



T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SAFEN VEN GREFT HASTALIĞINDA İLAÇ SALINIMLI STENT
İLE ÇIPLAK METAL STENT UYGULAMASININ UZUN DÖNEM
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat Gülbaran

Dr.Ceyla Zeynep Çolakoğlu Gevher

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2011

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, başta Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri ve İstanbul Bilim Üniversitesi'nin kurucusu, eski yönetim kurulu başkanı merhum Prof. Dr. Cem'i Demiroğlu'na, yönetim kurulu başkanımız Prof. Dr. İ.C. Cemşid Demiroğlu'na, Mütevelli Heyeti 1. Başkan Yardımcısı Prof. Dr. Nuran Yazıcıoğlu'na, İstanbul Bilim Üniversitesi Kurucu Rektörü Prof. Dr. Canan Karatay Efendigil'e, Üniversitemiz Rektörü Prof. Dr. Hakan Berkkan' a ve Tıp Fakültesi Dekanı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Çavlan Çiftçi 'ye

Eski Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam merhum Prof. Dr. Remzi Özcan'a, tezimin her aşamasında bilgisi, tecrübesi ile beni yönlendiren, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Murat Gülbaran'a, tüm uzmanlık eğitimim ve invaziv kardiyoloji rotasyonu boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım Prof. Dr. Vedat Aytekin'e, uzmanlık eğitimim ve ekokardiyografi rotasyonum boyunca tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, değerli hocam Prof. Dr. Saide Aytekin'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi değerli hocam Doç. Dr. Nurcan Arat'a ve tez çalışmamın tüm aşamalarında değerli katkılarını esirgemeyen Uzm.Dr. Refik Erdim' e, ekokardiyografi rotasyonum boyunca bilgilerinden faydalandığım Uzm.Dr. Özlem Yıldırım, Uzm.Dr. Selen Yurdakul ve Uzm.Dr. Yelda Tayyareci'ye, invaziv rotasyonumda desteklerini hep yanımda hissettiğim, Uzm.Dr. Alp Burak Çatakoğlu'na ve Uzm.Dr.Ömer Yıldız'a

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan sevgili babam Uzm.Dr. M.Cevat Çolakoğlu, sevgili annem Şaziment Çolakoğlu ve kardeşlerim Merve Çolakoğlu, Talha Çolakoğlu, Yusuf Emre Çolakoğlu'na, varlığı ve sevgisinden güç aldığım sevgili babaannem Müşerref Çolakoğlu'na, hayatıma kattıklarıyla güçlendiğim değerli eşim Fetullah Gevher'e ve değerli ailesine, değerli dostlarım Ruken Hanavdeloğulları, Funda Helvacıoğlu, Emrah Özdemir, A. İlker Tekkeşin, M.Gültekin Ercan ve tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER	
1. KISALTMALAR	4
2. ÖZET	6
3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	8
3.1. Koroner Arter Baypas Cerrahisi	8
3.1.1. Greft Seçimi	9
3.2. Safen Ven Grefti Hastalığı	14
3.3. Koroner Arter Hastalığında Stent Tedavisi	16
3.3.1. Stent Tasarımları	17
3.3.2. a. Çıplak Metal Stent	18
3.3.2. b. İlaç Salımlı Stent	19
3.3.3 İlaç Salımlı Stentler Arasındaki Farklılıklar Klinik Olarak Önemli midir?	25
3.3.4.a. İlaç Salımlı Stent Endikasyonları	26
3.3.4.b. İlaç Salımlı Stent Kullanımıyla İlgili Göreceli Klinik Kontrendikasyonlar	27
3.3.5. Stent Tedavisi Komplikasyonları	28
3.3.5.a. Stent içi restenoz	28
3.3.5.b. Stent trombozu	29
3.3.5.c. Akım durması ('no reflow') ve Tedavisi	30
3.3.6. İlaç Salımlı Stentlerle Yapılan Perkütan Koroner Girişimin, Çıplak Metal Stentlerle Yapılan Perkütan Koroner Girişim İle Karşılaştırılması	31
4. AMAÇ	31
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
5.1 Hasta Seçimi	32
5.2 Çalışma Protokolü	34
5.3 Klinik Son Noktalar	34
5.4 İstatistiksel İncelemeler	35
6. BULGULAR	35
7. TARTIŞMA	46
8. SINIRLAMALAR	56
9. SONUÇ	56
10. KAYNAKLAR	57

1. KISALTMALAR :

AKS:	akut koroner sendrom
AMI:	akut miyokardiyal infarktüsü
Ark. :	arkadaşları
ASA:	asetil salisilik asit
BMS:	çıplak metal stent
DM:	diyabetes mellitus
KKY:	konjestif kalp yetersizliği
CABG:	koroner arter baypas greftlemesi
MACE:	majör istenmeyen kardiovasküler olay
NSTEMİ:	non st elevasyonlu miyokard enfarktüsü
HT:	Hipertansiyon
HL:	Hiperlipidemi
USAP:	kararsız anjina pektoris
KAH:	koroner arter hastalığı
LVEF:	sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
PES:	paklitaksel salınımlı stent
PKG:	perkütan koroner girişim
PPD:	pozitif prediktif değer
SAP:	kararlı anjina pektoris
SVG:	safen ven grefti
SES:	sirolimus salınımlı stent
STEMİ:	st elevasyonlu miyokard infarktüsü
TLR:	Hedef lezyon revaskülarizasyonu
TVR:	Hedef damar revaskülarizasyonu
TVF:	Hedef damar yetersizliği
TCFA:	ince kapsüllü fibroaterom
ZES:	zotarolimus salınımlı stent
Mİ:	miyokard infarktüsü
LMCA:	sol ana koroner arter
LAD:	sol ön inen arter
CX:	sirkumfleks arter
RCA:	sağ koroner arter
IM:	intermediyer arter
Dx:	diyagonal dal

OM:	obtuz marjinal dal
PDA:	arka inen arter
LIMA:	sol internal mammarian arter
RIMA:	sağ internal mammarian arter
CI:	Güven aralığı
CRP :	sero reaktif protein
TNF:	tümör nekroz faktörü
ICAM:	intrasellüler adezyon molekülü
VCAM:	vasküler hücre adezyon molekülü
NC:	nekrotik kor

2. ÖZET :

Giriş: Koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde kullanılan girişimsel yöntemler ile hastalığın tedavisinde çok büyük ilerleme katedilmiştir. Koroner arter baypas cerrahisi (CABG), stabil KAH'nın tedavisinde kısa ve orta dönemde mükemmel sonuçlara sahiptir. Ancak, CABG sonrası 10 yıllık süreçte ven greftlerinin (SVG) yalnızca %50-60' ı anlamlı aterosklerotik hastalıktan etkilenmemiştir. Safen ven greftlerindeki aterosklerotik süreç, koroner arterler ile karşılaştırıldığında kötü prognoz ile ilişkili bir çok karakteristiğe sahiptir. Redo cerrahi, ilk yapılan CABG ile karşılaştırıldığında daha yüksek operatif mortaliteye sahip olması nedeniyle perkütan koroner girişimle (PKG) revaskülarizasyon tedavisi redo cerrahiye çarpıcı bir alternatif olmaya başlamıştır. Çıplak metal stent (BMS) tedavisinin obstrükte SVG'lerinde kullanımı, işleme bağlı komplikasyon oranı ve uzun dönem majör istenmeyen kardiyovasküler olay (MACE) sıklığında anlamlı düşüşle sonuçlanmıştır. İlaç salınımlı stent (DES), nativ koroner arterlerdeki PKG işlemlerinde MACE'ı azaltmada BMS'e üstündür. Buna rağmen SVG hastalığının PKG ile tedavisinde, BMS ile DES'i karşılaştıran çalışmaların sonuçları farklıdır. Bu çalışmalarının çoğunun, non-randomize ve küçük sayılı olması bu farklı yöndeki sonuçlara sebebiyet verebilir.

Amaç: Çalışmamızda; Safen ven greft hastalığı olan hastalara uygulanan çıplak metal veya ilaç salınımlı stent implantasyonu sonrası takipte, her iki grup stent arasındaki MACE oranlarının karşılaştırılması ile hastaya ve yöntemine ait değişkenlerin ve özellikle tirofiban ve distal emboli koruma cihazı gibi yardımcı ajanların MACE'a katkısını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2000 ile Aralık 2008 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji servisinde yatan ve koroner anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında safen ven greft hastalığına PKG işlemi uygulanmış 435 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışma retrospektif olarak dizayn edildi. Hastalar, SVG hastalığına BMS ve DES implante edilmiş olmak üzere iki gruba ayrıldı. Dahil edilme kriterlerine göre, yaşları 36-90 arasında değişen (ortalama 63,38±9,49), SVG 'ine BMS implante edilmiş 203 hasta ile SVG 'ine DES implante edilmiş 82 hasta, toplam 285 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların takip süreleri 1-126 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 45,27±31,02 aydır.

Bulgular: Demografik veriler karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Olguların %53,3'ünde (n=152) MACE, %13,3'ünde (n=38) MI, %10,3'ünde (n=29) tüm sebepli ölüm, %25,6'sında (n=73) TVR/TLR, %14,7'sinde (n=42) TVF gözlenmektedir. MACE oluşumuna göre Tirofiban kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte (p>0,05) tirofiban kullanılan olgularda MACE oranı daha yüksek saptandı. MACE oluşumuna göre distal emboli koruma cihazı kullanımı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). MACE gelişimi ile DES ve BMS kullanımı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01), DES kullanımı MACE oluşumunu 3,03 kat azaltmaktadır (Odds Ratio:3,03; %95 CI:1,77 – 5,18).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, SVG hastalığının PKG ile tedavisinin her iki stent tipi kollarında, BMS ile DES'in maksimum 126 aylık (ortalama 45,27±31,02) takip süresinde MACE oranlarının karşılaştırılmasında, DES ile tedavi edilen hastalarda, BMS ile tedavi edilenlere göre MACE oranları 3 kat azalmaktadır. Sınırlı kullanım sayısı olan tirofiban ve distal emboli koruma cihazının etkinliği konusunda, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken, tirofiban kullanılan olgularda MACE oranının fazla olması dikkat çekicidir.

ABSTRACT

Introduction: By using invasive methods in coronary artery disease treatment success has improved greatly. Coronary artery bypass surgery has excellent results in the treatment of stable CAD. But 10 year follow up after CABG has shown that only 50-60% of the vein grafts are not affected by atherosclerotic disease. The atherosclerotic process of the saphenous veins are characterised with many bad prognostic factors compared with coronary arteries. Because of Redo surgery has much more operative mortality compared with first time CABG, revascularization treatment with percutaneous coronary procedure has started to be an alternative to redo surgery. By using bare metal stents (BMS) on obstructed SVG, complications due to procedure and long term MACE rates have significantly decreased. At percutaneous coronary procedures, drug eluting stents (DES) are superior to BMS on native coronary arteries on minimizing MACE rates. Although, this results of studies which compares usage of DES with BMS at SVG disease are different. This may be caused that most of these studies are non-randomized and small populated.

Aim: We tried to investigate the differences on MACE rates, the characteristics on patients and procedure and especially the effects of tirofiban and distal emboli protection device on MACE between the two stents after SVG disease.

Material and Methods: Between January 2000 and December 2008, 435 patients that underwent percutaneous coronary procedure because of SVG disease is evaluated. The design of the study is retrospective. Patients are divided into two groups as BMS implanted and DES implanted. According to inclusion criteria 285 patients, whose ages were between 36-90 (median age 63,38±9,49) were accepted to the study of whom 203 patients used BMS and 83 patients used DES. The average follow up is 1-126 months and median follow up is 45,27±31,02 months.

Result: There were no statistical significance between patient characteristics. Of these cases 53,3%(n=152) had MACE, 13,3%(n=38) MI, 10,3%(n=29) all cause death, 25,6%(n=73) TVR/TLR, 14,7%(n=42) TVF. There were no statistical difference on tirofiban usage between MACE events but MACE rates were significantly higher between tirofiban users ($p>0.05$). There were no statistical difference between DES and BMS usage and MACE events ($p<0.01$), MACE events are 3.03 times more less between DES users (Odds Ratio:3,03; 95% CI:1,77-5,18).

Conclusion: Between the two groups, MACE rates are 3 times more less between DES users compared to BMS users. While there were no statistical difference on usage of tirofiban and distal emboli protection device, the MACE rates were higher between tirofiban users.

3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER :

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde batılı ülkelerde mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir. Koroner arter lümeninin genellikle bir ateromatöz plakla daralması ya da tıkanması sonucu oluşan hastalıklara koroner arter hastalıkları denir. Aterosklerotik damar hastalığı yaşamın erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder. Bu hastalıklar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Türk Erişkinlerinde Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşması öngörülmüştü. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. Koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde kullanılan girişimsel yöntemler ile hastalığın tedavisinde çok büyük ilerleme katedilmiştir. İlk defa 1977 yılında Gruentzig ve ark. tarafından KAH'nın tedavisinde balon anjiyoplasti yöntemi kullanılmıştır.¹ 1986 yılında Puel ve ark. ise girişimsel KAH tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoroner stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir.² Koroner arter baypas greft cerrahisi, koroner arter hastalığı tedavisinde çok önemli bir yer tutarken, aynı zamanda ABD ve Avrupa'da en sık uygulanan cerrahi prosedürlerden olmaya devam etmektedir. Safen ven greftleri (SVG), CABG sırasında hala en sık kullanılan köprüler olarak kalmaya devam etmektedirler.

3.1. KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ

1964 senesinde, Garrett, Dennis ve De Bakey ilk kullanılan CABG yi "bailout" prosedürü olarak uyguladılar. Bu teknik, yaygınlaşarak 1960'larda Favoloro ve James ve takip eden meslektaşları tarafından kullanıldı. İnternal Mammarian Arter (IMA) grafitinin kullanılmasının öncüleri 1967'de Kolessov ve 1970'de Green ve ark.'dır. ABD'de CABG yıllık rakamları 1979-1997 yılları arasında hızla artarak, bu sürenin başından sonlarına kadar %227'ye yükselmiştir. 2003 senesinde tahminen 268,000 CABG operasyonu yapılmıştır. Fakat 1997'den sonra gelişen %26'lık düşüşte, PKG kullanımının gelişimiyle bağlantı kurulabilir. Yine de CABG, en sık uygulanan operasyonlardan biri olmaya devam etmektedir. CABG, stabil KAH'nın tedavisinde kısa ve orta dönemde mükemmel sonuçlara sahiptir. Uzun dönem sonuçları ise venöz greft yetersizliğinden etkilenir. CABG ile revaskülarizasyonun medikal

tedaviye üstün olduğu gösterilen lezyonlar; %50'den fazla olan sol ana koroner arter tıkanıklığı, üç damar hastalığı, damarlardan birinin sol anterior desendan arter olduğu iki damar hastalığıdır. Tamamiyle arteriyel cerrahi revaskülarizasyonun uzun dönem sonuçları ise azdır. CABG yapılma kararı verildiği zaman, beta blokerler, nitratlar ve kalsiyum antagonistleri cerrahiye kadar devam edilir. Perioperatif zararı en aza indirmek ve miyokardı korumak çok önemlidir. En sık kullanılan metod, aralıklı soğuk kardiyopleji infüzyonu ile tek zamanlı aortik kross klemplemedir.

3.1.1 GREFT SEÇİMİ

Cerrahi işlemde başarılı olmanın anahtar elemanı, durabilitesi (açıklık oranı) en yüksek olan baypas konduitinin seçilmesidir. Koroner arter baypas greftlerinin biyolojik özellikleri en önemli olması yanında, konduit seçiminde nativ koroner arterlerin anatomik ve durumları, komorbiditeler ve klinik durum da önemlidir. Kompetitif akım (yarışan akım) olduğu zaman, %70 ve üzerinde ciddi stenozu olan koroner arterlerde serbest arteriyel greft kullanımını sınırlamaktadır.

3.1.1.a. Greft Karakteristikleri

Koroner arter rekonstrüksiyonunun sonuçlarının tayininde, baypas greftinin biyolojik davranışı yanında fiziksel karakteristikleri de önemlidir. Greft ve anastomoz bölgesinin seçimi zorludur ve birçok değişkene bağlıdır.

Greft Seçimi: İstenen Karakteristikleri

1. Hedef arteren ulaşacak kadar yeterli boy
2. İç çapının 2-3 mm olması
3. Çapının nativ koroner artere uyması; oranın 1:1'den 2:1'e kadar olması
4. Duvar kalınlığının $\{30 - [\text{ağırlık(kg)} / \text{boy(m}^2)]\}$

Hastaya Bağlı İstenmeyen Özellikler

1. Akciğer fonksiyonları: saniyede forse ekspiratuvar volüm < 1L

2. Böbrek fonksiyonları: serum kreatinin > 1.45 mg/dl.
3. Koagulopati veya platelet disfonksiyonu
4. Acil greft hazırlanması

3.1.1.b. Klinik Durumlar

Acil durumlarda bile bir çok cerrah tarafından en azından bir tane arteriyel greft kullanılmaktadır. Kararsız anjinası olan, kardiyojenik şokta olan, zorlu bir ameliyat gereksinimi olup ikinci İMA'yı veya radyal arterin hazırlanması için ameliyatı uzatabilecek fazla zamanı olmayan hastalarda venöz greftler tercih edilmektedir.

Arteriyel Greft Kullanımını Sınırlayabilen Klinik Durumlar

1. Kararsız angina
2. Akut miyokard infarktüsü
3. Kardiyojenik şok
4. Başarısız PTCA sonrasında acil cerrahi
5. Eşlik eden kalp operasyonları (rüptüre ventriküler septumun onarımı)

Birçok cerrahın değişik klinik durumlara adapte edebileceği greft seçiminde temel tutumları bulunmaktadır. Cerrahlar konduitleri tercih sırasına göre sıralamaktadırlar. Örneğin, in-situ sol İMA'ı safen ven greft takip etmektedir. Diğerleri daha yaygın olarak arteriyel greft tercih etmektedir ve in-situ sol İMA, serbest İMA, radyal arter ve son olarak safen ven kullanılmaktadır. Greftler daha sonra hedef arterler ile karşılaştırılmakta, boyuna, kalitesine ve besleyecekleri canlı kas dokusunun miktarına göre sıralanmaktadırlar. İn-situ sol internal mammarian arter genellikle sol ön inen koroner artere (LAD) ve diğer arteriyel greftler de diğer önemli arterlere anastomoze edilmektedir.

Pediküllü (in-situ) arteriyel greft kullanılmasının en önemli avantajı, proksimal anastomoza gereksinimi olmamasıdır. Diğer avantajı ise, arteriyel beslenmesi, venöz ve lenfatik drenajı ve sinirsel inervasyonunun bozulmadan kalmasıdır. Pedikülün arteriyel beslenmesi ve venöz drenajının önemi bilinmemekle birlikte, arteriyel duvarın dış tabakalarının ve altında yer alan yumuşak kasın canlılığının sürdürülmesi ve greftin geç dönem açıklığının devamı konusunda önemli olduğu düşünülmektedir.

