



ACIBADEM  
ÜNİVERSİTESİ

**Türkiye Cumhuriyeti**

**Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**KORONER İLAÇ KAPLI STENT UYGULANAN HASTALARIN  
ORTA VE UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Kardiyoloji Uzmanlık Tezi**

**Dr. Yasemin Demirci**

**Tez Danışmanı Öğretim Üyesi**

**Doç. Dr. Seden Erten Çelik**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**Prof. Dr. Sinan Dağdelen**

**İSTANBUL 2014**

## TEZ ONAYI

Kurum : Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi

Programın seviyesi : Tıpta uzmanlık eğitimi (X)

Anabilim Dalı : Kardiyoloji

Tez Sahibi : Dr.Yasemin Demirci

Tez Başlığı : KORONER İLAÇ KAPLI STENT UYGULANAN HASTALARIN ORTA VE UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sınav Yeri : Kadıköy Acıbadem Hastanesi

Sınav Tarihi :

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Ünvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	İmza
-------------------------------	--------	------

Sınav Jüri Üyeleri (Ünvan, Adı,  
Soyadı)

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

**Prof. Dr. Sinan Dağdelen**  
**Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

# THESIS APPROVAL

Institute: Acibadem University Institute of Health Sciences

Level of Programme: Specialization in medicine ( X )

Department: Cardiology

Student: Yasemin Demirci, MD.

Title of the Thesis: EVALUATION OF INTERMEDIATE AND LONG TERM FOLLOW UP  
RESULTS OF THE PATIENTS WHO UNDERWENT CORONARY DRUG ELUTING STENT  
IMPLANTATION

Examination Place: Kadıkoy Acibadem Hospital

Examination Date:

We have investigated the present thesis by means of content and quality and have approved as a  
master/doctorate thesis.

<b>Supervisor (Title, Name, Surname)</b>	<b>Institution</b>	<b>Signature</b>
--	--------------------	------------------

Members of Examination Jury (Title, Name,  
Surname)

The above examining jury decision have been approved by Institute of administrative board decision  
with .....dated and ..... numbered.

**Prof. Dr. Sinan Dağdelen**  
**Head of Cardiology Department**

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

**10.10.2014**

**Dr. Yasemin Demirci**

## ÖNSÖZ

*Bu tezin planlanması ve oluşturulmasında bilgi ve düşüncelerini benimle paylaşan, aynı zamanda klinik gelişimimden sorumlu, rehberim sevgili hocam Prof.Dr.Sinan Dağdelen'e,*

*Değerli bilgi birikimi ve araştırmacı kimliği ile çalışmalarına yöntem ve içerik konusunda zaman ayıran tez danışmanım ve ekokardiyografi eğitimimde önemli yeri olan Doç. Dr. Seden Erten Çelik'e,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca güzel seminerlerini dinlediğim ve hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen sevgili hocalarım; Prof. Dr. Tuğrul Norgaz, Prof. Dr. Şevket Görgülü, Prof. Dr. Mustafa Kemal Batur, Prof.Dr. Ahmet Akyol, Prof.Dr. İlke Sipahi, Doç. Dr.Tansu Karaahmet, Yrd.Doç.Dr. Gülcan Abalı, Yrd. Doç. Dr. Ali Buturak, Yrd. Doç. Dr. Aleks Değirmencioğlu'na,*

*Kliniğimizdeki çalışma ortamı içinde, tecrübelerinden yararlandığım ve hep yanımda olan sevgili abilerim; Yrd. Doç. Dr. Ali Buturak, Doç.Dr. Duhan Fatih Bayrak, Uzm. Dr. Selçuk Görmez, Uzm. Dr. Erkan Ekicibaşı'na,*

*Asistanlık eğitimim bitmek üzere iken verdikleri invaziv kardiyoloji desteği ile kendilerine minnettar olduğum sevgili hocalarım ve abilerim; Doç. Dr. Ahmet Karabulut ve Yrd. Doç. Dr. Seçkin Satılmış'a,*

*Pediyatrik kardiyoloji hocamız sevgili Prof. Dr. Arda Saygılı'ya,*

*Birlikte çalışmaktan sevinç ve onur duyduğum tüm hemşire, anjio teknisyeni, yardımcı sağlık personeli ve sekreter arkadaşşıma,*

*Yaşamım ve eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan biricik aileme,*

**TEŞEKKÜR EDERİM...**

<b>TEZ ONAYI .....</b>	<b>ii</b>
<b>BEYAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>vii</b>
<b>TABLoların LİSTESİ .....</b>	<b>xii</b>
<b>ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....</b>	<b>xiv</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>xv</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xvi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. KARDİYOvASKÜLER HASTALIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ .....	2
2.2. ATEROSKLEROZ.....	3
2.2.1. Ateroskleroz .....	3
2.2.2. Plak Oluşumu .....	4
2.2.3. Plak rüptürü .....	7
2.3. STABİL KORONER ARTER HASTALIĞI .....	8
2.3.1. Kateterizasyon ve Koroner Anjiyografi .....	10
2.3.2. Stabil Koroner Arter Hastalığında Girişimsel Tedavi.....	12
2.4. AKUT KORONER SENDROMLAR .....	13
2.4.1. Non-ST Elevasyonlu Akut Koroner Sendromlar .....	14
2.4.2. ST Elevasyonlu Akut Koroner Sendrom.....	16
2.4.3. Perkütan Koroner Girişimler .....	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>36</b>
<b>4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER .....</b>	<b>38</b>
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>39</b>
<b>6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>48</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>68</b>
8.1. ETİK KURUL ONAYI .....	68
8.2. ÖZGEÇMİŞ.....	69
8.2.1. Kurum .....	69

## **KISALTMALAR**

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AMİ: Akut miyokard infarktüsü

ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü

ATS: Acil tıbbi sistem

BES: Biolimus kaplı stent

BMI: Vücut kitle indeksi

BNP (NT-proBNP): N terminal-brain natriuretik peptid

BT: Bilgisayarlı tomografi

BVS: Biovascular Scaffold

CAS: Karotis arter stentleme

CEA: Karotis endarterektomi

CK-MB: Kreatin kinaz MB

CXA: Sirkumfleks arter

ÇMS: Çıplak metal stent

DAPT: Dual antiplatelet tedavi

DKB: Diyastolik kan basıncı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EES: Everolimus kaplı stent

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

F: French=Fransız ölçü birimi, 1 F= 0.33 mm

FFR: Oransal akım yedeđi

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

GRACE: Akut koroner olayların global kayıtları

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HT: Hipertansiyon

HsCRP: Yüksek duyarlılıklı serum reaktif protein

İABP: İnteraortik balon pompası

İKH: İskemik kalp hastalığı

İL-6: İnterlökin-6

İSR: Stent içi restenoz

İSS: İlaç salınımlı stent

İTA: İnternal torasik arter

İVUS: İntravasküler ultrason

KABG: Koroner arter baypas greftleme

KBY: Kronik böbrek yetersizliği



KBP: Ekstrakorporal dolaşım

KKH: Koroner kalp hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetersizliği

KMP: Kardiyomiyopati

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LAD: Sol ön inen arter

LAH: Left anterior hemiblok

LBBB: Sol dal bloğu

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LMCA: Sol ana koroner arter

LV: Sol ventrikül

MACCE: Major beklenmeyen kardiyak ve serebral olaylar

Mİ: Miyokard infarktüsü

MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

NSTE-AKS: Non- ST elevasyonlu akut koroner sendrom

NSTEMİ: Non- ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

OCT: Optik koherans tomografi

OMT: Optimal medikal tedavi

PAH: Periferik arter hastalığı

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü

PES: Paklitaksel kaplı stent

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PKG: Perkütan koroner girişim

PTCA: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti=balon anjiyoplasti

RBBB: Sağ dal bloğu

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

SAP: Stabil anjina pectoris

SES: Sirolimus kaplı stent

SKB: Sistolik kan basıncı

SPECT: Tekli foton emisyon bilgisayarlı tomografisi

SSS: Santral sinir sistemi

SVG: Safen ven greft

SVO: Serebrovasküler olay

SVT: Supraventriküler taşikardi

ST: Stent trombozu

STEMİ: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

TG: Trigliserid

TGF: Dönüştürücü büyüme faktörü

TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa

TnT T/I: Troponin T/I

TVR: Hedef damar revaskularizasyonu

USAP: Unstabil anjina pectoris

VD: Damar hastalığı

VES: Ventriküler ekstra sistol

VT: Ventriküler taşikardi

ZES: Zotarolimus kaplı stent

## TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 1. Ateroskleroz için risk faktörleri.....	3
Tablo 2. Braunwald USAP Sınıflaması .....	15
Tablo 3. Kaydedilmiş hastane popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda ölüm oranları .....	16
Tablo 4. Klinik sebebe göre Mİ sınıflaması.....	17
Tablo 5. 1. Jenerasyon ilaç salınımlı stentler .....	27
Tablo 6. 2. Jenerasyon ilaç salınımlı stentler .....	31
Tablo 7. Bifurkasyon stentleri ve özellikleri.....	32
Tablo 8. Eriyebilir polimeri olan ilaç salınımlı stentler .....	33
Tablo 9. Polimer içermeyen ilaç salınımlı stentler.....	34
Tablo 10. Eriyebilir stentler .....	35
Tablo 11. Demografik veriler.....	39
Tablo 12. Hastalara uygulanan stent tipi, ortalama stent çapı ve toplam stent uzunluğuna göre dağılım.....	40
Tablo 13. Stent çapları için yapılan post-hoc karşılaştırma .....	41
Tablo 14. Hastaların izlem süresi.....	41
Tablo 15. Stent tiplerine göre re-Mİ, TVR, ölüm ve SVO dağılımı .....	41
Tablo 16. Tüm nedenlere bağlı ölümler .....	42
Tablo 17. Kardiyak ve non kardiyak ölümlere göre stent tipi .....	42
Tablo 18. Kardiyak ve non kardiyak ölümlere göre ort.stent çapı ve toplam stent uzunluğu.....	43
Tablo 19. Kardiyak ve non kardiyak ölümlere göre lezyon tipi, pre/postdilatasyon oranları .....	43
Tablo 20. İşlem sırasında gelişen komplikasyonlar .....	44

Tablo 21. Ölümlere göre komplikasyon oranları .....	45
Tablo 22. Total ölüm oranları ile hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişki.....	46
Tablo 23. Hastalara uygulanan re-anjiyo oranları.....	46
Tablo 24. Hastalara uygulanan hedef damar revaskülarizasyon (TVR) oranları.....	46

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1. Sağ-sol Judkins ve Amplatz kateterler ile pigtail kateter.....	11
Şekil 2. PTCA işlemi .....	19
Şekil 3. PTCA/stent işlemi.....	22
Şekil 4. İşlem sırasında gelişen komplikasyon oranları.....	45

## ÖZET

**Amaç:** Perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan ve ilgili damarına de novo ilaç kaplı stent (İSS) implante edilmiş olan hastaların, orta ve uzun dönem MACCE (Major kardiyak olay ve serebral olay) oranlarının incelenmesi.

**Yöntem:** Aralık 2009-2013 tarihleri arasında perkütan koroner girişim (PKG) uygulanmış yaklaşık 2150 hasta tarandı. İncelenen 2150 hasta içinden 400 hasta çalışmaya dahil olma kriterlerine uygun bulundu ve çalışmaya alındı. Çalışma retrospektif olarak hastane kayıtları üzerinden yapıldı. Sonucunda ölüm, serebrovasküler olay, miyokard infarktüsü (Mİ), hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) açısından değerlendirildiler. Hastane kayıtları ve telefon irtibatı yoluyla MACCE oranları incelenmiştir.

**Bulgular:** Hastalar, 6-60 ay süre ile takip edildiler, takip süresinin ortalaması 27 aydır [Ort ± St.sapma=27.8 ± 14.7]. Çalışmaya alınan 400 hastanın 166'sına everolimus (EES), 54'üne zotarolimus (ZES), 151'ine biolimus (BES) ve toplam 29 tanesine bu grupların kombinasyonu uygulanmıştır. Stent tiplerine göre ve total MACCE incelenmiştir. EES grubunda re-Mİ 3(%1.8), TVR 5(%3) ve ölüm 5(%3) hastada; BES grubunda re-Mİ 1(%1.9), TVR 1(%1.9) ve ölüm 1 (%1.9) hastada ve ZES grubunda re-Mİ 4(%2.6), TVR 7(%4.6) ve ölüm 6(%4) hastada izlenmiştir. Çalışmaya alınan hiçbir hastada işlem sırasında ya da sonrasında serebrovasküler olay (SVO) gözlenmemiştir.

**Sonuç:** EES grubunda MACCE oranı %7.8, BES grubunda %5.5 ve ZES grubunda ise %11.5 olarak izlenmiştir. Tüm hastalar (400 hasta) için yeni jenerasyon İSS implantasyonu sonrası MACCE oranı değerlendirildiğinde %8.25 olarak saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Perkütan koroner girişim, ilaç kaplı stent.

## ABSTRACT

**Purpose:** The aim of this study is to investigate the mid and long term MACCE (major adverse cardiac and cerebral events) ratio of the patients who underwent percutaneous coronary intervention and concerned coronary artery de novo stented with new generation drug eluting stents.

**Methodology:** We scanned approximately 2150 patients who underwent percutaneous coronary intervention between December 2009 and 2013. Four hundred patients in 2150 patients were eligible for study inclusion criteria and were enrolled. The retrospective study was performed on hospital records and then appreciated for death, cerebrovascular event, myocardial infarctus and target vessel revascularization. The MACCE was evaluated by hospital records and telephone contact.

**Results:** Patients were followed for a period of 6-60 months. The average follow up period was 27 months [Ort  $\pm$  St.error=27.8  $\pm$  14.7]. Four hundred patients that included to the study was consisting 166 of everolimus (EES), 54 of zotarolimus (ZES), 151 of biolimus (BES) and 29 of combination of these groups. We evaluated total and according to the type of the stents MACCE ratio. In EES group; re-MI 3 (%1.8), TVR 5 (%3), mortality 1 (%1.9), in BES group; re-MI 1(%1.9), TVR 1(%1.9), mortality 1 (%1.9) and in ZES group; re-MI 4 (%2.6), TVR 7(%4.6), mortality 6 (%4) were calculated. No cerebrovascular event was enrolled during and postintervention period.

**Conclusion:** The MACCE ratio %7.8 in the group of EES,%5.5 in the group of BES and %11.5 in the group of ZES were measured. When we evaluated the hole data (400 patients) after new generation drug eluting stent implantation, the MACCE ratio was measured %8.25.

**Key Words:** Percutaneous coronary intervention, drug eluting stents.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığı (İKH) en sık koroner arterlerin ateromatöz plaklar tarafından tıkanması sonucu, miyokardın metabolik gereksinimlerini karşılamaya yetecek kan akımının sağlanamaması ile karakterize bir hastalıktır. İKH etyolojisinin %90'ından fazlasını koroner arter hastalığı (KAH) oluşturur. Dünyada ve ülkemizde en sık ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gelmektedir. KVH'lar, kalp ve damar sistemini etkileyen bir grup bozukluktur ve koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, derin ven trombozu ve pulmoner embolileri kapsamaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2002 yılında 7.1 milyon olan koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ölüm sayısının 2020 yılında 11.1 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (2).

Her geçen gün İKH'nın altta yatan mekanizmaları daha iyi aydınlatılabiliyor olmasına rağmen, hala dünya çapında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Farmakolojik tedavide geline noktanın yanısıra pek çok invaziv girişim tedavisi de başarı ile uygulanabilir hale gelmiştir. Bugün perkütan koroner girişimler (PKG) açısından balon anjiyoplasti (PTCA), çıplak metal stent (ÇMS), egzimer lazer ve Taxus ile Cypher gibi ilk jenerasyon ilaç kaplı stentlerin (İSS) yerini ağırlıklı olarak yeni jenerasyon İSS'ler ile biyoabsorb stentler almıştır.

Çalışmamızda Aralık 2009 ile 2013 tarihleri arasında İSS uygulanan hastaların primer sonlanım noktaları incelenmiş ve büyük stent çalışmalarının sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Kardiyovasküler hastalıkların epidemiyolojisi, ülkeden ülkeye, toplumdan topluma farklılık gösterir. KVH'lardan düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkeler orantısız olarak daha fazla etkilenmektedir ve dünya çapındaki tüm KVH nedeni ölümlerin %80'i bu ülkelerde olmaktadır (3). Prevelansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Avustralya'da azalırken, Doğu Avrupa ve Asya gibi gelişmekte olan bölgelerde artmaktadır (4).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2008 yılında dünya çapında yaklaşık 17.3 milyon insan (tüm ölümlerin %30'u) KVH'lar nedeni ile ölmüştür. Tüm bu ölümlerin 7.3 milyonu KAH, 6.2 milyonu ise inme kaynaklı idi (1,4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında gerçekleşen 2.423.712 ölümün 813.804'ü (%33'ü) KVH'lar nedeniyledir ve bu sonuç her 3 ölümden 1'i anlamına gelmektedir. Roger VL. ve arkadaşlarının raporuna göre 2020 yılına gelindiğinde Amerika'da KVH kaynaklı ölüm ve inmenin %20 azaltılması hedeflenmektedir (5). Avrupa'da KVH'lar, 2000 yılında 4.3 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır ve erkeklerde bütün ölümlerin %43'ü, kadınlarda ise %55'inden sorumludur (6).

Ülkemize gelindiğinde ise KVH'lar ile ilgili yapılmış tek ciddi çalışma TEKHARF çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre ülkemizde toplam 2.0 milyon koroner arter hastası içinden her yıl 75.000'i ölmektedir. TEKHARF çalışması, erişkinlerdeki yıllık KAH mortalitesini erkeklerde binde 5.2, kadınlarda binde 3.2 olarak bulmuştur. TEKHARF verilerine göre, ülkemizdeki en sık ölüm nedeni KAH'dır, her 8 ölümden birinin nedeni belirlenememekle birlikte, nedeni bilinenler arasında KAH %42.5 ile ilk sırada bulunmaktadır. Onu %24 ile kanser ve %12 ile serebrovasküler olaylar izlediği bulunmuştur (8). KAH'nın mortalitesini ülkemizde bölgelere göre incelemek gerekirse, Karadeniz, İç Anadolu ve Marmara bölgelerinde yüksek, Akdeniz, Güneydoğu Anadolu ve Ege bölgelerinde ise düşük düzeydedir (9).

## 2.2. ATEROSKLEROZ

### 2.2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz başta orta ve büyük çaplı elastik arterler olmak üzere bütün arterlerin özellikle intimasını etkilemekte olup, medya ve adventisya tabakalarında da sekonder değişikliklere neden olan sistematik bir hastalıktır (10). Aterogenez süresince damar endoteli okside olmuş LDL, artmış türbülant kan akımı, aşırı inflamasyon gibi, bir dizi stres sinyaline maruz kalır (10). Ateroskleroz için major (geleneksel) risk faktörleri yaş, aile hikayesi, etnik köken, cinsiyet, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, obezite, fiziksel inaktivite ve sigara içimi olarak sıralanmaktadır (Tablo 1). Geleneksel risk faktörleri dışında lipoprotein a, homosistein, CRP, hemostatik veya trombojenik risk faktörleri, dolaşımdaki antioksidan düşüklüğü vb. gibi yeni risk faktörleri ve genetik mutasyonlar da ön plana çıkmaktadır (11,12,13).

