0	5 (%1.7)	0 (%0)	1.0
Slowflow + Noreflow	12 (%4.3)	0 (%0)	0.60	10 (%3.4)	2 (%16.7)	0.02
Kissing stent	4 (%1.4)	0 (%0)	1.0	4 (%1.4)	0 (%0)	1.0
Yan dala balon	6 (%2.2)	2 (%8.3)	0.126	8 (%2.8)	0 (%0)	1.0
Vazodilatatör	10 (%3.6)	1 (%4.2)	0.604	9 (%3.1)	2 (%16.7)	0.06
Gp IIb-IIIa	59 (%21.2)	1 (%4.2)	0.05	60 (%20.7)	0 (%0)	0.13
Enoksaparin	257 (%92.4)	22 (%91.7)	0.70	267 (%92.1)	12 (%100)	0.60
İşlem sonrası kanama	45 (%16.2)	4 (%16.7)	1.0	47 (%16.2)	2 (%16.7)	1.0
Birden çok stent	81 (%29.1)	10 (%41.7)	0.199	88 (%30.3)	3 (%25)	1.0
Stent çapı	3.09 ± 0.34	3.03 ± 0.25	0.473	3.08 ± 0.33	3.10 ± 0.44	0.82
En yüksek basınç	15.17 ± 3.24	14.42 ± 3.34	0.275	15.10 ± 3.21	15.42 ± 4.23	0.74
Toplam stent uzunluğu	26.32 ± 12.00	27.46 ± 14.38	0.662	26.55 ± 12.16	23.08 ± 12.82	0.33

Tablo 24. HLR ve tromboz gruplarında takipteki ilaç kullanımı

Değişken	HLR (-) n:278	HLR (+) n:24	p	Tromboz (-) n:290	Tromboz (+) n: 12	p
ASA	254 (%91.4)	24 (%100)	0.23	266(%91.7)	12 (%100)	0.60
Beta Bloker	221 (%79.5)	22 (%91.7)	0.18	233(%80.3)	10(%83.3)	1.0
Oral nitrat	60 (%21.6)	15 (%62.5)	<0.01	68 (%23.4)	7 (%58.3)	0.01
ADE inhibitörü	162 (%58.3)	13 (%54.2)	0.69	165 (%56.9)	10 (%83.3)	0.06
ARB	86 (%30.9)	8 (%33.3)	0.80	93 (%32.1)	1 (%8.3)	0.11
KKB	58 (%20.9)	5 (%20.8)	0.99	61 (%21)	2 (%16.7)	1.0
ADE yada ARB	246 (%88.5)	21 (%87.5)	0.74	256 (%88.3)	11(%91.7)	1.0
Statin	192 (%69.1)	15 (%62.5)	0.50	198 (%68.3)	9 (%75)	0.75
Klopidogrel	43 (%15.5)	3 (%12.5)	1.0	43 (%14.8)	3 (%25)	0.40
OAD	58(%20.9)	6 (%25)	0.63	63 (%21.7)	1 (%8.3)	0.47
İnsülin	46 (%16.5)	5 (%20.8)	0.57	47 (%16.2)	4 (%33.3)	0.12
Antiagregan kesen	14 (%5)	0 (%0)	0.61	14 (%4.8)	0 (%0)	1.0
<6 ay klopidogrel	33 (%11.9)	3 (%12.5)	1.0	32 (%11)	4 (%33.3)	0.04

Takip sırasındaki iskemi tetkiki pozitifliği HLR uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre daha fazla sıklıkta bulundu (Tablo 25).

Tablo 25. HLR ve tromboz gruplarında takipteki iskemi ve ekokardiyografi tetkiki

Değişken	HLR (-)	HLR (+)	p	Tromboz (-)	Tromboz (+)	p
	n:278	n:278		n:290	n:12	
Pozitif İskemi tetkiki	44 (%15.8)	15(%62.5)	<0.01	56 (%19.3)	3 (%25)	0.70
EF ortalama %	54.93 ± 16.38	58.83 ± 12.07	0.41	55.42 ± 16.20	50.83 ± 13.41	0.33
LVDSÇ ortalama	50.91 ± 6.34	48.46 ± 4.93	0.66	50.64 ± 6.31	52.33 ± 5.01	0.36
DHSI ortalama	1.27 ± 0.39	1.17 ± 0.39	0.24	1.26 ± 0.39	1.35 ± 0.37	0.42
Diyastolik disfonksiyon	220 (%79.1)	16 (%66.7)	0.15	225 (%77.6)	11 (%91.7)	0.47
İleri Pulmoner HT	2 (%0.7)	0 (%0)	1.0	2 (%0.7)	0 (%0)	1.0
İleri Kapak Hastalığı	17 (%6.1)	0 (%0)	0.37	17 (%5.9)	0 (%0)	1.0

4.8 HLR ve Tromboz gelişimi ile ilişkili risk faktörleri

Çalışmada hedef lezyon revaskülarizasyonu ve tromboz gelişimini öngörmeye klinik, laboratuvar, anjiyografik ve işlemle ilgili risk faktörleri, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi (Tablo 26 ve Tablo 27).

Tablo 26. HLR ile ilişkili olabilecek faktörlerin incelendiği tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Non-ST AKS	2.52 (1.04-6.08)	0.04	2.52 (0.99-6.40)	0.05
Stent restenozu	2.72 (0.84-8.78)	0.09	2.05(0.53-7.82)	0.29
KABG öyküsü	3.58 (1.20-10.66)	0.02	1.44(0.39-5.25)	0.57
İskemi tetkiki (+)	8.86 (3.65-21.51)	<0.01	7.68 (3.10-19.01)	<0.01
Nötrofil sayısı	1.00 (1.00-1.10)	0.07	1.00 (0.99-1.10)	0.37
Anjiyografi sonucu	1.78 (1.05-3.01)	0.03	1.56 (0.77-3.16)	0.21
İşlem yapılan lezyon sayısı	1.92 (0.99-3.70)	0.05	1.19 (0.54-2.62)	0.66
Gp IIb-IIIa inhibitörü	0.16 (0.02-1.22)	0.07	0.24 (0.03-1.95)	0.18

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde HLR'yi öngördüren risk faktörleri takipler sırasında iskemi tetkiki pozitif olması [OR=7.68, % 95 Güven aralığı (GA)=3.10-19.01, p<0.01] ve ST segment elevasyonsuz AKS ile başvuru [OR=2.52, % 95 Güven aralığı (GA)=0.99-6.40, p:0.05] olarak saptandı.