3.1.1.c. Greftler

1. İnternal Mammarian Arter Grefti (iç meme arteri)

Günümüzde koroner arter cerrahisinin tartışmasız ideale en yakın greftidir. İnternal mammarian arter (İMA), mobilizasyonundaki zorluğa ve morbidite yaratacağı düşüncesine bağlı olarak başlangıçta pek popüler değildi. Loop ve arkadaşları yayınlarında İMA'nın baypas grefti olarak kullanıldığı zaman, uzun dönem açıklığındaki mükemmelliği ve hasta yaşamını düzelttiğini gösterdiler. İMA'ların en önemli özelliği elastik yapılı tek periferik arter olmasıdır. İMA'ların media tabakası diğer periferik arterlere göre oldukça fazla miktarda elastik doku içerir. İntiması mükümler arterlere oranla belirgin olarak incedir. Bu özellikleri ile ateroskleroza dirençlidir. İMA endoteli diğer arteriyel greftler ve safen vene göre daha büyük miktarlarda nitrik oksit ve prostasiklin I2 salgılamaktadır. Bu ajanlar vazodilatatördür ve trombosit fonksiyonlarını inhibe ederler. Böylece damarı tromboz ve ateroskleroza karşı dirençli hale getirirler.

a. Sol İnternal Mammarian Arter Grefti (sol iç meme arteri)

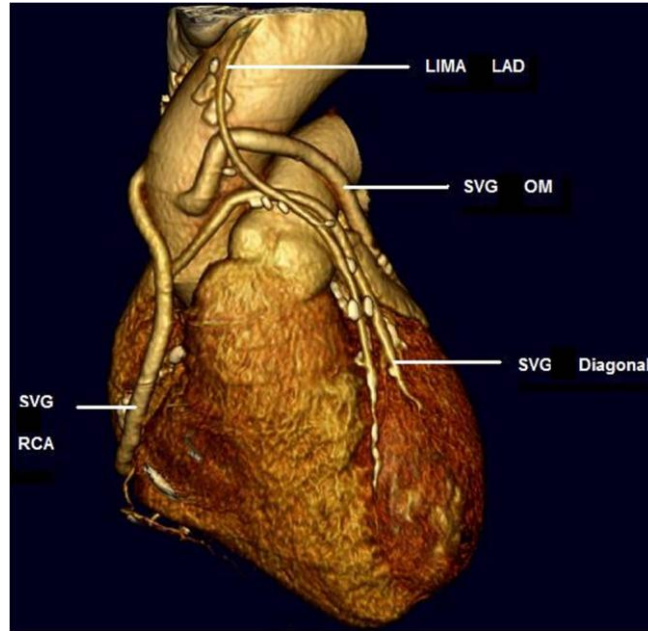
Bir çok cerrah günümüzde sol İMA'ı greft seçeneklerinin başında kullanmaktadırlar. Sol İMA genellikle miyokardiyumun en geniş alanını kanlandıran LAD'ye anastomoz edilmektedir. Bu anastomoz tüm dünyaca kabul edilen anastomoz tercihidir ve "altın standart" olmuştur. LAD küçük ise, sol İMA kalbin anterior veya lateral duvarını kanlandıran diğer damarlara anastomoz edilebilmektedir. Diyagonal dalların peşpeşe anastomozu, T ve Y greftlerin kullanılması sol İMA kullanımını yaygınlaştırmıştır. Eğer sol İMA sirkumfleks marjinal dallara anastomoz ediliyorsa, frenik sinirin arkasından direkt bir yol izlenmesi etki alanını artırmaktadır.

b. Sağ İnternal Mammarian Arter Grefti (sağ iç meme arteri)

İn-situ sağ İMA, sağ koroner arterin (RCA) gövdesine ve ana dallarına anastomoz edilmektedir. Bazı hastalarda RCA'nın arka inen dalına (RPD) kadar uzatılabilmekte hatta inferior vena kavanın arkasından geçirilirse posteriyor lateral/arka yan dallarına (RPL) kadar uzanabilmektedir. İn-situ sağ İMA, aortayı anterioründen transvers olarak geçirilerek LAD diyagonal veya intermediate koroner artere anastomoz edilebilmektedir. Diğer durumlarda, sağ İMA sol ventrikül lateral duvarının üst kısmına ulaşabilmek için transvers sinüsten

geçirilmektedir. Burada sağ İMA, yüksek diyagonal artere, intermediate artere veya sol atriyal apendaj bölgesindeki proksimal sirkumfleks marjinal artere anastomoze edilmektedir. Sağ İMA'in serbest greft olarak kullanılması güvenilirdir, efektiftir ve özellikle sol koroner sistemde kullanıldığı zaman daha çok fleksibiliteye olanak tanımaktadır. Distal RCA'ya yapılan in-situ sağ İMA anastomozlarının erken dönem açıklık oranları, hayal kırıklığı yaratmıştır (%83.2). Başarısızlığının nedenini, RCA'nın çok distal bölgesine yapılan anastomozla bağlı, greftte meydana gelen gerginliğe ve iç çap ve sağ İMA ve distal RCA arasındaki duvar kalınlığındaki uygunsuzluğa bağlamaktadırlar. Tam tersi olarak, LAD veya sirkumfleks artere yapılan sağ İMA anastomozlarının açıklık oranları, in-situ sol İMA'inkine çok benzemektedir (%95.2).

Bilateral İMA greftinin rolü hala değerlendirme aşamasındadır. Fakat geç dönem sonuçlar, maksimum yararın sol taraftaki İMA'nın greft olarak kullanılması ile olduğunu belirtmektedir. (Tablo 1) Uygun hastalarda, ikinci İMA'nın sol koroner sistemde kullanılması geç dönemde yaşamı iyileştirmekte ve daha sonra oluşabilecek iskemik olayları azaltmaktadır.



Şekil 1: Greft çeşitleri ve anastomoz bölgeleri

2. Gastroepiploik Arter

Gastroepiploik arter sıklıkla, sol ventrikülün inferiyor duvarındaki RCA'nın arka inen dalına anastomoze edilmektedir. Fakat, sirkumfleks ve distal LAD'ye kadar uzanabilmektedir.

3. Serbest Greftler

Safen ven (SV) ve radyal arter gibi arteriyel greftler, herhangi bir koroner arteri anastomoz edebilmek için kullanılmaktadır. Serbest greftler sıklıkla aortaya yapılmaktadır. Diğer taraftan, sıklıkla sol İMA (T veya Y konfigürasyonunda) gibi diğer greftlere anastomoz etme eğilimi artmaktadır. Bu, tercihe veya gerekliliğe (greft boyundaki kısıtlılık) bağlı olarak yapılabilmektedir.

Greft	1. yılda açıklık (%)	4-5. yılda açıklık (%)	10-15. yılda açıklık (%)	kaynaklar
SVG	> 90	65-80	25-50	^{3,4}
Radyal arter	86-96	89	Yeterli bilgi yok	^{112,5}
LİMA	> 91	88	88	^{6,112}
RİMA	Yeterli bilgi yok	96	65	¹¹²

Tablo 1. Koroner arter baypas greftlemenin ardından greft açıklığı (%)

3.2. SAFEN VEN GREFTİ HASTALIĞI

Safen ven greftlerindeki aterosklerotik süreç, koroner arterler ile karşılaştırıldığında kötü prognoz ile ilişkili bir çok karakteristiğe sahiptir. SVG'leri geniş damarlar olmakla birlikte, lezyonları diffüz ve konsentrik hassas plak yüküne sahiptir. Plakların fibröz kapsülü ya incedir ya da yoktur. Bu nedenle, lipidden zengin materyali kan elemanları ile temas etmektedir ve daha sıklıkla plaklar, trombüs ile süperimpoze olurlar. Sonuç olarak, SVG plakları rüptüre daha meyillidir. Bütün bu özellikler nedeniyle, SVG lezyonuna perkütan koroner girişim geçirmekte olan hastalar özellikle distal koroner embolizasyon riski altındadırlar ve peri-prosedürel MI riski artmıştır.⁷ Ve de novo SVG darlıklarının PKG'si yüksek riskli girişim olarak kabul edilmektedir. SVG hastalığının tedavisi kateterizasyon laboratuvarlarının vakalarının % 5-10'unu oluştururlar.⁸

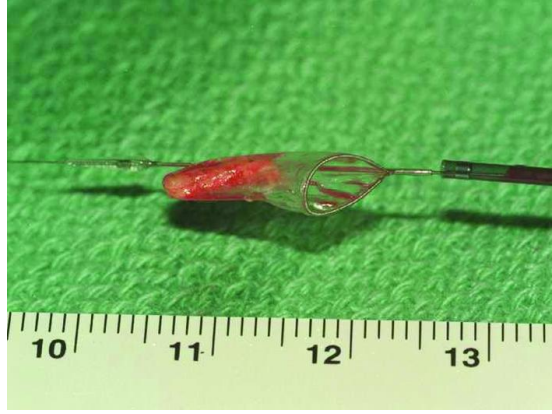
Safen ven greft hastalığının tedavisi, nativ koroner hastalık tedavisi ile karşılaştırıldığında sonuçların kötü olduğu zorlu bir senaryo olarak tanımlanabilir. BMS teknolojisi günlük pratiğe girer girmez, balon anjiyoplasti üzerine olan avantajları açık ve

netti.⁹ Buna rağmen SVG hastalığında BMS sonuçları, nativ koroner arterlerin girişimleri ile karşılaştırıldığında, 30 günlük MACE oranlarının %10 'larda ve altı aylık restenoz oranlarının %30 'dan yüksek olması nedeniyle hala daha kötüydü.¹¹⁶ Bu bulgular araştırmacıları, SVG hastalığındaki in-stent restenoz fenomenini inceleyen çalışmalar yapmaya yönlendirdi. Bu sebeplerden biri, safen ven greftlerinin mediya tabakası koroner arterlerden daha incedir, bu sebeple mediya tabakası stentler ve balon basıncının sebep olduğu mekanik hasara daha duyarlıdır. Medyanın kırılması ise daha abartılı neointimal yanıtla ilişkili bulunmuştur.¹⁰ Sonuçta, SVG hastalığındaki restenotik sürecin farklılık taşıdığı ve birden çok mekanizma temelli gerçekleştiği aydınlatıldı. Bu mekanizmalar, intimal hiperplazi, aterosklerozun progresyonu, stent materyaline karşı lokal inflamatuvar reaksiyon ve trombozdan oluşmaktayken, koronerlerde meydana gelen ana süreç ise intimal hiperplazi temelliydi.¹¹

Diğer taraftan, DES implantasyonu nativ koroner arterlerde, olumlu sonuçlar ile eşlik etmekte olduğu için, DES'in, SVG hastalığına uygulanan BMS tedavisinin limitasyonlarının üstesinden gelebileceği düşünüldü. Bu konuda kısa ve uzun dönem sonuçlar gösteren üç randomize kontrollü çalışma yayınlandı.^{12,13,14,15} RRISC çalışmasının kısa dönem sonuçları açıklandığında, DES kullanımı, stent içi geç lümen kaybı ve hem stent içi, hem de segment içi restenozun azalması ile ilişkili bulunmuştur. İlaveten, DES implantasyonu ile TLR ve TVR oranları azalmıştır. Uzun dönem sonuçlarında ise, anlamlı derecede artmış ölüm ve stent tromboz riski ile beraber, MI ve TVR riski sonuçlarında ise BMS ile farkı ortadan kalkmaktadır. Önemli olarak, SOS ve Basket çalışmalarının uzun dönem sonuçları bu şaşırtıcı sonucu desteklememektedir.^{120,121} DES'in uzun dönemde güvenilirliği hala tartışma konusudur.¹⁶ Ve bunun sebebinin gecikmiş endotelizasyon ile BMS'ye göre artmış lokal inflamatuvar yanıt olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yetersiz süreli dual antiplatelet tedavi de bir nedeni olarak görülmektedir ve geç stent tromboz riskine yol açabileceğinden kritik öneme sahiptir. Şu anda, DES implantasyonu sonrası dual antiplatelet tedavi iyi tolere ediliyorsa, en az 12 aya kadar devam edilmelidir.¹¹⁷ Bu nedenle uzun dönem güvenliğiyle ilgili sorunun cevabını verebilmek için hala uygun olarak düzenlenmiş bir çalışmaya gereksinim vardır.

Safen ven greft lezyonlarına uygulanan PKG işlemlerinin anlatıldığı gibi yüksek riskli olması dolayısıyla işlem sırasında operatörün tercihi doğrultusunda, GP IIB/IIIa inhibitörleri ve distal emboli koruma cihazları gibi yardımcı ajanların kullanılması yönüne gidilmiştir. Bu ajanların işlem başarısı ve kardiyovasküler son noktalar üzerine katkısı ise ancak son yıllarda yapılan randomize çalışmalarda ortaya konabilmiştir. Beş randomize kontrollü çalışmanın

toplu analizinde, GP IIb/IIIa inhibitörlerinin SVG PKG'si için nativ damarların PKG'sinden daha az etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Distal bloke edici, aspire edici, proksimal bloke edici, emici, filtreleyici veya ağ esaslı cihazlar dahil partiküllü debrinin distal embolizasyonunu önlemek için pek çok farklı yaklaşım değerlendirilmiştir.(Şekil 2)¹⁸ Oklüzif cihazların aksine, filtre kullanarak yapılan distal koruma, antegrad perfüzyonu sürdürme avantajı ve kontrast injeksiyonuna fırsat sağlamaktadır. Çoğunlukla cihazlar arası karşılaştırmalı çalışmalardan ve yardımcı son noktalardan kombine edilen veriler SVG hastalığının tedavisinde, PKG sırasında distal emboli koruma cihazı kullanımını desteklemektedir.^{19,20} SVG için, filtre cihazlarının ana sınırlılığı, darlık distal greft anastomozuna yakın olduğunda, uygun bir yerleşim alanının yokluğudur. Ağ kaplı stentler ile deneyim sınırlıdır.



Şekil 2. Distal emboli koruma cihazı ve aspirat materyali

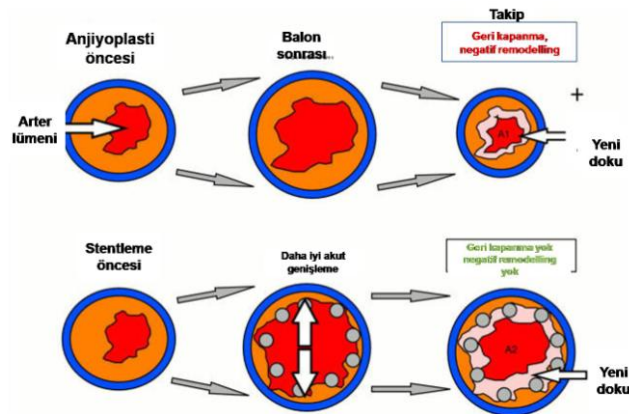
3.3. KORONER ARTER HASTALIĞINDA STENT TEDAVİSİ

Koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde kullanılan girişimsel yöntemler ile hastalığın tedavisinde çok büyük ilerleme katedilmiştir. İlk defa 1977 yılında Gruentzig ve ark. tarafından KAH'nın tedavisinde balon anjiyoplasti yöntemi kullanılmıştır.¹ 1986 yılında Puel ve ark. ise girişimsel KAH tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan, intrakoroner stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir.² Koroner stentler kullanımlarıyla beraber, gözlenen anjiyografik ve klinik sonuçları ile PKG işlemlerinin tercih edilen yöntemlerinden biri olmuştur ve çıplak balon anjiyoplastinin yerini almıştır.²¹ Günümüzde, PKG işlemlerinin çoğunluğunda koroner stent kullanılmaktadır. Bu nedenle de invaziv kardiyologlar, geniş bir koroner stent yelpazesi ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Seçenekler, konvansiyonel çıplak metal stentlerden (BMS) ve günümüzdeki pratikte yaygın olarak

kullanılan ilaç salımlı stent (DES)'e ve daha yeni çıkmış olan, biodegradıbil polimerleri olan DES, polimersiz DES, novel coatingsiz DES, dedicated bifurcation stents, kendiliğinden genişleyen stentler, ve biodegradıbil stentler şeklinde değişmektedir.

Perkütan koroner girişim, koroner arterde anlamlı bir hasarı indükler. Böyle prosedürlerin uzun dönem başarısı ya da başarısızlığının önemli bir belirleyicisi olan hasara arteriyel yanıt, neointimal hiperplaziye ve adventisyel kalınlaşmaya sebep olur (adventisyel kalınlaşma negatif yapılanma şeklinde ortaya çıkabilir). Balon anjiyoplasti sonrasında lümendeki iyileşmenin primer mekanizması ateromatöz plağın ya da medyanın kendisinin kırılması gibi görünmektedir.(Şekil 3) Derin arteriyel hasarın ardından başlangıçtaki hemostatik olay plateletlerin hızla aktivasyonu ve birikmesi ve ardından hücresel toplanma ve proliferasyondur. Bu histopatolojik olaylar silsilesi, klinik olarak neointimal oluşuma sebep olur ki, bu da en abartılı formunda klinik olarak restenoz şeklinde belirti verir. Ne var ki, neointimal hiperplaziye ilave olarak negatif damar yapılanması da restenoz oluşmasında önemli bir faktör olarak görev yapar.

Stent implantasyonu, koroner girişim sonrasında negatif damar yapılanmasını her şekilde ortadan kaldırır. Bu sebeple neointimal hiperplazi stent içi restenozun asıl belirleyicisidir. Patolojik numunelerde restenoz gelişmiş vakalarda stentin kolları boyunca mural trombüs birikimi görünür ve makrofajlar, lenfositler bu erken evrede trombozu yaygınlaştırmaktadır. Stent kolları fibröz plak yerine lipid çekirdek ya da hasarlı medya içine gömüldüğünde inflamatuvar bir yanıt çok daha sıktır. Genellikle insanlarda implantasyondan otuz gün sonra, stent endotelizasyonu vardır, ama bunun tam olması gerekmez.



Şekil 3. Hasara karşı arteriyel yanıt.

3.3.1. STENT TASARIMLARI

Stentler temel tasarımlarına (oluklu t p, bobin, halka, ağ, açık göze), kompozisyonlarına (paslanmaz  elik, titanium, krom kobalt, altın, nitinol) ve yerleştirme moduna (balonla genişleyebilen, kendi kendine genişleyen) göre sınıflandırılabilirler. İdeal bir stentte esneklik, istenen yere yerleştirebilme (trackability), yeterli yüzey kapsama, görülebilme, radyal kuvvet, yan dal erişimi, stent kayma olasılığını ortadan kaldırmak için yerleştirme balonuna yeterli tutunma ve güvenilir genişleyebilme gibi pozitif özellikler bulunmalıdır. Her bir stent tasarımının bu kategorilerin her birinden görece avantajları ve dezavantajları vardır; hiçbir stent tasarımı tüm bu olumlu özelliklere yeterli derecede sahip değildir. Bu sebeple stent seçiminde spesifik bir vakayla ilgili anjiyografik ve işlemsel konuların hesaba katılması gerekir.