**Tablo 1.** Ateroskleroz için risk faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri		Yeni Risk Faktörleri
Sabit Faktörler	Modifiye edilebilen	
Yaş	Sigara	Lipoprotein a
Aile hikayesi	Hipertansiyon	CRP
Etnik köken	Hiperlipidemi	Fibrinojen
Cinsiyet	Diyabet, insulin rezistansı	Okside LDL
	Obezite	Homosistein
	Stres ve depresyon	
	Sedanter yaşam	

Normal bir arterin yapısı 3 tabakalıdır. En içte lümeni çevreleyen **tunika intima** isimli tabakada, bazal membran üzerine tek sıra endotel hücre tabakası vardır. Tunika intima ile **lamina elastika interna** arasında bulunan **tunika mediayı**, büyük oranda düz kas hücreleri oluşturur. Arteriyollerin tunika media tabakasında tek bir sıra düz kas hücre tabakası bulunurken, küçük arterlerin daha kalın bir düz kas hücre

tabakası vardır (14). Arteriyoller ve küçük arterler kan basıncını doğrudan etkilediklerinden dolayı direnç damarları olarak bilinirler. Aort gibi büyük elastik arterlerin tunika medialis, hem düz kas hücreleri hem de yüksek oranda elastin proteini içerirler (14). Bu tabakada bulunan düz kas hücreleri normal arterlerde genellikle düşük oranda bölünür ve çoğalır. Hücre dışı matriks sentezi ve çözünmesi de normal arterlerde birbirini dengelemektedir (15). Tüm arterlerin en dış kısmı olan ve tunika media tabakasının üzerinde bulunan **tunika adventisyada** vaza vasorum ve sinirleri içeren bir bağ dokusu kılıfı bulunmaktadır. Bu tabakada mast hücreleri ve fibroblastlar da bulunur (15).

### 2.2.2. Plak Oluşumu

Aterojenik diyetle, kanda taşınan lipoproteinler, arter intiması içindeki proteoglikanlara bağlanarak intima içinde birikme eğilimi gösterirler (16). Erken aterosklerozun önemli bir unsuru olduğu düşünülen proteoglikana bağlanan lipoprotein partikülleri, oksidasyon ve glikozilasyon gibi kimyasal modifikasyonlara eğilimi artırırlar (17).

Lezyon oluşum sürecinin erken evresinde lökositlerin bir araya toplanması ve birikimi de bir diğer önemli noktadır. Lökositler normal arter endotel hücrelerine adezyon yapamaz, iltihaplı dokularda toplanmaları postkapiller venüllerde gerçekleşmektedir (15). Lökositlerin bir araya toplanması ve endotel üzerinde yuvarlanmasında, selektinler (E-selektin ve P-selektin) rol oynamaktadır (15,18). Selektinlerin yanı sıra immunoglobulin üst ailesine ait VCAM-1, ICAM-1 gibi adezyon molekülleri sayesinde adezyon sağlanır (19). Lökositler endotel yüzeyine yapıştıktan sonra, intima içine geçebilmek için bir sinyal almaları gerekmektedir. Lökosit göçü, kemokin ya da kemoatraktan molekül adı verilen proteinler sayesinde olur (20). Endotel ve düz kas hücreleri inflamatuvar mediyatörler tarafından uyarıldığında, MCP-1 (MCP-1'in reseptörü CCR-2'dir) isimli kemokini üreterek, monositlerin yönlendirilmiş göçüne ve kemotaksisine aracılık eder (15). IL-8'in lökositler üzerindeki CXCR2'ye bağlanarak deneysel ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır (21). Lökositler endotel hücreleri arası boşluklar aracılığıyla

intimaya ulaşırlar. İntimada lipidler birikir ve monositler köpük hücrelerine dönüşür (15).

Çalışmalarda ateromların daha çok odaklar şeklinde oluştuğu gösterilmiştir. Genellikle arteryel bifurkasyonlar sonrası proksimal bölgede plak oluşumunun gözlenmesi bu sürecin hidrodinamik olduğunun göstergesidir (15). İnternal mammarian arter daha belirgin olmak üzere radyal arter gibi bazı arterler, bu süreçten hemen hemen hiç etkilenmezken, koroner arterler, karotis arterler, serebral, renal ve periferik arter sistemi, aterosklerozdan en çok etkilenen arterlerdir (14,15). Arter yatağındaki normal ve düzensiz akım, endoteli laminar makaslama gerimine maruz bırakmaktadır. Endotelyal süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit anyonunu katabolize ederek, nitrik oksit sentetaz enzimi de endotelyal nitrik oksit oluşturarak, oksidasyonu azaltır ve inflamasyona karşı direnç sağlarlar (15).

İntimada biriken lipid yüklü monositler, LDL reseptörü eksprese edebilirler ancak klasik LDL reseptöründen ziyade, çöpçü reseptör A olarak bilinen reseptör üretimi ile köpük hücre oluşumunu sağlarlar (22). Ateroskleroza eğilimli farelerde yapılan çalışmada çöpçü reseptör A'yı yok eden mutasyonlara sahip olanlarda, lipid yüklü lezyon oluşumu belirgin azalmıştır (23). İntima içine yerleşen ve köpük hücrelerine dönüşen makrofajlar makrofaj koloni stimulan faktör, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör ve IL-3 aracılığıyla çoğalmaya başlarlar. Antijenik uyarılmaya bağımlı olmayan bu çoğalma doğal immünite ile açıklanabilir (15).

Plak progresyonunda doğal immunitenin yanısıra adaptif immünite de önemli bir rol oynar ve aterosklerotik lezyon içinde bulunan dendritik hücrelerin T lenfositlere antijen sunumu buna bir örnektir. Dendritik hücrelerin yanısıra, makrofajlar ve endotel hücreleri de T lenfositlere antijen sunarak, T lenfositlerin aktive olup, bol miktarda sitokin salgılamasına yol açarlar (15).

Yardımcı T hücreleri (Th), CD4 taşırlar ve ikiye ayrılırlar. Bunlardan Th1, IFN-gama, lenfotoksin, CD40 ligandı ve TNF-alfa üretmektedir. Bu sitokinler plak stabilitesini bozarlar ve plak trombozunu hızlandırır. Th2 ise IL-10 gibi sitokinlerin üretimini sağlayarak, aterogenezdeki inflamasyonun inhibisyonunu sağlar (24). Sitolitik T hücreleri, CD8 taşırlar ve Fas ligandı üzerinden düz kas,

endotel ve makrofajları aktive ederek sitotoksik cevabı uyarırlar. Aterosklerotik lezyonun progresyonuna, plak içindeki tüm bu hücre tiplerinin ölümü katkı sağlar (25).

İntrauterin süreçte başlayan aterosklerozun, histolojik olarak görülebilen öncü lezyonları **yağlı çizgilenmeler (fatty streak)** olarak bilinen intimal proliferatif lezyonlardır (14).

Aterosklerozun başlangıcı sayılan bu intimal proliferatif lezyonlar zaman içinde ilerler ve vasküler düz kas hücrelerinin mediadan intimaya göçü ile daha karmaşık plaklara dönüşür. Normal arter medya tabakasında bulunan vasküler düz kas hücre yapısı aterosklerotik düz kas hücre yapısından çok farklıdır (26). Ancak makrofajlardan salınan, trombositlerden türeyen güçlü bir kemoatraktan olan PDGF ile aktive olup, aterosklerotik intimaya göçen vasküler düz kas hücreleri, hücre bölünmesi ile çoğalabilmektedirler (15). Aterogenez sırasında özellikle plaklar yapısındaki T hücreleri fas ligandı ekspresyonunu artırarak, düz kas hücre yüzeyindeki fas ligandını bağlayabilir ve proinflamatuar sitokinler salgılayarak, düz kas hücresi ölümüne neden olur (25).

Vasküler düz kas hücrelerince, PDGF ve TGF-beta uyarısı ile üretilen kollajen çeşitleri sayesinde fibröz kapsül kendini onarma ve koruma kabiliyetini sağlar. Hücre dışı matriks salgılanması da düz kas hücrelerinin birikiminde olduğu gibi bir denge halindedir ve biyosentezleri matriks metaloproteinazları denen bir grup katabolik enzim tarafından dengelenmektedir (15).

Daha sonraki süreçte plakta anjiyogenez, mineralizasyon, plak rüptürü ve tromboz olur. İnflamasyonun yoğunlaşması sonucu plak kenarındaki fibröz kapsül omzu adı verilen bölgelerden plak rüptürü gelişebilir (14). Plak içindeki basıncın ve inflamasyonun artması ile plak üzerini örten ince fibröz şapka rüptür riskini artırır. (15). Plakın fibröz kapsülünün yırtılması, plak kabuğuna etki eden basınç ile fibröz kapsülün mekanik gücü arasındaki dengesizliğe bağlıdır (27).

### 2.2.3. Plak rüptürü

Yıllarca semptom vermeden sessiz seyreden aterosklerotik plaklar, damar içinde pıhtı oluşumu ve kan akımının kesintiye uğraması sonucunda hayati risk oluştururlar. Plak yırtılması iki yolla olur. Daha sık olarak fibröz şapka rüptürü, daha az sıklıkla ise endotelyal erozyon görülür (14). T hücrelerinden salgılanan IFN-gama gibi sitokinler yoluyla düz kas hücrelerinin kollajen sentezi azaltılarak, kollajenin fibröz kapsül yapısında yırtılmalara karşı gösterdiği direnç ve fibröz kapsülü onarma fonksiyonunun önüne geçilir (15).

Plak yırtılmasının iki formu da hemen her zaman lokal trombosit birikimi ve aktivasyonuna neden olur. Sonucunda pıhtılaşma kaskadı tetiklenir ve trombüs oluşur. Non-oklüziv plak rüptürü gerçekleşirse, organize trombüs üzerinde yeni fibröz kapsül oluşur ve lezyonun boyutunun artması pahasına da olsa, lezyon stabil hale gelir. Oklüziv plak rüptürü gelişir ise buna bağlı damar içi yaygın trombüs nedeniyle tüm damar tıkanabilir (14).

Patoloji çalışmaları, ölümcül miyokard infarktüsüne neden olmuş aterosklerotik plaklarda ince fibröz kapsül saptanmıştır (28). İncinebilir plak yapısının bir özelliği de yapısındaki düz kas hücrelerinin görece azlığıdır. Plak içindeki lokal inflamasyon alanlarında düz kas hücrelerinin yokluğu, fibröz kapsülün kendini onarabilmesi için gerekli kollajen azlığına da neden olmaktadır (15). İncinebilir plağın bir başka özelliği de sahip olduğu yoğun makrofaj ve lipid birikimi nedeni ile plak içindeki biyomekanik güçlerin fibröz kapsülün omuz bölgelerine yoğunlaşmasına neden olmasıdır. İncinebilir plak, başta makrofajlar olmak üzere artmış inflamatuvar hücreler, azalmış düz kas hücreleri ve kollajen sentezi, artmış matriks MMP aktivitesi ve artmış matriks yıkımı ile pozitif remodeling, neovaskülarizasyon ve adventisyal inflamasyondan oluşur (15). Fibröz şapka rüptürü AMİ'nün 2/3'ünden sorumludur. Endotelyal erozyonun patofizyolojisi tam olarak anlaşılacakla beraber, kadınlarda daha sık olup, ani ölümlerden ve AMİ'lerinin ¼'ünden sorumlu tutulmaktadır (29).

### 2.3. STABİL KORONER ARTER HASTALIĞI

Kronik iskemik kalp hastalığı, asemptomatik veya stabil anjina, mikrovasküler anjina ve vasospastik anjina gibi farklı kliniklerle prezente olabilir ya da ilk başvurusu akut koroner sendromdur. (30). İskemik kalp hastalığı fizyopatolojisi, miyokardın metabolik gereksinimini olan O<sub>2</sub> ihtiyacı ile sunumu arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Bu dengesizlik, kanın O<sub>2</sub> taşıma kapasitesinde azalma (anemi, karbon monoksit zehirlenmesi gibi.) veya tıkaçıcı koroner tromboz, spazm ya da hipotansiyona bağlı koroner akım rezervinin azalması nedeniyle olabilir (30). Kritik koroner arter darlığı, koroner mikrovasküler disfonksiyon veya ekstrakoroner nedenlerle de iskemik semptomlar oluşabilir. (30). Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), restriktif KMP, hipertansiyon, aort stenozu, pulmoner hastalıklar, ciddi anemi veya hipertiroidizm koroner akım rezervinin azalmasına neden olan ekstra-koroner nedenlerdir (31). Kronik stabil anjina pectoris, genellikle %50 LMCA ya da %70 major epikardiyal darlık geliştiğinde görülür (32).

Tipik anjina artan fiziksel aktivite, emosyonel stres, soğuk, rüzgar ve ateşle tetiklenen, istirahat ve dilaltı nitrogliserin ile hafifleyen miyokardiyal iskemiye bağlı göğüste rahatsızlık hissidir (33). Göğüs ağrısı başlangıcından sonra pek çok klinisyen semptomları değerlendirirken geleneksel klinik anjina sınıflamasını kullanır.

Tipik anjina tanımlamasında aşağıdaki 3 özelliğin de bulunması gereklidir.

- Karakteristik süre ve özelliğe sahip substernal göğüs ağrısı
- Göğüs ağrısının egzersiz veya emosyonel stresle artması
- Göğüs ağrısının istirahat ve nitratla geçmesi

Atipik anjinada ise tipik anjina özelliklerinden ikisinin bulunduğu göğüs ağrısıdır.

Non-kardiyak göğüs ağrısı, tipik anjina özelliklerinden birini içeren ya da hiçbirini karşılamayan göğüs ağrısına verilen tanımlamadır (34).



Anjina ciddiyetini belirlemede en sık kullanılan sınıflama, Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti (CCS) Anjina Ciddiyeti Sınıflaması'dır.

CCS I: Günlük olağan aktiviteler anjinaya neden olmaz (Merdiven çıkma, yürüme gibi).

CCS II: Günlük olağan aktivitelerde hafif sınırlanmalar vardır (2 bloktan fazla yürüyünce veya 1 kattan fazla merdiven çıkınca olan anjina).

CCS III: Günlük olağan aktivitelerde belirgin sınırlanma vardır (Düz yolda 1-2 blok yürüyünce veya normal basamaklı 1 kat merdiven çıkınca olan anjina).

CCS IV: Herhangi bir fiziksel aktiviteyi yapamaz hale gelmek ve istirahatte gelen anjina söz konusudur (35).

İskemik kalp hastalığının, en önemli teşhis yöntemi dikkatli ve iyi bir şekilde alınmış anamnez ile fizik muayenedir. Kronik iskemik kalp hastalığı olan hastaların yarısından çoğunda, istirahat EKG'si normaldir. Diğer yarısında da daha çok non-spesifik EKG değişiklikleri vardır (36). Egzersiz testinin İKH tanısı koymadaki duyarlılığı (sensitivitesi) % 67, özgüllüğü (spesifikliği) % 72 civarındadır. İKH teşhisinde istirahat ekokardiyografisinden çok stres ekokardiyografisi önem taşır. Hatta stres ekokardiyografinin iskemik kalp hastalığını saptamada egzersiz ve dobutamin için sırasıyla duyarlılığı %85 ve %82, özgüllüğü ise %86 ve %85'dir (34). Miyokard perfüzyon sintigrafisinin (MPS) ise duyarlılığı %82-91, özgüllüğü %70-90 civarındadır. PET'in miyokard iskemisini belirlemedeki gücünün özellikle obez ve kadınlarda MPS'den daha iyi olduğu bulunmuştur (37). Dobutamin kardiyak MRI perfüzyon görüntüleme, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve dobutamin stres ekokardiyografiden, iskemi açısından daha üstün tanı koydurucu bir tetkiktir (37). Kardiyak BT iskemik kalp hastalığının araştırmasında iki yolla fayda sağlar; koroner kalsiyum risk skorlaması (Agatson) ve tomografik koroner anjiyografi. Koroner kalsifikasyon, koroner arter hastalığını saptamada yaklaşık %85-100 gibi yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, yaklaşık %41-76 gibi düşük bir özgüllüğü vardır (34). BT (64 kesitli) ile koroner anjiyografinin ise koroner lezyonları belirlemedeki duyarlılığı %93-97 ve özgüllüğü %80-90 civarındadır (37). Hibrit görüntüleme ile

anatomik ve fonksiyonel görüntülemenin birleştirilmesi sayesinde, koroner lezyonların ve bunların patofizyolojik öneminin kapsamlı olarak yorumlanması sağlanabilir. Bu kombinasyon, görüntülerin birlikte kaydedilmesi veya iki modalitenin (BT ve SPECT, BT ve PET) birleştirilmiş olduğu cihazlar yoluyla olur (37).

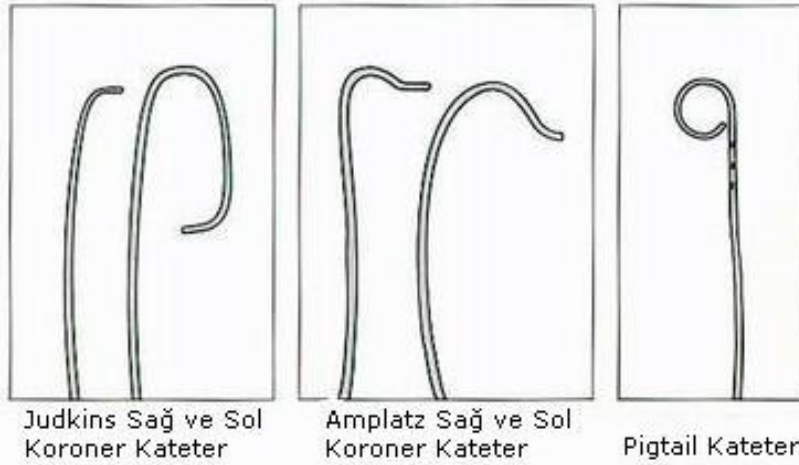
### **2.3.1. Kateterizasyon ve Koroner Anjiyografi**

Stabil KAH'ında, koroner ağacı görüntülemek istediğimizde, altın standart tanı yöntemi invaziv koroner anjiyografidir. Stabil KAH'ında koroner anjiyografi endikasyonları özetle, miyokardiyal revaskülarizasyon ihtiyacı olasılığı yüksek olan hastalar, ani ölüm veya yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler nedeni ile resüsitasyon geçirmiş olanlar, İKH için noninvaziv testlerin sonucunun yetersiz olduğu hastalar ve anjina ile birlikte konjestif kalp yetmezliği semptomları olanlardır (30,37).

Kardiyak kateterizasyon, kateter olarak adlandırılan küçük plastik tüplerin, kalbin arter ya da venlerinin içine yerleştirilmesi yoluyla X-ray anjiyografik görüntü alınması ya da kalp boşlukları içinde hemodinamik basınç ölçümleri uygulanmasıdır. Kardiyak kateterizasyon laboratuvarında sadece koroner arterlerin anjiyografisi değil, aort, pulmoner ve periferik arterlerin anjiyografisi de uygulanır (38). Kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi yapılan laboratuvarında bir jeneratör, X-ray tüpü, görüntü güçlendirici, kontrast madde enjektörü, video sistemi ve dijital arşivleme veya bir sine kamera bulunmalıdır (38,39). Ayrıca kan basıncı ve EKG'nin sürekli takibi sağlanmalı ve intrakardiyak, sistemik ve pulmoner basınç ölçümlerinin iletileceği bir monitör, 12 derivasyonlu EKG aleti, geçici pacemaker, intraaortik balon pompası, Acil arabası ve defibrilatör de laboratuvarında yer almalıdır. Termodilüsyon, Fick kardiyak debisi ve kan gazı belirlemesi için gerekli donanım da olmalıdır (38).