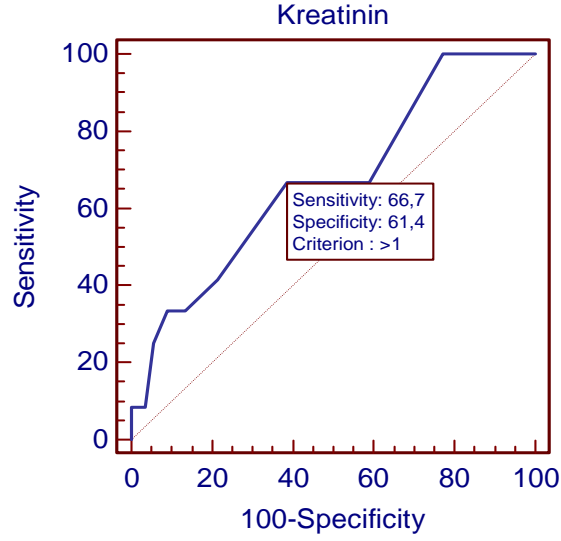
Stent trombozu ile ilişkili olabilecek risk faktörlerinin incelendiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise stent trombozunu öngördüren en önemli parametre kreatinin olarak saptandı [OR=1.59, % 95 Güven aralığı (GA)=1.03-2.46, p=0.03].

Tablo 27. Stent trombozu ile ilişkili olabilecek faktörlerin incelendiği tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
NYHA	2.77 (1.16-6.60)	0.02	1.41 (0.19-10.48)	0.73
Ral	4.27 (1.07-16.97)	0.03	1.58 (0.12-20.32)	0.72
PAH	8.08 (1.48-43.96)	0.01	1.20 (0.01-85.44)	0.93
<6 ay klopidogrel	4.03 (1.14-14.14)	0.02	2.04 (0.21-19.90)	0.53
Hematokrit	0.90 (0.81-1.01)	0.07	1.01 (0.83-1.20)	0.95
Platelet	1.00 (1.00-1.10)	0.07	1.01 (0.99-1.10)	0.57
MPV	0.61 (0.38-0.98)	0.04	0.83 (0.42-1.64)	0.60
Kreatinin	1.53 (1.06-2.21)	0.02	1.59 (1.03-2.46)	0.03
Ürik asit	1.37 (0.95-2.00)	0.09	1.28 (0.82-1.99)	0.26
Kreatinin klirensi <60	3.12(0.95-10.21)	0.06	1.13 (0.10-12.91)	0.91
Slowflow + noreflow	5.6 (1.08-28.98)	0.04	5.30 (0.35-78.84)	0.22

Çalışma popülasyonunda stent trombozu gelişen ve gelişmeyenlerde anlamlı olarak farklı bulunan kreatinin için tromboz gelişimini saptamada kullanılacak uygun kestirim değeri MedCalc istatistik paket programı kullanılarak ROC eğrisi analizi ile otomatik olarak belirlendi. Bu değer kreatinin için >1 mg/dl şeklindeydi. ROC eğrisi analizi Grafik 1’de gösterilmiştir.

Grafik 1. Stent trombozunu öngörmede kreatinin için ROC eğrisi analizi



Alan	0,670
Standart hata	0,0872
95% güven aralığı	0,614 - 0,723
z istatistiği	1,949
p	0,05

4.9 Çalışma popülasyonunda MKVO gelişimi ve ilişkili faktörler

Çalışmanın ana sonlanım ölçütlerinden biri olarak kabul edilen ve ölüm, Mİ, HDR ve inmeden herhangi birinin meydana geldiği MKVO sıklığı incelendiğinde toplam 54 hastada MKVO gerçekleşmiştir. Hastalardaki MKVO görülen ve görülmeyen gruplar klinik, laboratuvar, anjiyografik ve işlemsel parametreler açısından karşılaştırıldığında; MKVO görülen grupta tek damar hastalığı ve NYHA I fonksiyonel kapasitedeki hasta sayısı daha az, üç damar hastalığı ve NYHA III fonksiyonel kapasitedeki hasta sayısı daha fazla oranda saptandı. MKVO olan grupta olmayanlara göre hemoglobin ve hematokrit değerleri düşükken, kreatinin değerleri daha yüksekti. Stent restenozuna müdahale, 6 aydan kısa süre klopidogrel kullanımı, oral nitrat ve insülin kullanımı, takipler sırasında iskemi tetkiki pozitifliği yine bu

grupta daha fazla oranda saptandı (Tablo 28). Araştırılan tüm diğer parametreler ise iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Tablo 28. MKVO gelişimine göre gruplandırılmış hastalarda farklı saptanmış klinik, laboratuvar, anjiyografik ve işlemsel değişkenler

Değişken	MKSVO (-) n:248	MKSVO (+) n:54	P
Tek damar hastalığı	162 (%65.3)	20 (%37)	<0.01
Çok damar hastalığı	86 (%34.7)	34 (%63.0)	<0.01
Hemoglobin	13,96 + 1,71	13,21 + 1,90	<0.01
Hematokrit	40,59 + 4,76	38,60 + 5,67	<0.01
Kreatinin	1,05 + 0,45	1,33 + 1,71	0.02
NYHA I	189 (%76.2)	29 (%53.7)	<0.01
NYHA III	4 (%1.6)	5 (%9.3)	0.01
Stent restenozu	15 (%6)	8 (%14.8)	0.04
6 aydan kısa klopidogrel kullanmak	25 (%10.1)	11 (%20.4)	0.03
Oral nitrat kullanmak	45 (%18.1)	30 (%55.6)	<0.01
İnsülin kullanmak	35 (%14.1)	16 (%29.6)	<0.01
Pozitif iskemi tetkiki	37 (%14.9)	22 (%40.7)	<0.01

Çalışmada MKVO gelişimi ile ilişkili olabilecek klinik, laboratuvar, anjiyografik ve işlemsel risk faktörleri, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde MKVO'yu öngördüren risk faktörleri kötü fonksiyonel kapasite [OR=2.46, % 95 Güven aralığı (GA)= 1.42-4.26, p<0.01], altı aydan daha az klopidogrel kullanımı [OR=2.67, % 95 Güven aralığı (GA)= 1.14-6.23, p=0.02] takipler sırasında iskemi tetkiki pozitif olması [OR=3.43, % 95 Güven aralığı (GA)= 1.73-6.82, p<0.01] ve çok damar hastalığı [OR=1.81, % 95 Güven aralığı (GA)= 1.19-2.73, p<0.01] şeklindeydi. Tek değişkenli ve çok değişkenli binary lojistik regresyon analizleri Tablo 29'da gösterilmiştir.