3.3.2.a. ÇIPLAK METAL STENT

Balon anjiyoplastinin yol açıcı bir tedavi olduğu konusunda ihtilaf olmamasına rağmen, akut damar kapanması ve restenoz gibi problemler başarısını engellemektedir.⁷⁷ Bütün bu problemler, ikinci devrim niteliğindeki keşif olan ve 1986' da ilk kez Sigwart ve ark tarafından implante edilen koroner stentlerin geliştirilmesine sebep olmuştur.²² Bu  ıplak metal, kendiliğinden genişleyebilen stent, 'Wall' stenti olarak bilinir. Wall stenti, damar içinde bir yapı iskelesi kurarak, akut damar kapanması ve geç konstriktif recoil'a mani olabilmis tir.⁷⁸ Bu ilk stentler, hem tehdit altındaki veya ani damar kapanmalarında 'bailout' cihazları kadar etkinliklerini kanıtladıkları gibi, hem de acil CABG işlem oranlarını da azaltarak yarar sağladılar.²³ Fakat, bu avantajlar vakaların %18'inde, implantasyonun ilk iki haftası içersinde görülen subakut trombotik koroner arter oklüzyonu ile sekteye uğradı.²⁴ Bu yeni çıkmış stente spesifik zarar, artmış kanama ve uzamış hastane yatışları ile ilişkili olmasına rağmen, kompleks antikoagülasyonun kullanılmasını teşvik etti²⁵ Koroner stentleme ancak, BENESTENT (Belgian Netherlands Stent)²⁶ ve STRESS (Stent Restenosis Study)²⁷ çalışmalarında stentlemenin, antikoagülasyon tedavi kullanılmadan, dual antiplatelet tedavi ile takibi ve/ya yeterli stent açılmasının sağlandığı koşullarda güvenli olduğunun gösterilmesinden sonra yaygın olarak kabul edilen bir teknik halini almıştır. 1999 yılında, koroner stentleme PKG prosedürlerinin %84.2'sini oluşturmaktaydı. Buna rağmen,

stentlemenin aşikar olan avantajlarının yanında, eşlik eden bazı problem ve kaygılar mevcuttu. En dikkat çekici olanı, subakut tromboz riskine ek olarak, stent içi neointimal hiperplazi şeklinde bir problem belirdi.²⁸ Skar dokusunun stent içinde gelişmesi, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonu sonucunda oluşur ve stent içi oluşan % 20-30'luk restenoz oranları ile doğrudan ilişkilidir.²⁹

Günümüz pratiğinde BMS'nin rolü göz önüne alındığında,DES kullanımının faydalarına rağmen, KAH hastalarının tedavisinde BMS'nin hala yeri mevcuttur. Her ne kadar ABD'de implante edilen stentlerin %75'inin DES olmasına rağmen³⁰, BMS implantasyon kararını vermek hem klinik hem de ekonomik faktörlerle olur.

3.3.2.b. İLAÇ SALINIMLI STENT

İlk defa 2003 yılında basit, de-novo koroner lezyonlarda onaylanarak kullanılmaya başlanan ilaç salımlı stentler, anjiyografik ve klinik restenozu dramatik olarak azaltmıştır. Onaylanmış endikasyonlardaki mükemmel etkinliği görüldükçe klinik pratikte daha kompleks lezyonlarda kullanılmaya başlanmıştır. 2006 yılında sonuçları açıklanan bazı çalışmalarda, geç stent trombozunun beklenenden daha sık görülmesi ilaç salımlı stentlerin uzun dönem güvenilirliği konusunda endişe yaratmıştır. Peşisıra sonuçları açıklanan randomize çalışma, metaanaliz ve kayıt çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında ise, ilaç salımlı stent kullanılan hastalarda görülen stent trombozu oranlarının çıplak metal stent kullanılan hastalardan farklı olmadığı ve bu durumun istenmeyen majör kardiyak olaylarda artışa yol açmadığı anlaşılmıştır. Yeni çalışmalar, ilaç salımlı stentlerin, kompleks lezyonlarda da çıplak metal stentlerden çok daha etkili olduğunu ve en az onlar kadar güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Nativ damarlarda DES, anjiyografik restenoz ve iskeminin neden olduğu TVR'yi anlamlı derecede azaltır.^{31,32} Restenoz konusunda ise, DES implantasyonu stent strut appozisyon bölgelerinde, polimere gömülü ilacın lokal bir etkisi olarak hücre proliferasyonunu azaltarak % 80 relatif risk azalması ile ilişkilidir.^{33,34} Randomize kontrollü çalışmalarda, DES veya BMS'nin endikasyon dışı veya endikasyonlu kullanımlarından sonra uzun dönemli ölüm veya MI oranlarında anlamlı farklar gözlenmemiştir.^{92,35} Randomize olmayan büyük ölçekli kayıt çalışmalarında, DES kullanımı ölüm ve MI'yı azaltabilir.⁹⁴ Birinci nesil DES hem endikasyon içi, hem de endikasyon dışı kullanımda, nativ damara implante edildiğinde güvenli ve etkilidir; ancak geç ve çok geç stent trombozuna eğilim biraz artmıştır.⁹³ Sirolimus salımlı

stent (SES), paklitaksel salınlı stent (PES) ve zotarolimus-salınlı stentlerle (ZES) uzun dönemli sonuçları (≥ 5 yıl) mevcuttur. Ancak, DES için bir sınıf etkisi söz konusu değildir: bazı DES'lerin zararlı olduğu, bazılarının ise etkisiz olduğu gösterilmiştir. Bugüne kadar, 60,000'den fazla hastanın, 100'den fazla DES randomize kontrollü çalışmaları sunulmuştur ve en azından 22 DES'e CE onayı verilmiştir. (Tablo 1)

ÜRETİCİ FİRMA	İSİM	İLAÇ	SÜRE	STENT MATERYALİ	POLİMER YAPISI	POLİMER ÖZELLİĞİ	POLİMER KALINLIĞI	STENT ONAYI
Cordis/JJ	Cypher Select	Sirolimus	90 gün	316 L Paslanmaz Çelik	Kalıcı	Poly (n-butyl methacrylate), poly (ethylene-co vinyl acetate) ve Parylene C	10 μ m	FDA,CE
Boston Scientific	Taxus Liberte	Paclitaxel	30 günde %8 (%90 ilaç salınmadan kalır)	316 L Paslanmaz Çelik	Kalıcı	Translute poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene)	18 μ m	FDA,CE
Sahajanad	Infinium	Paclitaxel	48 gün	316 L Paslanmaz Çelik	Eriyen	Poly-L Lactide, 50/50 Poly-DL Lactide-co-Glycolide,75/25 Poly-L Lactide-co-Caprolactone ve Polyvinyl Pyrrolidone	5-7 μ m	CE
Conor Med. Systems/Cordis &J.J	CoStar	Paclitaxel	30 gün	Kobalt Krom	Eriyen	Poly-lactic-co-glicolid asit	Rezarvuvar sistemi	
B. Braun	Coroflex Please	Paclitaxel	14 günde %10 (%90 1 salınmadan kalır)	316 L paslanmaz çelik	Kalıcı	Polisülfan	4-7 μ m	CE
Balton	Luc-Chopin	Paclitaxel	60 gün	316 L paslanmaz çelik	Eriyen	Laktik ve Glikolik asit		CE
Eurocor GmbH	Taxcor	Paclitaxel	20 gün	316 L Paslanmaz Çelik/İnce karbofilm	Eriyen	Polylactid/polyglycolid	1 μ m	CE
Abbott/Boston Scientific	Xience V/Promus	Everolimus	120 gün	Kobalt Krom	Kalıcı	Polyvinylidene fluoride ve hexa fluoropropylene	7.6 μ m	FDA, CE
Medtronic	Endeavor	Zotarolimus	15-30 gün	Kobalt Krom	Kalıcı	Fosforilkolin	5.3 μ m	FDA, CE
Medtronic	Endeavor Resolute	Zotarolimus	180 gün	Kobalt Krom	Kalıcı	BioLinx: butyl methacrylate (C10), hexyl methacrylate, hidrofilik vinyl pyrrolidinone ve vinyl acetate (C19), polyvinyl pyrrolidinone	12.6 μ m	CE

Tablo 1: İlaç salınlı stentlerin özellikleri. FDA (Food and Drug Agency), CE (Conformité Européene)

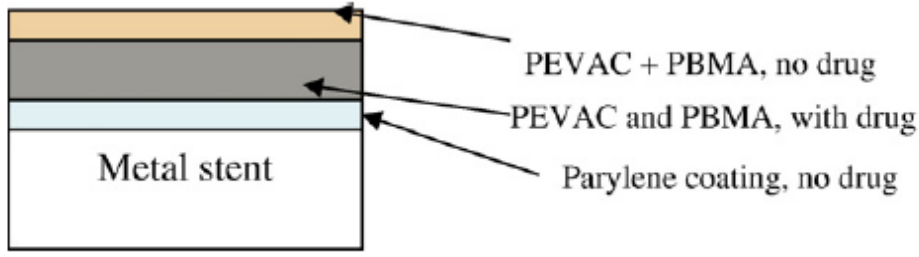
1.SIROLIMUS SALINIMLI STENTLER

İlaç yapısı

Streptomyces Hygroscopicus adlı bakteriden izole edilen ve doğal makrosiklik lakton yapısında olan sirolimus, limus ailesinden endovasküler protezde kullanılan ilk ilaçtır.^{36,37} İlk olarak antifungal bir ilaç olarak geliştirilmiştir. Fakat sonrasında güçlü antiproliferatif ve immunosuppressif etkileri olduğu gösterilmiş ve bu sebeple 1999 yılından itibaren böbrek nakli olan hastalarda organ reddini engellemek için kullanılmaya başlanmıştır.³⁸ Daha sonra yapılan çalışmalarda ise sirolimusun düz kas hücre bölünmesini ve göçünü engellediği gösterilmiş ve restenoz tedavisinde kullanılabilceği düşünülmüştür.³⁹ Sirolimus, FK binding protein (FKBP12)'e ve mamalian target of rapamycin (mTOR) enzimine bağlanarak hücre siklusunda düz kas hücrelerinin G1 fazından S fazına geçişini inhibe ederek sitostatik etki gösterir.⁸²

CYPHER™ Stent

İlk geliştirilen DES'dir ve FDA (Food and Drug Agency) onayı aldığı 2003 yılından beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Platform olarak 316 L paslanmaz çelikten imal edilen BX VELOCITY™ stent kullanılmıştır. Stent platformu ile iki katmanlı erimeyen polimer yapısı arasında yapışkan bir kaplama olan parylene C bulunmaktadır. Polimer yapısı poly (n-butyl methacrylate) (PBMA) ve poly (ethylene-co vinyl acetate) (PEVA) dan oluşmaktadır.⁴⁰ (Şekil 4) Polimer kalınlığı 10 µm dir. İki tabakalı polimer katmanı ve sirolimus sırasıyla %67 ve %33 oranlarında stent içerisinde bulunmaktadır. Sirolimus /polimer kaplaması stentin bütün yüzeylerini kaplamaktadır (luminal/abluminal). PEVA özellikle glokom tedavisinde kullanılan cihazlarda da ilaç salınımına yardımcı olarak bulunmaktadır.⁸³ PBMA ise daha çok dermatolojide ilaç salınımına yardımcı olarak kullanılmaktadır.⁸³ Bu iki polimer yapısı da daha önceden kanla temas eden yüzeylerde kullanılmamıştır. Stent platformunun üzerindeki üç katlı yapının en alt tabakası parylene C den oluşmaktadır. Bunun üzerinde sirolimus ile beraber PEVA ve PBMA bulunmaktadır. Son tabaka ise sirolimus salınımını yavaşlatmak için ilaçsız olarak sadece PEVA ve PBMA'dan oluşmaktadır. Stent üzerindeki toplam sirolimus miktarı 140 µg/cm² dir. Polimerin içerisindeki ilacın 30 günde %80 i salınırken 90. günde stent üzerinde hiç ilaç kalmamaktadır.⁸⁰



Şekil 4. Cypher™ stentin şematik polimer yapısı⁸⁴

2. PACLITAXEL SALINIMLI STENTLER

İlaç yapısı

Paclitaxel ilk olarak 1963 yılında pasifik porsuk ağacından (*Taxus brevifolius*) izole edilmiş yüksek oranda lipofilik bir ajandır ve kuvvetli antiproliferatif etkilerinden dolayı geliştirilmiştir.⁴¹ DES'lerde kullanılan ve limus ailesine mensup olmayan tek ilaçtır. Etkisi mikrotübüllerin depolimerizasyonunu bloke ederek ortaya çıkmaktadır. Bu etki sayesinde doza bağımlı olarak bir çok alanda hücresel aktiviteleri engeller. Bunlar, bölünmeyi engelleyici ve antiinflamatuvar etkileri, düs kas hücre göçünü engellemesi, büyüme faktörü salınımını ve sitokinleri inhibe etmesi ayrıca anti-anjiyogenik etkileri olarak sıralanabilir.⁴² Paclitaxel yüksek dozlarda hücre siklusunda G2/M safhasında bölünmeyi engelleyerek apoptoza sebep olur. DES'lerde kullanılan düşük dozlarda ise G0/G1 ve G1/S safhalarını etkileyerek hücre ölümüne sebep olmadan sitostatik etki gösteririr.⁸⁷

TAXUS™ Stent

İkinci geliştirilen DES'dir. 2004 yılında FDA onayı alan Taxus™ stent tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Platform yapısı 316 L paslanmaz çelikten imal edilmiş olan Liberte™ stenttir. Boston Scientific firması tarafından geliştirilen Translute™ polimer yapısı poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene) (SIB) den oluşmaktadır. Bu madde termoplastik elastomer yapısındadır.⁴³ Translute™ polimerinin oda ısısında esnek olması, uzun dönemde vasküler uyumluluğu, implantasyon sırasında mekanik bozulmaya dayanıklı olması, kontrollü salınım sağlaması ve uzun raf ömrü olması gibi özellikleri bu polimer yapısının seçilmesinde önemli rol oynamıştır.⁴⁴ Stent platformu üzerine tek tabakadan oluşan ilaç ve polimer karışımı bulunmaktadır. Stent üzerindeki ilaç polimer oranı sırasıyla %8.8 ve %91.2 ve

polimer kalınlığı 18µm dir.⁸⁸ İlaç/polimer oranının düşük olması paclitaxelin uzun süreli salınımına yardımcı olmaktadır. Cypher™ stentten farklı olarak polimer yapısında ilaçsız bir üst tabaka yoktur ve bu sebeple paclitaxel ilk 48 saatte hızlı bir salınım gösterirken sonrasında yavaş bir salınım gösterir ve ilk 30 günde ilacın sadece %8 i salınır.⁸⁸ Geriye kalan ilacın yaklaşık %90 ı salınmadan polimere bağlı olarak kalır. Stent üzerindeki paclitaxel miktarı 1µg/mm² (16 mm uzunluğunda bir stent için yaklaşık 108 µg) dir.⁸⁸

INFINIUM™ Stent

Eriyebilen polimer yapısına sahip Infinium™ stent (Sahajanand Medical Technologies Pvt. Ltd, India) Asya ülkesinde üretilip CE (Conformité Européene) belgesine sahip olan ilk DES'dir. Platform yapısını 316 L paslanmaz çelikten imal edilen Millennium Matrix™ stent oluşturmaktadır. Polimer yapısı biyo-uyumlu Poly-L Lactide, 50/50 Poly-DL Lactide-co-Glycolide,75/25 Poly-L Lactide-co-Caprolactone ve Polyvinyl Pyrrolidone'dan oluşmaktadır.⁴⁵ Polimer dört farklı tabakadan oluşmaktadır. En üstteki tabaka paclitaxel içermez ve polimerin geri kalanını ışık ve neme karşı korumakta ayrıca erken ilaç salınımına karşı bariyer görevi görmektedir.⁴⁶ Bu katman stent implantasyonunu takiben üç saat içinde tamamen ortadan kalkar. Geriye kalan üç katmanın her biri farklı salınım kinetiğine sahiptir. Üst katman hızlı (%33),orta katman orta (%30),en alttaki katman ise yavaş salınım kinetiği (%36) ile ilaç salınımı yapmaktadır.⁹¹ Stent içindeki ilaç miktarı 1.4µg/mm²'dir. toplam ilacın %50'si ilk dokuz günde,%90'ı 38 günde kümülatif ilaç salınımı ise yaklaşık 48 günde sona erer. Polimer yapısı ise monomere dönüşerek Creb's halkasına girer ve karbondioksit ve suya dönüşerek idrar yolu ile vücuttan temizlenir.⁹¹

3.EVEROLİMUS SALINIMLI STENTLER

İlaç yapısı

Limus ailesinin ikinci üyesi olan everolimus moleküler yapısında sirolimustan farklı olarak 40. Pozisyon da 2-hidroksietil zinciri bulunan bir sirolimus analogudur. Diğer limus ailesi üyeleri gibi FK binding protein (FKBP12)'e ve mamalian target of rapamycin (mTOR) enzimine bağlanarak hücre siklusunda düz kas hücrelerinin G1 fazından S fazına geçişini inhibe ederek sitostatik etki gösterir.⁸²

XIENCE V™/PROMUS™ Stent

2008 yılında FDA onayı alan bu stent Guidant firması tarafından üretilmektedir. Fakat 2006 yılında Guidant firmasının satılmasından sonra farklı isimlerle Boston Scientific (Boston Scientific Corp. Natick, Mass. (Promus™)) ve Abbott (Abbott Vascular Company, Santa Clara, Calif. (XIENCE V™)) firmaları tarafından pazarlanmaktadır. Platform yapısını Multilink Vision™ stent oluşturmaktadır. Stent platformunun üzerinde polyvinylidene fluoride ve hexa fluoropropylene den oluşan erimeyen polimer yapısı bulunmaktadır.²⁷ Polimer yapısı, kopolimer dizayna sahiptir. Bu polimer tipinde birden fazla tipte ünite tekrar edilerek polimer iskeleti oluşturulur .Bu şekilde polimer daha dayanıklı ve elastik bir yapıya sahip olmaktadır. Matriks kaplama yapısında ise everolimus tek katmanlı polimer yapısının içerisinde homojen olarak dağılmıştır. İlaçsız bir üst tabaka bulunmadığı için polimer kalınlığı sadece 7.6 µm dir.²⁸ Stentin üzerindeki ilaç miktarı ise 100 µg/cm² dir.²⁸ Stent üzerindeki ilacın %25 i ilk gün salınırken 30 günün sonunda everolimusun %80 i salınır. Dördüncü ayın sonunda ise stent üzerinde hiç ilaç kalmamaktadır.²⁸

4.ZOTAROLİMUS SALINIMLI STENTLER

İlaç yapısı

Limus ailesinin üçüncü üyesi olan zotarolimus (ABT-578) sirolimustan farklı olarak 42. pozisyonda hidroksil grubu yerine tetrazol halkası içermektedir. Diğer limus ailesi üyeleri gibi FK binding protein (FKBP12) 'e ve mamalian target of rapamycin (mTOR) enzimine bağlanarak hücre siklusunda düz kas hücrelerinin G1 fazından S fazına geçişini inhibe ederek sitostatik etki gösterir.¹¹ Kuvvetli antiproliferatif ve antienflamatuar özellikleri olan zotarolimusun içerdiği tertrazol halkası sayesinde lipofilik özellikleri sirolimusa göre iki kat daha fazladır.²⁹ Zotarolimusun bu kimyasal özelliğinin ilacın dokuya daha fazla geçmesine ve daha uzun süre ile dokuda kalmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir.¹⁰