İşlem hafif sedasyon (benzodiazepinler ve/veya non-selektif antihistaminikler) altında ve lokal anestezi ile ponksiyon sonrası yapılır. Judkins tekniği, nispeten kolay, hızlı, güvenilir ve düşük komplikasyon oranlı olduğu için en yaygın kullanılan sol kalp kateterizasyonu ve koroner anjiyografi tekniğidir (40). Girişim bölgesi

olarak en sık femoral arter kullanılır. Cerrahi sterilizasyon ve lokal anesteziden sonra, inguinal ligament belirlenip yaklaşık 2 cm altından femoral arterin palpe edildiği yerden ya da floroskopik olarak femur başının inferior sınırından umblikusa doğru Seldinger tekniği ile ponksiyon yapılır. İşlemden önce 18-gauge iğne vasıtasıyla artere girilir ve 0.035 inçlik J uçlu 45 cm'lik kılavuz tel yerleştirilir ve iğne çekilir. Takiben dilatatör ve ardından kılıf yerleştirilerek salin ile yıkanır. En sık 5-6 F kılıflar kullanılır ve 1 F, 0.33 mm'dir. Bazı hastalarda, nadiren Sones brakial yaklaşımı ile de cerrahi "cut-down" sonrası girişim yapılabilir. Sol brakial yaklaşım için Judkins kateterleri uygundur. Sağ brakial yaklaşımda, LIMA greftine oturmak zordur ancak Amplatz ya da Multipurpose kateterler kullanılır. Günümüzde operatörlerin sıkça tercih ettiği yaklaşım ise radyal yaklaşımdır ve öncesinde mutlaka Allen testi yapılmalıdır. Radyal yaklaşım, femoral yaklaşımla karşılaştırıldığında daha az kanama oranları ve hasta için uzun süreli immobilizasyon gerektirmemesi nedeniyle üstündür. Radyal arter ponksiyonu stiloid prosesin 1 cm yukarisından yapılır ve işlem aynı femoral arterde uygulandığı gibidir. Farklı olarak radyal arter spazmını önlemek için kılıf içine lokal infüzyon olarak verapamil ve nitrogliserin, trombozu önlemek için de 3000-5000 IU heparin uygulanmalıdır (41).



**Şekil 1.** Sağ-sol Judkins ve Amplatz kateterler ile pigtail kateter

Koroner anjiyografi için en sık kullanılan kateterler Judkins ve Amplatz sistemleridir (Şekil 1). LAO (sol anterior oblik) pozisyonunda sıklıkla JL4 diagnostik kateteri J uçlu kılavuz tel üzerinden geçirilerek, aortun sol koroner sinüsüne ilerletilir. Kateter saat yönünde ya da tersi yönde manipüle edilerek LMCA'ya ko-

aksiyel oturtulur ve bundan sonra LAD ve CXA görüntülemesi için genellikle 8 ml kontrast madde enjeksiyonu yeterlidir. RCA kateterizasyonu için de genellikle bir JR4 kateteri aortun sağ koroner küspisi içine LAO projeksiyonunda yerleştirilir. RCA aortun sağ koroner sinüsünde LMCA'nın yerleştiği sol koroner sinüs seviyesine göre daha aşağıda yerleşmiştir. JR4 aort kapağı hizasından 2 cm geriye çekilerek, saat yönünde döndürülür ve RCA'ya oturtulur (41).

Koroner darlığın doğru değerlendirilebilmesi için her koroner lezyonun en az iki dikey görüntüsü alınmalıdır. Lezyonlar LAD, CXA ve RCA için %70 ve üzerindeyse, LMCA için %50 ve üzerindeyse kritik darlık olarak değerlendirilir (41). Koroner arterde %50 ve altı darlıklar; hafif darlık, %50-75 arası darlıklar; orta dereceli darlık, %75-95 arası darlıklar; ciddi darlık ve %100 darlık; total oklüzyon olarak tanımlanır (38).

Koroner %40-70 arası darlıkların ciddiyetinin belirlenmesinde koroner anjiyografi yetersiz kalabilir. İnvasküler ultrason (IVUS), 360 derecelik tomografik damar lümeni görüntüsü sağlar ve anjiyografik olarak darlık derecesine karar verilemeyen lezyonlarda, LMCA lezyonlarının derecelendirilmesinde, transplant koroner vaskülopati araştırmasında ve hassas plakların belirlenmesinde kullanılır. Benzer biçimde optik koherans tomografi de IVUS gibi kılavuzlu anjiyoplasti, aterektomi ve stent yerleştirilmesinde kullanılır (41).

Anjiyografik olarak koroner akım derecelendirmesi, TIMI derecelendirme sistemi ile yapılır. Buna göre, lezyon distalindeki akım noninfarkt arterler ile aynı ise TIMI 3 akım, lezyon distalindeki akım noninfarkt arterlerin akımından az ise TIMI 2 akım, sorumlu lezyonun distalini bir miktar kontrast dolduruyor ama antegrad akım yoksa TIMI 1 akım, lezyon distalinde hiç akım yoksa (total oklüzyon) TIMI 0 akım olarak adlandırılır (38).

### **2.3.2. Stabil Koroner Arter Hastalığında Girişimsel Tedavi**

KAH'ı bilinen ve ciddi koroner lezyonları ya da OMT'ye rağmen mekanik revaskülarizasyon ihtiyacı olan hastalara, KABG ya da PKG ya da her ikisi de bu amaçla uygulanır. Çoklu damar hastalığında özellikle beraberinde DM, sol ventrikül

sistolik disfonksiyonu veya kompleks lezyonlar varlığında KABG, öncelikli revaskülarizasyon yöntemidir. PKG, tek veya çift damar hastalığında ve LMCA lezyonu yokluğunda, tercih edilebilir bir yöntemdir. Bununla birlikte çoklu damar hastalığı ve/veya korunmamış LMCA lezyonlarında optimal revaskülarizasyon stratejisi son yıllarda yapılan çalışmalar doğrultusunda hala tartışmalıdır (42). Minimal invaziv cerrahi yaklaşımla LİMA-LAD anastomozu ve non-LAD ciddi darlıklar için perkütan koroner girişimin birlikte uygulanması, hibrid revaskülarizasyon olarak adlandırılır (42).

Uzun süre proksimal LAD lezyonları KABG ile tedavi edilirken, İSS'ler ile yapılan yeni çalışmalar sonucunda PKG'nin KABG'e göre daha az yararlı bir tedavi olmadığı gösterilmiştir (43). LMCA kritik lezyonlarının PKG ile tedavisi için pek çok kılavuzda sınıf III endikasyon uygun görülmüştü. Ancak son dönemdeki çalışmalardan elde edilen verilere göre, LMCA lezyonuna İSS kullanılarak yapılan PKG ile KABG arasında benzer mortalite oranları ve klinik sonuçlar vardır. Bununla beraber PKG grubunda yüksek TVR oranları izlenmektedir (44-46).

Kompleks ya da 3 damar hastalığında ARTS-II ve ERACI-III çalışmalarında İSS ile PKG ve KABG tedavileri karşılaştırılmış ve PKG kolundaki yüksek TVR oranlarına rağmen, sağkalımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (47,48). SYNTAX çalışmasında 1. jenerasyon İSS olan Taxus ve KABG karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın 5 yıllık sonuçlarına göre; ölüm ve Mİ, KABG grubunda daha düşük, inme ise KABG grubunda biraz daha yüksektir. Ancak SYNTAX skoru düşük olan (0-22) hastalarda, KABG ile PKG arasında anlamlı fark saptanmamıştır (49).

#### **2.4. AKUT KORONER SENDROMLAR**

Muller ve arkadaşları tarafından kullanılan "Vulnerable plaque" terimi akut kardiyovasküler hastalıkların başlangıcını tetikleyen önemli faktörleri tanımlamak için kullanılmıştır (50). Onların hipotezine göre; oklüziv koroner tromboz, rüptür için vulnerable hale gelmiş bir aterosklerotik plak ile plak rüptürüne yol açan stres ve artmış koagülabilité nedeniyle olur. Postmortem patolojik çalışmalar, ani kardiyak ölümün, akut koroner sendrom (AKS) vakalarının %70'inden fazlasında plak rüptürüne atfedilebilir olduğunu göstermiştir (51). AKS vakalarında altta yatan tek

neden plak rüptürü değildir ve sorumlu lezyonların %30'unda, plak erozyonu ve kalsifik nodüller gösterilmiştir. Sonuç olarak bazalde tanımlanmış ve henüz rüptüre olmamış bu lezyon tiplerinin hepsine “vulnerable” ya da unstabil koroner plak denir (50). Bu ince kapsüllü fibroaterom plağı patolojik olarak büyük bir lipid çekirdeği (total lezyonun enine kesitinin >%40'ı) ve ince bir fibröz kapsülden (<65Mm) oluşur (51).

Unstabil koroner plak gelişince hastalar, unstabil anjina pectoris (USAP), NSTEMİ, STEMİ ile başvurabilir ya da başvuru anında iskemiye bağlı taşiaritmiler sonucu tetiklenen ani kardiyak ölüm olabilir (52). Akut koroner sendromlar NSTEMİ, STEMİ ve USAP olarak 3 başlık altında toplanır ya da non-ST elevasyonlu akut koroner sendromlar (NSTE-AKS) ve ST elevasyonlu akut koroner sendromlar (STE-AKS) olarak incelenmesi de mümkündür.

#### **2.4.1. Non-ST Elevasyonlu Akut Koroner Sendromlar**

NSTE-AKS'lar, STE-AKS'lardan daha sık görülmekte olup hastane içi ve kısa dönem mortalite ve kardiyovasküler olayları kapsayan sonuçlar, NSTE-AKS'larda STE-AKS'lardan daha iyidir (53). Ancak NSTE-AKS'ların, uzun dönem mortalitesi daha yüksektir ve bu klinikle başvuran hastalar genellikle daha yaşlı, daha fazla komorbiditeli ve çoklu damar hastalığı olanlardır (52).

Unstable anjina, istirahat sırasında ya da minimal egzersizle oluşan, 20 dakikadan uzun süren, dilaltı nitrat ile sonlanmayan, şiddetli, kreşendo paternde (önceki anjinal ataklara göre süresi daha uzun, daha şiddetli ve sıklığı artmış) bir göğüs ağrısıdır. NSTEMİ ise kardiyak enzimlerin yükselmesi ile USAP'tan ayırt edilir (54). USAP ile ilgili ilk sınıflama 1989 yılında Braunwald tarafından yapılmıştır (Tablo 2) (55).

**Tablo 2. Braunwald USAP Sınıflaması**

	Klinik Durumlar		
	A. Sekonder kararsız anjina (Nonkardiyak nedenlerle gelişir. Anemi, tirotoksikoz, infeksiyon vb.)	B. Primer kararsız anjina	C. Postinfarktüs kararsız anjina (Mİ sonrası 2 hf içinde)
I. Yeni başlangıçlı efor anjinası (Son 2 ay içinde)	IA	IB	IC
II. Subakut istirahat anjinası (Son 1 ay içinde)	IIA	IIB	IIC
III. Akut istirahat anjinası (Son 48 saat içinde)	IIIA	IIIB	IIIC

NSTE-AKS'un klinik tablosu çok çeşitli semptomlar içermektedir. Bunların içinden klasik olarak birkaç klinik belirti;

\* İstirahatte uzun süren (>20 dk) göğüs ağrısı

\* Yeni başlangıçlı anjina (CCS [Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti] II veya III)

\* Daha önce kararlı olan anjinanın yakın zamanda kararsız hale gelmesi ve en azından CCS III anjina şiddetine ulaşması

\* Mİ sonrası anjina olarak sayılabilir (56).

NSTE-AKS EKG'sinde ısrarcı veya geçici ST segment çökmesi ve/veya t dalgası değişiklikleri ya da tamamen normal EKG olabilir (57). Bulguların ilk ortaya çıkışından 4 saat sonra, Troponin-I ya da T (TnT-I, TnT-T) eğer kanda pozitifleşmişse tanı non-STEMİ'dir (58).

Prognoz tayini ve klinik karar verme sürecinde bazı risk skorları karşımıza çıkar. En popüler olanları GRACE ve TIMI risk skorlarıdır. İki risk sınıflaması arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda GRACE risk skoru, iyi ayırt edici güce

sahip olduğundan hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin en doğru sınıflandırmasını sağlamaktadır (Tablo 3) (59,60).

**Tablo 3.** Kaydedilmiş hastane popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda ölüm oranları

Risk kategorileri (üçte birlik)	GRACE risk skoru	Hastanedeki ölümler (%)
Düşük	≤108	<1
Orta	109-140	1-3
Yüksek	>140	>3
Risk kategorileri (üçte birlik)	GRACE risk skoru	Taburculuk sonrası 6. Ayda ölüm
Düşük	≤88	<3
Orta	89-118	3-8
Yüksek	>118	>8

NSTE-AKS’larda invaziv tedavi endikasyonu taşıyan yüksek risk kriterleri: Troponinde anlamlı artış ve düşüşler, dinamik ST-T dalga değişiklikleri, DM, böbrek yetersizliği (GFR<60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>), EF<%40, infarktüs sonrası erken dönemde geçirilmiş anjina, yakın zamanda geçirilmiş PKG, eskiden geçirilmiş KABG ve orta-yüksek GRACE Risk Skoru’dur (61).

#### 2.4.2. ST Elevasyonlu Akut Koroner Sendrom

Akut göğüs ağrısı ve ısrarcı (>20 dk) ST-segment yükselmesi olması durumuna ST-elevasyonlu akut koroner sendrom (STE-AKS) denir ve genellikle akut total koroner oklüzyona işaret eder. Bugün miyokard infarktüsünün tanımı aşağıdaki gibidir ve 2012 yılında yayınlanmış olan 3. uluslararası genel kabul görmüş miyokard infarktüsü tanımıdır (62).

\*Kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen troponin) en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması:



-iskemi belirtileri

-yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni LBBB

-EKG’de patolojik q dalgasının gelişmesi

-yeni oluşmuş canlı miyokard dokusu kaybının görüntüleme kanıtı veya yeni duvar hareket bozukluğu

-anjiyografi ya da otopside intrakoronar trombüs tespiti

\*Kardiyak enzimler için kan alınmadan ya da kardiyak enzimler yükselmeden gerçekleşen, miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni LBBB’ nin eşlik ettiği kardiyak ölüm,

\*Miyokard iskemisi ile birlikte kardiyak enzimlerde, üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde en az bir değer yükselme ve/veya düşme olması durumunda koroner anjiyografi veya otopside tespit edilen Mİ ile ilişkili stent trombozudur (63).

Uluslararası kabul görmüş 2012 yılında yapılan Mİ tanımlaması, AKS’ların klinik sınıflamasının devam eden kullanımının altını çizmiş ve erken tedavi stratejisinin önemini belirtmiştir (Tablo 4) (62).

**Tablo 4.** Klinik sebebe göre Mİ sınıflaması (62)

Tip 1	Spontan miyokart enfarktüsü; Plak rüptürü ya da erozyonuna bağlı primer koroner olayla ilişkili iskemi
Tip 2	Oksijen sunumu ile ihtiyacı arasındaki dengesizliğe bağlı olan sekonder miyokart enfarktüsü
Tip 3	Ani kardiyak ölüm ile ilişkili miyokart enfarktüsü (ST segment elevasyonu ya da olası yeni LBBB veya otopside dökümente koroner trombüs varlığı)
Tip 4a	Perkütan koroner girişim ile ilişkili miyokart enfarktüsü
Tip 4b	Dökümente stent trombozu ile ilişkili miyokart enfarktüsü
Tip 5	Koroner bypass cerrahisi ile ilişkili miyokart enfarktüsü

STEMİ mortalitesi pek çok faktörden etkilenir. Bunlar: yaş, Killip sınıfı, tedaviye kadar geçen süre, tedavinin türü, önceki Mİ öyküsü, DM, böbrek yetersizliği, hasta koroner arter sayısı, ejskiyon fraksiyonu ve uygulanan tedavidir (64).

STEMİ'da tanı ve tedavi sürecinde gecikmelerin önlenmesi önemlidir. Çünkü AMİ'nun en kritik zamanı hastanın ağrısının en şiddetli olduğu ve kardiyak arrest olasılığı olan çok erken dönemdir. Ayrıca reperfüzyonun da erken sağlanması, yararı açısından kritik önem taşır (65). STEMI hastalarının tedavisine katılan tüm hastane ve Acil Tıp Sistemleri için bazı hedefler belirlenmiştir. İlk tıbbi temastan EKG çekimine kadarki süre  $\leq 10$  dk, ilk tıbbi temastan reperfüzyon tedavisine kadar fibrinoliz için  $\leq 30$  dk, primer PKG için  $\leq 90$  dk (semptom başlangıcından 120 dk içinde hasta gelmiş ya da doğrudan primer PKG yapabilen bir merkeze başvurmuşsa  $\leq 60$  dk) olarak hedeflenmiştir. Ayrıca başarılı fibrinolizden sonra anjiyografi zamanlaması 3-24 saat olarak planlanmıştır (64).

Reperfüzyon tedavisi, 12 saatten kısa süreli semptomları olan ve ısrarcı ST segment yükselmesi veya yeni LBBB'u olan hastalarda uygulanmalıdır. Bunun yanısıra 12 saatten eski semptomları olsa da devam eden iskemi kanıtları varsa veya ağrı ve EKG değişiklikleri geçip tekrarlıyorsa veya 12-24 saat sonra başvuran stabil hastalarda reperfüzyon endikedir (64).

Son yıllardaki artan işlem başarısı, artan primer PKG oranları ve cihaz teknolojisi ile ilave ilaç tedavisindeki gelişmelere bağlanabilir. Bunlar arasında, 2.jenerasyon ilaç kaplı stentler, trombüs aspirasyon cihazları ve daha güvenli ve etkili periprocedürel antikoaglan ve antiplatelet tedaviler söylenebilir (52).

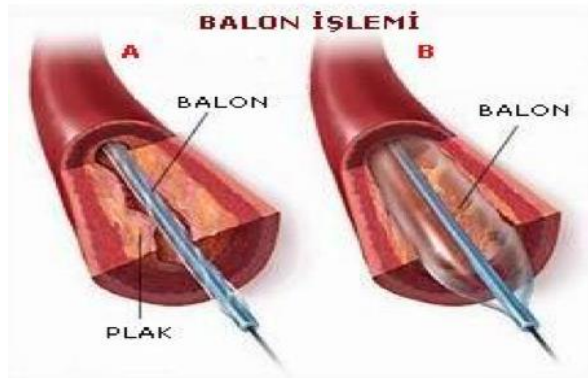
### **2.4.3. Perkütan Koroner Girişimler**

İlk olarak Andreas Gruentzig ve ark. 1977 yılında, sabit telli, şişirilebilir bir balonu koroner darlığa perkütan yolla ilerletip, 6 atm basınçta şişirerek darlığı açmıştır ve bu işlemi perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTCA) olarak adlandırmışlardır (Şekil 2). Stent ve diğer terapötik cihazların geliştirilmesiyle bu

işlemlerin tümüne perkütan koroner girişim (PKG) adı verilmiştir. Yıllık olarak ABD’de 1 milyondan fazla, dünyada ise 2 milyon PKG yapıldığı bilinmektedir (66).

Anjiyografik olarak obstrüktif lezyon gösterilmesi ile birlikte, miyokardiyal iskemi saptanan ve semptomları olan hastalarda, STEMI için primer revaskülarizasyon amacıyla, ve NSTEMI-ACS’larda anjiyografi sonrası PKG’ye uygun olan ve stabil KAH’ında OMT altında anjinası olan ve iskemi saptanan hastalarda PKG endikedir. PKG’nin tek kesin kontrendikasyonu, belirgin aktif kanamadır. Göreceli kontrendikasyonları ise kanama diyatezi, uygun olmayan veya yüksek riskli koroner anatomi, tekrarlayan stent içi restenoz ve komorbid durumlardan dolayı kısa yaşam beklentisidir (66).

Anjiyografik başarı PKG ile %50’den az, stent ile %20’den az darlık kalmasıdır. İşlem başarısı, hastane içi major komplikasyonlar (ölüm, MI, acil KABG ihtiyacı) olmadan işlemin sonlanmasıdır. Klinik başarı ise işlemin başarısı ile birlikte kardiyak iskemik semptomların kaybolması olarak tanımlanır (66).



Şekil 2. PTCA işlemi

PKG’nin komplikasyonları; akut tıkanma (suboptimal stent açılması, trombüs, spazm, ve yan dal oklüzyonunun izlediği diseksiyon), ateroembolizm ve tromboembolizm, koroner perforasyon, vasküler giriş yeri komplikasyonları, kontrastın indüklediği nefropati, kontrast aracılı allerjik reaksiyonlar ve stent trombozu olarak sıralanabilir. Ayrıca ölüm %0.5-1.4, periprocedürel MI (CK-MB’nin normalin üst sınırının 3 katı yükselmesi) %8 ve acil KABG ihtiyacı %0.2-0.3 arasında görülür (66).