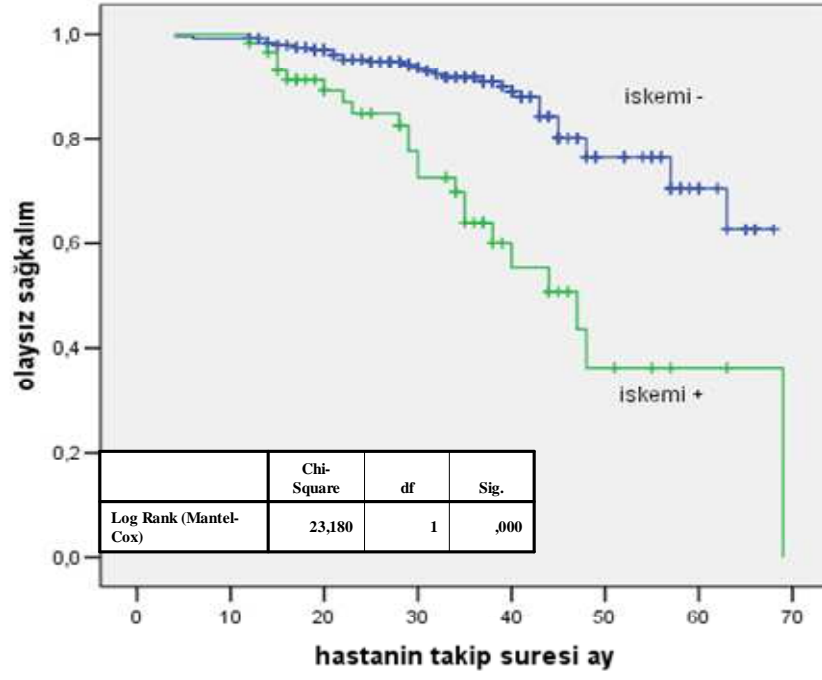
Tablo 29. MKVO gelişimi ile ilişkili faktörlerin incelendiği tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
NYHA	2.58 (1.55-4.28)	<0.01	2.46(1.42- 4.26)	<0.01
Stent restenozu	2.70 (1.08-6.74)	0.03	2.49 (0.82-7.60)	0.10
<6 ay klopidogrel	2.28 (1.04-4.98)	0.03	2.67 (1.14-6.23)	0.02
İnsülin	2.56 (1.29-5.08)	<0.01	1.21 (0.51-2.85)	0.65
İskemi tetkik (+)	3.92 (2.05-7.47)	<0.01	3.43 (1.73-6.82)	<0.01
Hematokrit	0.92 (0.87-0.98)	<0.01	1.01 (0.93-1.10)	0.82
Kreatinin	1.34 (0.95-1.88)	0.08	1,22 (0.81-1.83)	0.32
Anjiyografi sonucu	2.10 (1.43-3.09)	<0.01	1.81 (1.19 – 2.73)	<0.01
Lezyon tipi	1.62 (0.98-2.68)	0.05	1.39 (0.77-2.48)	0.26
Stent çapı	0.45 (0.18-1.10)	0.08	0.55 (0.19-1.54)	0.25
Gp IIbIIIa inh.	0.44 (0.18-1.10)	0.08	0.69 (0.26-1.85)	0.46

4.10 Olaysız sağkalım analizleri

Çalışmadaki sağ kalım analizlerinde Kaplan Meier ve log rank analizleri kullanıldı. Hastalar MKVO gelişimini öngördüren risk faktörlerine sahip olan ve olmayanlar şeklinde gruplandırıldığında takip süresince iskemi tetkikinde pozitiflik saptanan bireylerde olaysız sağkalımın istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu ve MKVO gelişiminin anlamlı olarak daha fazla olduğu izlenmiştir. Hastaların takipteki iskemi tetkikine göre Kaplan-Meier analiz eğrileri Grafik 2’de gösterilmiştir.

Grafik 2. Takip sırasında iskemi tetkiki pozitif saptanan ve saptanmayan hastalardaki Kaplan-Meier eğrisi



5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı tedavisinde stent uygulaması günümüzde çok yaygın kullanılmakta ve yeni gelişen tedavi yöntemleri bu uygulamanın yerini yakın gelecekte alamayacak gibi görünmektedir. Kullanılan stentler içinde İSS ayrı bir yer tutmakta dünyada sıklıkla uygulanmasının yanında ülkemizde de klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak halen randomize kontrollü çalışmaların kombine analizinde İSS'ler ile ÇMS'ler arasında ölüm, Mİ ve stent trombozu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (60)

Seçilmemiş hasta grubunda İSS ve ÇMS'leri ilk kez uzun dönem karşılaştıran RESEARCH çalışmasından bu yana pek çok gerçek dünya çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmaların hepsinde kardiyovasküler son noktalarda İSS'ler ÇMS'lere üstünlük sağlamıştır. Ancak yine de İSS'ler ÇMS'lere göre belirgin mortalite yararı sağlayamamış, daha az tekrar revaskülarizasyon ve yaşam kalitesinde iyileşme konusunda başarı sağlamışlardır (65). Bu nedenle ilaç salınımlı stentlerin etkinlik ve güvenliği göz önüne alınarak, uygulanması gereken hasta grupları dikkatle belirlenmelidir.