ENDEAVOR™ Stent

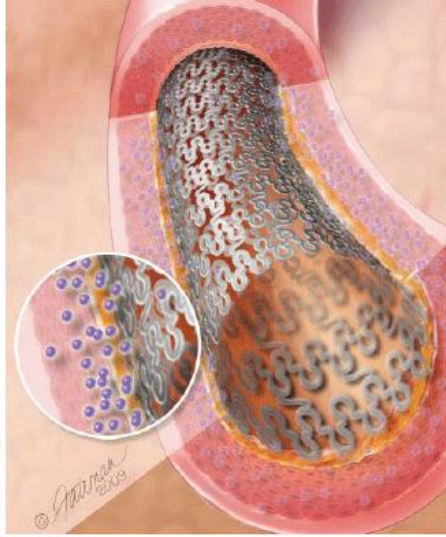
Platform olarak kobalt alaşımından yapılmış Driver™ stent kullanılmıştır. Stentin üstünde fosforilkolin (PC) den oluşan kaplama mevcuttur.³⁰ Kırmızı kan hücrelerinin dış yüzeyinde de bulunan fosfolipitlerin sentetik kopyası olan PC yüksek oranda biyovasküler uyumlu bir moleküldür.³⁰ Zwitterionic (hem negatif hem de pozitif yüklü iyonlardan oluşan bu sebeple net iyonik yükü olmayan) lipid yapısında olan PC bu özelliği sayesinde negatif yüklü trombositlerin kümeleşmesini engeller ve trombozistazan bir yapı gösterir.^{31,32} Fosforilkolin tabakasının içerisinde bulunan zotarolimus miktarı $1,6 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ve stentin polimer kalınlığı $5,3 \mu\text{m}$ 'dir. İmplantasyonu takiben 15 gün içinde ilacın %95 i salınmakla beraber çevre dokularda 30. güne kadar ilaç tespit edilmektedir.²⁹

Endeavor Resolute™: Yeni geliştirilen zotarolimus salınımlı Endeavor Resolute™ stent ise farklı bir polimer yapısına sahiptir. Polimerin sebep olabileceği immün yanıtı azaltmak ve ilaç salınımını uzatmak için tasarlanan BioLinx™ polimer üç katmandan oluşmaktadır.³³ En alt tabakadaki hidrofobik polimer butyl methacrylate (C10) ve zotarolimus kombinasyonundan oluşmakta ve dengeli ilaç dağılımını sağlamaktadır. Hidrofobik hexyl methacrylate, hidrofilik vinyl pyrrolidinone ve vinyl acetate (C19) tan oluşan kombinasyon polimer yapısındaki biyoyumlu ikinci tabaka ise uzamış ilaç salınımını sağlamaktadır. En üstteki hidrofilik tabaka ise polyvinyl pyrrolidinone (PVP) den oluşmakta ve başlangıçtaki hızlı ilaç salınımına izin vermekte ve stentin biyoyumluluğunu arttırmaktadır. Polimerin üzerindeki ilaç miktarı $1,6 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ dir. İlacın %85 i ilk 60 günde salınırken 180. günde stentin üzerinde hiç ilaç kalmamaktadır.³³

3.3.3.İlaç-Salınımlı Stentler Arasındaki Farklılıklar Klinik Olarak Önemli midir?

Sirolimus salınımlı stent (SES) ve PES diyabet dahil çeşitli alt gruplarda yaygın biçimde karşılaştırılmıştır.^{92,47,48} Anjiyografik ölçümlerde SES daha üstün ise de, 5 yıla varan takip sürelerinde SES, PES ile karşılaştırıldığında, yeniden girişim oranında belirgin azalma dışında klinik düzeyde anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda TVR oranlarındaki azalmanın kısmen çalışma gereği zorunlu olan anjiyografi sonucu gerçekleştiği bilinmekteyse de; bunun ne kadar yaygın olduğu tartışmalı bir konudur.⁴⁹ Diğer yandan, yakın zamanda

yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 2. nesil DES'nin 1. nesil DES'e nazaran daha üstün klinik sonuç sağlayabileceğini düşündürmektedir. SPIRIT-IV çalışmasına kaydedilen 3690 hastada, 1 yıl sonunda hedef lezyon başarısızlığı primer son noktası everolimus salımlı stent olan, Xience V grubunda, paklitaksel salımlı stent olan, Taxus-Express stentine nazaran anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (%4.2 ve %6.8).⁵⁰ Tüm gelenlerin kaydedildiği tek merkezli COMPARE çalışmasına kaydedilen 1800 hastada, 1 yıl sonunda iskeminin neden olduğu TVR primer son noktası Xience V'de paklitaksel salımlı stent olan, Taxus-Liberté ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha düşüktür (%6 ve %9)⁵¹; bu farklılıkların nedeni kısmen hastane-içi MI ve erken stent trombozudur; fakat her iki çalışmada da bu son noktalar yeterli güçte değildir.⁵²



Şekil 5. İlaç salımlı stent

3.3.4.a. İlaç Salımlı Stent Endikasyonları

Uzun süreli ikili antiplatelet tedavi ile ilgili endişeler veya kontrendikasyonlar dışında neredeyse tüm klinik durumlarda ve lezyon alt gruplarında etkinliği kanıtlanan DES doğrudan düşünülmelidir. Belirli hasta veya lezyon alt gruplarında DES endikasyonları tartışma konusu olmaktadır. Çoğu STEMI hastalarında^{53,54} 2-4 yıla uzayan takiplerde SES ve PES'in etkili olduğu gösterilmiştir (TYPHOON, HORIZONS-AMI, PASEO ve ZEST-AMI).

Diyabetik hastaların, diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, PKG sonrası daha az tatminkar uzun dönem sürvi ve aterosklerozun daha agresif formu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda Diyabet stent içi restenoz için bağımsız bir risk faktörüdür.

Diyabetik hastalarda, özellikle kötü glisemik kontrolü ve insülin rezistansı olan hastalar, vasküler inflamasyon ve endotelial disfonksiyon daha şiddetli seviyede görülmektedir.^{55,56,57} Bunlar da restenoza tetiklemektedir. Diyabetik hastalarda BMS ile DES' i karşılaştıran çalışmalarda, en son yayınlanan kayıt çalışması olan, MDACR (Massachusetts Data Analysis Center Registry) 'da ve SCAAR'da sırasıyla 5,051 ve 19,004 diyabetik hastanın sonuçları sunuldu. MDACR çalışmasında hem BMS, hem de DES ile tedavi edilen hastaların 3 yıllık takibinde, DES ile anlamlı derecede daha düşük ölüm, MI ve TVR/TLR oranları saptandı.⁵⁸ SCAAR çalışması ise, sadece DES ile tedavi edilen hastalarda yapıldı ve non-diyabetik hastalarla karşılaştırılmasına göre daha yüksek restenoz oranı saptandı. İlginç olanı, bu bulgu SES ve ZES ile tedavi edilen hastalarda geçerli iken, PES ile tedavi edilenlerde ise, restenoz oranı diyabetik durumdan etkilenmediği görüldü.⁵⁹

Anjiyografik son noktaları temel alan çalışmalar güçlü antiproliferatif özellikleri bulunan DES kullanımı lehine sonuçlar vermektedir (geç lümen kaybı ≤ 0.2 mm).⁹⁷

SVG'lerde de novo lezyonların tedavisinde BMS'e karşı DES kullanımı tartışmalıdır.⁶⁰

DES implantasyonundan sonra optimal ikili antiplatelet tedavi süresi bilinmemektedir. Altı aya kadar devam edilmesine ilişkin ikna edici veriler mevcuttur.⁶¹ Muhtemelen, bazı koşullarda veya bazı DES'ler ile, üç ay ikili antiplatelet tedavi yeterlidir, fakat hiç bir kanıt yeterli değildir.⁶² Son kanıtlar ilaç-polimer-cihaz bileşenleri kombinasyonuna bağlı nekrotizan vaskülit ve geç malapozisyona neden olan gecikmiş aşırı duyarlılığa bağlı geç stent trombozu varlığını göstermektedir.⁶³ Diyabetiklerde daha uzun süre ikili antiplatelet tedavi gerekebilir.

3.3.4.b. İlaç Salınlımlı Stent Kullanımıyla İlgili Göreceli Klinik Kontrendikasyonlar

1. Özellikle akut şiddetli klinik koşullarda (STEMI ya da kardiyojenik şok) olmak üzere klinik öykünün elde edilmesinin zor olması
2. Çok sayıda eşlik eden durum bulunan ve çok sayıda ilaç kullanan hastalar da dahil olmak üzere ikili antiplatelet tedavi ile zayıf uyum beklenmesi
3. Kısa vadede ikili antiplatelet tedavinin kesilmesini gerektiren elektif olmayan cerrahi gerekmesi
4. Kanama riskinin artması
5. ASA ya da klopidogrel/prasugrel/tikagrelor'a karşı bilinen alerji
6. Uzun vadeli antikoagülasyon için mutlak endikasyon

3.3.5. STENT TEDAVİSİ KOMPLİKASYONLARI

3.3.5.a. Stent içi restenoz

Koroner stentlerin kullanılmaya başlanması restenoz oranlarını konvansiyonel balon angioplastiye kıyasla büyük ölçüde azaltsa da, kullanılan stent sayısının giderek artması stent içi restenoz vakalarının mutlak sayısının artmasına sebep olmuştur. SVG hastalığındaki restenotik sürecin farklılık taşıdığı ve birden çok mekanizma temelli gerçekleştiği aydınlatılmıştır. Bu mekanizmalar, intimal hiperplazi, aterosklerozun progresyonu, stent materyaline karşı lokal inflamatuvar reaksiyon ve trombozdan oluşmaktayken, nativ koronerlerde meydana gelen ana süreç ise intimal hiperplazi temellidir. Nativ koroner arterlerde, ister DES, ister BMS implante edilmiş olsun stent içi restenoz hastaların ancak %1'inden azında damar oklüzyonuna sebep olurken, tam tersi, SVG hastalığının tercih edilen tedavisi olan PKG ile stent implantasyonudur. Ancak, BMS ile tedavi edilen hastaların %30'dan fazlasında restenoz görülür. İlaç salgılayan stentlerin varlığı bu olasılığı azaltabilir, fakat stent içi restenoz günümüzde girişimsel kardiyoloji çağında terapötik bir zorluk olmaya devam etmektedir ve muhtemelen yakın gelecekte de devam edecektir.

Stent içi restenoz iki geniş kategoriye ayrılabilir: Fokal ve Difüz. Fokal lezyonların uzunluğu 10 mm ya da daha kısadır ve stentin gövdesi içinde, proksimal ya da distal kenarda ya da bunların bir kombinasyonu şeklinde bulunabilir. Stentin kenarlarının ötesine uzanan restenoz tipine difüz proliferatif tip denir. Çok agresif restenoz, stentin tam oklüzyonu ile ortaya çıkabilir. Fokal stent içi restenoz için perkütan tedavi makul bir yaklaşımdır ve kabul edilebilir oranlarda tekrar stent içi restenoz oranlarıyla ilişkilidir. Difüz proliferatif ya da oklüzif restenozun konvansiyonel perkütan girişimsel teknikler sonrasında rekürrens oranı yüksektir (perkütan transluminal koroner angioplasti, tekrar stentleme, ya da ablatif teknikler). Böyle vakalarda intrakoroner brakiterapi güçlü bir şekilde düşünülmelidir. Çünkü bu yöntem olmadan yapılacak tekrar perkütan girişimin uzun süreli bir fayda sağlama olasılığı çok düşüktür. Stent içi restenozu tedavi etmek için ilaç salıveren stentlerin kullanılması halen araştırılmaktadır. Çok sayıda angiografik ve hastayla ilişkili faktör restenoz oluşmasını öngörebilir.(Tablo 2)

Hastayla İlgili	İşlemlle İlgili	Lezyonla İlgili
Diabetes Mellitus*	Stent uzunluğu*	Önceki SİR*
Kararsız Angina	Stent overlapı	Yüksek dereceli restenoz
Hipertansiyon	Stent sayısı	Önceki CABG cerrahisi
DD-Genotipi(ACE Geni)	Final minimal lümen çapı	Küçük damar çapı*
Yaş	Final kesitsel alan	Uzun lezyon
Kadın cinsiyet	Yüksek balon : Arter oranı	Safen ven grefti
Hiperlipidemi	Stent tipi	Sol ön inen arter lezyonu*
		Osteal lezyon*
		Kalsifikasyon

Tablo 2. Stent içi restenoz(SİR) göstergeleri

*: İlaç kaplı stent restenozu için bağımsız göstergeler

3.3.5.b. Stent Trombozu

Stent trombozu (ST), önceden patent olan stentin akut oklüzyonu olarak tanımlanır.(Tablo 3) Klinik bir sendromdur. Akut koroner sendrom veya ani ölüm ile tanınır. Sessiz seyredemez, böyle bir durumda stent trombozundan bahsedilemez. Uzak mesafede olan yeni plak rüptürü ve oklüzyonla sonuçlanan ciddi restenoz, ST değildir. BMS stent trombozlarının yaklaşık %80', ilk iki gün içinde gözlenirken, daha az vakada implantasyondan sonraki ilk ayda gözlenir. ST için birçok risk faktörü belirlenmiştir. Hastayla ilgili olanlar, diyabet, düşük ejeksiyon fraksiyonu, renal yetmezlik, akut MI sonrası stent uygulanması iken; lezyonla ilgili faktörler, inatçı diseksiyon, stentin suboptimal açılması (underexpansion), çoklu stentleme, küçük damar çapı, uzun lezyon, küçük final minimal lümen çapı, brakiterapi ve neointimal hiperplazi olarak sayılabilir.⁶⁴

DES implantasyonu sonrası gelişen geç stent trombozunun ana kolaylaştırıcı etmeni, gecikmiş endotelizasyon olarak görülmekteyken, BMS sonrası geç stent trombozuna yol açan ana risk faktörü ise, neointimal hiperplazi olarak görülmektedir.⁶⁵

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

Tablo 3. Academic Research Consortium (ARC) tarafından belirlenen stent tromboz tanımları

3.3.5. c. Akım durması (‘no reflow’) ve Tedavisi

Trombotik veya ateromatöz (lipidden zengin) debrinin distal mikrovasküler yatağa embolizasyon yapması ve reperfüzyon hasarına neden olması sonucunda akışsızlık (no-reflow) ya da yavaş akım (slow-flow) ortaya çıkabilir. No-reflow’un tersine çevrilmesi bölgesel kontraktıl fonksiyonda önemli bir iyileşme olmasa bile LV remodeling üzerinde olumlu etki ile ilişkilidir. Adenozin, verapamil, nikorandil, papaverin ve nitroprussid gibi vazodilatatörlerin primer PKG öncesinde ve sonrasında intrakoronar uygulanması enfarktla ilişkili koroner arterdeki akımı ve miyokart perfüzyonunu iyileştirmekte ve enfarkt boyutunu azaltmaktadır, ancak büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır.⁶⁶ Yüksek doz i.v. adenozin infüzyonu ayrıca enfarkt boyutunda azalma ile de ilişkilidir, fakat klinik sonuçlar anlamlı derecede iyileşmemiştir.⁶⁷

3.3.6. İLAÇ SALINIMLI STENTLERLE YAPILAN PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMİN, ÇIPLAK METAL STENTLERLE YAPILAN PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM İLE KARŞILAŞTIRILMASI

9918 hastayı içeren 29 çalışmanın bir analizinde Brophy ve ark.⁶⁸, BMS ile balon anjiyoplasti arasında, ölüm, MI veya CABG gereksinimi açısından fark bildirmemiştir; ama stent uygulaması ile restenoz gelişiminde yaklaşık %5 mutlak risk azalması bildirmiştir. DES’i

BMS ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların daha sonra yapılan meta-analizleri⁹², benzer ölüm, kardiyak ölüm ve ölümcül olmayan MI oranları bildirmiştir, ancak DES ile tedavi edilen grupta, tekrar hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) gereksiniminde anlamlı bir azalma bildirmiştir. Bunun aksine, Kirtane ve ark.⁹⁴, BMS ve DES'nin 34 gözlemsel çalışmasında 182,901 hastanın düzeltilmemiş analizinde, DES ile mortalitede (RR 0.78, %95 CI 0.71-0.86) ve MI'da (RR 0.87, %95 CI 0.78-0.97) anlamlı bir azalma bildirmiştir. Multivaryant düzeltmeden sonra DES'nin yararları anlamlı derecede azalmıştır ve DES'nin klinik yararının en azından bir kısmının, eş zamanlı ikili antiplatelet tedaviye bağlı olma olasılığı ekarte edilememiştir. Akut olmayan KAH hastalarıyla sınırlı bir meta-analizde, PKG tekniklerinde gelişmeler, optimal medikal tedavi ile karşılaştırıldığında artan bir mortalite yararı saptanmamıştır.⁶⁹

4. AMAÇ :

Safen ven greft hastalığı olan hastalara uygulanan çıplak metal veya ilaç salınımlı stent implantasyonu sonrası takipte, her iki grup stent arasındaki MACE oranlarının karşılaştırılması ile hastaya ve yönetime ait değişkenlerin ve özellikle tirofiban ve distal emboli koruma cihazı gibi yardımcı ajanların MACE'a katkısını incelemeyi amaçladık.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER :

5.1 Hasta Seçimi :

Çalışmamızda Ocak 2000 ile Aralık 2008 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji servisinde yatan ve koroner anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında safen ven greft hastalığına PKG işlemi uygulanmış 435 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışma retrospektif olarak dizayn edildi. Hastalar, SVG hastalığına çıplak metal stent (BMS) ve ilaç salınımlı stent (DES) implante edilmiş olmak üzere iki gruba ayrıldı. Dahil edilme kriterlerine göre, yaşları 36-90 arasında değişen (ortalama 63,38±9,49), SVG 'ine BMS implante edilmiş 203 hasta ile SVG 'ine DES implante edilmiş 82 hasta, toplam 285 hasta

çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın retrospektif olması ve çok uzun takip süresine sahip olması nedeniyle, 122 hastanın merkezimizde poliklinik takip kayıtlarının olmaması ve elektronik veri tabanımızda kayıtlı olan irtibat numaralarına ulaşamamış olması nedeniyle bu hastalar ve geri kalan 28 hastanın da dahil edilme kriterlerine uygun olmaması nedeniyle hariç tutuldu. Geri kalan 285 hastanın, 355 SVG'indeki 405 lezyona uygulanan PKG çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 285 hastanın %81,8'i (n=233) erkek; %18,2'si (n=52) kadındı. BMS grubunda, 203 hastanın 250 SVG'ine PKG uygulanırken, DES grubunda, 82 hastanın 105 SVG'ine PKG uygulandı. 21 hastaya sirolimus salınlı stent (SES) [Cypher, Cordis Corporation, Bridgewater, NJ] , 44 hastaya paklitaksel salınlı stent (PES) [Taxus, Boston Scientific Corporation, Natick, MA, USA] , 6 hastaya everolimus salınlı stent, 12 hastaya zotarolimus salınlı stent implante edildi. Hastalar ve prosedür özellikleri ile ilgili bilgiler, hastane kayıtlarından elde edildi. Tüm hastalar işlem sonrası dönemde, merkezimiz polikliniklerinden klinik olarak takip edilmekteydiler. Her iki gruptaki hastaların başlangıç klinik durumları, işlem ve lezyon karakteristikleri ve majör istenmeyen kardiyovasküler olay (MACE) gelişim sürecine kadar olan veya gelişmemiş olanlarda maksimal takip süresi kayıt edildi. Tüm hastalardan işlem öncesi yazılı aydınlatılmış onam alındı. PKG prosedürü, standart perkütan teknik ve standart stent uygulanması şeklinde tamamlandı. İşlemlerin çoğunda, femoral giriş yolu kullanıldı.