Perkütan koroner girişimler de kendi içinde birkaç gruba ayrılabilir. **Primer PKG;** STEMI ile başvuran hastalarda öncesinde fibrinolitik yapılmadan, acil reperfüzyon amacıyla uygulanan PKG tipidir. **Kurtarıcı PKG;** Başarısız fibrinolitik olgularında veya ST-segmentinde yeniden yükselme ile birlikte tekrar infarktüs ya da tekrar oklüzyon kanıtı olması durumunda uygulanır. **Kolaylaştırılmış PKG;** Yüksek riskli, 90 dakika içinde primer PKG yapılamayacak durumda olan ve kanama riski düşük olan hastalara uygulanan farmakoterapidir (örneğin; trombosit GpIIb/IIIa inhibitörleri ile fibrinolitik tedavi kombinasyonları) ve hemen ardından planlı PKG düşünülebilir (64). **Ad-hoc PKG;** Tanısal anjiyografik işlemi takiben uygulanan terapötik girişime verilen addır. Tekrarlamayan restenotik lezyonlarda, hemodinamik olarak unstabil hastalarda, STE-AKS ve NSTEMI-AKS'larda sorumlu lezyon ve tek ya da çift damar hastalığı ile beraber olumlu damar morfolojisi olan, stabil düşük riskli hastalarda uygulanır. **Elektif PKG;** Başka bir seansa ertelenen (böbrek yetersizliği ya da kompleks lezyon gibi nedenlerle) PKG olarak tanımlanır (67).

#### **2.4.3.1. Düz Balon Anjiyoplasti (PTCA)**

PTCA'nın başlangıçta sağladığı fayda, ilk 6 ayda %30-60 oranında gözlenen restenozlar nedeni ile sınırlanmıştır ve ilave revaskülarizasyon tedavisi gereksinimi doğmuştur. Bugün PTCA'nın, anjiyoplasti sırasındaki hasara bağlı olarak, vasküler remodeling ve neointimal hiperproliferasiyona yol açtığı bilinmektedir (68). Özellikle yakın zamanda İVUS ile yapılan balon anjiyoplasti sonrası vasküler cevaba ilişkin çalışmalarda, damar genişlemesine sekonder artan lümen alanı ve plak yeniden dağılımı saptanmıştır. Kısa dönem takibinde muhtemel damar konstrüksiyonu ve elastik geri çekilmeye bağlı olarak, intralüminal alanda belirgin azalma gözlenmiştir. Daha önceki çalışmalar ile birleştirildiğinde, hem direkt arteriyel remodeling hem de neointimal hiperplazi, balon anjiyoplasti sonrası yüksek restenoz oranlarını açıklamaktadır (69). Stent implantasyonu olmadan yapılan balon anjiyoplastilerde (PTCA) akut oklüzyon (ilk 24 saat içinde) oranı %5, geç (1-6 ay) restenoz oranı %20-50'dir (70).

Akut damar tıkanıklığı, diseksiyon, elastik geri çekilme, geç vasküler remodeling ve neointimal proliferasyona bağlı gelişir, AMİ ve acil KABG ihtiyacını

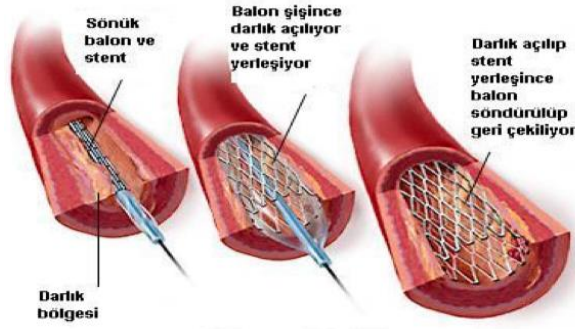
doğurur (71). Balon anjiyoplasti (PTCA), endotel hücre soyulması ile medya tabakasının yırtılarak, subendotelial matriksin dolaşım elemanları ile temasına neden olur ve sırasıyla platelet aktivasyonu, tromboz ve akut damar tıkanıklığına yol açar (72). Bunun yanısıra PTCA, tunika medyadan PDGF ve kemoatraktanlara cevaben intimaya göç eden düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve nekrozuna yol açar. Düz kas hücrelerinin neointimal proliferasyonu, post anjiyoplasti restenoza yol açar (73).

#### **2.4.3.2. Koroner Stentler**

İntrakoroner stent yerleştirmesi işleminde öncelikle giriş yolu belirlenir ve kılıf yerleştirilir. Genellikle femoral giriş yolu ve 6F kılıflar tercih edilir, ancak rotasyonel aterektomi, PercuSurge Guidewire ve kissing balon kullanılacaksa 7F veya 8F kılıflar kullanılır. Guiding kateter, J-uçlu kılavuz tel üzerinden ve ilgili giriş yolundaki (femoral, radyal, brakial vb.) kılıf içinden geçirilerek ilerletilir. Düz lezyonlar için 6F sistem yeterli olmakla beraber, XB (ekstra-back up) ve Amplatz kılavuz kateterler iyi destek sağlarlar; özellikle de akut olarak açılanmış CXA'da, Amplatz kateter daha etkindir (66,70). Kateter aort kökünde, koroner ostiumlara koaksiyel oturtulmalı, J-uçlu tel çıkartılmalı, radyopak madde enjeksiyonu ve X-ray görüntüleme sonrasında, 0.014 inç kılavuz tel distal koroner yatağa kadar ilerletilerek lezyon geçilmelidir. Eğer stent öncesi balon planlanıyorsa, kılavuz tel üzerinden balon, ilgili lezyon bölgesine ilerletilir ve 10-30 sn süreyle şişirildikten (koroner akım kısa süreli kesilir) sonra indirilir ve çıkarılır (70). Pek çok prosedürde ardından, 12-20 atm basınç aralığında balon ekspandibıl stent, 15-30 sn süre ile balonu şişirilip, indirilerek yerleştirilir (Şekil 3). Stent yerleştirildikten sonra, tam açılım olup olmadığı ve stent uçlarından diseksiyon gelişip gelişmediği kontrol edilmelidir. Gerekirse daha yüksek basınçta balon dilatasyonu ile tam açılım sağlanmalı ya da diseksiyon olan bölgeye, önceki stent uçları ile üstüste gelecek şekilde yeni stent implantasyonu uygulanmalıdır (70).

Koroner stentler, PKG işlemlerinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. PKG sonrası 24 saat içindeki akut damar oklüzyonu, stent kullanımı sonrası %1'in, 30 gün içindeki stent trombozu oranı da, dual antiplatelet kullanımı ile beraber, %0.8'in altına inmiştir. Çıplak metal stentlerde, stent strutları, implantasyondan 3-4 hafta

sonra yeni endotel hücre tabakası ile kaplanır ve bundan sonra stent trombozu ihtimali iyice azalır. Dual antiplatelet tedaviden bir tanesi alınmasa dahi, 1 yılın sonunda stent trombozu <math>\%0.4</math>, 1-4 yıl sonrası ise <math>\%0.2</math> civarındadır (74,75).



Şekil 3. PTCA/stent işlemi

#### 2.4.3.2.1. Çıplak Metal Stentler (ÇMS)

İlk insan koroner arterine stent implantasyonu, 1986 yılında Sigwart ve arkadaşları tarafından, paslanmaz çelik yapıda ve self ekspandıbil bir stent olan WALLSTENT® ile gerçekleştirildi (76). Stentin iç şaftı ve dış koruyucu tabakası onun klinik etkinliğini zayıflattığından 1991 yılında kullanımına son verildi. 1987 yılında Schatz ve arkadaşları, Palmaz-Schatz® stentini geliştirdiler ve USA'de ilk FDA onayı alan stent oldu (77). Palmaz-Schatz ilk balon ekspandıbil, paslanmaz çelik yapıda, yarıkları olan tüp şeklinde bir cihazdı ve 1990'ların en çok kullanılan stentlerinden biri idi. 1990'lı yılların başında kullanıma giren diğer yeni ÇMS'lere örnek olarak, Flexstent®, Wiktor®, Cordis®, Micro® ve Multi-Link® verilebilir. Düz balon anjiyoplasti (PTCA) ile karşılaştırıldıklarında, erken elastik geri çekilme ve restenozu azalttıkları bulundu (78).

Bu stentlerle yapılan işlemler, subakut stent trombozu ile sonuçlanan yüksek metalik dansite ve ağır hantal stent yapıları nedeni ile teknik açıdan açılmada zorluk ve embolizasyonla sonuçlanabiliyordu. Bu başlangıçtaki stent teknolojisinde PTCA ile karşılaştırıldığında restenoz insidansını azaltmış, ancak instent restenoz (ISR) hala önemli bir sorun olarak kalmıştır (79). 1993 yılında yayınlanan BENESTENT (Belgium Netherlands Stent Arterial Revascularization Therapies Study) ve STRESS

(North American Stent Restenosis Study) adlı iki önemli çalışmada, ÇMS'lerin PTCA'ya üstünlüğü gösterilmiştir. Bundan sonraki 5 yıl boyunca koroner stent kullanımı artmış ve 1999 yılında uygulanan tüm PKG'lerin %85'i stent olmuştur (80,81).

Çıplak metal stentlerin erken dönem kullanımlarında, yüksek stent trombozu riski vardı ve bu yıkıcı komplikasyon %50 oranında bir insidansla AMİ ve %20 oranında mortalite ile sonuçlanmaktaydı (79). Sonucunda aspirin, heparin ve warfarin gibi kompleks antikoagülan tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavilerle, major kanama, vasküler komplikasyonlar ve uzayan hastanede yatış süreleri ortaya çıkmıştır. Aspirin ile birlikte tienopiridin gibi dual antiplateletlerin geliştirilmesi, koroner stentleme tedavisinde yeni bir atılım olmuştur (82). Tiklopidin daha sonra yerini daha efektif ve tolere edilebilen klopidogrelle bırakmıştır. Klopidogrel, karaciğerde P450 metabolizması sonrası aktive olan ve plateletler üzerindeki P2Y12 reseptörünü geri dönüşümsüz inhibe eden bir ön ilaçtır (83).

Çıplak metal stentler, başlangıçta biyolojik tepkimeye girmeyen paslanmaz çelik yapıdayken, yerini krom-kobalt karışımlarına bırakmıştır. Bu sayede, radyal güç ve korozyon direncini riske atmadan daha ince strut kalınlığı sağlanmıştır. Coroflex®, Driver®, Vision®, krom-kobalt platformlu stentlere örnektir (77). ÇMS teknolojisindeki en son gelişme ise platin-krom platformlu, Omega® gibi daha ince strut kalınlığı, daha yüksek radyopasite, radyal güç ve uygunluk sağlayan Element platformun kullanıma girmesidir. Güncel jenerasyon ÇMS kullanımı, düşük İSR riski olan seçilmiş hasta gruplarında güvenli ve maliyet-etkin olacaktır (84).

Çıplak metal stent sonuçlarının, orta ve uzun dönem takipleri incelendiğinde, vasküler düz kas migrasyonu ve proliferasyonuna bağlı, %20-30 oranında İSR insidansı vardır (85). Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan İSR sorununun giderilmesi için İSS'ler geliştirilmiştir (86). Balon anjiyoplasti (PTCA) sonrası %40-60 arası olan İSR oranı, ÇMS'lerin kullanımıyla %20-40'lara gerilerken, İSS'lerin kullanımıyla bu oran %5'lere inmiştir (87,88). Çıplak metal stent (ÇMS) ile yüksek İSR insidansı, İSS ile de geç stent trombozu sorunu vardır ve İSS'ler ÇMS'lere göre daha pahalıdır. İki stent grubu arasında ölüm ve AMİ açısından fark yoktur (89). Her

iki stent tipi de stabil KAH ile tüm AKS'lar gibi klinik durumlarda kullanılabilir (84).

Non-diyabetik hastalarda ve damar çapı  $\geq 3$  mm, lezyon uzunluğu  $\leq 15$  mm olan durumlarda, işlem sonrası yakın dönemde nonkardiyak cerrahi planlanan hastalarda, DAPT ile yüksek kanama riski olan ve uzun süreli DAPT kullanımına uygun olmayan hastalarda ÇMS de tercih edilebileceği bilinmektedir (90).

#### **2.4.3.2.2. İlaç Salımlı Stentler**

Çıplak metal stentlerde yaşanan İSR sorununu azaltmak için, stentin altın (tepkimeye girmeyen), karbon (elmasa benzer yapısı nedeniyle), fosforilkolin (hücre membranını taklit eder) ya da heparin (trombozu önlemek için) ile kaplanması herhangi bir fayda sağlamamıştır. Bu amaçla östrojen, glukokortikoid ve mineralokortikoidler gibi çeşitli hormon reseptörlerinin aktivasyonu ya da antagonizması da anlamlı katkı sağlamamıştır (91). Halbuki ÇMS'in sirolimus ve paklitaksel gibi antiproliferatif ilaçlarla kaplanması sonucunda İSR oranı ÇMS'ler ile karşılaştırıldığında belirgin azalmıştır (92).

Diyabetik hastalar, lezyon uzunluğu  $>15$  mm, damar çapı  $<3$  mm olan hastalar ve DAPT kullanımına ait kontrendikasyonu olmayanlar, İSS ile tedavi edilmelidir. Diyabet, İSR için bağımsız bir prediktördür ve diyabet varlığında İSS ile tedavi ÇMS'e göre daha düşük ölüm, AMİ ve tekrarlayan revaskülarizasyonla ilişkilidir (93). Pek çok randomize çalışma ve kayıt da İSS'in kronik total oklüzyonlarda, safen ven greftlerinde, osteal lokalizasyonlu lezyonlarda, internal mammarian arter lezyonlarında, İSR vakalarında ve STEMİ ile başvuranlarda faydalı olduğunu göstermiştir (94).

İlaç salımlı stentler, metalik stent, polimer yapılı bir ilaç taşıyıcı sistem ve immüsupresan ve/veya antiproliferatif ilaç bileşiminden oluşur. İSS teknolojisinin amacı, PKG ile ilişkili vasküler inflamasyon ve hücrel proliferasyonu minimize ederek, İSR'u azaltmaktır (92).



İlaç salınımlı stentler İSR' u azaltmalarına rağmen, artan stent trombozu (ST) riski devam etmektedir. Stent içi restenoz (İSR) ile ST mekanizmaları birbirinden tamamen farklıdır (95) ve ST üç ayrı mekanizma ile gerçekleşebilir. Birincisi stentin nominal basınçta şişirilmesine rağmen, damarı tam kapatamamasıdır. İkincisi maksimum çapta stent yerleştirilmesine rağmen bu çapın ilgili damar için küçük olmasıdır. Örneğin LMCA $\geq$ 5 cm olabilir ve bu durumda renal stentler gibi koroner stentler dışında bir stentle çap karşılanmaya çalışılmalıdır (96). Son olarak damar çok kalsifik ve düzensiz ise stent açıldığında, bazı bölgelerde damar duvarı ile stent arasında boşluklar kalacaktır. Sonucunda tam açılmayan stent implantasyonu ve tamamlanamamış yeniden endotelizasyona bağlı olarak stent trombozu gerçekleşecektir (97). Bunların dışında antiplatelet tedavi süresinin yetersizliği ve hasta ile ilişkili DM, bozulmuş sol ventrikül ve renal fonksiyonlar gibi faktörler de stent trombozunda etkilidir (66). Stentlerin yeniden endotel ile kaplanmasına kadar geçen süre 6-7 ay iken, 1.jenerasyon İSS'ler için bu süre 40 aya kadar uzamaktadır. İnflamasyon, pozitif remodeling ve yeniden endotelizasyondan, polimerin kendisi sorumlu tutulmaktadır (98).

Kullanıma girdiği 2008 yılından bu yana 2.jenerasyon İSS'ler, 1.jenerasyon İSS'lere göre daha üstün yeniden endotelizasyon performansı ve azalmış ST ile ilişkilidir (99). Endeavor Optik Koherans Tomografi çalışmasında, daha ince yapıda 2.jenerasyon İSS'ler ile stentin kötü yerleştirilme oranının azaldığı, yeniden endotelizasyonun kolaylaştığı ve takip eden ST riskinin azaldığı gösterilmiştir (97). Tüm yeni jenerasyon İSS'lerde, daha iyi klinik sonuçlara ulaşmak için polimer uyumluluğu, ilaç salınımı, toksisite profili ve stent dizaynını optimize etmek amaçlanmaktadır (95).

### **İlk jenerasyon İSS'ler:**

#### **Sirolimus Kaplı Stentler (SES):**

The CYPHER stent. İmmünesupresif etkili rapamisin olarak da bilinen sirolimus antifungal bir ilaçtır. Mekanizması hücre bölünmesini G1 den S fazına geçerken durdurmaktır (100). Paslanmaz çelik üzerine PEVA (poly ethylene-co-vinyl acetate) ve PBMA (poly n-butyl methacrylate) yapısında iki kat sirolimus taşıyan polimeri

vardır ve strut kalınlığı 140 µm'dir (Tablo 5). İlacın %80'i 4-6 hafta içinde salınır, 40. haftada neredeyse tamamı salınmış olur (101). Akut ve subakut stent trombozundan sirolimusun büyük kısmının ilk 30 günde salınması, geç stent trombozundan ise sirolimusun polimer yapısı sorumlu tutulmuştur (102).

RAVEL (Randomized Study With the Sirolimus-Coated Bx Velocity Ballon-Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions) çalışmasında, düşük riskli lezyonları olan 238 hasta SES ve ÇMS olarak randomize edildi. Bir yıl içerisinde SES grubunda anjiyografik restenoz (>%50) %0 iken ÇMS grubunda %26.6 şeklindeydi (103). Asıl çalışması olan SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions), RAVEL çalışmasına göre daha kompleks koroner lezyonu olan 1058 hastanın, SES ve ÇMS olarak randomize edildiği bir çalışmadır. Hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) ve MACE oranları iki grup arasında 9.ay, 2.yıl ve 5. yıl takip sonuçları olarak incelendiğinde, SES grubunda belirgin düşük olarak bulundu (104). Bunları izleyen çalışmalar SES'in diyabetik hastalarda ve unstabil plağı olanlarda da İSR'u azalttığını göstermiştir (105).

### **Paklitaksel Kaplı Stentler (PES):**

The TAXUS stent. Paklitaksel over kanseri için geliştirilen bir ilaçtır ve mitoz sırasında uzun mikrotübülleri stabilize ederek, hücrenin bölünme siklusunu G2/M fazında durdurur. Bu sayede vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve neointimal hücre proliferasyonunu azaltır (106). Antineoplastik ve antimitotik özelliklerinin yanı sıra sirolimusun aksine sitotoksik etki de gösterir. Sirolimus'dan (arterin medya tabakasına etki eder) farklı olarak arterin adventisya tabakasına etki eder ve sirolimus ile karşılaştırıldığında neointimal hiperplaziyi önlemede etkisi 100 kat daha azdır (107).

Taxus stentlerde bulunan hidrofilik üçlü polimer yapısı sayesinde, kendisi de hidrofilik bir ilaç olan paklitaksel salınımı kolayca gerçekleşir (108). Bu grupta ilk kullanılan Express stent, paslanmaz çelik üzerine polystyrene-b—isobutylene-b-styrene polimeri ile kaplı olup, kalınlığı 132 µm'dir. Expresss'den sonra sırasıyla Liberte ve Element stentleri üretilmiştir ve Taxus Liberte, Taxus Express'den daha

ince strut kalınlığına sahiptir (97 µm). Taxus Element ise daha da ince strut kalınlığına sahip olmakla beraber (81 µm), stent platformu farklı olarak platin kromdan üretilmiş ve polimer yapısındaki nikel içeriği diğer iki Taxus stentine göre azaltılmıştır (Tablo 5) (108).