Gerçek dünya çalışmaları kompleks hasta ve lezyon gruplarını içermeleri nedeniyle günlük klinik pratiği yansıtmaktadırlar. Özellikle son yıllarda İSS'lerde gelişen artmış geç dönem tromboz riski konusundaki bilgi birikimini büyük oranda gerçek dünya çalışmaları sayesinde edindik. Bizim çalışmamızda bir gerçek dünya çalışması olup kliniğimizde PSS uygulanan hastaları değerlendirdik.

Yaptığımız çalışmada kliniğimizde uygulanan PSS sonrası meydana gelen HLR, stent trombozu ve MKVO oranlarını belirledik. Buna göre ortalama yaklaşık üç yıllık takipte HLR %7.9, stent trombozu %4, MKVO gelişimi ise %17.9 oranında saptanmıştır.

HLR ile ilişkili olabilecek risk faktörleri değerlendirildiğinde takipler sırasında iskemi tetkiki pozitifliği ve ST segment elevasyonsuz akut koroner sendrom nedeniyle başvuru en anlamlı bulunan parametrelerdi. Stent trombozu ile ilişkili

olabilecek risk faktörlerinden kreatinin en anlamlı parametre olarak saptanmış ve 1 mg/dl üzerindeki değerler risk artışını beraberinde getirmiştir.

Hastalarda MKVO gelişimini belirleyen faktörler ise kötü fonksiyonel kapasite, çok damar hastalığı, takipteki iskemi tetkiki pozitifliği ve altı aydan kısa süre klopidogrel kullanımı olarak belirlenmiştir.

Randomize kontrollü çalışmalarda İSS'lerin restenozu ve neointimal hiperplaziyi etkin şekilde önledikleri gösterilmiştir. Özellikle geç dönem lümen kaybı SSS'lerde PSS'lere göre belirgin düşük olarak saptanmış ancak SIRTAX çalışması dışında bu farkın klinik son noktalara (özellikle HLR) etkisi belirlenmemiştir (66). Yakın tarihte SIRTAX çalışmasının beş yıllık sonuçları açıklanmış olup geç lümen kaybı ve MKO'larda ortaya çıkan bu farkın kaybolduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamıza benzer protokole sahip olan DESIRE kayıt çalışmasında (67) SSS (%83.5) ve PSS (%16.5) uygulanan 2084 hastada uzun dönem MKO gelişimi değerlendirilmiştir. Ortalama takip süresinin 31 ay civarında olduğu bu çalışmada kardiyak ölüm, Mİ ve HLR'den oluşan MKO %8.5, HLR %3.3, stent trombozu ise %1.6 oranında saptanmıştır. Hastalarda meydana gelen MKO'lar ile ilişkili risk faktörleri, diyabet, akut Mİ ile başvuru, kalsifik lezyon, greft hastalığı ve işlem sonrası rezidü darlık; HLR ile ilişkili risk faktörleri greft hastalığı ve yaş, tromboz için ise uzun lezyon, kalsifik lezyon, rezidü darlık ve akut Mİ ile başvuru olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamıza göre bu çalışmada MKO gelişimi daha az oranda gerçekleşmiş olup bu farklılık MKO tanımındaki farklılıktan ve HLR'nin daha az görülmesinden, stent türlerinde, takip süresinde ve klopidogrel kullanım sürelerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. SIRTAX çalışmasının beş yıllık sonuçları bize SSS'lerin erken dönemde HLR'yi azaltmada PSS'lere göre daha etkili olabileceğini gösterdi. Ancak bu yararlı etki özellikle iki yıldan sonra kaybolmakta ve SSS grubunda daha fazla HLR uygulaması yapılmaktadır. DESIRE kayıt çalışmasında da çoğunlukla SSS kullanılması, HLR'de bizim çalışmamız ile ciddi derecede fark yaratıyor olabilir. Bir diğer farklılık ise bizim hasta popülasyonumuzda

MKVO, HLR ve tromboz ile ilişkili risk faktörlerinin bu çalışma ile benzerlik göstermemesidir.

Hastalardaki HLR oranları daha önceden yapılmış çalışmalarla benzer saptanmıştır. REAL kayıt çalışmasında İSS uygulanan grupta (hastaların %36.71'inde PSS kullanılmış) iki yıl sonunda HLR %7.3, HDR %11.2 iken bizim çalışmamızda ortalama yaklaşık üç yıl takip sonunda HLR %7.9, HDR %11.3 oranında gerçekleşmiştir. REAL kayıt çalışmasında diyabet, böbrek yetersizliği ve referans damar çapı, HDR riskinde artışla birlikte bulunmuştur. ARRIVE 1 kayıt çalışmasında on-label ve off-label PSS kullanımları karşılaştırıldığında iki yıl sonunda HLR on label grupta %5.8, off-label grupta ise %9.4 oranında gerçekleşmiştir (53). Çok damar hastalarında yapılan AUTAX çalışmasında STEMI hastaları dışlanmış, ve çok damar hastalarında komplet revaskülarizasyon denenmiştir. İki yıl sonunda HLR %13.1 oranında gerçekleşmiştir (68).

Çalışmamızdaki hastalar değerlendirildiğinde HLR uygulanan grupta KABG öyküsü, çok damar hastalığı ve ST segment elevasyonsuz AKS nedeniyle başvuru HLR uygulanmayan gruba göre daha fazla; STEMI ve Gp IIB-IIIa inhibitörü kullanımı ise daha az oranda saptanmıştır. ST segment elevasyonsuz AKS ile başvuran hasta sayısının HLR grubunda fazla olmasının nedeni bu hastalarda yoğun inflamasyona bağlı olabilir. KABG öyküsü olan hastalarda daha uzun ve kalsifik lezyon varlığı, ince damar yapısı ve greft hastalığı buna katkıda bulunuyor olabilir.