Hastalar, daha önceden tanımlanmış, efor kapasitesinde tahmin edilebilir kısıtlamalarla birlikte anjina pektoris olan, fakat sıklık ve şiddetinde son zamanlarda değişiklik olmayan stabil anjina pektoris (SAP) ve akut koroner sendromu olanlar olarak sınıflandırıldı. Son zamanlarda anjina sıklığında artış olan ya da semptom ciddiyetinde değişiklik olan, EKG anormalliği eşlik etsin ya da etmesin, fakat troponin seviyeleri normal olan hastalar 'kararsız anjina pektoris' olarak değerlendirilirken, EKG değişikliği olan (non ST elevasyon) ve yükselmiş troponin seviyeleri olanlar 'non ST elevasyonlu MI' olarak değerlendirildi. Uzamış göğüs ağrısı ile birlikte EKG'de ST elevasyonu olan ve hepsinde yükselmiş CK-MB ve troponin değerleri olan hastalar 'ST elevasyonlu MI' olarak değerlendirildi ve hem primer PKG, hem de daha hastanede yatarken post MI anjina için uygulanan PKG işlemi bu gruba dahil edildi. Hastaların %57,9'unda SAP, %30,9'unda USAP, %3,9'unda NSTEMI, %3,2'sinde ise STEMI görülmekteydi. Hastalardan %4.1 olgu ise atipik anjina pektoris ve kontrol koroner anjiyografi sonrasında PKG endikasyonu saptananları oluşturmaktadır. EF düzeyi %50'den yüksek olan 94 hasta

(%33), %40-49 arası olan 141 hasta (%49,5), %30-39 arası olan 48 hasta (%16,8), %30'dan az olan 2 hasta (%0,8) bulunmaktaydı.

Perkütan koroner girişim prosedürü sırasında operatörün tercihi doğrultusunda, 26 hastada (hastaların %9.1 'i) glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinden tirofiban perfüzyonu uygulanırken, 21 hastada (hastaların %7.4'ü) distal emboli koruma cihazı (AngioGuard™ (Cordis Corp., Miami, Florida) ve FilterwireEX™ (Boston Scientific Corp. Natick, Massachusetts) uygulandı. PKG prosedürü sonrası rutin takipte en az 1 gün servis takibine alınan hastalar, işlem sonrası 6. saat ve 24. saatte kardiyak belirteçlerle (Kreatin kinaz-MB, Troponin T) ve mobilizasyon öncesi ve taburculuk öncesi çekilen elektrokardiyografi ile izlendi. BMS grubundaki tüm hastalar, ömür boyu aspirin (ASA) ile en az 1 ay süreli tienopiridin grubu ile, DES grubundaki hastalar, ömür boyu ASA ile en az 9 ay süreli tienopiridin grubu ile tedavi önerilerek taburcu edildi.

Dahil Edilme Kriterleri :

CABG sonrası gelişen safen ven greft hastalığı olan ve her türlü endikasyonla ve her türlü risk faktörü ve medikasyon altındaki, safen ven greftine PTCA ve stentleme işlemi uygulanan ve stent tipi ve özellikleri bilinen her iki cinsiyetteki, yaş sınırlamasız hastalar

Dışlanma Kriterleri :

1- PTCA ve stentleme işlemi dış merkezde yapılan ve stent tipi ve stentleme özelliklerini bilmediğimiz hastalar

2- İlk işlemlerinde safen ven greft hastalığına sadece balon anjiyoplasti uygulanan hastalar

3- Aynı veya farklı greftine hem çıplak metal stent, hem de ilaç salınımlı stent ile revaskülarizasyon yapılan hastalar

4-Başarısız perkütan koroner girişim olan hastalar

5-Takip sürecinde hastanemizde izlenmeyen ve kendisine MACE sorgulaması açısından ulaşılamayan hastalar

5.2 Çalışma Protokolü :

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, KVH risk faktörleri, (DM,HT, aile öyküsü, hiperlipidemi, Sigara) CABG operasyonundan bu yana geçen yıl, PKG endikasyonları, geçirilmiş MI ve PKG öyküsü, işlem öncesindeki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, implante edilen stent tipi ve sayısı, tedavi edilen SVG ve lezyon sayısı, lezyon lokasyonu, greftin alıcı damarı, işlem sırasında gelişen komplikasyonlar, işlem sırasında tirofiban perfüzyonu ile distal emboli koruma cihazı kullanımı detaylı takip sonuçları ile birlikte, retrospektif olarak, elektronik veri tabanımızdan ve hastane dosyalarından toplandı. Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı.

5.3. Klinik son noktalar :

Çalışmamızın son noktası, MACE gelişimi olarak belirlendi. MACE bileşenleri, tüm nedenli ölüm, non fatal MI, hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) veya hedef lezyon revaskülarizasyonu (TLR) ve hedef damar yetersizliği (TVF) olarak belirlendi. TVR, bütün iskemi sebebiyle planlanan PKG veya CABG olarak tanımlandı. Hastaların klinik bilgileri, önceki poliklinik vizitlerinden veya telefon aramaları ile oluşturuldu.

5.4. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Ocak 2000 ile Aralık 2008 tarihleri arasında Şişli Florence Nightingale Hastanesi kardiyoloji servisinde toplam 285 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 36 ile 90 arasında değişmekte olup ortalama $63,38 \pm 9,49$ 'dur.

	Min-Max	Median
Takip Süresi (ay)	1-126	45,27±31,02
	(n=285)	%
Yaş		
< 40	4	1,4
40-60	106	37,2
> 60	175	61,4
Cinsiyet		
Erkek	233	81,8
Kadın	52	18,2

Tablo 1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

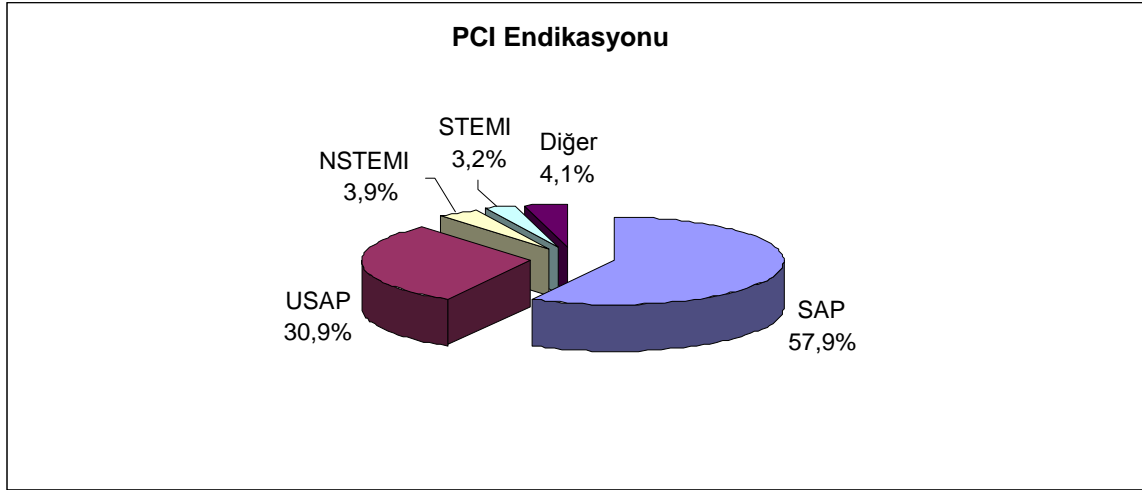
Olguların yaş dağılımı incelendiğinde; 40 yaşın altında 4 (%1,4) olgu, 40-60 yaş arası 106 (%37,2) olgu, 60 yaş üzeri 175 (%61,4) olgu bulunmaktadır. Olguların %81,8'i (n=233) erkek, %18,2'si (n=52) kadındır.

Olguların takip süreleri 1 ile 126 ay arasında değişmekte olup, ortalaması $45,27 \pm 31,02$ aydır.

PKG Endikasyonu	(n=285)	%
SAP	165	57,9
USAP	88	30,9
NSTEMI	11	3,9
STEMI	9	3,2
Diğer	12	4,1

Tablo 2: PKG Endikasyonu Dağılımı

Perkütan koroner girişim endikasyonu dağılımı incelendiğinde; SAP görülen 165 (%57,9) olgu, USAP görülen 88 (%30,9) olgu, NSTEMI görülen 11 (%3,9) olgu, STEMI görülen 9 (%3,2) olgu, diğer PKG endikasyonu görülen 12 (%4,1) olgu bulunmaktadır. Diğer endikasyonlar, atipik angina ve kontrol amaçlı yapılan koroner angiografiden oluşmaktadır.

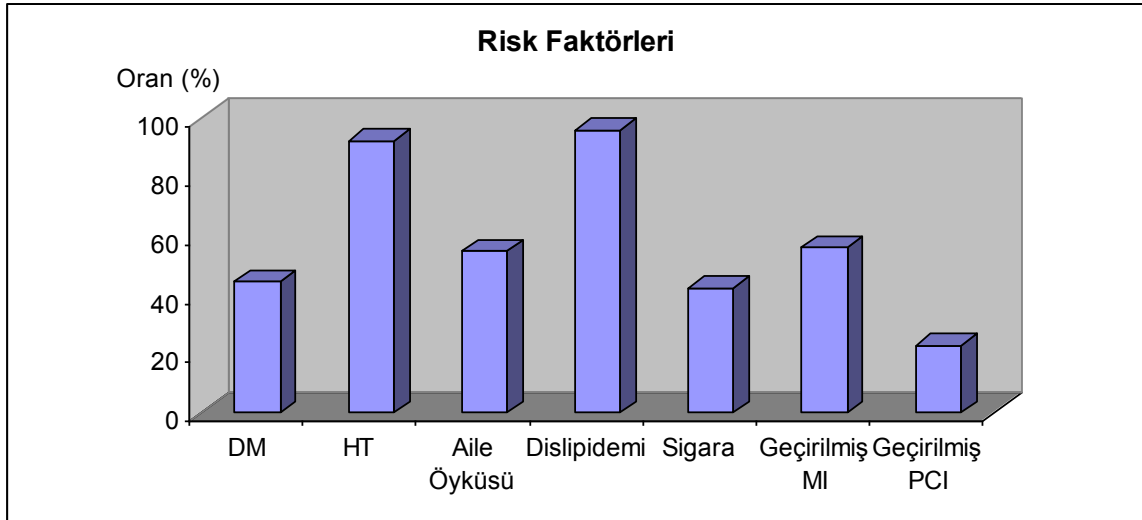


Şekil 3: PKG endikasyonu dağılımı

	(n=285)	%
DM	128	44,9
HT	263	92,3
Aile Öyküsü	156	54,7
Dislipidemi	274	96,1
Sigara	121	42,5
Geçirilmiş MI	161	56,5
Geçirilmiş PKG	66	23,2

Tablo 3: Risk Faktörleri Dağılımı

Olguların %44,9'unda (n=128) DM, %92,3'ünde (n=263) HT, %54,7'sinde (n=156) aile öyküsü, %96,1'inde (n=271) dislipidemi, %42,5'inde (n=121) sigara kullanımı, %56,5'inde (n=161) geçirilmiş MI, %23,2'sinde (n=66) geçirilmiş PKG görülmektedir.



Şekil 4: Risk faktörleri dağılımı

Tablo 4: EF Düzeyi

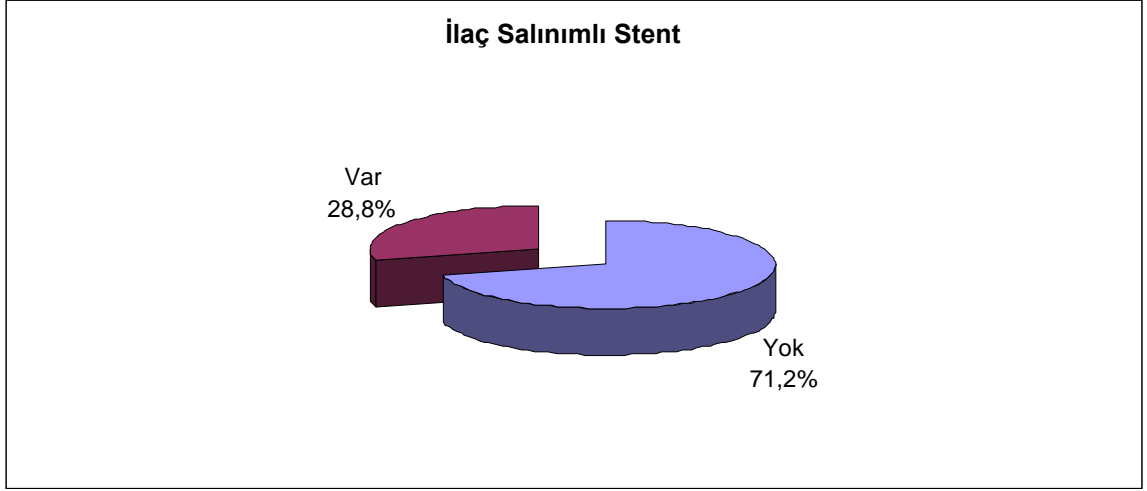
EF (%)	(n=285)	%
> 50	94	33,0
40-49	141	49,5
30-39	48	16,8
< 30	2	0,8

EF düzeyi %50'den yüksek olan 94 (%33,0) olgu, %40-49 arası olan 141 (%49,5) olgu, %30-39 arası olan 48 (%16,8) olgu, %30'dan az olan 2 (%0,8) olgu bulunmaktadır.

	(n=285)	%
İlaç salımlı stent	82	28,8
Stent Tipi		
BMS	203	71,2
PES	43	15,1
SES	21	7,4
EES	6	2,1
ZES	11	3,9
PES+ZES	1	0,4
Çıplak Metal Stent	203	71,2

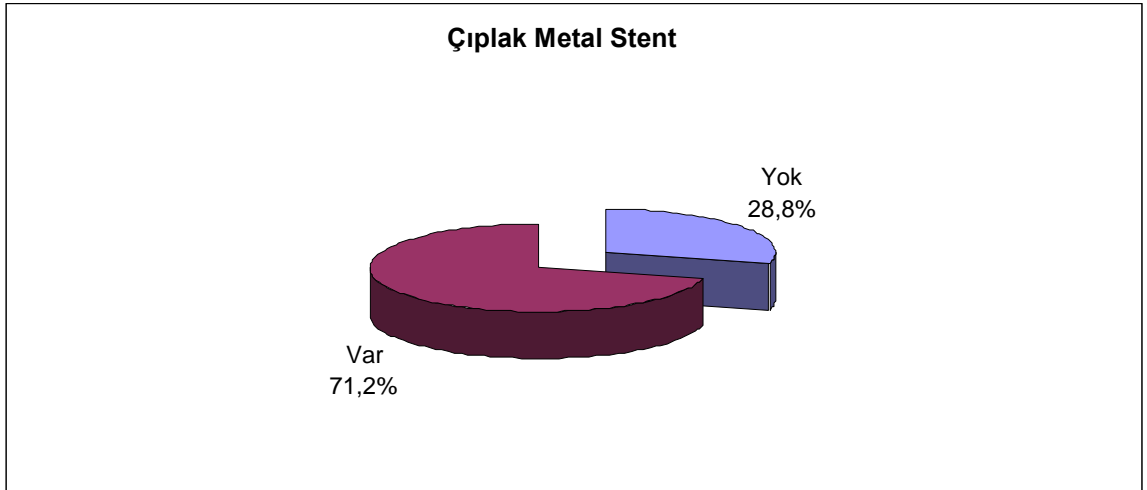
Tablo 5: Stent kullanım oranı

İlaç salınımlı stent implante edilen hasta sayısı olguların %28.8'ini (n=82) oluşturmaktadır.



Şekil 5: İlaç salınımlı stent kullanım oranı

Çıplak metal stent implante edilen hasta sayısı, olguların %71.2'sini (n=203) oluşturmaktadır.

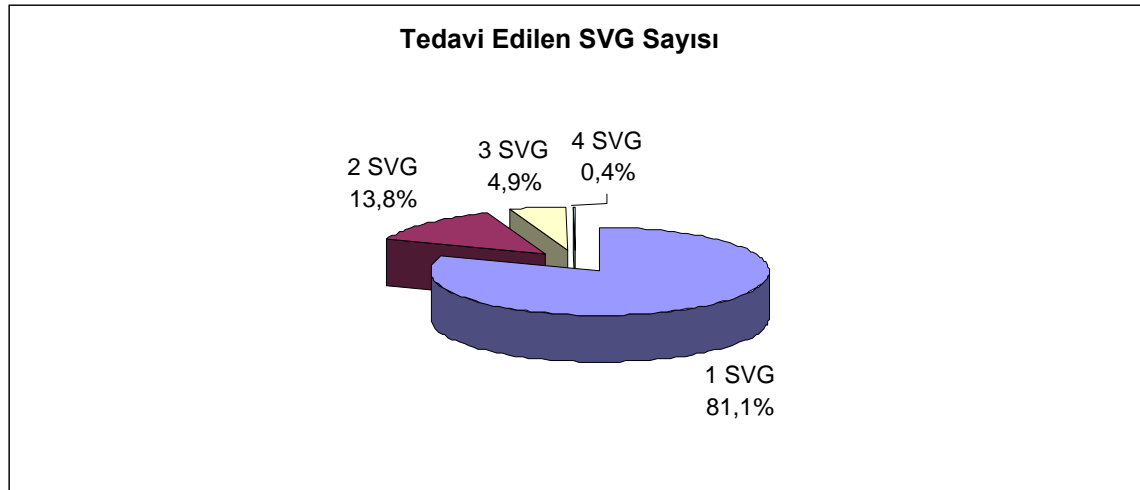


Şekil 6: Çıplak metal stent kullanım oranı

		(n=285)	%
Tedavi Edilen SVG Sayısı	1	231	81,1
	2	39	13,7
	3	14	4,9
	4	1	0,4
Tedavi edilen Lezyon Sayısı	1	194	68,1
	2	67	23,5
	3	19	6,7
	4	5	1,8

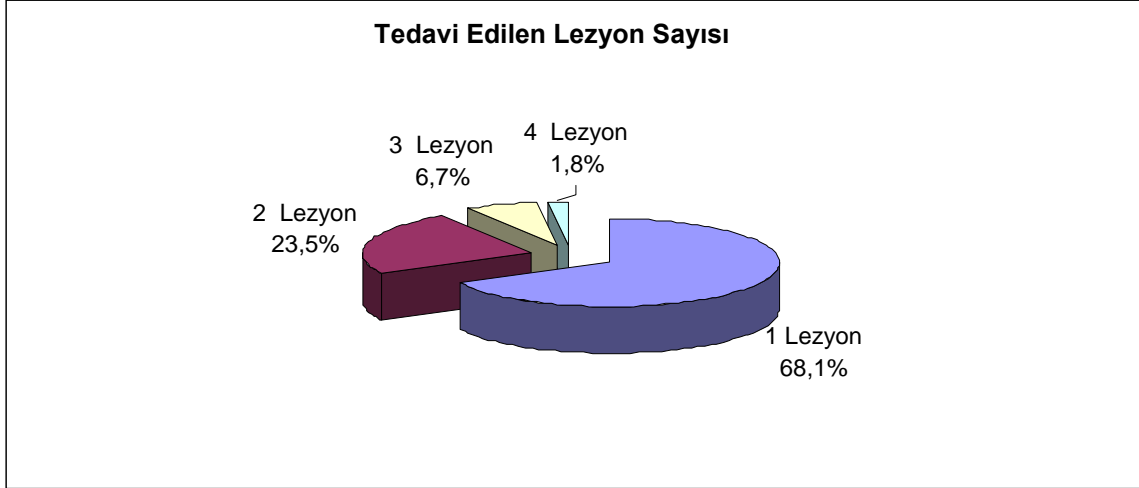
Tablo 6: Tedavi edilen SVG sayısı ve lezyon sayısı dağılımı

Tedavi edilen SVG sayısı 1 olan 231 (%81,1) olgu, 2 olan 39 (%13,8) olgu, 3 olan 14 (%4,9) olgu, 4 olan 1 (%0,4) olgu bulunmaktadır.