TAXUS 1 çalışmasında basit lezyonları olan küçük bir hasta grubunda, 6 ay içerisinde PES grubunda anlamlı anjiyografik restenoz izlenmedi (109). Ana çalışması olan TAXUS IV’de, tekli de novo koroner lezyonu olan 1314 hasta PES ve ÇMS olarak iki gruba randomize edilmiştir. 9 aylık ve 5 yıllık takipleri sonucunda ölüm ve Mİ’da ihmal edilebilir bir fark gözlenirken, TVR açısından PES grubunda %9.1, ÇMS grubunda %20.5’lik bir oran izlendi (110).

**Tablo 5.** 1. Jenerasyon ilaç salımlı stentler (114,115)

<b>STENT ADI</b>	<b>PLATFORM</b>	<b>STRUT KALINLIĞI (µm)</b>	<b>POLİMER</b>	<b>İLAÇ</b>
Cypher Select	Paslanmaz çelik	140	PEVA (poli etilen-co-vinil asetat) ve PBMA (poli n-butil metakrilat)	Sirolimus
Taxus Express	Paslanmaz çelik	132	Polisitren-b-izobutilen-b-sitren	Paklitaksel
Taxus Liberte	Paslanmaz çelik	97	Polisitren-b-izobutilen-b-sitren	Paklitaksel
Taxus Element	Platin-krom	81	Polisitren-b-izobutilen-b-sitren (Nikel içeriği azaltılmış)	Paklitaksel

Sirolimus (SES) ile paklitakselin (PES) karşılaştırıldığı pek çok çalışma içinden SIRTAX (Sirolimus Eluting Versus Paclitaxel Eluting Stents for Coronary Revascularization) çalışmasında 1012 hasta SES ve PES gruplarına randomize edildi. Sirolimus (SES) grubunda TVR’deki anlamlı düşüşe bağlı MACE oranında belirgin azalma vardı (%10.8’e karşın %6.2) (110). Benzer olarak 8695 hastadan oluşan 16 randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) içeren bir meta-analizde, 2 yıllık takip

sonucunda TVR ve ST'unda SES grubunda PES grubuna göre anlamlı düşüş izlenmiştir. Ancak ölüm ve Mİ oranlarında anlamlı fark görülmemiştir (111).

2006 yılında İSS'lerle bağlantılı stent trombozuna dair güvenlik sorunları ortaya çıkmaya başladı ve altta yatan neden olarak, gecikmiş endotelizasyon ve İSS'lerin polimer yapısı sebebiyle oluşmuş gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları suçlandı (112). Sonucunda 1.jenerasyon İSS'lerin kullanımı hızla azaldı. Çalışmalar yeni antiplatelet ajanların geliştirilmesi, yeni polimer yapısı ve yeni jenerasyon İSS geliştirilmesine kaydırıldı (113).

### **Yeni jenerasyon İSS'ler:**

1. jenerasyon İSS'leri kalıcı fakat daha ince bir polimer yapısına sahip olan, strut kalınlığı daha ince, daha etkin antiproliferatif ilaç salınımına sahip olan zotarolimus salınlı Endeavor/Resolute ve everolimus salınlı Xience V/Promus stentleri 2. jenerasyon İSS'ler olarak izlenmişlerdir (114).

2.jenerasyon İSS'ler ile pek çok iyileşme gözlenmiştir. Bunlar; strut kalınlığında azalma, iyileştirilmiş esneklik ve taşınma özelliği, iyileştirilmiş polimer biyolojik uyumluluğu, yeni ilaç formasyonları ve üstün yeniden endotelizasyon kinetikleridir (95).

### **Zotarolimus Kaplı Stentler (ZES):**

Endeavor, Resolute Integrity. Endeavor, kobalt krom üzerine phosphorylcholine polimeri ile kaplanmış 91 µm strut kalınlığına sahip bir stenttir (Tablo 6). İlacın polimerden ayrılması 5 gün sürer. Bu yeni polimer yapısı eritrosit hücre membranını taklit ederek, hipersensitivite ve enflamasyon yanıtlarına neden olmaz (114). Zotarolimus da tıpkı sirolimus gibi bir başka rapamisin analogudur ve FKBP-12 proteinini bağlayarak etki gösterir (115).

Yeni jenerasyon Endeavor Resolute üç katlı polivinylpyrolidinone yapısında polimere sahiptir ve ilacın polimerden ayrılması 180 günü bulur (115). Xience V ile karşılaştırıldığı Resolute All Comers çalışmasında 12 aylık takip sonunda TVR ve

kardiyak ölüm açısından noninferior bulunmuştur (116). Endeavor stentleri, tromboz riski yüksek olan lezyonlar ve bifurkasyon lezyonlarında, Cypher stentlerinin yerini almıştır (115). Anjiyoskopi ve optik koherans tomografi (OCT) çalışmalarında ZES, SES ve ÇMS'lerin, implantasyon sonrası 3.ayda endotelizasyon oranları sırasıyla %99.9, %85 ve %99.9 olarak bulunmuştur (117).

ENDEAVOR I çalışması, ZES'in insanlarda etkinliğini gösteren ilk çalışmadır (117). ENDEAVOR II çalışması, 1197 hastada ZES ile ÇMS'i karşılaştıran bir çalışmadır ve İSR/TVR/ölüm/Mİ açısından 9. ay ve 5. yılda iyileşmiş sonuçlarla karakterizedir (118). Bunu takip eden ENDEAVOR III çalışması ZES ile SES'i karşılaştırmış ve ZES daha fazla lümen kaybı ve İSR (%11.7'ye karşın %4.3) ile ilişkili olmasına rağmen daha az MACE (%0.6'ya karşın %3.5) ile ilişkili bulunmuştur (119). Kısa dönem takiplerinde ZES ile İSR oranı SES'e göre fazla olmasına karşın, daha uzun dönem takiplerinde (5 yıllık), SES grubunda İSR oranı ZES grubunu yakalamıştır (120). ENDEAVOR IV çalışması, ZES ile PES'i karşılaştırmış olup, ZES grubunda yüksek İSR oranları saptamıştır (121).

Endeavor ve Cypher stentlerin hasta ile ilişkili sonuçlarını araştıran PROJECT (The Patient Related Outcomes With Endeavor vs Cypher Stenting trial) çalışmasında, 8700 hasta 3 yıl takip edilmiş, ZES ve SES'e randomize edilerek stent trombozu ile bu iki grup arasındaki ilişki incelenmiştir. İki grup arasında stent trombozu açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır (122).

### **Everolimus Kaplı Stentler (EES):**

The Xience stent. Everolimus, rapamisin analogu olup, sirolimus ve zotarolimus gibi FKBP-12 proteinine bağlanarak, düz kas hücre proliferasyonunu hücre siklusunun G1/S fazında durdurur. Ayrıca T hücre aracılı immün yanıtı da baskılayarak, polimere karşı gelişen inflamasyon ve hipersensitiviteyi azaltır (101).

Kobalt-krom platform üzerine poly vinlidene fluoride ve hexafluoropropylene copolymer kaplı olup, strut kalınlığı 81 µm'dir (Tablo 6). Birinci jenerasyon İSS'lerden, ilaç ve polimer yapısındaki farklılıklara ilaveten stent tasarımındaki

farklılıklar (azaltılmış strut kalınlığı, kan akımı ile temas eden yüzeyin azaltılması) sayesinde endotelizasyon ve uzamış endotelial cevap azalmıştır (115).

COMPARE çalışmasında, AKS'lu hastalarda Xience V ve Taxus Liberte stentleri karşılaştırılmıştır. Xience V'nin ince strut yapısı ve açık hücreli olması nedeniyle daha az yan dal kaybı ve daha hızlı endotelizasyona neden olduğu, stent trombozunun da Xience V grubunda belirgin azaldığı gözlenmiştir (123).

2004 yılında Grube ve ark. prospektif, randomize, tek merkezli bir çalışma yayınladılar. FUTURE I çalışmasına göre 12 aylık takip sonucunda EES ve BMS karşılaştırmasında, geç lümen kaybı (stentlenmiş segmentte daralma) everolimus grubunda daha az idi (124). Bunu takip eden SPIRIT FIRST çalışmasına göre ise EES ve BMS de novo koroner lezyon karşılaştırmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (125). Daha sonra yayınlanan SPIRIT II çalışmasında, geç lümen kaybı ve neointimal volüm artışında, Taxus-PES ile EES karşılaştırmasında, EES açısından olumlu sonuçlar alınmıştır (126). Benzer bir şekilde SPIRIT III çalışması da Xience-V ve Taxus Express stentlerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmaların sonucunda EES grubunda daha düşük geç lümen kaybı, Mİ ve buna bağlı olarak daha düşük MACE saptanmıştır (127). Geniş kapsamlı SPIRIT IV çalışmasında ise 12 aylık takip sonucunda, ölüm (%1.0'a karşın %1.3), Mİ (%1.9'a karşın %3.1), ST (%0.29'a karşın %1.06) ve TVR (%2.5'e karşın %4.6) oranlarında, EES ile PES'e göre anlamlı iyileşme gözlenmiştir (128).

En son olarak da EXCELLENT çalışmasına göre, 9. ayda geç lümen kaybı ve 12. ayda klinik olaylar açısından yapılan karşılaştırmada EES'in SES'e göre noninferior olduğu saptanmıştır (129).

**Tablo 6. 2.** Jenerasyon ilaç salınımlı stentler (114,115)

<b>STENT ADI</b>	<b>PLATFORM</b>	<b>STRUT KALINLIĞI (µm)</b>	<b>POLİMER</b>	<b>İLAÇ</b>
Endeavor ZES	Kobalt-krom	91	Fosforilkolin	Zotarolimus
Endeavor Resolute	Kobalt-krom	91	Üç katlı polivinilprolidinon	Zotarolimus
Xience V	Kobalt-krom	81	Polivinilidin florid ve hexafloropropilen copolimer	Everolimus
Promus	Platin-krom	81	Polisitren-b-izobutilen-b-sitren	Everolimus

Kontrendikasyon olmadıkça, PKG uygulanan her hasta mutlaka DAPT kullanacaktır. İSS uygulanan ve AKS’u olan hastalarda DAPT kullanımı daha uzun sürelidir ve bu hastalar 6-12 ay süreyle DAPT kullanacaktır. Xience V ve Xience Prime’da 3 ay süreyle DAPT kullanımıyla düşük ST insidansı bildirilmiştir (130). Klopidoğrel hala en yaygın kullanılan P2Y12 inhibitörüdür ve hepatic P450 enzim sistemi ile aktivasyona ihtiyaç duyan bir ön ilaçtır. Buna bağlı olarak önemli bir kısım hastada klopidoğrelle direnç ya da zayıf cevap sorunu vardır. Bu yüzden son yıllarda yeni P2Y12 inhibitörleri olan prasugrel ve tikagrelor geliştirildi (131). Prasugrel PKG uygulanacak AKS’lu hastalarda, artan kanama riskine rağmen ST da dahil olmak üzere iskemik olayları azaltır (132). Tikagrelor ise P2Y12 inhibitörü olan bir non-tienopiridindir ve aktif ilaçtır. Tikagrelorun AKS’larda klopidoğrel ile karşılaştırıldığında mortaliteye faydası bildirilmiştir (133).

### **Bifurkasyon Stentleri ve Kaplı Stentler:**

Bifurkasyon lezyonlarının yüksek komplike olma (tromboz ve restenoz gibi) riski nedeniyle kullanılmaya başlanmıştır ve 1. nesil bifurkasyon stentleri ÇMS yapıdadır. Multi-link Frontier, SLK-View, Petal, Sideguard, Twin-Rail, Nile Croco ve Tyton bu grup stentlere örnektir (Tablo 7). Bu grupla ilgili yapılan çalışmalarda

restenoz oranları %28-54 olarak bulunduğundan, paklitaksel ve biolimus kaplı yeni nesil bifurkasyon stentleri geliştirilmiştir (123).

Bifurkasyon lezyonlarında provizyonel stentleme ile sadece ana dalın tedavi edilmesi amaçlanır. Fakat risk altında büyük bir yan dal ve iki stent stratejisine gereksinim varsa bu özel bifurkasyon stentleri kullanılabilir (134).

**Tablo 7. Bifurkasyon stentleri ve özellikleri (115,134)**

<b>STENT ADI</b>	<b>PLATFORM</b>	<b>POLİMER</b>	<b>İLAÇ</b>
Axxess	Nikel titanium (self expandable)	Bioabsorbable abluminal polylactic asit	Biolimus
Nile Pax	Kobalt krom	Polimersiz	Paklitaksel
Stentys	Nitinol (self expandable)	Polimersiz	Sirolimus

Kaplı stentler ise, ÇMS'lerin metalik platformunun biyolojik ya da sentetik materyal ile kaplanmış halidir ve koroner perforasyon, anevrizma veya ağır trombüs yükünde kullanılır (135).

#### **Eriyebilir (Biodegradable) Polimerli Stentler:**

İlaç kaplı stentlerde, ilaç salınımı bittikten sonra geriye kalan polimer yapısı trombojenik olup, inflamatuvar yanıtı da uyandırdığından stent teknolojisindeki ilerleme bu doğrultuda devam etmiştir (115). Biomatrix ve Biomatrix II stentler (Biosensors), paslanmaz çelik platform üzerine biolimus ile kaplıdır ve polylactide asit yapıda eriyebilir polimerleri vardır ve 6-9 ay içinde polimerler tamamen erir (136). Nobori PK çalışmasında, Biomatrix II stentte ilacın arter duvarına geçişi Cypher gibi stentlere göre üstün bulunmuştur (137).

Nobori stent, paslanmaz çelik platform üzerine biolimus ile kaplıdır ve polylactide asit yapıda eriyebilir polimeri vardır. Polimer de ilaç da yarı yarıya oranlarda ve sadece stentin lümen dışı yüzeyine tatbik edilmiştir. Polimer yapısı 6.



ayda laktik aside dönüşerek absorbe olur. Nobori I çalışmasında, Taxus Liberte stentle karşılaştırılmış ve neointimal proliferasyonu azaltması açısından noninferior bulunmuştur (136). Nobori II çalışmasına yüksek riskli ve komorbiditeleri bulunan 3067 hasta dahil edilmiştir. Birinci ve ikinci yıldaki sonuçlarına bakıldığında istenmeyen kardiyovasküler olaylar belirgin olarak az görülmüştür (138).

Coracto stent, paslanmaz çelik üzerine sirolimus ile kaplıdır, polylactic-co-glycolic asit yapıda eriyebilir polimere sahiptir. Polimer yapısı 6 hafta içinde erir. Coracto çalışmasında, kronik total lezyonlarda ÇMS ile karşılaştırıldığında, 24 aylık takip sonucunda geç lümen kaybı ve geç stent restenozu açısından Coracto, ÇMS'e göre üstün bulunmuştur (Tablo 8) (139).

**Tablo 8.** Eriyebilir polimeri olan ilaç salımlı stentler (115)

<b>STENT ADI</b>	<b>PLATFORM</b>	<b>POLİMER</b>	<b>İLAÇ</b>
İnfinium	Paslanmaz çelik	Heparinize poli-l-laktid, poli-dl-laktid-co-glikolid, poli-l-laktid-co-kaprolakton, polivinilpyrolidon Paklitaksel	Paklitaksel
Jactax Liberte	Paslanmaz çelik	Polilaktid	Paklitaksel
Excel	Paslanmaz çelik	Polilaktid	Sirolimus
Supralimus	Paslanmaz çelik	Poli-l-laktid, poli-dl-laktid-co-glikolid, poli-l-laktid-co-kaprolakton ve polivinilpirolidin	Sirolimus
Nevo	Kobalt-krom	Polilaktid-co-glikolid	Sirolimus
Biomatrix,Biomatrix II,Nobori	Paslanmaz çelik	Polilaktid asit	Biolimus
Custom NX	Kobalt-krom	Polilaktid asit	Biolimus
Elixir Myolimus	Kobalt-krom	Polilaktid asit	Myolimus
Coracto	Paslanmaz çelik	Polilaktik-ko-glikolik asit	Sirolimus

### **Polimersiz İlaç Salımlı Stentler:**

Son zamanlarda İSS yapısındaki polimerin, endotel iyileşmesini geciktirmesi, uzun süreli DAPT gerektirmesi ve uzun dönemde geç stent trombozunu artırması nedeniyle polimer içermeyen stent teknolojileri geliştirilmiştir (140).

BioFREEDOM polimer içermeyen bir İSS olup, paslanmaz çelik üzerine biolimus ile kaplıdır ve yüzeyinde polimer yerine ilaç yüklü küçük mikrokuyucuklar vardır (136). Taxus Liberte ile karşılaştırıldığı ilk insan çalışmasında, 12 aylık takip sonunda geç lümen kaybı açısından aralarında fark saptanmamıştır (141). Cypher stentle karşılaştırıldığı hayvan modeli çalışmasında ise erken dönemde intimal proliferasyon açısından benzer sonuçlar saptanırken, geç dönemde daha az inflamasyon ve intimal proliferasyon gözlenmiştir (142).

YUKON stent (Translumina), paslanmaz çelik üzerine sirolimus ile kaplı olup yüzeyinde polimer yerine ilaç yüklü küçük mikrokuyucuklar içerir. Sirolimusun %67'si ilk 7 günde salınır ve ISAR-TEST çalışmasında, Yukon stentin Taxus stentle yapılan 5 yıllık takip sonrası karşılaştırmasında, istenmeyen kardiyovasküler olaylar açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo 9) (143)

**Tablo 9.** Polimer içermeyen ilaç salımlı stentler (114,115)

<b>STENT ADI</b>	<b>PLATFORM</b>	<b>POLİMER</b>	<b>İLAÇ</b>
BioFREEDOM	Paslanmaz çelik	Yok	Biolimus
VESTAsyn	Paslanmaz çelik	Yok	Sirolimus
Yukon	Paslanmaz çelik	Yok	Sirolimus
Amazonia Pax	Kobalt-krom	Yok	Paklitaksel

### **Biyolojik Olarak Parçalanabilen Polimerli (Eriyebilir) Stentler:**

Aylar içinde stent platformu tamamen erir ve damar lümeni normal fonksiyonlarına geri döner (136). Bu stentlerin polimerleri genellikle polilaktik asit ya da polikarbonat yapıda olup, 12-18 ay içinde tamamen erirler (123). Geç stent

trombozu riskinin olmaması, DAPT süresinin kısa olması, BT koroner anjiyografi ile görüntülemenin kolaylıkla yapılabilmesi ve stentlenen bölgenin daha sonra cerrahi revaskülarizasyona uygun olması gibi avantajları vardır (144).

Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) eriyebilir stent, poli-laktik asit ve poli-D laktit platform yapısında olup, everolimus salınımlıdır. Tamamen absorbe olması 2 yıl sürebilir (123). ABSORB çalışmasında, 3 aylık takip sonunda hiç stent trombozu görülmemiştir. 6 aylık takip sonunda major kardiyak olay oranı %3.3 olarak saptanmış, 6 ay-3 yıl arasında ise hiç major kardiyak olay gözlenmemiştir (145). Biotronik eriyebilir stent (Biotronik) ise %93 magnezyum, %7 oranında eser metalleri içerir ve metal polimer yapısındaki tek eriyebilir stenttir (Tablo 10) (115).