Stent trombozu gelişiminde en önemli risk faktörü olarak erken dönemde antiagregan tedavinin kesilmesi gösterilmekte ve tromboz gelişen hastalarda mortalitede artış olmaktadır. Çalışmamızda stent trombozu %4 oranındadır ve daha önce yapılmış çalışmalarla kıyaslandığında yüksek olarak saptanmıştır. Ancak “kesin stent trombozu” gelişimi ise %2.6 oranında gerçekleşmiş olup benzer olarak değerlendirilebilir. ESTROFA çalışmasında (60) 23500 hastada 3 yıl sonunda %2 oranında “kesin stent trombozu” bildirilmiştir. Bu çalışmada subakut ve geç dönem stent trombozu prediktörleri diyabet, böbrek yetersizliği, akut koroner sendrom, STEMI, stent uzunluğu, LAD lezyonu olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise en

anlamli parametre kreatinin yuaksekligidir. ARRIVE 1 kayıt calismasinda (53) PSS uygulanan hastalarda iki yıl sonunda kesin ve muhtemel ST %2.2 oranında gerceklestir. PREMIER kayıt calismasinda (57) bir aydan sonra klopidogrel kesilmesi artmiş mortalite ile birlikte iken, BASKET-LATE (58) calismasinda ise alti aydan sonra klopidogrel kesilmiş ve sonrasında İSS grubunda ÇMS grubuna göre daha fazla oranda ölüm ve MI saptanmıştır. Bir başka gercek dünya calisması olan TYCOON kayıt calismasinda (69) 12 ay ve 24 ay klopidogrel kullanımı karšılaştırılmış ve calışma sonunda 24 ay klopidogrel kullanan grupta daha az stent trombozu saptanmıştır.

Slottow ve arkadaşlarının yaptıkları tek merkezli calışmada (70) stent trombozu gelişen grupta klopidogrel kullanımının daha az olduğu gösterilmiştir. Bizim hasta popülasyonumuzda ortalama klopidogrel kullanım süresi yaklaşık 12 ay olmakla birlikte tromboz gelişen hastalarda altı aydan kısa klopidogrel kullanımı daha sık saptanmıştır.

Ayrıca tromboz gelişen hasta grubunda PAH öyküsü, slowflow yada noflow gelişimi, ortalama trombosit sayısı daha yüksek, ortalama trombosit hacmi daha düşük saptanmıştır.

Farklı calışmalarda farklı MKO tanımlamaları ve farklı hasta popülasyonları seçilse de REAL kayıt calismasinda HDR, ölüm, Mİ'den oluşan MKO sıklığı iki yıl sonunda İSS grubunda %17.8 oranında saptanmıştır. Cosgrave ve arkadaşlarının yaptıkları bir calışmada (66) PSS ve SSS uygulanan hastalarda bir yıl sonunda benzer sıklıkta MKO gelişimi bildirilmiştir. Bizim calışmamızda ise MKVO'lar HDR, ölüm, Mİ ve inmeden oluşuyordu ve ortalama üç yıla yakın izlem sonunda bu oran %17.9 olarak gerceklestir. Küçük damar çapı olan hastaların alındığı TRUE kayıt calismasinda bir yıl sonunda %17.3, WISDOM ve OLIMPIA kayıt calışmalarında ise sırasıyla % 5.2 ve % 4.1 sıklığında MKO gelişmiştir. Çok damar hastalarının alındığı AUTAX kayıt calismasinda MKVO ölüm, Mİ, HLR ve inmeden oluşuyordu. İki yıl sonunda MKO %18.3 hastada gerceklestir, MKO bağımsız prediktörleri yaş ve akut koroner sendrom olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda kötü fonksiyonel kapasite, takipteki iskemi tetkiki pozitifliği, çok damar hastalığı ve altı aydan daha az süre klopidogrel kullanımı MKVO gelişimi ile ilişkili bulunmuş olup, iskemi tetkiki pozitifliğini bir nedenden çok sonuç olarak yorumlamak gerekir. Bu hastalarda tekrar revaskülarizasyon oranlarının artışı, MKVO sıklığına katkıda bulunmaktadır. Çok damar hastalığı ve kötü fonksiyonel kapasite ise günlük pratikte prognoz değerlendirmede en sık kullanılan faktörlerdir. Bu nedenle daha sık MKVO gelişimi bu hastalarda şaşırtıcı değildir. MKVO içinde özellikle ölüm meydana gelen hastalarda altı aydan kısa süre klopidogrel kullanımının daha fazla oranda olduğu gözlenmiştir. ESTROFA çalışmasında stent trombozu gelişen hastaların takiplerinde ölüm oranlarında artış saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamız bu ilişkiyi göstermek için yeterli hasta sayısına sahip değildir.

Bu çalışmada diğer kayıt çalışmaları ile kıyaslandığında benzer tromboz, HLR ve MKO gelişimi sıklıkları saptadık. Diyabet, uzun lezyon, küçük stent çapı gibi diğer çalışmalarda saptanan klasik restenoz risk faktörleri hasta popülasyonumuzda restenozu öngördüremedi. Ancak takipteki iskemi tetkiki pozitifliği ve ST segment elevasyonsuz AKS nedeniyle başvuru artmış restenozla birlikte bulundu. Semptomsuz hastalarda ACC-AHA PKG kılavuzu spesifik endikasyonlar dışında PKG sonrası rutin olarak iskemi tetkiki önermemektedir. Ancak sessiz iskemi ya da aşikar angina yakınması olan hastalarda benzer şekilde prognoz iskemi olmayanlara göre daha kötüdür. Bu nedenle iskemi tetkiki prognoz tayininde semptomu olsun ya da olmasın bütün hastalarda göz önünde tutulabilir (4). Tromboz riskinde artış sadece kreatinin seviyesi ile birliktelik göstermiş olup, bu diğer çalışmalarda diyabet, akut koroner sendrom ve böbrek yetersizliği gibi tromboz için risk faktörlerinden içeren gruptan sadece biriydi. Böbrek yetersizliği olan hastalarda hem tromboz hemde kanamaya olan eğilim artış göstermektedir. Artmış kreatinin seviyesi sadece böbrek fonksiyonları ve prognozla ilgili olarak klinisyenlerin dikkati çekmemektedir. Aynı zamanda kontrast nefropati gelişimi açısından da yüksek riskli olan bu gruptaki hastalarda mümkün olan en az işlem süresinde en az kontrast miktarı kullanılmaya çalışılmaktadır. Bu hastalarda tromboz oranlarını belirlemek, kontrast nefropati

gelişimi ve işlem süreleri ile tromboz ilişkisini değerlendirmek için daha yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ülkemizde sıklıkla kullanılan PSS ile meydana gelen kardiyak istenmeyen olaylar merkezimizde diğer gerçek dünya verileri ile benzer bulunmuştur. Restenozun İSS'ler ile tamamen ortadan kaldırılamaması ve birde çok geç dönem stent trombozu sorununun eklenmesi stent endüstrisini yeni arayışlara itmektedir. Ülkemizde özellikle klopidogrel kullanımına uyum ekonomik ve sosyal nedenlerden dolayı tam olmamaktadır. Bu nedenle klopidogrel kullanımına uyum gösterebilecek hastaların seçimi ve bu hastaların bilgilendirilmesi İSS uygulananlarda uzun dönemde istenmeyen komplikasyonların önüne geçebilir.