Şekil 7: Tedavi edilen SVG sayısı dağılımı

Tedavi edilen lezyon sayısı 1 olan 194 (%68,1) olgu, 2 olan 67 (%23,5) olgu, 3 olan 19 (%6,7) olgu, 4 olan 5 (%1,8) olgu bulunmaktadır.

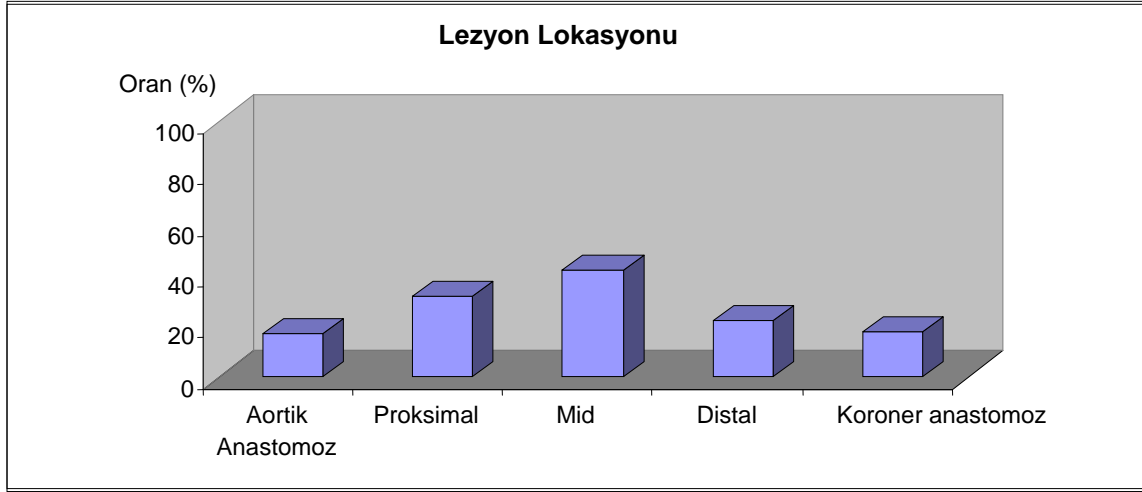


Şekil 8: Tedavi edilen lezyon sayısı dağılımı

	(n=366)	%
Aortik anastomoz	47	16,5
Proksimal 1/3	89	31,2
Mid 1/3	118	41,4
Distal 1/3	62	21,8
Koroner anastomoz	50	17,5

Tablo 7: Lezyon Lokasyonu Dağılımı

Lezyon lokasyonu incelendiğinde, 47 (%16,5) olguda aortik anastomoz, 89 olguda (%31,2) proksimal, 118 (%41,4) olguda mid, 62 (%21,8) olguda distal, 50 (%17,5) olguda koroner anastomoz lokasyonunda görülmektedir.

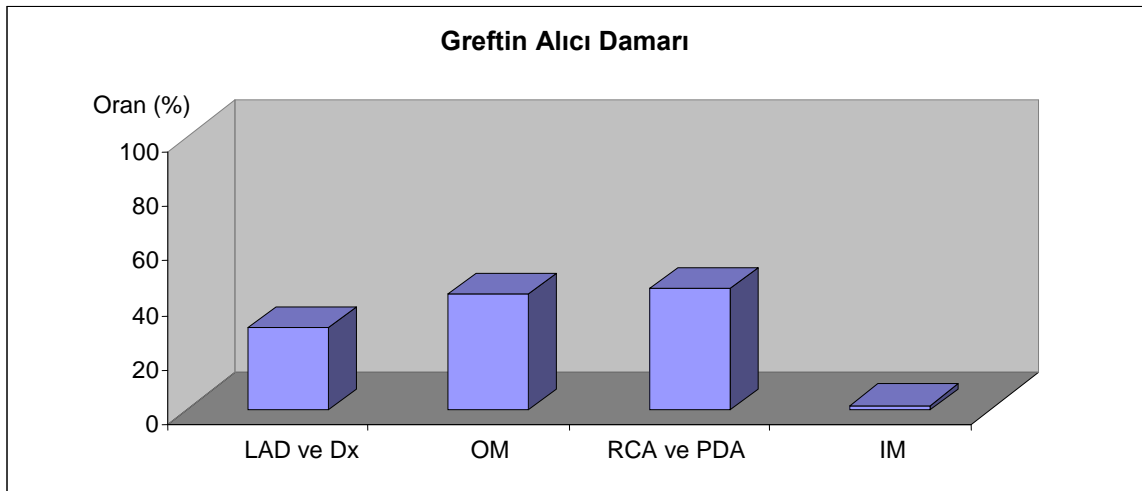


Şekil 9: Lezyon lokasyonu dağılımı

	(n=335)	%
LAD ve Diyagonal	85	29,8
OM	120	42,1
RCA ve PDA	126	44,2
IM arter	4	1,4

Tablo 8: Greftin Alıcı Damarı

Greftin alıcı damarı incelendiğinde; 85 (%29,8) olguda LAD ve diyagonal, 120 (%42,1) olguda OM, 126 (%44,2) olguda RCA ve PDA, 4 (%1,4) olguda IM arter olduğu görülmektedir.



Şekil 10: Greftin alıcı damarı dağılımı

		n	%
Komplikasyon	Yok	276	96,8
	Var	9	3,2
Komplikasyon Tipi	6 saat sonra GI kanama	1	11,1
	Disseksiyon	1	11,1
	No-reflow ve Geçici Pacemaker ve MI	1	11,1
	No-reflow ama reperfüzyon sağlanmış	3	33,3
	Retroperitoneal hematom	1	11,1
	Sol kasıkta psödoanevrizma+enfeksiyon	1	11,1
	Sağ hemiparezi-tia	1	11,1

Tablo 9: Komplikasyon Dağılımı ve Tipleri

Olguların %96,8'inde (n=276) komplikasyon görülmemekte iken, %3,2'inde (n=9) olguda komplikasyon görülmektedir. Komplikasyon tipleri ve bu komplikasyonların kendi içlerinde oranları Tablo 9'da gösterilmiştir.

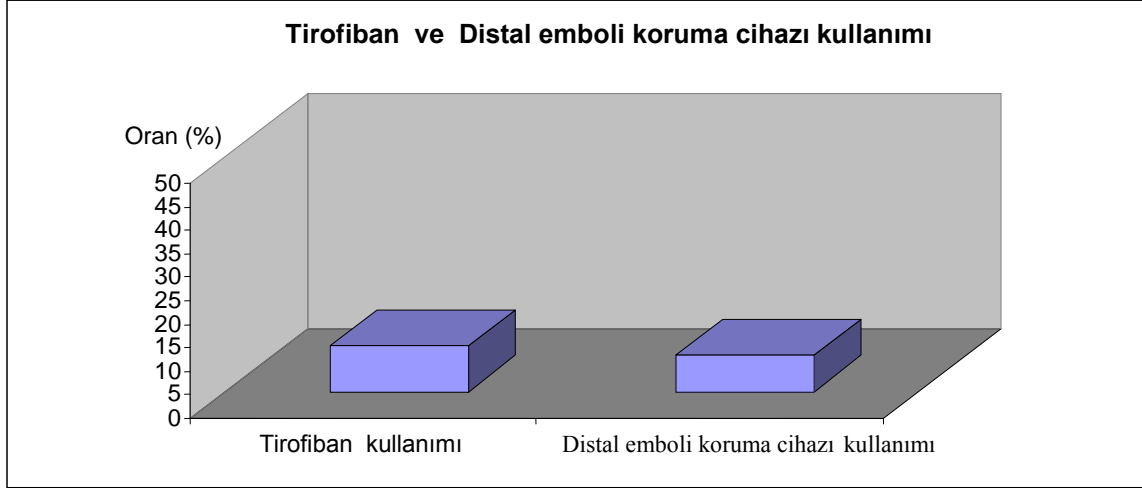


Şekil 11: Komplikasyon dağılımı

	N	%
Tirofiban kullanımı	28	9,7
Distal emboli koruma cihazı kullanımı	22	7,6

Tablo 10: Koroner anjiyoplastiye yardımcı yöntemler

Olguların %9,1'inde (n=26) tirofiban kullanımı, %7,4'ünde de (n=21) distal emboli koruma cihazı kullanımı görülmektedir.

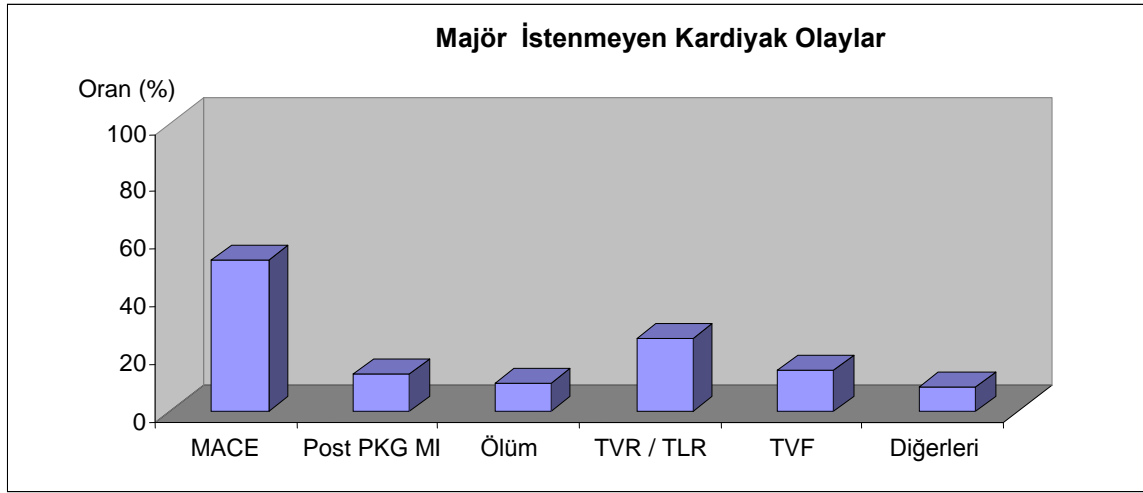


Şekil 12: Tirofiban ve Distal emboli koruma cihazı kullanımı oranı

	n	%
MACE	152	52,6
MI	38	13,1
Tüm sebepli ölümler	29	10
TVR / TLR	73	25,3
TVF	42	14,5

Tablo 11: Sonuçların dağılımı

Olguların %53,3'ünde (n=152) MACE, %13,3'ünde (n=38) MI, %10,2'sinde (n=29) tüm sebepli ölüm, %25,6'sında (n=73) TVR/TLR, %14,7'sinde (n=42) TVF gözlenmektedir.



Şekil 13: Kardiyak olayların görülme sıklığı

		MACE		<i>p</i>
		Yok	Var	
		n=133 (%)	n=152 (%)	
Yaş	< 40	1 (%0,8)	3 (%2)	0,618
	40-60	48 (%36,1)	58 (%38,2)	
	> 60	84 (%63,2)	91 (%59,9)	
Cinsiyet	Erkek	111(%83,5)	122(%80,3)	0,486
	Kadın	22 (%16,5)	30 (%19,7)	

Tablo 12: MACE'e göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi

MACE oluşumuna göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MACE oluşumuna göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Risk Faktörleri	MACE		P
	Yok	Var	
	n=133 (%)	n=152(%)	
DM	55 (%41,4)	73 (%48)	0,259
HT	122 (%90,2)	143 (%94,1)	0,224
Aile Öyküsü	68 (%51,1)	88 (%57,9)	0,252
Dislipidemi	128 (%96,2)	146 (%96,1)	0,935
Sigara	49 (%36,8)	72 (%47,4)	0,073
Geçirilmiş MI	74 (%55,6)	87 (%57,2)	0,786

Tablo 13: MACE'a göre risk faktörleri değerlendirmesi

MACE oluşumuna göre DM, HT, aile öyküsü, dislipidemi, sigara kullanımı ve geçirilmiş MI arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

	MACE		P	Odds Ratio; (%95 CI)
	Yok	Var		
	n=133 (%)	n=152 (%)		
Tirofiban kullanımı	8 (%6,0)	18 (%11,8)	0,088	2,099; (%95 CI: 0,881-4,999)
Distal emboli koruma cihazı kullanımı	11(%8,3)	10(%6,6)	0,586	0,781; (%95 CI: 0,321-1,902)

Tablo 14: Tirofiban ve Distal emboli koruma cihazı kullanımına göre MACE oranları

MACE oluşumuna göre Tirofiban kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmama ile birlikte ($p>0,05$) tirofiban kullanılan olgularda MACE oranının fazla olması dikkat çekicidir.

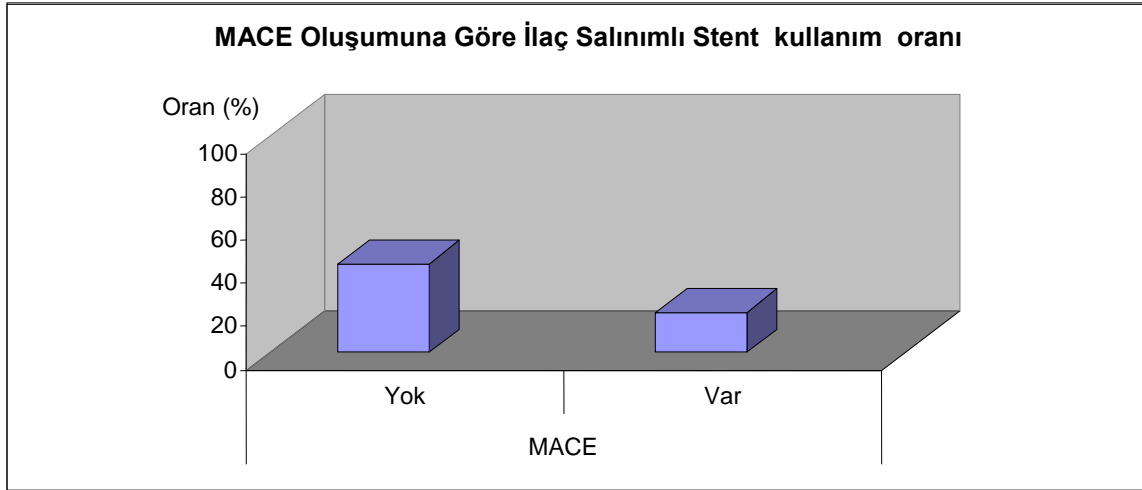
MACE oluşumuna göre distal emboli koruma cihazı kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

	MACE		<i>p</i>	Odds Ratio; (%95 CI)
	Yok	Var		
	n=133 (%)	n=152 (%)		
İlaç				3,027;
Salınlı	54 (%40,6)	28 (%18,4)	0,001**	(%95 CI: 1,770-
Stent				5,177)
Çıplak				2,780;
Metal	79 (%59,4)	124	0,001**	(%95 CI: 1,639-
Stent		(%81,6)		4,715)

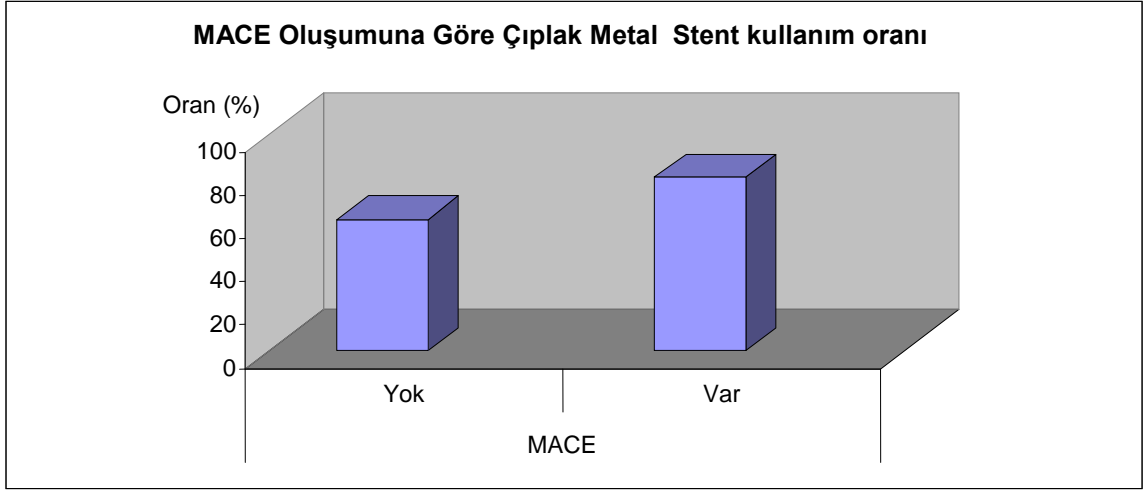
** $p < 0,01$

Tablo 15: MACE göre DES ve çıplak metal stent değerlendirmesi

MACE gelişimi ile ilaç salınlı stent kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$), ilaç salınlı stent kullanımı MACE oluşumunu 3,027 kat azaltmaktadır (Odds Ratio:3,027; %95 CI:1,770 – 5,177).