**Tablo 10.** Eriyebilir stentler (115)

<b>STENT ADI</b>	<b>PLATFORM</b>	<b>POLİMER</b>	<b>ERİME SÜRESİ</b>
IGAKI-TAMAI	Polilaktik asit	İlaç içermez	18-24 ay
Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS)	Poli-l-laktik asit ve poli-D laktit	Everolimus	24 ay
The REVA	Tirozin polikarbonat	İlaç içermez	36 ay
Biotronik	%93 Mg, %7 eser elementler	İlaç içermez	2 ay

#### **Antikor Salınımlı stentler:**

Genous R stent, paslanmaz çelik üzerinde CD34 antikorları içeren bir ÇMS'dir. CD34 antikoru direk endotelial proliferasyon üzerine etkili olmamakla beraber hematopoetik faktörler üzerinden neointimal proliferasyonu engellediği düşünülmektedir (146). TRIAS çalışması 193 hasta ile yapılan Genous ve Taxus stent karşılaştırması olup, 2 yıllık takip sonrası iki grup arasında major kardiyovasküler sonlanım noktaları açısından fark saptanmamıştır (147). Combo stent, Genous stentin sirolimus polimer ile kaplı halidir ve çalışması (REMEDEE) halen devam etmektedir (123).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Acıbadem Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 06 Mayıs 2014'te ATADEK 2014-640 kodlu bu çalışma, incelenmiş ve etik açıdan uygun görülmüştür.

Çalışmada hastane kayıtları üzerinden, retrospektif olarak, Aralık 2009-2013 tarihleri aralığında son 6 ay-5 yıl içinde, perkütan koroner girişim uygulanmış 2150 hasta incelenmiştir. Bunların içinden ilgili damarına (ilk kez ilgili damara PTCA/stent uygulanmak koşulu ile) yeni jenerasyon ilaç kaplı stent takılmış olan 400 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar, PKG sonrası 12 ay ikili antiplatelet tedavi alanlar içinden seçilmiştir. İkili antiplatelet tedaviye 12 ay devam etmemiş hastalar çalışmaya alınmamıştır. Amacımız ilgili damarına ilk kez (de novo), yeni jenerasyon İSS uygulanmış hastaların MACCE (major advers kardiyak ve serebrovasküler olay) oranlarını karşılaştırmak ve varsa bağımsız öngördürücüleri belirlemektir. Hastaların işlem sonrası kardioloji polikliniğine başvurularına dair tüm kayıtlar incelenmiştir. Ancak MACCE oranı ile ilgili en doğru bilgiye ulaşmak için, hastalar ayrıca Mayıs 2014 tarihinde telefonla aranmış ve bu sayede güncel klinik durumları, sağkalım, yeni miyokard infarktüsü (Mİ), hedef damar revaskülarizasyonu (TVR), serebrovasküler olay (SVO) bilgilerine ulaşılmıştır.

#### Çalışmaya dahil olma kriterleri:

-18 yaşından büyük, PKG uygulanmış ve yeni jenerasyon İSS uygulanmış tüm hastalar,

-İlgili damarına ilk kez (de novo) stent uygulanmış olması ve bunun İSS olması,

-Yaşam beklentisi >5 yıl olan hastalar,

-Referans lümen çapı 2.25-4.0 mm olan hastalar,

-12 ay boyunca ikili antiplatelet (asetilsalisilik asit-klopidogrel/tikagrelor/prasugrel) kullanmış olanlar alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Kardiyojenik şok kliniği ile başvuru ve/veya CPR sonrası uygulanmış PKG'ler,
- 12 ay boyunca dual antiplatelet tedavi almamış olmak,
- PKG'den sonra 12 aydan önce majör cerrahi uygulanmış olması,
- PKG sırasında ÇMS uygulanmış olması,
- Aynı seansta İSS uygulanan damar yada damarlar dışındaki herhangi bir damara ÇMS uygulanmış olması,
- İSR (in stent restenoz) vakası,
- Herhangi bir stent çalışmasına dahil olanlar,
- Kronik total ya da bifurkasyon lezyonu olan hastalar alınmadı.

Primer sonlanım noktası:

- Kardiyak ya da non-kardiyak tüm nedenlere bağlı ölüm
- Hedef damar revaskularizasyonu (TVR)
- Yeni Mİ
- Serebrovasküler olay olarak belirlendi.

#### 4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Sürekli değişkenler deskriptif istatistikler (Ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan, frekans dağılımı) kullanılarak tanımlanmıştır.

Laboratuvar değerlerinin gruplar arası karşılaştırması normal dağılan veriler için Student-t, normal dağılmayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır.

İkiden fazla normal dağılım göstermeyen grup Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Anlamlı çıkan sonuçlar için Post-Hoc değerlendirme Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ve uygun olan yerlerde ise Fisher Exact ya da Likelihood Ratio istatistiği kullanılarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların genel yaş ortalaması  $62.2 \pm 11.3$ 'tü ve %75.8'i erkekti. Klasik risk faktörleri açısından %28'inde DM, %57'sinde HT, %3.8'inde KBY vardı ve %30.5'i aktif sigara kullanıcısıydı. Klinik başvuru şekillerinin %47.3'ü stabil KAH, %19.3'ü STEMİ ve %33.5'i NSTEMİ ya da USAP şeklindeydi. Çalışmaya alınan 400 hastanın temel demografik özellikleri Tablo 11'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çalışmadaki kadınların yaş ortalaması erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p < 0.001$ ). Çalışmadaki kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda DM ( $p = 0.042$ ) ve HT bulunmaktadır ( $p < 0.001$ ).

Çalışmadaki erkekler kadınlara göre daha yüksek oranda sigara kullanmaktadır ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 11.** Demografik veriler

		N(%)						N
		Genel		Kadın		Erkek		p
<b>Cinsiyet</b>				97(24.3)		303(75.8)		
<b>Yaş (Ort. ± st.Sapma)</b>		62.2 ± 11.3		67.9 ± 9.7		60.3 ± 11.2		<0.001*
<b>DM var</b>	<b>DM yok</b>	112(28)	288(72)	35(36.1)	62(63.9)	77(25.4)	226(74.6)	0.042**
<b>HT var</b>	<b>HT yok</b>	228(57)	172(43)	73(75.3)	24(27.7)	155(51.2)	148(48.8)	<0.001**
<b>KBY var</b>	<b>KBY yok</b>	15(3.8)	385(96.3)	6(6.2)	91(93.8)	9(3)	294(97)	0.214***
<b>Eski Mİ var</b>	<b>Eski Mİ yok</b>	60(15)	340(85)	9(9.3)	88(90.7)	51(16.8)	252(83.2)	0.070**
<b>Eski KABG var</b>	<b>Eski KABG yok</b>	56(14)	344(86)	8(8.2)	89(91.8)	48(15.8)	255(84.2)	0.061**
<b>KLİNİK</b>								0.161**
<b>Stabil</b>		189(47.3)		54(55.7)		135(44.6)		
<b>STEMİ</b>		77(19.3)		16(16.5)		61(20.1)		
<b>NSTEMİ/USAP</b>		134(33.5)		27(27.8)		107(35.3)		
<b>SİGARA</b>								<0.001**
<b>İçiyor</b>		122(30.5)		25(25.8)		97(32)		
<b>İçmiyor</b>		165(41.3)		57(58.8)		108(35.6)		
<b>Eski kullanıcı-bıraktı</b>		113(28.3)		15(15.5)		98(32.3)		

\*Student t testi, \*\*Ki-kare testi, \*\*\*Fischer-Exact test

Çalışmaya dahil edilen 400 hastanın, 166 tanesine everolimus (EES), 54 tanesine zotarolimus (ZES), 151 tanesine biolimus (BES) kaplı stent ve 29 tanesine de bu grupların kombinasyonu İSS'ler implante edilmiştir. Hastalardan 306 tanesine 1 stent, 94 tanesine ise birden fazla stent uygulanmıştır. Toplam 448 lezyona 511 adet stent uygulanmıştır. Üç stent grubunun toplam stent uzunluğu için yapılan karşılaştırmasında, aralarında anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0.208) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hastalara uygulanan stent tipi, ortalama stent çapı ve toplam stent uzunluğuna göre dağılım

STENT TİPİ (N)	Ortalama stent çapı (mm)		Toplam stent uzunluğu(mm)	
	Ort ± St.Sapma	Med (Min-maks)	Ort ± St.Sapma	Med (Min-maks)
<b>Everolimus (166)</b>	2.9 ± 0.4	2.8(2.3-4)	23.8 ± 11.5	18(12-80)
<b>Zotarolimus (54)</b>	2.7 ± 0.3	2.8(2.3-3.5)	26.1 ± 13.2	18(12-69)
<b>Biolimus (151)</b>	2.8 ± 0.3	2.8(2.3-3.5)	23.8 ± 9.7	24(8-55.5)
<b>p</b>	0.001*		0.208*	
<b>Everolimus+zotarolimus (3)</b>	2.9 ± 0.5	2.7(2.6-3.5)	46.5 ± 16.2	42(33-64.4)
<b>Everolimus+zotarolimus+biolimus(2)</b>	2.7 ± 0.4	2.7(2.4-3)	76.8 ± 32.2	76.8(54-99.6)
<b>Zotarolimus+biolimus (5)</b>	2.7 ± 0.5	2.5(2.4-3.5)	51.4 ± 25.9	36(29-90)
<b>Everolimus+biolimus (19)</b>	2.7 ± 0.3	2.8(2.3-3.5)	42 ± 10.8	38(30-66)

\*Kruskal-Wallis testi. Kombinasyon tedavilerinde örnek sayısı az olduğundan karşılaştırma yapılamamıştır.

Ortalama stent çapı için yapılan post-hoc karşılaştırmada stent tiplerine göre hastaların ortalama stent çapı ölçümleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak birbirlerinden farklıdır (p =0.001). Everolimusun ve biolimusun çapı zotarolimusa göre daha büyüktür (Anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesi yapılarak 0.016 olarak alınmıştır) (Tablo 13).



**Tablo 13.** Stent çapları için yapılan post-hoc karşılaştırma

<b>Stent Çapları İçin Post-Hoc Karşılaştırma</b>	<b>P değeri</b>
<b>Everolimus karşı zotarolimus</b>	<0.001
<b>Everolimus karşı biolimus</b>	0.162
<b>Zotarolimus karşı biolimus</b>	0.010

Hastalar 6 ay-5 yıl arasında ve ortalama  $27.8 \pm 14.7$  ay süreyle takip edildiler (Tablo 14).

**Tablo 14.** Hastaların izlem süresi

	<b>AY</b>	
	<b>Ort <math>\pm</math> St.Sapma</b>	<b>Med(Min-Maks)</b>
<b>Ölenler</b>	21.4 $\pm$ 17.7	20(0-51)
<b>Sağkalanlar</b>	28.0 $\pm$ 14.6	27(5-60)
<b>Toplam</b>	27.8 $\pm$ 14.7	27(0-60)

Total ve stent tiplerine göre ayrı ayrı olmak üzere MACCE oranları incelenmiştir. EES grubunda re-Mİ 3(%1.8), TVR 5(%3) ve ölüm 5(%3) hastada; BES grubunda re-Mİ 1(%1.9), TVR 1(%1.9) ve ölüm 1 (%1.9) hastada ve ZES grubunda re-Mİ 4(%2.6), TVR 7(%4.6) ve ölüm 6(%4) hastada izlenmiştir. Çalışmaya alınan hiçbir hastada işlem sırasında ya da sonrasında serebrovasküler olay (SVO) gözlenmemiştir (Tablo 15).

**Tablo 15.** Stent tiplerine göre re-Mİ, TVR, ölüm ve SVO dağılımı

<b>Stent tipi (N)</b>	<b>N(%) (95% CI)</b>			
	<b>Re-Mİ</b>	<b>TVR</b>	<b>Ölüm</b>	<b>SVO</b>
<b>Everolimus (166)</b>	3(%1.8) (-0.22-3.22)	5(%3) (0.004-0.056)	5(%3) (0.4-5.6)	0
<b>Biolimus(54)</b>	1(%1.9) (-1.74-5.54)	1(%1.9) (-0.017-0.054)	1(%1.9) (-1.7-5.54)	0
<b>Zotarolimus(151)</b>	4(%2.6) (0.06-5.14)	7(%4.6) (0.013-0.080)	6(%4) (0.87-7.13)	0

Ayrıca EES ve BES uygulanan 1 hastada da ölüm gerçekleşmiş olup, tüm nedenlere bağlı toplam ölüm sayısı 13, total mortalite %3.25'tir (Tablo 16 ve 17). Tüm stent grupları dahil edildiğinde total re-Mİ 11 (%2.75), total TVR 12 (%3), total ölüm 13 (%3.25)'dir. Total MACCE oranları (Tablo 15) değerlendirildiğinde EES grubunda %7.8, BES grubunda %5.5 ve ZES grubunda %11.5 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 16.** Tüm nedenlere bağlı ölümler

	N	%	Genel %
<b>Kardiyak ölüm</b>	11	84.6	2.75
<b>Non kardiyak ölüm</b>	2	15.4	0.5
<b>Toplam ölüm</b>	13	100	3.25

Tüm nedenlere bağlı ölüm, EES grubunda toplam 5 hastada, ZES grubunda toplam 1 hastada, BES grubunda toplam 6 hastada ve EES+BES uygulanan 1 hastada gerçekleşmiştir (Tablo 17).

**Tablo 17.** Kardiyak ve non kardiyak ölümlere göre stent tipi

<b>Kardiyak ölüm(11)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Everolimus</b>	4	36.4
<b>Zotarolimus</b>	1	9.1
<b>Biolimus</b>	5	45.5
<b>Everolimus ± biolimus</b>	1	9.1
<b>Toplam</b>	11	100
<b>Non kardiyak ölüm(2)</b>		
<b>Everolimus</b>	1	50
<b>Biolimus</b>	1	50
<b>Toplam</b>	2	100

Kardiyak ölümler incelendiğinde ortalama stent çapı  $3.1 \pm 0.4$ , toplam stent uzunluğu ortalaması da  $21.8 \pm 8.6$  idi. Non kardiyak ölümler incelendiğinde ortalama stent çapı  $3.1 \pm 0.5$ , toplam stent uzunluğu ortalaması da  $18 \pm 0$  idi (Tablo 18).

**Tablo 18.** Kardiyak ve non kardiyak ölümlere göre ort.stent çapı ve toplam stent uzunluğu

Ölüm (N)	Ort. Stent Çapı (mm)		Toplam stent uzunluğu(mm)	
	Ort. $\pm$ St.Sapma	Med(Min-Maks)	Ort $\pm$ St. Sapma	Med(Min-Maks)
<b>Kardiyak Ölümler(11)</b>	$3.1 \pm 0.4$	3(2.5-3.5)	$21.8 \pm 8.6$	18(14-38)
<b>Non kardiyak ölümler (2)</b>	$3.1 \pm 0.5$	3.1(2.8-3.5)	$18 \pm 0$	18(18-18)

Lezyon özellikleri incelendiğinde A tipi lezyon 69 (%17.25) hastada, B tipi lezyon 255 (%63.75) hastada, C tipi lezyon ise 75 (%18.75) hastada izlenmiştir. Toplam 325 (%81.25) hastaya predilatasyon, 103 (%25.75) hastaya da postdilatasyon uygulanmıştır. Ölen hastalara uygulanmış postdilatasyon oranı, sağkalanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.026$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19.** Kardiyak ve non kardiyak ölümlere göre lezyon tipi, pre/postdilatasyon oranları

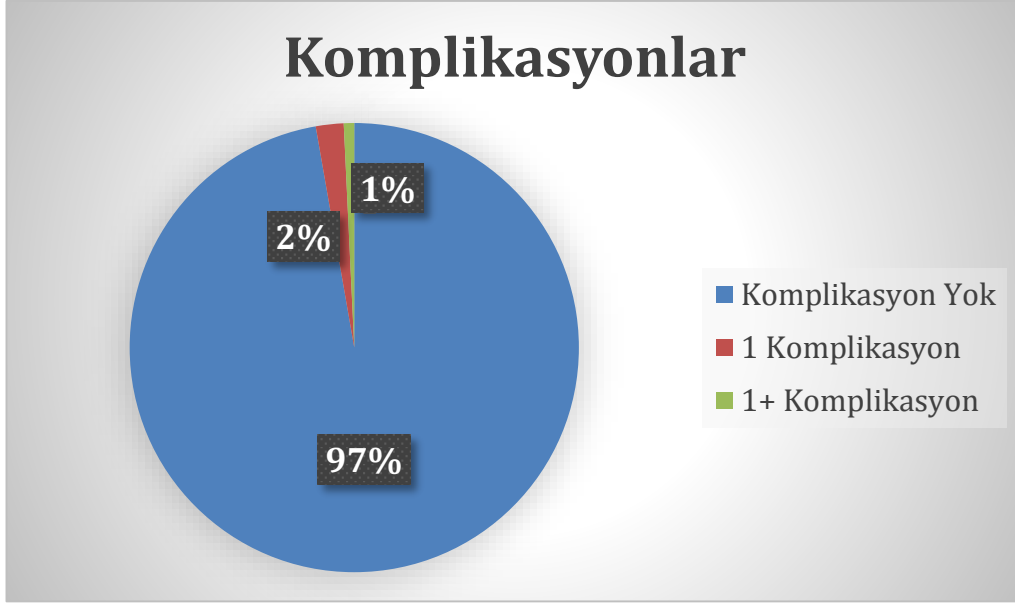
	N(%)		p
	Ölenler(N=13)	Sağkalanlar(N=387)	
<b>Lezyon tipi</b>			0.849*
<b>A</b>	3(%23.1)	66(%17.1)	
<b>A,B</b>	-	1(%0.3)	
<b>B</b>	8(%61.5)	247(%63.8)	
<b>C</b>	2(%15.4)	73(%18.9)	
<b>Toplam</b>	13(%100)	387(%100)	
<b>Predilatasyon</b>			0.547*
<b>Var</b>	11(%15.4)	314(%81.1)	
<b>Yok</b>	2(%84.6)	73(%18.9)	
<b>Toplam</b>	13(%100)	387(%100)	
<b>Postdilatasyon</b>			0.026*
<b>Var</b>	7(%53.8)	96(%24.8)	
<b>Yok</b>	6(%46.2)	291(%75.2)	
<b>Toplam</b>	13(%100)	387(%100)	

\*Ki-Kare Likelihood Ratio

İşlem sırasında hastaların 389 (%97)'unda herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Toplam 8(%2) hastada tek komplikasyon ve 3(%1) hastada birden fazla komplikasyon izlendi (Tablo 20)(Şekil 4).

**Tablo 20.** İşlem sırasında gelişen komplikasyonlar

<b>KOMPLİKASYONLAR</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Yok</b>	389	97.25
<b>Atero/tromboemboli</b>	2	0.5
<b>Perforasyon</b>	2	0.5
<b>Geçici pil</b>	1	0.25
<b>İABP</b>	1	0.25
<b>No reflow</b>	1	0.25
<b>Kontrast nefropatisi</b>	1	0.25
<b>Atero/tromboemboli+geçici pil+İABP</b>	1	0.25
<b>Atero/tromboemboli+no reflow+acil cerrahi</b>	1	0.25
<b>No reflow+periprosedürel Mİ</b>	1	0.25
<b>Toplam</b>	400	100
<b>KOMPLİKASYON</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Yok</b>	389	97.25
<b>Tek komplikasyon</b>	8	2
<b>Birden fazla komplikasyon</b>	3	0.75
<b>Toplam</b>	400	100



**Şekil 4.** İşlem sırasında gelişen komplikasyon oranları

Ölen hastalar komplikasyon varlığı açısından incelendiğinde, toplam 10 hastada işlem sırasında herhangi bir komplikasyon gerçekleşmemesine rağmen ölüm gözlenmiştir (Tablo 21).

**Tablo 21.** Ölümlere göre komplikasyon oranları

Komplikasyonlar	N	%
Yok	10	76.9
İABP	1	7.7
Atero/tromboemboli+geçici pil+İABP	1	7.7
Atero/tromboemboli+no reflow+acil cerrahi	1	7.7
<b>Toplam</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

Ölen ve sağkalan hastalar arasında işlem öncesi geçirilmiş Mİ, KABG operasyonu, DM, HT ve sigara kullanımı açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca hastaların klinik başvuru şekilleri olan stabil KAH, USAP/NSTEMİ, STEMİ açısından da ölen ve sağ kalan hastalar arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 22).