5.1 Çalışmanın sınırlayıcıları

Çalışmamızın randomize olmaması, tek merkezli olması ve benzer çalışmalarla kıyaslandığında hasta sayısının düşük olması nedeniyle klasik tromboz ve restenoz risk faktörleri ile ilişki saptanamadı. Çalışmada kontrol grubunun olmaması da ayrıca PSS uygulanan hastaların gördüğü faydayı belirlemekte sorun yaşamamıza neden oldu. Hastaların takip sürelerinin sabit olmaması ileride gelişebilecek olayları çalışmaya yansıtmanızı engelledi. Ayrıca iletişim kurulamayan hastalarda istenmeyen kardiyak olay gelişimi öğrenilemediğinden gerçek sıklık daha fazla olabilir.

6. SONUÇLAR

- 1- Kliniğimizde PSS uygulanan hastalar erken dönemde ve uzun dönem takipte diğer yayınlarla karşılaştırıldığında benzer işlem başarısı ve komplikasyon oranlarına sahiptir.
- 2- Klinik stent restenozu riskinde artış ST segment elevasyonsuz AKS ve takip sırasındaki iskemi tetkiki pozitifliği ile birlikte dir.
- 3- Stent trombozu gelişiminde kreatinin seviyesi en önemli faktör olup artmış kreatinin seviyesi artmış tromboz riski ile birlikte dir.
- 4- Stent trombozu gelişen grupta altı aydan kısa süre klopidogrel kullanımı ve slowflow ya da noreflow gelişimi daha sık saptanmıştır.
- 5- Takip sırasındaki iskemi tetkiki pozitifliği sadece HLR değil MKO gelişimi ile de ilişkilidir.
- 6- Ayrıca kötü fonksiyonel kapasite, çok damar hastalığı ve altı aydan kısa süre klopidogrel kullanımı MKO gelişimi ile ilişkilidir.

ÖZET

PAKLİTAKSEL SALINIMLI STENT İMPLANTE EDİLEN HASTALARDA STENT RESTENOZU VE STENT TROMBOZU SIKLIĞI; KLİNİK, LABORATUVAR, ANJİOGRAFİK VE İŞLEMLE İLİŞKİLİ DEĞİŞKENLERİN BUNLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç

Günlük klinik uygulamada koroner arter hastalığı tedavisinde stentler en çok uygulanan tedavi yöntemidir. Özellikle ilaç salımlı stentlerin geliştirilmesi ile restenoz oranları azalmış ve bu stentler daha kompleks hasta ve lezyonlarda uygulanır olmuştur. Ancak son dönemde ilaç salımlı stentler ile meydana gelen geç dönem komplikasyonlar girişimsel kardiyojinin gündemini hala meşgul etmektedir.

Biz bu çalışmada kliniğimizde bir ilaç salımlı stent olan paklitaksel salımlı stent uygulanan hastalarda restenoz ve tromboz sıklığını; hastaların klinik, anjiyografik, laboratuvar ve işlemle ilişkili değişkenlerinin ise bu sıklığa olan etkisini değerlendirmek üzere klinik retrospektif-prospektif bir araştırma planladık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya hastanemizde Nisan 2003 – Temmuz 2008 tarihleri arasında PSS uygulanan 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Hastaların işlem sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrolleri yapıldı ve daha sonra uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek üzere tekrar son kontrol için polikliniğe çağırıldılar. En uzun takip süresi 69 ay en kısa ise 12 aydı. Hastaların kontrolleri sırasında takipte gelişen olaylar kayıt edildi.

Bulgular

Çalışmamıza en az 1 PSS uygulanan 302 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 61.86 ± 10.27 , ortalama takip süresi 35.14 ± 13.4 aydı. Hastalardan %38.4'ü diyabetik, %68.5'i ise akut koroner sendrom ile başvurmuştu. Takip süresi sonunda toplam 24 hastaya (%7.9) HLR uygulanmış, 12 hastada (%4) ise stent trombozu (ARC

sınıflamasına göre kesin/olası) meydana gelmiştir. Takip sırasında ortaya çıkan istenmeyen kardiyak olaylar incelendiğinde, 16 hastada (%5.3) ölüm, 18 hastada (%6) MI, 4 hastada (%1.3) inme, ve 34 hastada (%11.3) HDR uygulaması meydana gelmiştir. Ölüm, MI, inme ve HDR'ndan oluşan birleşik son nokta 54 hastada (%17.9) meydana gelmiştir.

ST segment elevasyonsuz akut koroner sendrom [OR=2.52, % 95 Güven aralığı (GA)=0.99-6.40, p:0.05] ve takipler sırasında iskemi tetkiki pozitif olması [OR=7.68, % 95 Güven aralığı (GA)=3.10-19.01, p<0.01] HLR ile ilişkili bulunmuşken, stent trombozunu öngördüren en önemli parametre kreatinin olarak saptandı [OR=1.59, % 95 Güven aralığı (GA)=1.03-2.46, p=0.03]. Kreatinin için yapılan ROC eğrisi analizinde 1mg / dl kestirim değeri olarak anlamlı bulundu.