Şekil 14: MACE oluşan vakalarda ilaç salınlı stent kullanım oranı



Şekil 15: MACE oluşan vakalarda çıplak metal stent kullanım oranı

7. TARTIŞMA :

Koroner arter baypas greft cerrahisi, koroner arter hastalığı tedavisinde köşetaşı olmaya devam ederken, aynı zamanda ABD ve Avrupa'da en sık uygulanan cerrahi prosedürlerden olmaya devam etmektedir. Safen ven greftleri (SVG), CABG sırasında hala en sık kullanılan köprüler olarak kalmaya devam etmektedirler⁷⁰. Fakat ne yazık ki, SVG yetersizliği yaygındır. Koroner arter baypas cerrahisi sonrasında PKG ile revaskülarizasyon gerekliliği, ilk 5 yılda her yıl %1-2 iken sonrasında yılda % 4'e ulaşır.⁷¹ Koroner arter baypas cerrahisi sonrası 10 yıllık süreçte ven greftlerinin yalnızca %50-60 ' ı anlamlı aterosklerotik hastalıktan etkilenmemiştir.^{72,73,74}. Son zamanlara kadar, SVG aterosklerozunun standart tedavisi yeniden cerrahi revaskülarizasyon yapmaktır.⁷⁵ Koroner arter baypas cerrahisi tekrar edilmesi (redo cerrahi) ilk yapılan CABG ile karşılaştırıldığında daha yüksek operatif mortalite ve daha az oranda anjina semptomunun tedaviye yanıt vermesi ile ilişkili bulunmuştur.^{76,77} Bununla beraber, son yıllarda sadece balon anjiyoplasti^{78,79,80,81} ve balon anjiyoplasti ile stentleme^{82,83,84} alternatif tedavi yöntemleri olarak karşımıza çıkmıştır. Mevcut tabloda, SVG hastalığının tedavisi, kateter laboratuvarlarının bütün PKG işlemlerinin % 5-10'unu oluşturmaktadır.¹¹⁶ Stent implantasyonu ile daha düşük derecede stenozların (%30-60) dahi fayda görebileceğini ortaya çıkaran deliller artmaya başladıkça yakın gelecekte, bu sayının daha da artması muhtemeldir.⁸⁵ Tam tersi olarak, nativ damarlardaki stenozlarla ilgili çalışmalarda, artan

sayıdaki veriler, hemodinamik olarak anlamlı, daha yüksek derecede ciddi darlıkların tedavi edilmesini desteklemektedir.⁸⁶

Safen ven greftlerinin girişim öncesi ve sonrası biyolojik davranışları ve restenoza artmış meyilleri nedeniyle, nativ damarlardan kesin bir çizgiyle ayrılır.⁸⁷ Hastalıklı SVG'leri geniş, yumuşak ve hassas lezyonlara sahiptir ve bunlar nekrotik debri, kolesterol kristalleri, köpük hücreleri, kan elementleri ve sıklıkla trombüs içerir. Bu sebeple de, ven greft hastalığının, PKG'le revaskülarizasyon tedavisi redo cerrahiye çarpıcı bir alternatif olmakla birlikte, SVG balon anjiyoplastinin yüksek oranda akut ve uzun dönem yan etkilerinin olduğu bilinmektedir.^{130,132} Safen ven greftlerinin mediya tabakası koroner arterlerden daha incedir, bu sebeple stentler ve balon basıncının sebep olduğu mekanik hasara daha duyarlıdır. Medyanın kırılması ise daha abartılı neointimal yanıtla ilişkili bulunmuştur.¹³³ Aynı zamanda SVG hastalığının perkütan teknikleri sırasında, hassas lezyonların ve içerdiği materyallerin embolizasyonu ana sorunların başında gelmesi nedeniyle, distal emboli koruma cihazı^{117,118} ve geniş luminal trombüslere uygulanan mekanik trombektominin^{88,89} kullanılması kısa dönemli MACE oranları açısından faydalı görünmekteyken, uzun dönem sonuçları yüksek restenoz oranları ve aterosklerotik hastalık progresyonu nedeniyle zayıf gözükmetedir^{90,91}.

Eski balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında çıplak metal stent (BMS) tedavisinin tıkanmış SVG'lerinde kullanımı, işleme bağlı komplikasyon oranı ve uzun dönem majör istenmeyen kardiyovasküler olay (MACE) sıklığında anlamlı düşüşle sonuçlanmıştır^{121,92}. Bu umut vaat edici gelişme ile birlikte, SVG hastalığı tedavisinin hala % 20 ila 37 oranında restenoz oranlarıyla birlikte olduğu bilinmektedir¹²⁹.

BMS şimdilik SVG stenozu için altın standart olmasına rağmen, ilaç salınımlı stentlerin ortaya çıkması, girişimsel kardiyoloji pratiğinde yeni bir sayfa açmıştır. Son yapılan ve büyük kapsamlı çalışmalarda, ven greft hastalığı olan hastalar dışlandığında, BMS' ye oranla DES kullanımı hedef damar revaskülarizasyonunu (TVR) azaltmada üstün etkinliğe sahip olduğu görülmüştür^{93,94,79}. Safen ven greftlerinde, DES kullanımı ile TVR' yi azaltabilmenin özel bir önemi mevcuttur. Keza, stent yetersizliği sıklıkla ya akut koroner sendrom olarak, ya da SVG lümeninin total oklüzyonu DES'in safen ven greft hastalığında endikasyon dışı kullanımının sonuçlarıyla ilgili, yeterli güçte randomize çalışmaların yokluğuna rağmen bir kaç gözlemsel çalışmada umut vaat edici sonuçlar gözlenmektedir.

DES'in SVG hastalığına uygulanan PKG işlemlerinde kullanımı ile ilgili prospektif çalışmalardan elde edilen veriler ise çok kısıtlıdır. Şu ana kadar gelinen noktada, SVG hastalığında DES kullanımının etkinliği, DES ile revaskülarizasyon ihtiyacının düşük olduğu^{118,95,96,97,98,99,100,101,102}, BMS ile klinik olarak denkliği^{103,104,105,106,107}, hatta DES kullanımı ile ilişkili olay sıklığının arttığı^{108,119,109} yönünde çelişkili sonuçlar olması nedeniyle hala belirsizdir. Önemli olan, bu çalışmaların çoğu retrospektif gözlemsel çalışmalardır. DES ile BMS'i karşılaştıran randomize çalışmalardan biri olan, DELAYED RRISC çalışmasında, DES ile tedavi edilen hastalarda artmış mortalite gösterilmiştir. Fakat bunun gibi çalışmaların çoğunluğunda, hem kısa dönemli takip süresi hem de relatif olarak küçük hasta kohortları olması nedeniyle etkinliği sınırlıdır.¹¹⁰ SOS çalışması¹⁵¹, ilk prospektif, randomize, kontrollü ve çok merkezli DES çalışmasıdır. SVG lezyonlarına uygulanan PES ve benzer bir BMS ile karşılaştırılması araştırılmıştır. Sonuçta, PES'in SVG lezyonlarında kullanımı, BMS ile karşılaştırıldığında daha düşük anjiyografik restenoz ve hedef damar yetersizliği (TVF) ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, Gioia ve ark.¹¹¹ yaptığı çalışmada, DES'nin daha üstün sonuçlarının bir yıla kadar olan sürede gözlenebileceğini, DES'in BMS'e kısa dönemde olan üstünlüğünün zamanla kaybolabileceğini göstermişlerdir. Çalışmalarında, DES'in üstünlüğünün iki senede kaybolduğunu göstermişlerdir. Bu bulgularının da önceden yayınlanmış olan randomize çalışma¹⁰³ ve diğer retrospektif gözlemsel çalışmalar^{138,139,141,112} tarafından desteklendiğini bildirmektedirler.

RRISC çalışmasında, SVG hastalığında SES kullanımı, BMS'ye oranla altı ayda anlamlı şekilde anjiyografik olarak geç lümen kaybını azaltır. Bu azalmanın sebebi, hem restenoz oranı, hem de tekrar edilen TLR/TVR ile ilişkili bulunmuştur.¹³⁴ Geç lümen kaybı, girişimsel kardiyoloji çalışmalarında iki nedenden ötürü güvenilir bir son noktadır. Birincisi, stent içi restenoz ile sonuçlanan patolojik bir süreç olan stent içi neointimal hiperplaziyi gösteren bir bulgudur. RRISC çalışmasının IVUS verileri değerlendirildiğinde, SES'in SVG'lerindeki neointimal hiperplaziyi baskıladığı görülmüştür. SES implante edilen hastaların % 47'sinde neointimal gelişimin olmadığı görülürken, bu kriter BMS implante edilenlerin sadece % 2.5'inde sağlanabilmektedir.¹³⁴ İkincisi de, son verilerde, geç lümen kaybının farklı stentlerin birbirleri ile karşılaştırmasını ve hem klinik, hem de anjiyografik farklılıkları öngörmeyi sağlayan güçlü bir parametre olduğunu göstermiştir. RRISC çalışması, klinik son noktaları değerlendirmek açısından zayıfken, faydalı anjiyografik ve IVUS verileri ile restenoz, TLR ve TVR konularında anlamlı derecede üstünlüğe kavuşmuş olması nedeniyle, azalmış revaskülarizasyon işlemi oranlarıyla klinik olarakta fayda

sağlandığını ortaya koymuştur.¹³⁴ Çalışmanın bulgularına göre, restenoz için tahmini relatif risk azalması %60 iken, tekrar girişim için % 80'leri bulmaktadır.¹³⁴

DELAYED RRISC çalışmasında, safen ven greft hastalığında BMS ve SES sonuçlarını altı ay sonunda anjiyografik olarak karşılaştırmasını yapan RRISC çalışmasının, üç yıl sonuna kadar uzatılmış klinik takiplerinin sonuçları açıklanmıştır. Bu sekonder genişletilmiş (post-hoc) analizde, BMS safen ven greft hastalığında SES'e göre daha düşük uzun dönem mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bununla beraber, SES ile altı aylık sonuçlarda görülen azalmış tekrar girişim oranı üstünlüğünün, üç yıllık sonuçlarda kaybolduğu görülmüştür. Araştırmacılar, çalışmanın 2003 senesinde başlatılmış olması ve bu dönemde SES implante edilen hastalara, diğer çalışmaların sonuçları^{166,167} göz önüne alınarak iki ya da üç ay dual antiplatelet tedavi verilmiş olduğunu hatırlatarak, bu çalışmada gözlenen olaylardan bazısının, dual antiplatelet tedavinin erken kesilmiş olması ile alakasını dışlayamadıklarını bildirdiler. Bunların yanında çalışmanın diğer sınırlamaları, hasta sayısının azlığı ve sekonder analiz olması dolayısı ile, çalışmanın başında (RRISC çalışması) belirlenen anjiyografik geç lümen kaybı son noktasının, değiştirilerek önceden belirlenmemiş olan ölüm son noktası kabul edilmiş olmasının çalışmanın gücünü azaltmış olabileceği yorumunda bulunmuşlardır.

Tersi olarak, Assali ve ark. yaptığı çalışmada ise, de novo SVG lezyonlarına PKG yapılan 68 hastanın hastane içi, altı ayda, bir yılda ve iki yılda olan MACE oranlarının karşılaştırmasında, DES kullanımının TLR insidansını azaltmada güvenli ve etkin olduğunu, DES tedavisinin PKG sonrası iki yıla kadar olan MACE'dan yoksun sağkalımı, trombotik komplikasyonları arttırmadan, iyileştirdiğini göstermişlerdir.¹¹³ Van Twisk ve ark.¹¹⁴ yaptığı çalışma ise, daha uzun takip süresine sahiptir. Çalışmalarında, DES'in safen ven greft hastalığında kullanımının, BMS ile karşılaştırıldığında dört yıllık takip süresine kadar benzer sağkalım oranları ile DES yönünde anlamlı derecede daha düşük TVR oranları ile ilişkili bulunmuştur.

Lee ve ark. yaptığı metaanalizde¹¹⁵, Ocak 2003 ile Şubat 2009 arası yapılan 19 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir. DES kullanımı, BMS kullanımı ile karşılaştırıldığında, daha üstün klinik sonuçlara ulaşılmıştır. SVG girişimlerinde DES kullanımı ile TVR riskinin düştüğü, ölüm, MI veya stent tromboz riskinin ise artmadığı gözlenmiştir. Ayrıca, DELAYED RRISC randomize çalışmasının sonucunda SES, BMS ile

karşılaştırıldığında artmış mortalite gösterilmesinin (%29 ve %0 , sırasıyla; $p < 0,001$) küçük bir randomize çalışma ($n = 75$) olması ile ilişkili gözüktüğü üzerinde dururken, bu sonucun başka hiçbir uzun dönem çalışmasında ve kendi metaanalizlerinde bulunmadığını vurgulamaktadırlar. Daha fazla sayıda hasta ($n = 7549$) ve daha fazla sayıda çalışmanın (üçü randomize olmak üzere toplam 29 çalışma) değerlendirildiği Meier ve ark. yaptığı¹¹⁶ metaanalizde ise, SVG tedavisinde TVR ile ilişkili olarak DES'in BMS'ye üstün olduğu gözlenmiştir. Beraberinde Testa ve ark. yaptığı ve 3,294 hastalı 15 çalışmanın metaanalizinde DES kullanımının SVG'lerde hem TVR hem de TLR'yi azalttığını gösterirlerken, DES kullanımının stent tromboz riski artışına eşlik etmediğini bildirmişlerdir.¹¹⁷

Çıplak metal stent ile DES kullanımının denkleğinin gösterildiği, Baldwin ve ark. yaptığı çok merkezli, randomize olmayan çalışmanın sonuçlarına göre, üç yıllık takip sonucunda SVG hastalığının DES ile tedavi edilmesinin, BMS kullanımına göre ölüm, MI, TVR ve stent trombozu açısından farklılığı görülmemiştir. Araştırmacılar, DES ile tedavi edilen hastalarda, birleşik son noktada öncelikle gözlenen daha düşük riskin peri-prosedürel MI'ünün hariç tutulması sonrası ortadan kaybolduğunu bildirmektedirler. Peri-prosedürel MI riskinin daha sonra, distal emboli koruma cihazı gibi ilerlemiş işlem teknikleri ve tienopiridinler gibi yardımcı tedaviler ve gelişmiş stent tasarımları ile azaldığından bahsetmektedirler.

Biz de şimdiki çalışmamızda, kliniğimizde Ocak 2000 ve Aralık 2008 tarihleri arasında SVG hastalığına BMS ve DES ile PKG uygulanan hasta grup kohortlarını MACE birleşik son noktası ile karşılaştırarak, DES etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmeye karar verdik. Çalışmamızda, değerlendirdiğimiz hasta sayısının literatür göz önüne alındığında geniş ölçekli SVG çalışmalarından olması ve literatürde mevcut olan en uzun takip süresinden birine sahip olmasının, çalışmanın istatistikî ve klinik gücünü arttırmasına sebep olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde, DES'in BMS'e olan üstünlüğünün özellikle kısa dönemde görüldüğü, orta süreli takipte ise kaybolduğunun gözlemlendiği retrospektif ve bir prospektif çalışmadaki bulguların, çalışmamızın protokolündeki uzun takip süresinde ki (ortalama $45,27 \pm 31,02$ ay) bulgularla karşılaştırılmasını da amaçladık.

Çalışmamızda, BMS ve DES gruplarını KVH risk faktörleri açısından karşılaştırdığımızda, her iki grup içinde de HT, hiperlipidemi, DM, aile hikayesi ve sigara kullanımı oranı yüksekti. Fakat, BMS ve DES grupları arasında MACE son noktasında KVH risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda, KVH risk faktörlerinin görülme sıklığının her iki grupta da yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasının nedeninin çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastalarda tanısı konmuş KAH varlığına bağlı olduğu düşünüldü. Aynı şekilde, çalışmamızda her iki grubun MACE oranlarına cinsiyet ve yaş dağılımının anlamlı etkisi gösterilememiştir.

Nativ koroner arterlerde, ister DES, ister BMS implante edilmiş olsun stent içi restenoz hastaların ancak %1'inden azında damar oklüzyonuna sebep olurken, tam tersi, SVG'de stent implantasyonu sonrasında oklüzyon nadir değildir.^{151,152} SVG'ye BMS uygulanması sonrası altı aylık oklüzyon oranları, SAVED çalışmasında %13 saptanmıştır. Price ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada, 39 de novo SVG lezyonuna DES implante edilen 35 hastada yedi aylık takipte MACE oranı % 20 ve TLR oranı %6 'ydı.¹⁵⁴

Bizim çalışmamızda, hastaların %53,3'ünde (n=152) MACE gözlenirken %25,6'sında (n=73) TVR/TLR ve %14,7'sinde (n=42) TVF görülmüştür. MACE oranlarının literatürdekinden daha yüksek olmasının çalışmamızın literatürdeki en uzun takip sürelerinden birine sahip olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca çalışmamızda, işlem sırasında kullanılan distal emboli koruma cihazı gibi ilerlemiş işlem teknikleri ve glikoprotein IIb/IIIa gibi yardımcı tedavilerin kullanılmasının, MACE birleşik son noktası açısından katkısını da değerlendirdik. MACE gelişmiş hastaların 18 tanesinde (%11,8) tirofiban kullanılmışken, 10 (%6,6) tanesinde distal emboli koruma cihazı kullanılmıştır. MACE gelişmemiş vakaların ise sırasıyla 8 tanesi (%6,0) ve 11 tanesinde (%8,3) tirofiban ve distal emboli koruma cihazı kullanılmıştır. Tirofiban ve distal emboli koruma cihazının etkinliği konusunda, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken ($p>0,05$), tirofiban kullanılan olgularda MACE oranının arttığı görülmüştür.

Literatürde ise, bu konuyla alakalı olarak, beş randomize kontrollü çalışmanın toplu analizinde, GP IIb/IIIa inhibitörlerinin SVG PKG'si için nativ damarların PKG'sinden

daha az etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁰ Çoğunlukla cihazlar arası karşılaştırmalı çalışmalardan ve yardımcı son noktalardan kombine edilen veriler SVG hastalığının tedavisinde, PKG sırasında distal emboli koruma cihazı kullanımını desteklemektedir.^{142,143}

Biz, tirofiban ve distal emboli koruma cihazlarının MACE üzerine istatistiki olarak anlamlı etkisini görememizin sebebinin kateter laboratuvarımızda bu yardımcı tekniklerin rutin olarak kullanılmaması olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonundaki bulgularda, MACE gelişmiş olan vakaların 124 (%81,6) tanesinde BMS kullanılmış olduğu, tam tersi olarak 28 tanesinde (%18,4) DES kullanılmış olduğu görüldü. Çalışmamızın primer birleşik son noktasında, SVG hastalığının PKG ile tedavisinin her iki stent tipi kollarında, BMS ile DES'in 1-126 aylık (ortalama 45,27±31,02) takip süresinde MACE oranlarının karşılaştırılmasında, DES ile tedavi edilen hastalarda, BMS ile tedavi edilenlere göre MACE oranları 3 kat azalmaktadır.

Literatürün geneli ile uyumlu olarak, safen ven greft hastalığının DES ile tedavisinin BMS'ye oranla maksimal yedi yıllık takip sürelerine kadar daha üstün saptanması ile DES'in ömür boyu fayda ve güvenilirlik sağladığını düşünmekteyiz. Ayrıca, DES ile daha düşük risk oranlarının saptanmasının, işlem tecrübesine ve nisbi olarak dual antiplatelet tedavi takip sürelerinin DES uygulanan hastalarda en az 6 ay olmak üzere literatürün genelinden daha uzun olmasına bağlamaktayız. Literatürün genelinde sadece paklitaksel ve sirolimus ile ilgili yayınlanmış veriler olmasına rağmen, çalışmamızda bu ilaçlı stent tiplerine ek olarak, zotarolimus ve everolimus salınımlı stentleri de dahil ettik. Gelecekte şimdilik DES için endikasyon dışı olan safen ven greft hastalığının tedavisinde farklı DES tiplerinin karşılaştırıldığı çok merkezli ve geniş hasta sayılı, uzun takip süreli randomize çalışmaların yapılması gerekliliğine inanmaktayız.