**Tablo 22.** Total ölüm oranları ile hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişki

<b>Klinik başvuru</b>	<b>Ölenler (N=13)</b>	<b>Sağkalanlar(N=387)</b>	<b>p</b>
	<b>N (%)</b>		
<b>Stabil</b>	4(30.8)	185(47.8)	0.226**
<b>USAP/NSTEMİ</b>	3(23.1)	131(33.9)	0.060*
<b>STEMİ</b>	6(46.2)	71(18.3)	0.226**
<b>Eski Mİ olan</b>	3(23.1)	57(14.7)	0.474*
<b>Eski KABG olan</b>	3(23.2)	53(13.7)	0.405*
<b>Sigara kullanan</b>	4(30.8)	118(30.5)	0.557**
<b>HT olan</b>	10(76.9)	218(56.3)	0.140**
<b>DM olan</b>	6(46.2)	106(27.4)	0.204*

\*Fischer Exact test, \*\*Ki-Kare testi

Toplam 114 (%28.5) hastaya re-anjiyo uygulanmıştır ve bunların içinden de 1 (%0.9)'u ölmüştür (Tablo 23).

**Tablo 23.** Hastalara uygulanan re-anjiyo oranları

<b>Re-anjiyo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Var</b>	114	28.5
<b>Yok</b>	286	71.5
<b>Toplam</b>	400	100

Re-anjiyo uygulanan hastaların 1 (%0.9)'i ölmüştür.

Toplam 14 (%3.5) hastaya hedef-damar revaskülarizasyonu uygulanmıştır ve bunların hiçbirinde ölüm görülmemiştir (Tablo 24).

**Tablo 24.** Hastalara uygulanan hedef damar revaskülarizasyon (TVR) oranları

<b>TVR</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Var</b>	14	3.5
<b>Yok</b>	386	96.5
<b>Toplam</b>	400	100

TVR uygulanan hastaların hiçbirinde ölüm görülmemiştir.

Tüm hastalar açısından bakıldığında, yeni jenerasyon İSS uygulamalarımızın ortalama 27 aylık takibi sonucu total MACCE oranımız %8.25 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca hastaların 11(%2.75) tanesinde İSR, 4 (%1) tanesinde erken tromboz, 3 (%0.75) tanesinde geç tromboz gelişmiş ve 9 (%2.25) tanesine KABG operasyonu uygulanmıştır.

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Özellikle son 5 yıldır klinik pratiğimizde sıkça kullandığımız zotarolimus, everolimus ve biolimus grubu yeni jenerasyon İSS'ler ile ilgili yaptığımız bu çalışmada, hastalar MACCE açısından değerlendirildiler. Tüm bu stent grupları dahil edildiğinde, total re-Mİ %2.75, TVR %3, tüm nedenlere bağlı total mortalite %3.25 ve total MACCE %8.25 olarak saptandı. Bu verilerin merkezimiz sonuçları ve kendi ülkemize ait birer öngörülebilir veri olmaları bakımından önemli olduklarını düşünüyoruz.

SIRIUS, RAVEL ve TAXUS VI gibi çalışmaların 5 yıllık takip sonuçları etkinlik ve güvenlik açısından İSS'lerin ÇMS'lere üstünlüğünü göstermiştir. Vagaonescu T. ve ark.larının 2011 yılında Mİ geçiren hastaların kayıtları (MİDAS) üzerinden yaptıkları bir çalışmada hastalar PKG ile ÇMS (14.939 hasta) veya İSS uygulanan (22.873 hasta) olmak üzere iki gruba ayrılarak 5 yıl takip edildiler. Total mortalite ve kardiyovasküler olay nedeni ile ölüm İSS ve ÇMS grupları için sırasıyla %13.63'e karşın %18.67 ( $p<0.0001$ ) ve %5.85'e karşın %9.17 ( $p<0.0001$ ) olarak saptanmıştı (148).

Zotarolimus grubu stentler için 139 hastayla yapılan RESOLUTE ilk insan çalışmasında da 2 yıllık takip sonucunda sırasıyla, MACE %10.1, TVR % 1.4 olarak saptanmıştı. Çalışmamızla karşılaştırıldığında benzer MACE oranına rağmen (MACCE %11.5), TVR %4.6 oranı ile bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur (149). RESOLUTE III çalışmasında çoğunluğu kompleks koroner lezyona sahip 2292 hasta ZES ve EES gruplarına randomize edilmiş, TVR, ölüm ve re-Mİ'dan oluşan birleşik sonlanım noktasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştı (150). DUTCH-PEERS çalışmasında da krom-kobalt kaplı ZES ile plantinyum-kobalt kaplı EES karşılaştırılmıştır. Hastaların %20'si STEMİ ve %25'i NSTEMİ'dir. Bu çalışmada 906 hasta ZES ve 905 hasta EES gruplarına randomize edilmiş ve 12 aylık takibin ardından birincil sonlanım noktaları (TVR, re-Mİ, ölüm) karşılaştırılmıştır. Oniki aylık takipte birincil sonlanım zotarolimus grubunda %6, everolimus grubunda %5 olarak görülüyor (mutlak fark 0.88%, 95%CI -1.24%-3.01%; non-inferiyorite  $p=0.006$ )(151). Çalışmamızda EES için MACCE oranı %7.8



iken ZES grubunda MACCE oranı %11.5 saptanmıştır. Bu farklılık çalışmanın retrospektif ve non randomize olması ile ilişkilendirildi.

Serruys ve ark.'larının yayınladığı çok merkezli BES ve SES'in karşılaştırıldığı "non inferiorite" çalışması olan LEADERS'in 1707 hasta ile yapılan 5 yıllık sonuçlarında, BES için MACE %22.3 bulunmuştu. Çalışmanın uzun dönem takibinde BES ile daha az geç stent trombozu ve primer olaylar saptanmıştır (152). COMPARE II çalışmasında BES ile EES karşılaştırılmıştı. Çalışmaya alınan 2707 hasta, 1795 BES, 912 EES olarak randomize edilmiş ve primer sonlanım noktaları (ölüm, Mİ, TVR) araştırılmıştı. Primer sonlanım BES grubunda %5.2, EES grubunda %4.8 (RR=1.07.[0.75-1.52, %95 GA]) olarak bulunmuştur. Çalışmanın uzun dönem takibi devam etmektedir (153). Bizim çalışmamızda ise BES grubunda MACCE oranı, bu çalışma ile benzer olarak %5.5 olarak izlenmişti.

Geçtiğimiz yıl yayınlanan kompleks de novo 3 damar hastalığı ve LMCA lezyonlarında by-pass ve PKG karşılaştırması olan SYNTAX çalışmasında, 1800 hastanın 897 tanesi KABG ve 903 tanesi PKG (paklitaksel ile) gruplarına randomize edilmişti. Beş yıllık takip sonucunda KABG grubunda total MACCE oranı %26.9 iken, PKG grubunda %37.3 olarak saptanmıştı ( $p<0.0001$ ). Tekrarlayan Mİ (KABG grubunda %3.8'e karşın PKG grubunda %9.7,  $p<0.0001$ ) ve TVR (KABG grubunda %13.7'ye karşın PKG grubunda %25.9,  $p<0.0001$ ) oranları da PKG grubunda daha yüksek saptanmıştı. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve inme açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanamamıştı. Düşük SYNTAX skoru varlığında KABG grubunun MACCE oranı %28.6 iken PKG grubunda bu oran %32.1'dir ( $p=0.43$ ). Ana koroner lezyonu tedavisi karşılaştırıldığında ise KABG grubunda %31.0 olan MACCE oranı, PKG kolunda %36.9'dur ( $p=0.12$ ). Orta SYNTAX skoru varlığında KABG grubunda %25.8 olan MACCE oranı, PKG grubunda %36.0'dır ( $p=0.008$ ). Yüksek SYNTAX skoru varlığında da KABG grubunda %26.8 olan MACCE oranı PKG kolunda %44 olarak saptanmıştır ( $p<0.0001$ ). Bu çalışmanın sonucunda düşük SYNTAX skoru ve üç damar hastalığı olan hastalar ile düşük/orta SYNTAX skoru ve LMCA lezyonu olan hastalar için PKG'nin kabul edilebilir bir tedavi yöntemi olduğu görülmektedir (154). SYNTAX'ın PKG kolu ile karşılaştırıldığında çalışmamızda Mİ %2, TVR %3.25, ölüm %3.25 görülme oranları ile oldukça düşük düzeydedir. Bunun nedenleri

arasında çalışmamızın retrospektif oluşu, yeni jenerasyon İSS'ler ile yapılmış olması ve daha kısa takip süresi varlığı düşünülmektedir.

Çok merkezli, randomize olmayan, açık etiketli bir çalışma olan ARTS II'de de novo multidamar KAH'ı olan hastalar SES ve ARTS I'in KABG ve ÇMS gruplarına ayrılmıştır. Birinci yılda SES grubunun MACCE oranı KABG grubuna oranla daha düşük olmasına rağmen, 5 yıllık takibin ardından MACCE oranları SES grubunda %21.1, KABG grubunda %17.5 ( $p=0.002$ ) olarak saptanmıştır. Bu değişikliğin muhtemel nedeni SES grubunda KABG grubuna göre artan TVR ihtiyacı olarak değerlendirilmiştir (%20.3'e karşın %8.6,  $p<0.001$ ) (155).

BARI 2D, DM ve stabil koroner arter hastalığı olan hastaların tedavi yönetim stratejilerini planlamak üzere yapılmış bir çalışmadır. Bu çalışmada iskemik kalp hastalığı olan ve anatomik olarak revaskülarizasyona uygun hastalar, başlangıçta OMT ve gerekirse revaskülarizasyon ile başlangıçta revaskülarizasyon ve ilaveten OMT gruplarına randomize edildiler. Bu iki grup arasında 5 yıllık takip sonrası MACCE açısından fark saptanmadı ve bu takip süresi içinde OMT grubunun %37.9'u revaskülarizasyon grubuna kaydı (156).

Ülkemizle benzer demografik özelliklere sahip olan Portekiz'de Baptista ve ark.'ları tarafından 2003 yılında İSS'lerle ilgili yapılan retrospektif, çok merkezli ve 5 yıllık takip çalışması bizim çalışmamızla benzerlikler taşımaktadır. Bu çalışmaya alınan 1833 hastanın %23'ü kadın ve %77'si erkekti ve ortalama yaş  $62.29 \pm 10.31$  idi. Klasik risk faktörleri açısından da bizim çalışmamızla benzerlikler taşıyan bu çalışmada, ölüm %11.6 ve MACE %19.1 oranında saptanmış olup bizim oranlarımızla karşılaştırıldığında epey yüksek olarak değerlendirilmiştir (157).

Ülkemizden İSS'ler ile ilgili literatürde yapılmış iki klinik çalışma vardır. Bunlardan biri olan Çiçek ve ark.'larının 2005 ve 2007 yılları arasında yaptığı toplam 204 hastanın 24 aylık takibini ve primer (Mİ, TVR, ölüm) ve sekonder sonlanım (stent trombozu) noktalarını araştıran çalışmadır. Bu çalışmada hastaların 103 tanesi SES, 101 tanesi de PES gruplarına randomize edilmiştir. Yirmi dört aylık takip sonucunda MACE oranı, SES grubunda %9.7, PES grubunda ise %17.8 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda KAH bilinen Türkiye'deki küçük bir hasta

grubunda SES'in PES'e göre daha uzun dönem güvenlik ve etkinlikle ilişkili olduğu bulunmuştur (158). Yine Çiçek ve ark.'larının yaptığı diğer çalışmada 2005 ve 2007 yılları arasında 217 hasta, ZES (116 hasta) ve PES (101 hasta) gruplarına randomize edilerek takip edilmiştir. Yirmi dört aylık takip sonucunda ZES grubunda izlenen MACE oranı %10 iken PES grubunda %17.8 olarak bulunmuştur. Sonucunda ZES ile yapılan tedavi PES'e göre daha etkin bulunmuştur (159). Ülkemizde yapılmış ZES, BES ve EES gibi yeni jenerasyon stentlerin karşılaştırıldığı veya bunlarla ilgili primer ve sekonder sonuçlarının incelendiği herhangi bir çalışma iteratürde bulunamadığından, kendi sonuçlarımızla karşılaştırılamamıştır.

### **Limitasyonlar**

Son çalışmalarda işlem sırasında kullanılan İVUS tekniği ile stent oppozisyonu değerlendirilmektedir. Stent malapozisyonu ile stent trombozu ve TVR arasındaki ilişki bilinmemektedir. Çalışmamızda İVUS ile stent oppozisyonu değerlendirilmemiştir. Bu da kısıtlılıklardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ayrıca stent grupları da klinik komplikasyon yaratabilecek risk faktörleri açısından homojenize değildiler ve işlemlerin farklı hekimler tarafından farklı stent grupları ile yapılması da kısıtlılık olarak değerlendirildi.

Başka bir kısıtlılık da çalışmaya alınan her hastanın kontrol anjiyografisinin bulunmaması ve elde edilen geç stent trombozu ve İSR verilerinin bu açıdan yeterli olmamasıdır. Ayrıca MACCE takibine kadar geçen süre (event free time) her hastanın kaydedilmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak herbir stent grubu için ayrı ayrı hesaplanmamıştır. Çünkü çalışmaya başlarkenki amacımız son 5 yıldır yaygın olarak kullandığımız yeni nesil İSS'lerin total MACCE oranını değerlendirmektir.

Çalışmanın retrospektif ve non randomize olması ve stent grupları arasında hasta dağılımının benzer olmaması da çalışma sonucunu etkileyen en önemli parametreler olarak değerlendirilmiştir.

## **Sonuç**

Çalışmamız retrospektif ve non randomize olmasına rağmen, ülkemizde sadece yeni jenerasyon İSS'ler ile yapılmış ilk çalışmadır. Ortalaması 27 ay olan uzun dönem klinik takipte, EES grubunda MACCE oranı %7.8, BES grubunda %5.5 ve ZES grubunda ise %11.5 olarak izlenmiştir. Tüm hastalar için yeni jenerasyon İSS implantasyonu sonrası MACCE oranı değerlendirildiğinde %8.25 olarak saptanmıştır. Bu oran literatür ile karşılaştırıldığında kabul edilebilir sınırlardadır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) World Health Organization: Cardiovascular Diseases 2013 March Update. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- 2) American Heart Association: International Cardiovascular Disease Statistics. Dallas, American Heart Association, 2004.
- 3) T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı. Birincil, İkincil ve Üçüncül Korumaya Yönelik Stratejik Plan ve Eylem Planı (2010-2014).
- 4) Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune Effector Mechanisms Implicated in Atherosclerosis: From Mice to Humans. *Immunity*, Volume 38, Issue 6, 27 June 2013, Pages 1092-1104
- 5) Veronique LR, Alan SG, Donald MLJ, et al: Heart Disease and Stroke Statistics-2011 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:e18-e209.
- 6) Tokgözoğlu L, Kaya EB, Erol Ç, Ergene O. EUROASPIRE III: Türkiye ile Avrupa'nın karşılaştırılması. *Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol* 2010; 38(3):164-172.
- 7) Mackay JMG: Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva, World Health Organization, 2004.
- 8) Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Eryonucu B, Sansoy V. On Yıllık TEKHARF Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevelansı Yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol* 2001; 29:8-19.
- 9) Onat A, Keleş İ, Aksu H, Çetinkaya A, Yıldırım B, Uslu N, Gürbüz N, Sansoy V. Türk Erişkinlerinde Toplam ve Kardiyak Ölümlerin Prevelansı: TEKHARF Çalışmasının 8-Yıllık Takip Verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:8-14.
- 10) Yong X. Transcriptional regulation of endothelial dysfunction in atherosclerosis: An epigenetic perspective. *The Journal of Biomedical Research* 2014, 28(1):47-52.
- 11) Buğan B, Çelik T. Koroner arter hastalığı risk faktörleri. *J Clin Anal Med* 2014;5(2):159-63.
- 12) Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc* 2009;84(10):917-38.

- 13) Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrome In: Camm AJ, Lücher TF, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2009. P535-97.
- 14) Koylan N. Ateroskleroz. Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi. 1. Basım. 2013, İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık LTD ŞTİ. İstanbul Tıp Kitabevi. Ed; Prof. Dr. Kamil Adalet. Sa:325-329.
- 15) The Vascular Biology of Atherosclerosis, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 9<sup>th</sup> edition. 2012 by SAUNDERS ELSEVIER. Ed: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. Pa:897-913.
- 16) Kruth HS: The fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. *Curr Opin Lipidol* 8:246,1997.
- 17) Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al: Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 139:205, 1998.
- 18) Ley K: The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 9:263, 2003.
- 19) Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, et al: Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:842, 1998.
- 20) Luster AD: Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 338:436, 1998.
- 21) Boisvert WA, Curtiss LK, Terkeltaub RA: Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis. *Immunol Res* 21:129, 2000.
- 22) Miller YI, Chang MK, Binder CJ, et al: Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 14:437, 2003.
- 23) Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H, et al: Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. *Lab Invest* 78: 423, 1998.
- 24) Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, et al: Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocytes and macrophage phenotypes. *Circ Res* 90: 1064, 2002.
- 25) Geng YJ, Libby P: Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1370, 2002.

- 26) Manabe I, Nagai R: Regulation of smooth muscle phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 5:214, 2003.
- 27) Lee R, Libby P: The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:1859, 1997.
- 28) Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al: The thin-cap fibroatheroma: A type of vulnerable plaque: The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 16:285, 2001.
- 29) Virmani R, Burke AP, Farb A, et al: Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis* 44:349, 2002.
- 30) Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemmdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Ostersprey A, Tamargo J, Zamorano JL; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
- 31) Virmani R, Forman MB. *Nonatherosclerotic Ischemic Heart Disease*. New York: Raven Press, 1988.
- 32) O'Rourke, R.A.; O'Gara, P.; Douglas, J.S. Diagnosis and Management of Patients with Chronic Ischemic Heart disease. In *Hurt's The Heart*, 11<sup>th</sup> ed.; McGraw Hill Medical Publishing Division: New York, NY, USA, 2004; pp. 1465-1472.
- 33) Morrow, D.A.; Gersh, B.E.; Braunwald's Heart Disease, 7<sup>th</sup> ed.; Elsevier Saunders: Philadelphia, PA, USA, 2005; pp.1281-1282.
- 34) Gibbons RJ et al: ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. [www.acc.org](http://www.acc.org)
- 35) Kaul P, Naylor CD, Armstrong PW, Mark DB, Theroux P, Dagenais GR, Assessment of activity status and survival according to the Canadian Cardiovascular Society angina classification. *Can J Cardiol* 2009;25(7):e225-e231.
- 36) Di Monaco A, Sestito A. The patient with chronic ischemic heart disease. Role of ranolazine in the management of stable angina. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Nov;16(12):1611-36.
- 37) 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A report of the American College of Cardiology

Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* . 2012 Dec 18;60(24): e44-e164.

- 38) Kern MJ. *The Cardiac Catheterization Handbook*. 5<sup>th</sup> Edition. 2011 by SAUNDERS ELSEVIER. P:1-198.
- 39) Samal A, White C: Percutaneous management of access site complications. *Catheter Cardiovasc Interv* 57:12, 2002.
- 40) Davidson CJ, Bonow RO. Cardiac Catheterization. In Braunwald's *Heart Disease*. 9<sup>th</sup> Edition. 2012 by SAUNDERS ELSEVIER. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E (Eds). P:383-405.
- 41) Rassi AN. Left Heart Catheterization. In *Manual of Cardiovascular Medicine*. 4<sup>th</sup> Edition. 2013 by LIPPINCOTT WILLIAMS&WILKINS, a WOLTERS KLUWER bussiness. Griffin BP, Callahan TD, Menon V, Wu WM, Cauthen CA, Dunn JM (Eds). P:1015-1040.
- 42) Iqbal J, Serruys PW. Revascularization strategies for patients with stable coronary artery disease. *Review. J Intern Med* 2014; doi: 10.1111/joim.12243.
- 43) Kukreja N, Serruys PW, De Bruyne B et al. Sirolimus-eluting stents, bare metal stents or coronary artery bypass grafting for patients with multivessel disease including involvement of the proximal left anterior descending artery: analysis of the Arteriel Revascularization Therapies study part 2 (ARTS-II). *Heart* 2009; 95: 1061-6.
- 44) Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47.
- 45) Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C et al. Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). *Am J Cardiol* 2006; 98: 54-9.
- 46) Park DW, Seung KB, Kim YH et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 117-24.