Sonuçlar

- 1- Kliniğimizde PSS uygulanan hastalar uzun dönem takipte diğer yayınlarla karşılaştırıldığında benzer komplikasyon oranlarına sahiptir.
- 2- Klinik stent restenozu riskinde artış ST segment elevasyonsuz AKS ve takip sırasındaki iskemi tetkiki pozitifliği ile birlikte dir.
- 3- Stent trombozu gelişiminde kreatinin seviyesi en önemli faktör olup artmış kreatinin seviyesi artmış tromboz riski ile birlikte dir.
- 4- Takip sırasındaki iskemi tetkiki pozitifliği sadece HLR değil MKO gelişimi ile de ilişkilidir.
- 5- Ayrıca kötü fonksiyonel kapasite, çok damar hastalığı ve altı aydan kısa süre klopidogrel kullanımını MKO gelişimi ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Paklitaksel salımlı stent, restenoz, tromboz, gerçek dünya

SUMMARY

STENT THROMBOSIS AND RESTENOSIS IN PACLITAXEL ELUTING STENTS; IMPACT OF CLINICAL, LABORATORY, ANGIOGRAPHIC AND PROCEDURAL FACTORS

Objective

In clinical practice the most frequently used treatment is stent based approach for coronary artery disease. Drug-eluting stents (DES) have demonstrated an overall marked efficacy in reducing neointimal proliferation, angiographic restenosis, and, therefore, the need for repeat revascularization as compared to bare metal stents (BMS). However, concerns regarding long-term safety of these new devices have been recently raised, especially following their use for the treatment of more complex patient and lesion subset.

We sought to evaluate the very long term clinical outcomes of paclitaxel eluting stents (PES) used for treatment of unselected patients and determine the clinical, laboratory, angiographic and procedural risk factors for our cohort.

Patients and methods

Between April 2003 and July 2008, all patients treated in our hospital with ≥ 1 PES 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. Clinical follow-ups were scheduled at 1, 3 and 6 months after stent implantation, and then the last visit up to 69 months.

Results

A number of 302 patients (401 lesions and 337 PES) were included. The mean age was 61.86 ± 10.27 years. Diabetes was detected in 38.4% and 68.5% presented with acute coronary syndrome. Mean follow-up time was 35.14 ± 13.4 months.

Target lesion revascularization (TLR) was performed in 7.9% of the patients. Major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) occurred in 17.9% of the patients and total stent thrombosis rate was 4% (n=12). Independent predictors of TLR were non-ST elevation acute coronary syndrome [OR=2.52, % 95 (CI)=0.99-6.40, p<0.05], positivity in the ischemia evaluation during follow-up [OR=7.68, % 95 (CI)=3.10-19.01, p<0.01] and for thrombosis were only creatinin levels [OR 1.59; 95% CI, 1.03–2.46, p= 0.03]. The cut-off value was 1 mg/dl for cretinin.

Conclusions

- 1- Comparing with recently studies, in this real-world study the use of paclitaxel eluting stents in the treatment of unselected high-risk patients with complex coronary lesions demonstrated same acute results and long term clinical efficacy.
- 2- Non-ST elevation ACS and positivity in the ischemia evaluation during follow-up were with the raising risc of TLR.
- 3- Creatinin level was the most important predictor of the stent thrombosis.
- 4- Positivity in the ischemia evaluation during follow-up were also together with the high risc of MACCE.
- 5- Another predictors for the MACCE were poor functional class, multivessel disease and discontinuation of clopidogrel before six months.

Key words: Paclitaxel eluting stent, restenosis, thrombosis, real-world

Kaynaklar

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. Lau KW, Johan A, Sigwart U, et al. A stent is not just a stent: Stent construction and design do matter in its clinical performance. *Singapore Med J* 2004; **45(7)**:305-312
4. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, for the writing committee. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006, **113**; 156-175
5. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;**331**:496-501
6. Oktay Ergene, Hamza Duygu, Demet Ersoylu İzgeldi. Perkütan translüminal koroner balon anjiyoplasti. Editörler Ali Oto, Oktay Ergene, Ömer Kozan, Erdoğan İlkay, Hürkan Kurşaklıoğlu, Muzaffer Değertekin, Kudret Aytemir. *Girişimsel Kardiyoloji* [birinci basım] Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2007: 177-188

7. Tevfik Gürmen, Alev Arat Özkan. Stent içi restenoz ve tedavi yaklaşımları. Editörler Ali Oto, Oktay Ergene, Ömer Kozan, Erdoğan İlkay, Hürkan Kurşaklıoğlu, Muzaffer Değertekin, Kudret Aytemir. *Girişimsel Kardiyoloji* [birinci basım] Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2007: 213-224
8. Oktay Sancaktar, İbrahim Başarıcı. Koroner stentler. Editörler Ali Oto, Oktay Ergene, Ömer Kozan, Erdoğan İlkay, Hürkan Kurşaklıoğlu, Muzaffer Değertekin, Kudret Aytemir. *Girişimsel Kardiyoloji* [birinci basım] Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2007: 192-203
9. Cai Q, Skelding K, Armstrong A, et al. Predictors of long-term major adverse cardiac events and clinical restenosis following elective percutaneous coronary stenting. *Angiology* 2009;**60** (2): 141-147
10. Edoardo Camenzind, Alain J. Nordmann, Matthias Briel, Heiner C. Bucher. Safety of drug eluting stents: Insights from a meta-analysis. *European Society of Cardiology Congress 2006*
11. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation* 2007;**115**:2344-2351
12. Lemesle G, Delhaye C, Bonello L, et al. Stent thrombosis in 2008: Definition, predictors, prognosis and treatment. *Archives of Cardiovascular Disease* 2008; **10**: 769—777
13. Baran KW, Lasala JM, Cox DA, et al. A Clinical risk score for prediction of stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2008;**102**:541—545
14. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007;**115**:2435-2441

15. Monica Marchetti, Drug-eluting stents: from evidence to policy. *Expert Rev. Medical Devices* 2004;**1**(1): 49-63
16. Haklin A, Stone GW, Polymer-based paclitaxel-eluting stents in percutaneous coronary intervention: A review of the TAXUS trials. *J Interven Cardiol* 2004;**17**:271–282
17. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: The European evaluation of paclitaxel eluting stent (ELUTES) trial. *Circulation* 2004;**109**:487-493
18. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: A serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian paclitaxel-eluting stent clinical trial (ASPECT). *Circulation* 2003;**107**:517-520
19. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation* 2004;**109**:1948-1954
20. 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
21. 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
22. Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, et al. On- versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice: Report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *Am J Cardiol* 2006;**97**:1478–1481

23. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;**297**:1992-2000
24. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**(3):54A
25. Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, et al. Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: The LE MANS (left main coronary artery stenting) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1500–11
26. Kappetein AP, Holmes DR, Mohr FW, et al. Optimal revascularization strategy in patients with three-vessel disease and/or left main disease: The 2 year outcomes of the SYNTAX Trial. *European Society of Cardiology Congress 2009*
27. Kim YH, Park SW, Lee CW, et al. Comparison of sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, and bare metal stent in the treatment of long coronary lesions. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2006;**67**:181–187
28. Gerald S. Werner. Successful prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions treated with a paclitaxel-eluting polymer-based stent: Long-term results from the paclitaxel in chronic total occlusion (PACTO) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**(3):27A
29. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, et al. Comparison of efficacy and safety between sirolimus-eluting stent (Cypher™) and paclitaxel-eluting stent (TAXUS™) on the outcome of patients with chronic total occlusions: Multicenter Registry in Asia. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**(3):48A
30. Latib A, Colombo A. Bifurcation disease: What do we know, what should we do? *J. Am. Coll. Cardiol. Intv.* 2008;**1**:218-226

31. 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
32. 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
33. 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
34. Robert Byrne. Treating in-stent restenosis with either the Cypher (sirolimus-eluting stent) or the Taxus (paclitaxel-eluting stent) in patients who previously received a Cypher stent is safe and results in comparable antirestenotic efficacy. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* 2009.
35. Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM, et al. Treatment of saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:989 –94
36. Jim MH, Ho HH, Ko RL, et al. Paclitaxel-eluting stent long-term outcomes in percutaneous saphenous vein graft interventions (PELOPS) study. *Am J Cardiol*. 2009;**103**(2):199-202.
37. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;**355**:1093-104.
38. 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**:1946-59

39. Stone GW. Two-year data from the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in AMI (HORIZONS-AMI) trial. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* 2009.
40. Campo G, Saia F, Percoco G, et al. Long-term outcome after drug eluting stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Data from the REAL Registry. Article in press *International Journal of Cardiology*
41. Keith D. Dawkins. TAXUS VI: Paclitaxel-eluting stents for the treatment of longer lesions. Focus on diabetes. *European Society of Cardiology Congress* 2004
42. Garg P, Normand SLT, Silbaugh TS, et al. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: Results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation* 2008;**118**:2277-2285
43. Jeong YH, Hong MK, Lee CW, et al. Impact of significant chronic kidney disease on long-term clinical outcomes after drug-eluting stent versus bare metal stent implantation. *International Journal of Cardiology* 2008;**125**:36–40
44. Aoyama T, Ishii H, Toriyama T, et al. Sirolimus-eluting stents vs bare metal stents for coronary intervention in Japanese patients with renal failure on hemodialysis. *Circ J* 2008; **72**: 56–60
45. 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
46. 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

47. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;**353**:653-662
48. 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
49. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;**353**:663-70.
50. Cervinka P, Costa MA, Angiolillo DJ, et al. Head-to-head comparison between sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in patients with complex coronary artery disease: An intravascular ultrasound study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2006;**67**:846–851
51. Abizaid A, Chan C, Lim YT, et al. Twelve-month outcomes with a paclitaxel-eluting stent transitioning from controlled trials to clinical practice (the WISDOM Registry). *Am J Cardiol* 2006;**98**:1028 –1032
52. Ong ATL, Serruys PW, Aoki J, 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**:1135–1141
53. 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
54. Ahmed WH, Zambahari R, Al-Rashdan I, et al. One-year outcomes with the TAXUS Liberté Stent in the real world: The TAXUS OLYMPIA Registry (Phase I). *J Interven Cardiol* 2008;**21**:512–518

55. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, et al. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: The TAXi Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:308–311
56. Stahli BE, Camici GG, Tanner FC Drug-eluting stent thrombosis. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2009;**3**(1) 45–52
57. Spertus JA, 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
58. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2584–91
59. Galløe AM, Thuesen L, Kelbæk H; et al. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: The SORT OUT II randomized trial. *JAMA* 2008;**299**(4):409-416
60. De la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, et al. Drug-eluting stent thrombosis: Results from the multicenter Spanish Registry ESTROFA. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:986–990
61. Chevalier B, Di Mario C, Neumann FJ, et al. A randomized, controlled, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of zotarolimus-versus paclitaxel-eluting stents in de novo occlusive lesions in coronary arteries: The ZoMaxx I Trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2008;**1**:524–32

62. Waseda K, Miyazawa A, Ako J, et al. Intravascular ultrasound results from the ENDEAVOR IV Trial: Randomized comparison between zotarolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;**2**:779–84
63. Martin Leon. Three-year results for the ENDEAVOR IV trial comparing the Endeavor zotarolimus-eluting stent (Medtronic, Minneapolis, MN) with the Taxus paclitaxel-eluting stent (Boston Scientific, Natick, MA). *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* 2009
64. Sheiban I, Villata G, Bollati M, et al. Next-generation drug-eluting stents in coronary artery disease: focus on everolimus-eluting stent (Xience V®) *Vascular Health and Risk Management* 2008;**4**(1) 31–38
65. Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, 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
66. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S, et al. Comparable clinical outcomes with paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in unrestricted contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:2320–2328
67. Sousa A, Costa R, Moreira AC, et al. Long-term clinical outcomes of the drug-eluting stents in the realworld (DESIRE) Registry. *J Interven Cardiol* 2008;**21**:307–314
68. Gyöngyösi M, Christ G, Lang I, et al. 2-year results of the AUTAX (Austrian Multivessel TAXUS-Stent) Registry beyond the SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery) study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;**2**:718 –27

69. Tanzilli G, Greco C, Pelliccia F, et al. Effectiveness of two-year clopidogrel + aspirin in abolishing the risk of very late thrombosis after drug-eluting stent implantation (from the TYCOON [two-year clopidogrel need] Study). *Am J Cardiol* 2009;**104**:1357–1361

70. Slottow TLP, Steinberg DH, Roy PK, et al. Observations and outcomes of definite and probable drug-eluting stent thrombosis seen at a single hospital in a four-year period. *Am J Cardiol* 2008;**102**:298 –303