8. SINIRLAMALAR :

Çalışmamızda, sonuçların değerlerini etkileyen birden fazla sınırlamalar mevcuttu. Öncelikle, çalışmamız non randomize, retrospektif ve tek merkezli bir çalışmaydı. SVG hastalığının PKG ile müdahalesinin yüksek emboli riski taşıması nedeniyle ve bunu

önlemede yararlılığı ortaya konmuş distal emboli koruma cihazının ve yararı tartışmalı olan ve seçilmiş vakalarda kullanılan glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımının, kısıtlı olması nedeniyle rutin kullanılamaması, konunun bu yönünü açıklamada istenilen düzeyde değildir. Burada sosyal güvenlik kurumlarının bu yöntemleri kataloglarında bulundurmaması en önemli etkidir. Bu uzun süreli takip çalışmasında, hastaların medikasyonu ve medikasyonun idamesi, vücut kitle indeksi ve değişikliği, HT ve kan şekeri değişkenliği, diyet değişikliklerine yeterli güvenilirlikte ulaşılamamış olması bir diğer önemli sınırlamadır.

9. SONUÇ :

Çalışmamızın sonucunda, SVG hastalığının PKG ile tedavisinin her iki stent tipi kollarında, BMS ile DES'in 1-126 aylık (ortalama $45,27\pm 31,02$) takip süresinde MACE oranlarının karşılaştırılmasında, DES ile tedavi edilen hastalarda, BMS ile tedavi edilenlere göre MACE oranları 3 kat azalmaktadır. Sınırlı kullanım sayısı olan tirofiban ve distal emboli koruma cihazının etkinliği konusunda, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken, tirofiban kullanılan olgularda MACE oranının fazla olması dikkat çekicidir. Çalışmamızın sahip olduğu sınırlamalar nedeniyle, bu konuda daha detaylı ve prospektif, randomize çalışmaların yapılması gerektiğine inanmaktayız.

10. KAYNAKLAR

¹ Hurst JW. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig .Am J Cardiol 1986 ; 57 : 185 -186.

² Puel J, Joffre F , Rousseau H, et al. Endo-protheses coronariennes autoexpansives dans la prevention des restenoses apres angioplastie transluminale. Arch Mal Coeur 1987 ; 8: 1311-1312

³ Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. N Engl J Med 1986;314:1–6.

⁴ Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. Ann Thorac Surg 2004;77: 93–101.

⁵ Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. N Engl J Med 2004;351:2302–2309.

⁶ Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, et al. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. J Am Coll Cardiol 2009;53: 232–241.

⁷ Coolong A, Baim DS, Kuntz RE, O'Malley AJ, Marulkar S,et al. Saphenous vein graft stenting and major adverse cardiac events: a predictive model derived from a pooled analysis of 3958 patients. Circulation 2008;117:790–797.

⁸ Baim DS. Percutaneous treatment of saphenous vein graft disease: the ongoing challenge. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1370-1372.

⁹ Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB,3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:e1-121.

¹⁰ Ribichini F, Pugno F, Ferrero V, et al. Long term histological and immunohistochemical findings in human venous aorto-coronary bypass grafts. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114:211-220.

¹¹ Douglas JS Jr. Percutaneous intervention in patients with prior coronary bypass surgery. In: Topol, editor, *Textbook of interventional cardiology*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003. P 317-344.

¹² Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, et al. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus baremetal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: Six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 2423–2431.

¹³ Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, et al. Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts: Results from the randomized DELAYED RRISC trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:261–267.

¹⁴ Brilakis ES, Lichtenwalter C, de Lemos JA, Roesle M, Obel O, Haagen D, Saeed B, Gadiparthi C, Bisset JK, et al. A randomised controlled trial of a Paclitaxel eluting stent versus similar bare metal stent in saphenous vein graft lesions. The SOS trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 919-28.

¹⁵ Jeger RV, Schneider S, Kaiser C, Bonetti PO, Brunner-La Rocca H, Handke M, Oswald S, Buser PT, Pfisterer ME. Drug-eluting stents compared with bare metal stents improve late outcome after saphenous vein graft but not after large native vessel interventions. BASKET investigators. *Cardiology* 2009;112: 49-55. Epub 2008 Jun 25.

¹⁶ 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.

¹⁷ Roffi M, Mukherjee D, Chew DP, Bhatt DL, Cho L, Robbins MA, Ziada KM, Brennan DM, Ellis SG, Topol EJ. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aortocoronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation* 2002;106:3063–3067.

¹⁸ Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, Kaya U, Popma JJ, Ho KK, Kuntz RE. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002;105:1285–1290.

¹⁹ Stone GW, Rogers C, Hermiller J, Feldman R, Hall P, Haber R, et al. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aortocoronary bypass grafts. *Circulation* 2003;108:548–553.

²⁰ Mauri L, Cox D, Hermiller J, Massaro J, Wahr J, Tay SW, Jonas M, et al. The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1442–1449

²¹ Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301:61– 8.

²² Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701– 6.

²³ Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85: 916–27.

²⁴ 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.

²⁵ van Domburg RT, Foley DP, de Jaegere PP, et al. Long term outcome after coronary stent implantation: a 10 year single centre experience of 1000 patients. *Heart* 1999; 82 Suppl 2:II27–34.

²⁶ Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al., for the Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489 –95.

²⁷ Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al., for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496 –501.

²⁸ Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, Robinson KA, Anderberg KA, King SB III. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:467–74.

²⁹ Moliterno DJ. Healing Achilles—sirolimus versus paclitaxel. *N Engl J Med* 2005;353:724 –7.

³⁰ Maluenda G, Lemesle G, Waksman R. A critical appraisal of the safety and efficacy of drug-eluting stents. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:474–80.

³¹ Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937–948.

³² Daemen J, Simoons ML, Wijns W, Bagust A, Bos G, Bowen JM, Braunwald E, et al. ESC Forum on Drug Eluting Stents European Heart House, Nice, 27–28 September 2007. *Eur Heart J* 2009;30:152–161.

³³ Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221–231.

³⁴ Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries. *Circulation* 2001; 103 192–195.

³⁵ Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3198–3206.

³⁶ Gingras AC, Raught B, Sonenberg N. mTOR signaling to translation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2004;279:169–197.

³⁷ Daemen J, Serruys PW. Drug eluting stent update 2007, Part I: A survey of current and future generation drug eluting stents: Meaningful advances or more of the same. *Circulation* 2007; 116:316-328

³⁸ Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation.* 2001;104:852–855.

³⁹ Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996; 98: 2277-2283

⁴⁰ Venkatraman S, Boey F. Release profiles in drug eluting stents: Issues and uncertainties. *Journal of Controlled Disease* 2007; 120:149-160

⁴¹ Stone GW. Coronary Stenting. Grossman's cardiac catheterization angiography and intervention 7th edition Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2006:492-543

⁴² Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using drug delivery. *Circulation* 1997; 96:636:645

⁴³ Acharya G, Park K. Mechanism of controlled drug release from drug eluting stents. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58: 387-401

⁴⁴ Ranade SV, Miller KM, Richard RE, Chan AK, Allen MJ, Helmus MN. Physical characterization of controlled release of paclitaxel from the TAXUS Express™ drug-eluting stent. *J. Biomed. Mater. Res.* 2004; 71: 625–634.

⁴⁵ Vranckx P, Serruys PW, Gambhir S, Sousa E, Abizaid A, Lemos P, et al. Biodegradable-polymer-based, paclitaxel-eluting Infinium™ stent: 9-Month clinical and angiographic follow-up results from the SIMPLE II prospective multi-centre registry study. *Eurointerv.* 2006; 2: 310-317.

⁴⁶ http://www.smtpl.com/Infinium_IFUBG_BH.pdf

⁴⁷ Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1331.

⁴⁸ Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, et al. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) trial. *Eur Heart J* 2009;30: 2441–2449.

⁴⁹ Pocock SJ, Lansky AJ, Mehran R, Popma JJ, Fahy MP, Na Y, et al. Angiographic surrogate endpoints in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 23–32.

⁵⁰ Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663–1674.

⁵¹ Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, Smits PC. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375: 201–209.

⁵² Camenzind E, Wijns W, Mauri L, Boersma E, Parikh K, Kurowski V, et al. Rationale and design of the Patient Related Outcomes with Endeavor versus Cypher stenting Trial (PROTECT): randomized controlled trial comparing the incidence of stent thrombosis and clinical events after sirolimus or zotarolimus drug-eluting stent implantation. *Am Heart J* 2009; 158: 902–909.

⁵³ Nordmann AJ, Bucher H, Hengstler P, Harr T, Young J. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005313.

⁵⁴ Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. baremetal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2706–2713.

⁵⁵ Kereiakes DJ, Young JJ. Percutaneous coronary revascularization of diabetic patients in the era of drug-eluting stents. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6 Suppl 1:48–58.

-
- ⁵⁶ Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528–35.
- ⁵⁷ Corpus RA, George PB, House JA, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 8–14.
- ⁵⁸ Garg 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.
- ⁵⁹ Frobert O, Lagerqvist B, Carlsson J, Lindback J, Stenestrand U, James SK. Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1660–7.
- ⁶⁰ Brilakis ES, Saeed B, Banerjee S. Drug-eluting stents in saphenous vein graft interventions: a systematic review. *EuroIntervention* 2010;5: 722–730.
- ⁶¹ Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667–678.
- ⁶² Gershlick A, Kandzari DE, Leon MB, Wijns W, Meredith IT, et al. Zotarolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: clinical and angiographic outcomes in 1,317 patients. *Am J Cardiol* 2007;100:45M–55M.
- ⁶³ Cook S, Ladich E, Nakazawa G, Eshtehardi P, Neidhart M, et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 2009;120:391–399.

⁶⁴ Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Kotani J, Pichard AD, Satler LF, et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;108:43-7.

⁶⁵ Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 2003;108:1701-6.

⁶⁶ Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804–847.

⁶⁷ Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1775–1780.

⁶⁸ Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:777–786.

⁶⁹ Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911–918.

⁷⁰ Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, et al., PREVENT IV Investigators. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2446 –54.

⁷¹ Bourassa MG, Fisher LD, Campeau L, Gillespie MJ, McConney M, Lesperance J. Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal Heart Institute Experiences. *Circulation* 1985;72(suppl):V71–V78.

-
- ⁷² Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, Vaislic C, Grondin CM, Bourassa MG. Atherosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: Sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years, and 10 to 12 years after surgery. *Circulation* 1983;68(Suppl II):II1-II7.
- ⁷³ Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: Angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616-626.
- ⁷⁴ Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: Results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2149-2156.
- ⁷⁵ Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: the VA AWESOME multicenter registry: comparison with the randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:266-273.
- ⁷⁶ Foster ED. Reoperation for coronary artery disease. *Circulation* 1985;72:V59-V64.
- ⁷⁷ Salomon NW, Page US, Bigelow JC, Krause AH, Okies JE, Metzdorff MT. Reoperative coronary surgery: Comparative analysis of 6591 patients undergoing primary bypass and 508 patients undergoing reoperative coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:250-259
- ⁷⁸ De Feyter PJ, van Suylen RJ, de Jaegere PP, topol EJ, Serruys PW: Balloon angioplasty for the treatment of lesions in saphenous vein bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1539-1549.
- ⁷⁹ Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson W, et al. Usefulness of angioplasty during acute myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990;65: 698-702.

⁸⁰Morrison DA, Crowley ST, Veerakul G, Barbieri CC, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of saphenous vein grafts for medically refractory unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1066-1070.

⁸¹ Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Grines L, et al. Clinical and angiographic outcomes in patients with previous coronary artery bypass graft surgery treated with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction. Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial (PAMI-2) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 605-611.

⁸² de Jaegere PP, van Domburg RT, de Feyter PJ, et al. Long-term clinical outcome after stent implantation in saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:89–96.

⁸³ Hanekamp CE, Koolen JJ, Den Heijer P, SchaliJ MJ, et al. Randomized study to compare balloon angioplasty and elective stent implantation in venous bypass grafts: the Venestent study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:452-457.

⁸⁴ Keeley EC, Velez CA, O'Neill WW, Safian RD. Long-term clinical outcome and predictors of MACE after percutaneous interventions on saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:659–665

⁸⁵ Rodes-Cabau J, Bertrand OF, Larose E, et al. Comparison of plaque scaling with paclitaxel eluting stents versus medical therapy for the treatment of moderate nonsignificant saphenous vein graft lesions: the moderate vein graft lesion stenting with the taxus stent and intravascular ultrasound (VELETI) pilot trial. *Circulation* 2009;120: 1978-1986.

⁸⁶ Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-224.

⁸⁷ Safian RD. Accelerated atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts: a spectrum of diffuse plaque instability. *Prog Cardiovasc Dis* 2002, 44; 437-448.

⁸⁸ Kuntz RE, Baim DS, Cohen DJ, Pompa JJ, et al. A trial comparing rheolytic thrombectomy with intracoronary urokinase for coronary and vein graft thrombus (the Vein Graft AngioJet Study[VeGAS 2]).*Am J Cardiol* 2002 ;89:326-330.

⁸⁹ Stone GW, Cox DA, Low R, Cates CU, Satler L, et al. Safety and efficacy of a novel device for treatment of thrombotic and atherosclerotic lesions in native coronary arteries and saphenous vein grafts. Results from the multicenter X-sizer for treatment of thrombus and atherosclerosis in coronary applications trial (X-TRACT) study.*Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:419-427.

⁹⁰ De Feyter PJ. Percutaneous treatment of saphenous vein bypass graft obstructions: a continuing obstinate problem.*Circulation* 2003; 107:2284-2286.

⁹¹ Sarjeant JM, Rabinovitch M: Understanding and treating vein graft atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* 2002;11:263-271.

⁹² FitzGibbon GM, Leach AJ, Kafka HP, Keon WJ. Coronary bypass graft fate: Long-term angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1975–1980.

⁹³ 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;346:1773–1780.

⁹⁴ 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;349:1315–1323.

⁹⁵ Hoye A, Lemos PA, Arampatzi CA, et al. Effectiveness of the sirolimus-eluting stent in the treatment of saphenous vein graft disease. *J Invas Cardiol* 2004;16:230–233.

⁹⁶ Price MJ, Sawhney N, Kao JA, Madrid A, Schatz RA, Teristein PS. Clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for de novo saphenous vein graft lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:208–211.

⁹⁷ Tsuchida K, Ong ATL, Aoki J, et al. Immediate and one-year outcome of percutaneous intervention of saphenous vein graft disease with paclitaxel-eluting stents. *Am J Cardiol* 2005;96: 395–398.

⁹⁸ Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM, et al. Treatment of saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents: Immediate and midterm outcome. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:989–994.

⁹⁹ Hoffman R, Pohl T, Koester R, Blindt R, Boeckstegers P, Heitzer T. Implantation of paclitaxel-eluting stents in saphenous vein grafts: Clinical and angiographic follow-up results from a multicentre study. *Heart* 2007;93:331–334.

¹⁰⁰ Woehrle J, Nusser T, Kestler HA, Kochs M, Hombach V. Comparison of the slow-release polymer-based paclitaxel-eluting taxus-express stent with the bare-metal Express stent for saphenous vein graft interventions. *Clin Res Cardiol* 2007;96:70–76.

¹⁰¹ Brilakis ES, Lichtenwalter C, deLemos JA, et al. A randomized controlled trial of a paclitaxel-eluting stent versus a similar bare-metal stent in saphenous vein graft lesions. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:919–928.

¹⁰² Jim MH, Ho HH, Ko RL, et al. Paclitaxel-eluting stent long term outcomes in percutaneous saphenous vein graft interventions (PELOPS) study. *J Am Cardiol* 2009;103:199–202.

¹⁰³ Chu WW, Rha SW, Kuchulakanti PK, et al. Efficacy of sirolimus-eluting stents compared with bare metal stents for saphenous vein graft intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:34–37.

-
- ¹⁰⁴ Vignali L, Saia F, Manari A, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in the treatment of saphenous vein graft disease (results from the REGistro Reginale Angioplastiche Emilia-Romagna Registry). *Am J Cardiol* 2008;101:947–952.
- ¹⁰⁵ Bansal D, Muppidi R, Singla S, et al. Percutaneous intervention on the saphenous vein bypass grafts—Long-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:58–61.
- ¹⁰⁶ Ellis SG, Kandzari D, Kereiakes DJ, et al. Utility of sirolimus eluting Cypher™ stents to reduce 12-month target vessel revascularization in saphenous vein graft stenosis: Results of a multicenter 350-patient case-control study. *J Invas Cardiol* 2007;10:404–409.
- ¹⁰⁷ Okabe T, Lindsay J, Buch AN, et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents for narrowing in saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 2008;102:530–534.
- ¹⁰⁸ Hoffmann R, Hamm C, Nienaber CA, et al. Implantation of sirolimus-eluting stents in saphenous vein grafts is associated with high clinical follow-up event rates compared with treatment of native vessels. *Coron Artery Dis* 2007;18:559–564.
- ¹⁰⁹ Pucelikova T, Mehran R, Kirtane AJ, et al. Short- and long-term outcomes after stent-assisted percutaneous treatment of saphenous vein grafts in the drug-eluting era. *Am J Cardiol* 2008;101:63–68.
- ¹¹⁰ Goswami NJ, Gaffigan M, Berrio G, et al. Long-Term Outcomes of Drug-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Saphenous Vein Graft Disease: Results From the Prairie ‘Real World’ Stent Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:93-100
- ¹¹¹ Gioia G, Benassi A, Mohendra R, et al. Lack of Clinical Long-Term Benefit With the Use of a Drug Eluting Stent Compared to Use of a Bare Metal Stent in Saphenous Vein Grafts. *Catheter and Cardiovasc Interv* 2008 ; 72:13-20.
- ¹¹² Lee MS, Shah AP, Aragon J, et al. Drug-eluting stenting is superior to bare metal stenting in saphenous vein grafts. *Catheter and Cardiovasc Interv* 2005;45. 989-994.

¹¹³ Assali A, Raz Y, Vaknin-Assa H, et al. Beneficial 2-years results of drug-eluting stents in saphenous vein graft lesions. *Eurointervention*. 2008;4:108-114.

¹¹⁴ van Twisk PH, Daemen J, Kukreja N, et al. Four-year safety and efficacy of the unrestricted use of sirolimus and paclitaxel-eluting stents in coronary artery bypass grafts. *EuroInterv* 2008;4:311-317.

¹¹⁵ Lee MS, Yang T, Kandzari DE, et al. Comparison by Meta-Analysis of Drug-Eluting Stents and Bare Metal Stents for Saphenous Vein Graft Intervention. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1076-1082.

¹¹⁶ Meier P, Brilakis ES, Corti R, et al. Drug-Eluting versus Bare-Metal Stent for Treatment of Saphenous Vein Grafts: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2010; 5 : e11040

¹¹⁷ Testa L, Agostoni P, Vermeersch P, et al. Drug eluting stents versus bare metal stents in the treatment of saphenous vein graft disease: a systematic review and meta-analysis. *EuroInterv* 2010 ;6: 527-536.