- 47) Serruys PW, Onuma Y, Garg S et al. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1093-101.
- 48) Rodriguez AE, Maree AO, Mieres J et al. Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery: 3 years follow-up of the ERACI III registry. *Eur Heart J* 2007; 28: 2118-25.
- 49) Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381:629-38.
- 50) Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-743.
- 51) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-1275.
- 52) Meier P, Lansky AJ, Baumbach A. Almanac 2013: acute coronary syndromes. *Heart*. 2013 Oct;99(20): 1488-93.
- 53) Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go As. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362:2155-2165.
- 54) Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In Braunwald's Heart Disease. 9<sup>th</sup> Edition. 2012 by SAUNDERS ELSEVIER. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E (Eds). P:1178.
- 55) Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-4.
- 56) van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534-1539.
- 57) Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrcici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-713.

- 58) Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Fergusson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Walentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634-2653.
- 59) Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.
- 60) Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
- 61) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23): 2999-3054.
- 62) Cantor EJ, Jain AK, Knight C. Definitions of acute coronary syndromes. *Medicine*, In Press, Corrected Proof, Available online 21 July 2014.
- 63) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-35.
- 64) Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Marino C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of

acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2569-619.

- 65) Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR Jr., Hedges JR, Goff DC Jr., Eisenberg MS, Zapka JG, Feldman HA, Labarthe DR, McGovern PG, Cornell CE, Proschan MA, Simons-Morton DG. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA* 2000;284:60-67.
- 66) Krishnaswamy A, Kapadia SR. Percutaneous coronary intervention. In *Manual of Cardiovascular Medicine*. 4<sup>th</sup> Edition. 2013 by LIPPINCOTT WILLIAMS&WILKINS\ a WOLTERS KLUWER bussiness. Griffin BP, Callahan TD, Menon V, Wu WM, Cauthen CA, Dunn JM (Eds). P:1015-1041-61.
- 67) Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al: *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(20):2501-55.
- 68) Bauters C. The biology of restenosis. In: Topol EJ, editor. *The textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia (Pa): Lippincott-Raven, 1998. P.2465-90.
- 69) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
- 70) Ludman PF. Percutaneous coronary intervention, *Medicine* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.06.005>
- 71) Bauters C, Meurice T, Hamon M et al. Mechanisms and prevention of restenosis: from experimental models to clinical practice. *Cardiovasc res* 1996;31:835-46.
- 72) Chandrasekar B, Tanguay JF. Platelets and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:555-62.
- 73) Bennet MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003;89:218-24.
- 74) Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151:1260-4.
- 75) Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.

- 76) Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
- 77) Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:S1-42.
- 78) de Feyter PJ, de Jaegere PP, Serruys PW. Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994;127:643-51.
- 79) Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N engl J Med* 1991;324:13-7.
- 80) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of ballon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. BENESTENT study group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
- 81) 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. Stent restenosis study investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- 82) Schoming A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
- 83) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
- 84) Amin AP, Spertus JA, Cohen DJ et al. Use of drug-eluting stents as a function of predicted benefit: clinical and economic implications of current practice. *Arch Intern Med* 2012;172:1145-52.
- 85) Hoffmann R, Mintz GS, Dussallant GR et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-54.
- 86) Chen MS, John JM, Chew DP et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151:1260-4.
- 87) Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584-89.

- 88) Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cruz A, Garcia J, Jimenez-Quevedo P, Escaned J, et al. Treatment of patients with in-stent restenosis. *EuroIntervention*. 2009;5:D70-D78.
- 89) Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD004587.
- 90) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P et al. Long-term benefit-risk balance of drug-eluting vs. Bare-metal stents in daily practice: does stent diameter matter? Three-year follow-up of BASKET. *Eur Heart J* 2009;30:16-24.
- 91) Iqbal J, Macdonald LJ, Low L et al. Contribution of endogenous glucocorticoids and their intravascular metabolism by 11beta-HSDs to postangioplasty neointimal proliferation in mice. *Endocrinology* 2012;153:5896-905.
- 92) Moses JW, Leon MB, Pompa JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
- 93) Gang P, Normand SL, 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;118:2277-85, p.2277 following 2285.
- 94) Kastrati A, Schomig A, Elezi S: Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428-1436.
- 95) Simard T, Hibbert B, Ramirez FD, Froeschl M, Chen YX, O'Brien ER. Review. The Evolution of Coronary Stents: A Brief Review. *Canadian Journal of Cardiology* 30 (2014) 35e45.
- 96) Simard T, Hibbert B, Chong AY, et al. Unprotected left main coronary artery stenting with zotarolimus (Endeavor) drug-eluting stents. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2012;80:E15-22.
- 97) 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;115:2435-41.
- 98) Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
- 99) Hung KN, Grandi SM, Filion KB, Fisenberg MJ. Late and very late stent thrombosis in patients with second-generation drug-eluting stents. *Can J Cardiol* 2013;29:1488-94.

- 100) Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, et al. Inhibition of the intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99:2164-70.
- 101) Puranik AS, Dawson ER, Peppas NA. Recent advances in drug eluting stents, *International Journal of Pharmaceutics*.2013;441:1-2.
- 102) Steffel J, Luscher TF, Taner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases-molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2006;113:722-31.
- 103) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
- 104) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
- 105) Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolImUS-coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109:2273-8.
- 106) Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local delivery. *Circulation* 1997;96:636-45.
- 107) Stefanadis CI. Are all drug-eluting stents the same? *Hellenic J. Cardiol*. 2011;52:96.
- 108) Acharya G, Park K. Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Adv. Drug Deliv. Rev* 2006;58:387-401.
- 109) Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42.
- 110) Garg S, Serruys PW. Coronary Stents Current Status. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:S1-42.
- 111) Schoming A, Dibra A, Windecker S, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1373-80.
- 112) McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of the antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.

- 113) Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-55. Discussion 1455.
- 114) Ökçün B. 2010 yılında perkütan koroner girişimlerde sonuçlanmış olan yeni jenerasyon stent çalışmaları. <http://www.tkd-girisimsel.org/?sayfa=haber1>
- 115) Demir K, Avcı A, Yılmaz A, Altunkeser BB. İlaç kaplı stentler. *TGKD Cilt 17, Sayı 2, Mayıs 2013*:48-57.
- 116) Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010; 363:136-46.
- 117) Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I trial. *EuroIntervention* 2005;1:157-64.
- 118) Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcho-line-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006; 114:798-806.
- 119) Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease. A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2440-7.
- 120) Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, et al. Late-term clinical outcomes with zotarolimus and sirolimus-eluting stents: 5-year follow-up of the ENDEAVOR III ( a randomized controlled trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] eluting coronary stent system in de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:543-50.
- 121) Leon MB, Mauri L, Popma JJ, et al. A randomized comparison of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions. 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:543-54.
- 122) Camenzind E, Wijns W, Mauri L, et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet* 2012;380:1396-405.
- 123) Ertaş et al. Drug eluting stents. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012;12:676-83.

- 124) Grube E, Sonoda S, Ikeno F, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation* 2004;109:2168-71.
- 125) Serruys PW, Wong AT. A randomized comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT first trial. *EuroIntervention* 2005;1:58-65.
- 126) Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention* 2006;2:286-94.
- 127) Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:1903-13.
- 128) Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663-74.
- 129) Park KW, Chae IH, Lim DS, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the excellent (efficacy of Xience/Promus versus cypher to reduce late loss after stenting) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1844-54.
- 130) Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393-402.
- 131) Storey RF. New P2Y12 inhibitors. *Heart* 2011;97:1262-7.
- 132) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
- 133) Willentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
- 134) Latib A, Colombo A, Sangiorgi GM. Bifurcation stenting: current strategies and new devices. *Heart* 2009;95:495-504.
- 135) Lansky AJ, Yang YM, Khan Y et al. Treatment of coronary perforations complicating percutaneous coronary intervention with a polytetrafluoroethylene-covered stent graft. *Am J Cardiol* 2006;98:370-4.
- 136) Khan W et al. Drug eluting stents: Developments and current status. *Journal of Controlled Release*. 2012;161:703-12.



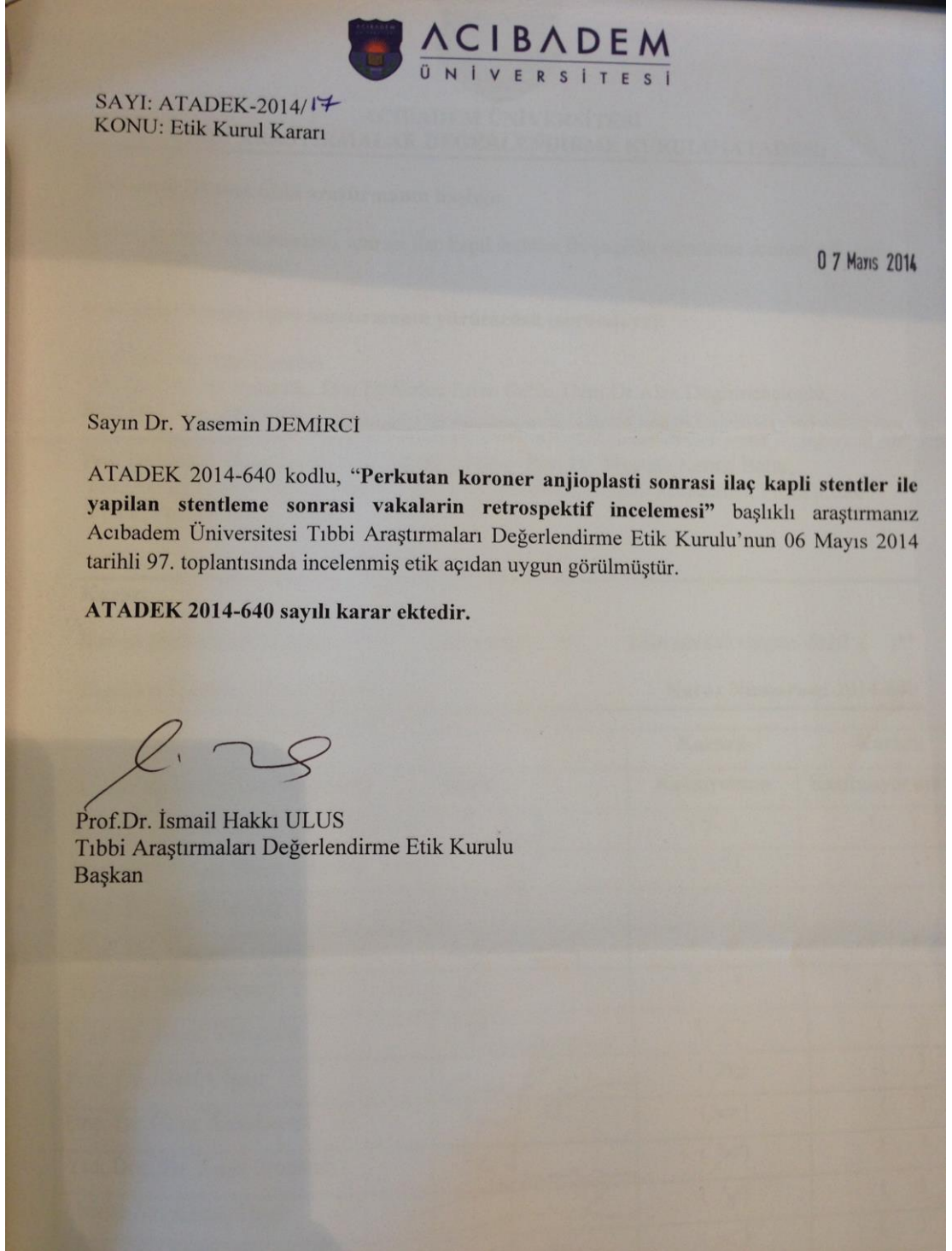
- 137) Ostojic M, Sagic D, Jung R, Zang Y-L, Nedeljkovic M, Mangovski L, Stojkovic S, Debeljacki D, Colic M, Beleslin B, Milosavljevic B, Orlic D, Topic D, Karanovic N, Paunovic D, Christians U, Behalf N.P.K.I.. The pharmacokinetics of biolimus A9 after elution from the nobori stent in patients with coronary artery disease: the NOBORI PK study. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008;72:901-908.
- 138) Danzi GB, Chevalier B, Urban P, Fath-Ordoubadi F, Carrie D, Wiemer M, Serra A, Wijns W, Kala P, Stabile A, Ruigomez JG, Sagic D, Laanmets P, Strupp G, West N, Paunovic D; NOBORI 2 Investigators. *EuroIntervention.* 2012;15;8:109-16.
- 139) Reifart N, Hauptmann KE, Rabe A, Enayat D, Giokoglu K. Short and long term comparison (24 months) of an alternative sirolimus-coated stent with bioabsorbable polymer and a bare metal stent of similar design in chronic coronary occlusions: the CORACTO trial, *EuroIntervention.* 2010;6:356-60.
- 140) Webster MW, Ormiston JA. Drug-eluting stents and late stent thrombosis, *Lancet.* 2007;370: 914-15.
- 141) Grube E. BIOFREEDOM: a prospective randomized trial of polymerfree biolimus A9-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Proceedings of TCT;2009;21-25.*
- 142) Tada N, Virmani R, Grant G, Bartlett L, Black A, Clavijo C, Christians U, Betts R, Savage D, Su SH, Shulze J, Kar S. Polymer-free biolimus A9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010;3:174-83.
- 143) King L, Byrne RA, Mehili J, Schig A, Kastrati A, Parche J. Five-year clinical outcomes of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a permanent polymer paclitaxel-eluting stent: Final results of the intracoronary stenting and angiographic restenosis-test equivalence between 2 drug-eluting stents (ISAR-TEST) trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;16.
- 144) Mario CD, Ferrante G. Biodegradable drug-eluting stents: promises and pitfalls. *Lancet* 371(9616) (2008) 873-874.
- 145) Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open label trial. *Lancet.* 2008;371:899-907.

- 146) Van Beusekom HM, Ertaş G, Sorop O, Serruys PW, van der Giessen WJ. The Genous TM endothelial progenitor cell capture stent accelerates stent re-endothelization but does not affect intimal hyperplasia in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:231-42.
- 147) Beijik MA, Klomp M, van Geloven N, Koch KT, Henriques JP, Baan J, et al. Two-year follow-up of the Genous TM endothelial progenitor cell capturing stent versus the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary artery lesions with a high-risk of restenosis: a randomized, single-center, pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;78: 189-95.
- 148) Vagaonescu T, Moreyra AE, Deng Y, Cosgrove N, Kostis JB. [www.JACC.TCTAbstracts2011](http://www.JACC.TCTAbstracts2011).
- 149) Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters D, Popma J, Cutlip D, Fitzgerald P. The next-generation Endeavor Resolute stent: 4-month clinical and angiographic results from the Endeavor Resolute first-in-man trial. *euroIntervention*. 2007 May;3(1):50-3.
- 150) Stefanini GG, Serruys PW, Silber S, Khattab AA, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, Kelbaek H, van Boven AJ, Hofma SH, Linke A, Klauss V, Wijns W, Macaya C, Garot P, Di Mario C, Manoharan G, Kornowski R, Ischinger T, Bartorelli AL, Gobbens P, Windecker S. The impact of patient and lesion complexity on clinical and angiographic outcomes after revascularization with zotarolimus and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial ( a randomized comparison of a zotarolimus-eluting stent with an everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 31;57(22):2221-32.
- 151) von Birgelen C, Sen H, Lam MK, Danse PW, Jessurun GA, Hautvast RW, van Houwelingen GK, Schramm AR, Gin RM, Louwrenburg JW, de Man FH, Stoel MG, Löwik MM, Linssen GC, Said SA, Nienhuis MB, Verhorst PM, Basalus MW, Doggen CJ, Tandjung K. Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary intervention (DUTCH-PEERS): a randomized, single-blind, multicenter, non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Oct 31. Pii: S0140-6736(13)62037-1.
- 152) Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, Vries TD, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Wijns W, Morice MC, Mario CD, Corti R, Antoni D, Sohn HY, Eerdmans P, Havinga TR, Es GAV, Meier B, Juni P, Windecker S. Improved Safety and Reduction in Stent Thrombosis Associated With Biodegradable Polymer-Based Biolimus-Eluting Stents Versus Durable Polymer-Based Sirolimus-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease. Final 5-Year Report of the LEADERS Trial. *JACC*, 6(8):2013;777-89.
- 153) Smits PC, Hofma S, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V, Slagboom T, Goy JJ, Vuillomenet A, Serra A, Nouche RT, den Hejer P, van der Ent M. Abluminal biodegradable

- polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):651-60.
- 154) Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Homes DR, Morel MA, Dyck NV, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-38.
- 155) Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Vranckx P, Bruyne BD, Morice MC, Colombo A, Macaya C, Richardt G, Fajadet J, Hamm C, Schuijjer M, Rademaker T, Wittebols K, Stoll HP, on the behalf of the ARTS II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1093-101.
- 156) Krone RJ, Althouse AD, et al. Appropriate Revascularization in Stable Angina, Lessons from the BARI 2D Trial. *Canadian Journal of Cardiology* (2014), doi: 10.1016/j.cjca.2014.07.748.
- 157) Baptista et.al., Resultados clínicos aos 5 anos da angioplastia coronária com stents farmacológicos iniciativa nacional em inovação estratégica, *iNOS, Rev Port Cardiol* 2010; 29 (02): 243-251
- 158) Çiçek D, Pekdemir H, Kalay N, Binici S, Altay H, Müderrisoğlu H. Efficacy of sirolimus-Eluting Stents Compared with Paclitaxel-Eluting Stents in an Unselected Population with Coronary Artery Disease: 24-Month Outcomes of Patients in a Prospective Non-randomized Registry in Southern Turkey. *Int J Med Sci.*2010;7(4):191-196.
- 159) Çiçek D, Pekdemir H, Haberal C, Kalay N, Binici S, Altay H, Müderrisoğlu H. Two-year Outcome of Turkish Patients Treated with Zotarolimus Versus Paclitaxel Eluting Stents in an Unselected Population with Coronary Artery Disease in the Real World: A Prospective Non-randomized Registry in Southern Turkey. *Int J Med Sci.* 2011;8(1):68-73.

## 8. EKLER

### 8.1. ETİK KURUL ONAYI



## 8.2. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Yasemin	<b>Soyadı</b>	Demirci
<b>Doğum Yeri</b>	Edirne	<b>Doğum Tarihi</b>	16/05/1983
<b>Uyruğu</b>	TC.	<b>TC Kimlik No</b>	20575274002
<b>E-mail</b>	yasemindemircii@hotmail.com	<b>Tel</b>	05422061903

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora/Uzmanlık</b>		
<b>Yüksek Lisans</b>	Acibadem universitesi Kardiyoloji Anabilim Dali	2010-2014
<b>Lisans</b>	Trakya Universitesi Tıp Fakultesi	2001-2008
<b>Lise</b>	Edirne Fen Lisesi	2001

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	<b>Görevi</b>	<b>8.2.1. Kurum</b>	<b>Süre (Yıl - Yıl)</b>
<b>1.</b>	Iğdir 112 il Ambulans Servisi	Sağlık Bakanlığı	2008-2009
<b>2.</b>	Temel Bilimler, Fizyoloji Anabilim Dali	Istanbul Universitesi	2009-2010
<b>3.</b>	Kardiyoloji Anabilim Dali	Acibadem Universitesi	2010-2014

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Okuduğunu Anlama*</b>	<b>Konuşma*</b>	<b>Yazma*</b>
İngilizce	iyi	iyi	iyi

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

# Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

# KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>			
<b>(Diğer) Puanı</b>			

#### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	iyi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin