



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GENİŞ ÇAPLI KORONER ARTERLERDE STENT TİPİ VE STENT
ÇAPININ UZUN DÖNEM KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. GÖKHAN GÖK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN- 2021



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GENİŞ ÇAPLI KORONER ARTERLERDE STENT TİPİ VE STENT
ÇAPININ UZUN DÖNEM KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. GÖKHAN GÖK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MAHMUT ŞAHİN

SAMSUN- 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir klinisyen ve insan olma yolunda bana ilham kaynağı olan; tezimin yapımında harcadığı değerli zaman ve emekleri için hep minnettar kalacağım, çok kıymetli hocam, tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mahmut Şahin'e

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Özcan Yılmaz, Prof. Dr. Okan Gülel, Doç. Dr. Murat Meriç, Doç. Dr. Korhan Soylu, Doç. Dr. Serkan Yüksel, Dr. Öğr. Üyesi Ömer Gedikli, Dr. Öğr. Üyesi Murat Akçay, Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Yıldırım ve Dr. Öğr. Gör. Metin Çoksevim'e

Beraber çalıştığım, bana ailem kadar yakın olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Zorlu asistanlık yıllarımda her zaman yanımda olan sevgili eşim Esra, oğlum Kerem ve kızım Ceren'e

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

DR. GÖKHAN GÖK

BEYAN

“Büyük çaplı koroner arterlerde stent tipi ve stent çapının uzun dönem klinik sonuçlar üzerine etkisi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Gökhan Gök

ÖZET

Geniş Çaplı Koroner Arterlerde Stent Tipi Ve Stent Çapının Uzun Dönem Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisi

Amaç: Çalışmamızda, çapı 4 – 4,4 mm olan koroner arterlerdeki darlık ya da tıkanıklıklarda, 4 mm çapında ÇMS kullanımı, 4 mm çapında İSS kullanımı ve ya 3 mm çapında İSS kullanımını takiben 4 mm çapında balon ile postdilatasyon uygulanması stratejilerinin uzun dönem klinik sonuçlar üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2014 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında fakültemiz koroner anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında PKG uygulanmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan 4 mm çapında ÇMS, 4 mm çapında İSS ve 3 mm çapında İSS takılmış olanlar belirlendi. Bu hastalardan stentin ekspansiyon edildiği çap olarak 4 - 4.4 mm olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 350 hasta çalışmaya alındı. Hastalar takılan stent tipine ve stent çapına göre 3 gruba ayrıldı. 1. Grup 4 mm çapında ÇMS takılan hastalar(n:134), 2. Grup 4 mm çapında İSS takılan hastalar(n:107), 3. Grup 3 mm çapında İSS takılıp 4 mm çapında NC balon ile postdilatasyon uygulanmış hastalar(n:109). Primer sonlanım noktalarımızı HLR, kardiyak ölüm ve hedef damar ilişkili MI olarak belirledik. Sekonder sonlanım noktamız ise tüm nedenli ölüm idi.

Bulgular: Hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR) oranlarına baktığımızda, çalışmaya alınan toplam 350 hastada takip süresince 7 (%2) hastada HLR yapılmıştır. Grup 1'de 4 hasta (%3), grup 2'de 2 hasta (%1,9), grup 3'de 1 hastada (%0,9) HLR yapılmış olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,516).Kardiyak ölüm oranlarını karşılaştırdığımızda grup 1'de 5 (%3,7) , grup 2'de 2(%1,9) , grup 3'de 3(%2,7) kardiyak ölüm görülmüş olup gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir(p=0,687). Hedef damar ilişkili MI oranlarına baktığımızda, grup 1'de 6 hasta (%4,5), grup 2'de 4 hasta (%3,7), grup 3'de 2 hastada (%1,8) hedef damar ilişkili MI yaşanmış olup anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,519). Tüm nedenli ölüm oranlarını karşılaştırdığımızda grup 1'de 10 (%7,5) , grup 2'de 6(%5,6) , grup 3'de 6(%5,5) ölüm görülmüş olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,473).

Sonuç:Perkütan koroner girişimlerde, bifurkasyon, KTO ve ya çoklu stentleme gerektirmeyen lezyonlara uygulanan tek stent girişimlerinde, 4 – 4,4 mm aralığında bir damar ile karşılaşıldığında, 4 mm çapında İSS takmak ile 4 mm çapında ÇMS takmak ve ya 3 mm çapında İSS takıp 4 mm çapında bir balon ile postdilate etmek arasında, HLR, hedef damar ilişkili MI, kardiyak ölüm ve tüm nedenli ölüm açısından anlamlı farklılık yoktur.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	37
6. ÖZET	44
7. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

- AKS:** Akut Koroner Sendrom
- AMI:** Akut miyokardiyal infarktüs
- Ark.:** Arkadaşları
- CABG:** Koroner arter baypas greftlemesi
- CCS:** Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti
- CRP:** Sero reaktif protein
- CoCr-ESS:** Kobalt-krom kaplı everolimus salınlı stent
- CX:** Sirkumfleks arter
- ÇMS:** Çıplak metal stent
- DM:** Diyabetes mellitus
- EKO:** Ekokardiyografi
- FDA:** Gıda ve ilaç idaresi
- FH:** Familyal Hiperlipidemi
- MACE:** Majör istenmeyen kardiovasküler olay
- NSTE-AKS:** ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlar
- NSTEMI:** Non st elevasyonlu miyokard enfarktüsü
- HLR:** Hedef lezyon revaskülarizasyonu
- HT:** Hipertansiyon
- HPL:** Hiperlipidemi
- ICAM:** İntrasellüler adezyon molekülü
- USAP:** Kararsız anjina pektoris
- KAH:** Koroner arter hastalığı
- KKS:** Kronik koroner sendrom

LAD: Sol ön inen arter

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

MI: Myokard infarktüsü

RCA: Sağ koroner arter

PSS: Paklitaksel salımlı stent

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

PKG: Perkütan koroner girişim

SAP: Kararlı anjina pektoris

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

SSS: Sirolimus salımlı stent

STEMI: St elevasyonlu miyokard infarktüsü

ST: Stent trombozu

TEKHARF: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri Çalışması

TNF: Tümör nekroz faktörü

TLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu

TVR: Hedef damar revaskülarizasyonu

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

ZSS: Zotarolimus salımlı stent

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aterosklerozun patofizyolojisi	5
Şekil 2. Kalbi besleyen epikardiyal arterler	7
Şekil 3. PTCA ve stentleme işlemi	14
Şekil 4. Bazı İSS modellerinin genişleme kapasiteleri	22
Şekil 5. Ephesos 2 ÇMS' lerin genişleme kapasiteleri	22
Şekil 6. Hasta seçimi ve gruplandırma akış şeması	25

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 . Aterosklerozun Risk Faktörleri	6
Tablo 2. Klinik sebebe göre Mİ sınıflaması	10
Tablo 3. Braunwald USAP Sınıflaması	12
Tablo 4. Kaydedilmiş hastane popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda ölüm oranları	13
Tablo 5. İSS'ler ve özellikleri	23
Tablo 6. Grupların yaş ve cinsiyet ile karşılaştırılması	28
Tablo 7. Gruplar ile komorbid hastalıkların ve bazı risk faktörlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 8. Hastaların başvuru tanıları ile grupların karşılaştırılması	29
Tablo 9. Laboratuvar değerleri ile grupların karşılaştırılması	30
Tablo 10. EKO ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu ile grupların karşılaştırılması	30
Tablo 11. Lezyon saptanan koroner damar ile grupların karşılaştırılması	31
Tablo 12. Osteal lezyon ile grupların karşılaştırılması	31
Tablo 13. TIMI akımı ile grupların karşılaştırılması	32
Tablo 14. Hastaların DAPT süreleri ile grupların karşılaştırılması	32
Tablo 15. Oral antikoagülan kullanımı ile grupların karşılaştırılması	32
Tablo 16. Stent ve NC balon boyutları ile grupların karşılaştırılması	33
Tablo 17- Gruplar arası mortalite karşılaştırması	33
Tablo 18. Hastaların takip sürelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 19. Stentleme sonrası gelişen komplikasyonların karşılaştırılması	35
Tablo 20. Komplikasyon gelişme zamanlarının karşılaştırılması	36

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), epikardiyal arterlerde aterosklerotik plak birikimi ile karakterize, tıkaçıcı ya da tıkaçıcı olmayan, çoğunlukla ilerleyici bir hastalıktır. Aterosklerotik damar hastalığı doğumdan itibaren başlar ve hayat boyu devam eder.

Koroner arter hastalığı, tüm dünyada ve ülkemizde de başta gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 kişi, 2008 yılında 2.800.000 kişi, 2016 yılında ise yaklaşık 3.600.000 kişi koroner arter hastası olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde 2017 yılında yaklaşık 215.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı olarak yaşamını yitirmiştir(1).

KAH tedavisinde kullanılan girişimsel yöntemler hastalığın tedavisinde devrim yaratmıştır. İlk olarak 1977 yılında Gruentzig ve ark. tarafından KAH tedavisinde balon anjioplasti yöntemi kullanılmıştır (2). İlk intrakoroner stent implantasyonu 28 Mart 1986 yılında Jacques Puel ve Ulrich Sigwart tarafından Fransa'da gerçekleştirilmiştir (3). İtrakoroner stent, balon anjioplastiye göre erken komplikasyonlarının daha düşük, uzun dönem klinik sonuçlarının ise daha iyi olması nedeniyle günümüzde çok sık kullanılmaktadır. Çıplak metal stentlerde karşılaşılan nispeten yüksek restenoz oranları nedeniyle 2002 yılında ilaç salınımlı stentler kullanıma girmiştir. Şu anda kullanılmakta olan 100 civarı stent tipi bulunmaktadır. Temel maddesi metal olan stentlerin değişik tasarım, hücre tipi, imalat ve yerleştirilme şekilleri mevcuttur.

Çıplak metal stentlerin, uzun lezyonlarda, küçük çaplı damarlarda, kompleks girişimlerde, diyabetik hastalarda, restenotik lezyonlarda ve sol ana koroner lezyonlarında olan uygulamalarında, işlem başarıları, komplikasyon ve restenoz oranlarının istenilen düzeyde olmadığı da yine son 15 yılda yapılan birçok klinik çalışma ile ortaya konmuştur. Bu alandaki en önemli sorun stent içi restenozdur.

Balon anjioplasti ve ÇMS'den sonra İSS'lerin kullanıma girmesiyle PKG'de yeni bir dönem başlamış olup, PKG'lerde restenoz oranlarında ciddi azalmalar kaydedilmiştir. İSS, ÇMS'lerin vasküler iskelet oluşturma faydalarının tümüne sahiptir ve buna ilave olarak stent implantasyonundan sonraki ilk aylarda zedelenen damar duvarında yeniden

endotelizasyonun olduğu kritik dönemde neointimal yanıt olan düz kas proliferasyonunu farmakolojik olarak inhibe ederek instent restenozun önüne geçerler(4, 5).

ÇMS ve İSS'leri kıyaslayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır(6, 7). Fakat geniş çaplı koroner arteri olan hasta popülasyonunda yapılmış ÇMS ve İSS'leri kıyaslayan çalışma sayısı azdır ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Ayrıca çalışmamızın yapıldığı dönemde ülkemizde 3,5 mm ve üzerindeki İSS'ler SGK tarafından ödeme kapsamı dışında tutularak karşılanmamaktaydı ve ihtiyaç durumunda hasta bu stenti kendisi temin etmek zorunda kalmaktaydı. Bu durumda bazı girişimsel kardiyologlar uygun çapta bir ÇMS kullanmayı tercih ederken, bazıları 3 mm çapında bir İSS kullanıp uygun çapta bir balonla genişletmeyi tercih eder, bazıları ise 3,5 mm ve ya üstü bir İSS'yi ücreti hasta tarafından karşılanmak üzere işlemde kullanırlardı. Ancak bu stratejilerden hangisinin hasta için daha iyi olduğu ortaya konmamıştır. Çalışmamızda, çapı 4 – 4,4 mm olan koroner arterlerdeki darlık ya da tıkanıklıklarda, 4 mm çapında ÇMS kullanımı, 4 mm çapında İSS kullanımı ve ya 3 mm çapında İSS kullanımını takiben 4 mm çapında balon ile postdilasyon uygulanması stratejilerinin uzun dönem klinik sonuçlar üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz koroner, serebral veya periferik arterlerin intimasında aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı gelişen inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtta meydana gelen, arter lümeninin daralması veya tıkanması ile sonuçlanan patolojik bir süreçtir.(8) (9)

Normal Arter Duvarı

Normal arter duvarı intima, medya ve adventisya tabakalarından oluşur. İntima tabakası, lümene bakan yüzde tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimasından oluşur. İntima tabakası elastik lifçiklerin membranda yoğunlaşması ile meydana gelen elastika interna ile medya tabakasından ayrılır. Medya tabakası, arter duvarının orta ve en kalın tabakasıdır. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan matriks içinde yoğun olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Damar duvarında bulunan düz kas hücrelerinin tamamına yakını bu tabakada yer almaktadır. Damar düz kas hücreleri fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Damar tonusunu salgılanan bir kısım mediatörlerle medya tabakası sağlar. Adventisya tabakası, en dış tabakadır. Gevşek bağ dokusu yapısındaki bu tabaka kollajen liflerden vasovazomlardan ve sinir uçlarından oluşur. İntima ve medya tabakasına göre seyrek hücre dağılımına sahiptir. (10)

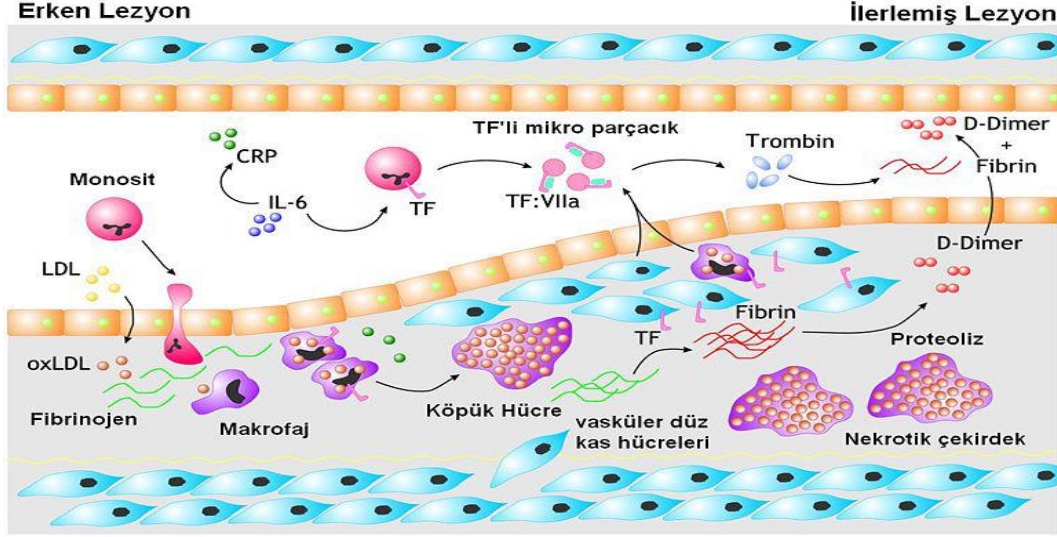
Endotel Yapısı

Endotel damar sistemi içinde yer alan ve birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda çok önemli düzenleyici rolü olan, kan ve damar duvarı (düz kaslar) arasına sınırlandırılmış, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitelyum doku olup vücudumuzun en büyük organıdır. Yüzeyindeki glikoproteinler ile glikozaminoglikanların negatif yük kazandırdığı endotel hücreler, hücrel ve hormonal moleküllerle etkileşim içinde olduklarından çok sayıda reseptör taşımaktadırlar. Trombosit agregasyon inhibisyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturmak, ayrıca doku ve dolaşım arasında madde alışverişi, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adhezyonunun regülasyonu gibi görevleri vardır (11).

Patofizyoloji

Sağlıklı bir endotel antienflamatuar, antitrombotik ve vazodilatör özelliklere sahiptir. Ancak proaterojenik faktörler endotelin yapısını bozarak endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Sağlıklı endotel yapısının temel faktörü olan nitrik oksitin azalması endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma ve proinflamatuar transkripsiyon faktörlerinde artışa sebep olur. Aktive olan endotel, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır, böylece monosit ve lenfositlerin bölgeye göçü başlar(12, 13).

İntimaya göç sonrası makrofaja dönüşen monosit, modifiye LDL parçacıklarını fagosite ederek köpük hücresi haline gelir(14). Bu köpük hücreleri fatty streak denen yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Köpük hücreleri de inflammatuar sitokinler salgılar ve inflammatuar yanıt bir kısır döngü halinde alevlenmeye başlar. İnflamasyon ile birlikte düz kas hücresi intimaya göçer ve kollajen sentezlemeye başlar. Bir yandan kollajen sentezlenirken diğer yandan ortamda bulunan proteolitik enzimler mevcut kollajeni yıkar ve trombojenik açıdan zengin nekrotik bir matriks oluşur. Salgılanmaya devam eden sitokinlerle devam eden inflamasyon ve sentez sonucunda plak büyümeye ve damar lümeninde darlık oluşturmaya başlar. (15, 16) Aterosklerozun oluşumu ve lümeninde darlık oluşturması Şekil 1 de anlatılmıştır.



Şekil 1. Dolaşımdan endotel içine alındığında modifiye olup oksitlenen LDL parçacığı endotelin aktifleşmesini stimule etmektedir. Endotele yapışan monosit intima içine migrasyon sonrası makrofaja dönüşmekte ve LDL fagositozu sonrası köpük hücrelerini oluşturmaktadır. Bu ilk erken lezyon oluşumudur. Stimule olan düz kas hücresi migrasyon, proliferasyon ve senteze başlar. Düz kas hücresi ve köpük hücrenin salgıladığı doku faktörü fibrinojenden fibrin birikimini sağlar. İndüklene sistemik inflamasyon ve dolaşımda artan CRP ve IL-6, dolaşımdaki monositlerin doku faktörü ekspresyonu ve trombin oluşumuna katkıda bulunur. İlerlemiş lezyonda lümen obstrüksiyonu, plak içi proteoliz ile oluşmuş nekrotik çekirdek ve dolaşıma salınan fibrin yıkım ürünleri göze çarpmaktadır (oxLDL=okside LDL, TF=doku faktörü)(16)

Aterosklerozun Risk Faktörleri

Epidemiyolojik bir bakışla risk faktörü, yaşamın erken döneminde bulunan ve gelecekte hastalık gelişimi için altyapı hazırlayan özelliklerdir. Risk faktörü, sonradan kazanılmış bir davranış şekli olabilir (sigara içme), kalıtsal olabilir (FH), ya da bir laboratuvar ölçümü ile belirlenebilen faktörlerden olabilir (LDL yüksekliği). Hiperlipidemi, HT gibi bazı risk faktörleri değiştirilebilir niteliktedir, kontrol altında tutulmaları kardiyovasküler riski azaltır. Ateroskleroz riskini arttıran diğer durumlar arasında ise sedanter yaşam, obezite, hiperfibrinojenemi, hiperhomosisteinemi, CRP yüksekliği ve obstrüktif uyku apne sendromu gibi durumlar yer alır (17). Aterosklerozun risk faktörleri özelliklerine göre Tablo 1’de özetlenmiştir.

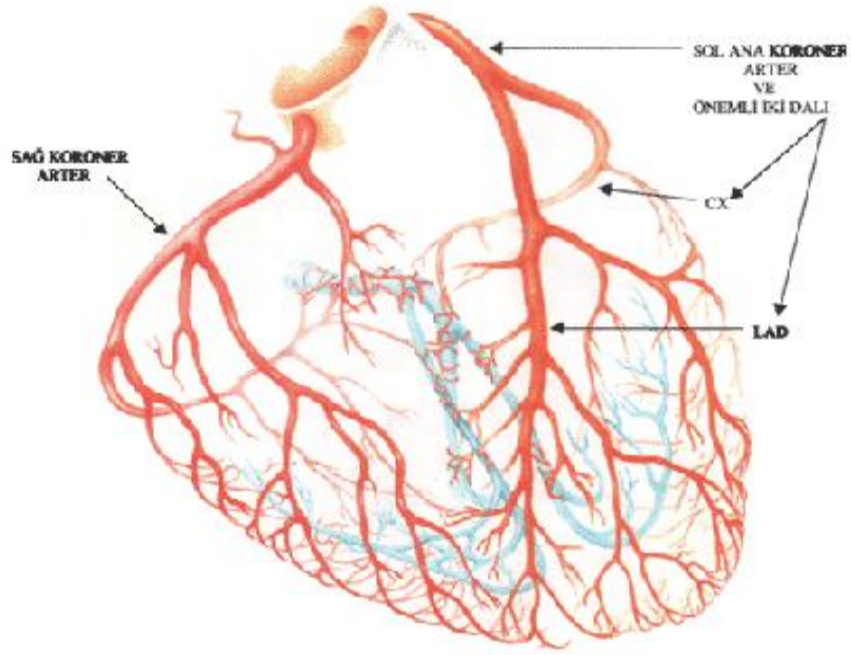
Tablo 1 . Aterosklerozun Risk Faktörleri. (18)

MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ	<u>Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</u> 1: Yaş 2: Cinsiyet 3: Kalıtım <u>Değiştirilebilir Risk Faktörleri</u> 1: Dislipidemi(LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü) 2: Hipertansiyon 3: Sigara 4: Diyabetes Mellitus
MİNÖR RİSK FAKTÖRLERİ	1: Hipertrigliseridemi 2: Sedanter yaşam 3: Obezite 4: Stresli kişilik yapısı
YENİ RİSK FAKTÖRLERİ	1: Hiperfibrinojenemi 2: Hiperhomosisteinemi 3: Lipoprotein (a) yüksekliği 4: CRP, IL-6 yüksekliği

KORONER ARTER HASTALIĞI

Yukarıda bahsedilen aterosklerotik süreçler sonunda epikardiyal arterlerde meydana gelen plak birikimi ile karakterize duruma koroner arter hastalığı (KAH) denir. KAH obstrüktif veya nonobstrüktif olabilir. Bununla birlikte KAH sessiz dönemlerde bile çoğunlukla ilerleyicidir. KAH süreci AKS, KKS ve ya MINOCA olarak kategorize edebileceğimiz klinik sendromlar ile sonuçlanırlar(19).

Miyokardın beslenmesi epikardiyal arterler ve dalları ile subendokardiyal arterler vasıtasıyla sağlanır. Sağ ventrikül miyokardının beslenmesinde ise thebesian venleri epikardiyal arterler ile birlikte görev alırlar(20). Epikardiyal arterler sol ana koroner arter(LMCA), sol ön inen arter(LAD), sirkumfleks arter (CX) ve sağ koroner arter(RCA) olarak isimlendirilirler. Bu arterlerin yan dalları ile birlikte kalbin beslenmesi sağlanır. (Şekil 2)



Şekil 2. Kalbi besleyen epikardiyal arterler. (Web)

Semptom ve Bulgular

Miyokardiyal iskemi sonucu hissedilen anjina pektoris, genellikle göğüste, sternuma yakın bölgede, epigastriyum, çene, omuz ve kola yayılabilen, ağrı, basınç, daralma hissi veya yanma şeklinde kendisini gösterir.(21)

Anjinaya, nefes darlığı, bulantı, kusma, baygınlık hissi eşlik edebilir. Subjektif olmasına rağmen klinik pratikte sık kullanılan ve KAH olasılığını belirlemede yol gösterici olan Şüpheli anjinal semptomların klinik sınıflaması şöyledir;

- 1: Göğsün önünde veya boyunda, çenede, omuzda veya kolda rahatsızlık hissi
- 2: Fiziksel aktivite ile şikayetlerin artması veya başlaması
- 3: Dinlenme veya nitratla semptomların hafiflemesi

Tipik anjina her 3 özelliğin beraber bulunması, atipik anjina 2 özelliğin beraber bulunmasıdır. Anjinal olmayan göğüs ağrısı bu özelliklerden 1 tanesini karşılar veya hiçbirini karşılamaz. Ancak bilinmelidir ki; son dönemlerde yapılan çalışmalarda

KAH'dan şüphelenilen hastaların büyük bir kısmının atipik veya anjinal olmayan göğüs ağrısı ile başvurduğu bildirilmiştir. (21)

Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti (CCS) Anjina Pektoris Derecelendirilmesi, fiziksel aktivitelerle ilişkili olarak semptomların ciddiyetini belirlemek için kullanılır.

CCS I: Günlük olağan aktiviteler anjinaya neden olmaz (Merdiven çıkma, yürüme gibi). Anjina hızlı ve uzamış eforla ortaya çıkar.

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

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

CCS IV: Herhangi bir fiziksel aktiviteyi yapmadan, istirahatte olan anjina. (22)

Anjinal yakınmalara ilaveten EKG, EKO ve laboratuvar bulguları KAH'dan şüphelenilen hastalarda tanı koymak için bize yardımcı olurlar

Kronik Koroner Sendromlar

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından 2019 yılında KAH'ın 6 farklı tablosu kronik koroner sendromlar başlığı altında toplanmıştır. Buradaki amaç KKS'nin AKS'ye ilerlemesini engelleyerek mortalite ve morbiditenin önüne geçmektir(21).

ESC'nin belirlediği 6 klinik tablo:

1: KAH ve stabil anjinal semptomları ve/veya dispnesi olduğundan şüphelenilen hastalar

2: Yeni kalp yetmezliği veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve şüpheli KAH olan hastalar

3: Bir AKS'den sonra 1 yıldan az süre geçmiş stabilize semptomları olan veya yakın zamanda revaskülarizasyonu olan asemptomatik ve semptomatik hastalar.

4: KAH tanısı veya revaskülarizasyon öyküsü 1 yıldan uzun olan asemptomatik ve semptomatik hastalar.

5: Anjina ve şüpheli vazospastik veya mikrovasküler hastalığı olan hastalar.

6: Tarama sırasında KAH saptanan asemptomatik hastalar(21).

Akut Koroner Sendromlar

Akut koroner sendromlar NSTEMI-AKS (USAP ve NSTEMI) ve STEMI klinik tablolarını kapsar.

STEMI

Miyokard iskemisini destekleyen klinik bulgulara ilaveten çekilen EKG de birbirine komşu en az iki derivasyonda ST segment yükselmesi veya yeni gelişen sol dal bloğu STEMI tanısı koymak için yeterlidir. Genellikle koroner arter akut total oklüzyonuna işaret eder(23).

Bugün miyokard infarktüsünün tanımını aşağıdaki gibidir;

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

1: İskemi belirtileri

2: Yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni LBBB

3: EKG'de patolojik q dalgasının gelişmesi

4: Yeni oluşmuş canlı miyokard dokusu kaybının görüntüleme kanıtı veya yeni duvar hareket bozukluğu

5: Anjiyografi ya da otopside intrakoroner trombüs tespiti

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

*Miyokard iskemisi ile birlikte kardiyak enzimlerde, üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde en az bir değer yükselme ve/veya düşme olması durumunda koroner anjiyografi veya otopside tespit edilen Mİ ile ilişkili stent trombozudur(24).

Tablo 2. Klinik sebebe göre Mİ sınıflaması(23).

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

STEMİ'da tanı ve tedavi sürecinde gecikmelerin önlenmesi önemlidir. Çünkü STEMI'nin en kritik zamanı hastanın ağrısının en şiddetli olduğu ve kardiyak arrest olasılığının yüksek olduğu erken dönemdir. Ayrıca reperfüzyonun erken sağlanması, miyokard hasarının azaltılması ve komplikasyonların önlenmesi açısından kritik önem taşır(25).

STEMİ hastalarının tedavisine katılan tüm hastane ve Acil Tıp Sistemleri için bazı hedefler konulmuştur. İlk tıbbi temastan EKG çekimine kadarki süre ≤ 10 dk, ilk tıbbi temastan reperfüzyon tedavisine kadar fibrinoliz için ≤ 30 dk, primer PKG için ≤ 90 dk (semptom başlangıcından 120 dk içinde hasta gelmiş ya da doğrudan primer PKG yapabilen bir merkeze başvurmuşsa ≤ 60 dk) olarak hedeflenmiştir. Ayrıca başarılı fibrinolizden sonra anjiyografi zamanlaması 3-24 saat olarak planlanmıştır(26). Eğer fibrinoliz başarısız olursa acil anjiyografi yapılmalıdır.

Reperfüzyon tedavisi, 12 saatten kısa süreli semptomları olan ve ısrarcı ST segment yükselmesi veya yeni LBBB'li olan hastalarda uygulanmalıdır. Bunun yanısıra 12 saatten eski semptomları olsa da devam eden iskemi kanıtları varsa veya ağrı ve EKG değişiklikleri geçip tekrarlıyorsa veya 12-24 saat sonra başvuran stabil hastalarda reperfüzyon endikedir. Semptom başlangıcından 48 saat sonra tanı konulan stabil STEMI'li hastalarda rutin KAG sınıf III olarak belirlenmiştir(26).

Son yıllardaki artan işlem başarısı ve komplikasyon oranlarının azalması, primer PKG yapan merkez sayısının artması, artan primer PKG oranları ve cihaz teknolojisinin devamlı gelişmesi ile ilave ilaç tedavisindeki gelişmelere bağlanabilir. Bunlar arasında, 2.jenerasyon ilaç kaplı stentler, trombüs aspirasyon cihazları ve daha güvenli ve etkili periprocedürel antiagregan ve antikoagulan tedaviler söylenebilir(27).

NSTE-AKS

NSTE-AKS'lar, STEMI'lerden daha sık görülmekte olup hastane içi ve kısa dönem mortalite ve komplikasyonlar açısından STEMI'lerden daha iyidir(28). Ancak NSTE-AKS ile başvuran hastalar genellikle daha yaşlı, daha fazla komorbid hastalığın eşlik ettiği ve çoklu damar hastalığı olan popülasyondan oldukları için uzun dönem mortalitesi daha yüksektir(27).

USAP, istirahat sırasında ya da minimal egzersizle oluşan, 20 dakikadan uzun süren, dilaltı nitrat ile sonlanmayan, şiddetli, kreşendo tarzında (önceki anjinal ataklara göre süresi daha uzun, daha şiddetli ve sıklığı artmış) bir göğüs ağrısıdır. NSTEMI ise kardiyak hasar belirteçlerinin yükselmesi ile USAP'tan ayrılır(29).

Tablo 3. Braunwald USAP Sınıflaması(30).

	Klinik durum		
Ciddiyeti	A: Miyokard iskemisini arttıran kalp dışı neden var	B: Miyokard iskemisini arttıran kalp dışı neden yok	C: Akut MI dan sonra 2 hafta içinde gelişen anjina
I. Yeni başlayan ciddi anjina veya akselere anjina, istirahat ağrısı yok	IA1	IB2	IC3
II. Subakut istirahat anjinası(son 48 saatte ağrı yok)	IIA1	IIB2	IIC3
III. Son 48 saat içinde istirahat anjinası	IIIA1	IIIB2	IIIC3
Tedavi Yoğunluğu	1: Tedavi almıyor	2: Standart antianginal tedavi alıyor	3: Maksimal antianginal tedavi alıyor

USAP klinik tablosu çok çeşitli semptomlar içermektedir. Bunların içinden klasik olarak birkaç klinik belirti;

1: İstirahatte uzun süren (>20 dk) göğüs ağrısı

2: Yeni başlangıçlı anjina (CCS [Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti] class II veya III)

3: Daha önce kararlı olan anjinanın yakın zamanda kararsız hale gelmesi ve en azından CCS class III anjina şiddetine ulaşması

4: Mİ sonrası anjina olarak sayılabilir(31).

NSTE-AKS'lerde EKG'de ısrarcı veya geçici ST segment çökmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri ya da tamamen normal bir EKG karşımıza çıkabilir(32).

Prognoz tayini ve klinik karar verme sürecinde bazı risk skorları belirlenmiştir. Klinik pratikte en sık kullanılan GRACE ve TIMI risk skorlarıdır. İki risk sınıflaması

arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda GRACE risk skoru, iyi ayırt edici güce sahip olduğundan hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin en doğru sınıflandırmasını sağlamaktadır(33, 34).

Tablo 4. Kaydedilmiş hastane popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda ölüm oranları

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

NSTEMI’de acil invaziv tedavi endikasyonları;

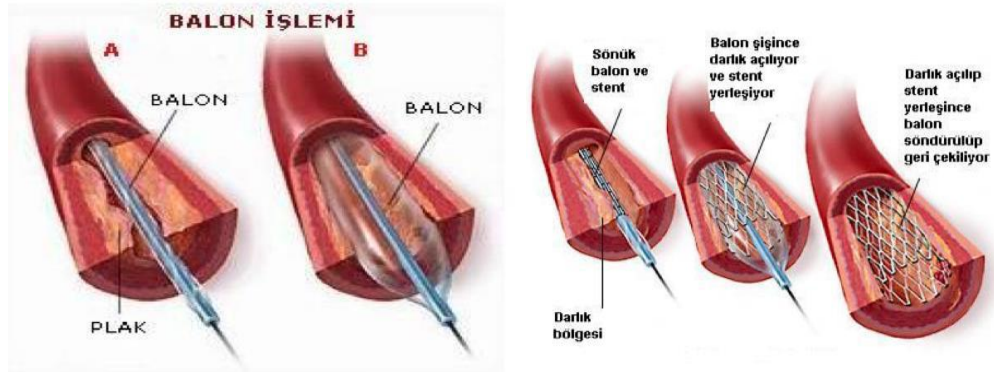
- 1: Hastanın hemodinamik olarak unstabil olması veya kardiyojenik şok varlığı
- 2: Medikal tedaviye dirençli devam eden göğüs ağrısı
- 3: Malign aritmi veya kardiyak arrest
- 4: Mekanik komplikasyon gelişmesi
- 5: Aralıklı ST elevasyonunun görüldüğü dinamik ST-T dalga değişiklikleri

MINOCA

MI hastalarının %1-14’ünde obstrüktif bir koroner arter hastalığı yoktur. İskemiye düşündürülen semptomlarla birlikte kardiyak belirteçlerin yüksekliği veya ST segment yükselmesi ile başvuran bir hastaya yapılan koroner anjiyografide, herhangi bir potansiyel enfarkt ilişkili arterde %50’den daha fazla darlık gösterilememesi ile tanımlanan durumdur. Miyokardit, perikardit, mikrovasküler fonksiyon bozukluğu, koroner vazospazm gibi durumlardan ayırıcı tanısını yapmak için IVUS, OCT, TTE, kardiyak MR veya endomiyokardiyal biyopsi yapılabilir. (35)

PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLER

Perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter hastalığında tedavi olarak kullanılan balon anjioplasti ve stent implantasyonu işlemlerinin tamamına verilen isimdir. 1977 yılında ilk kez uygulanmaya başlayan perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTCA) işlemi, bir cerrahi olmayan ravaskülarizasyon yöntemi olarak koroner arter bypass greft cerrahisine (KABG) alternatif olarak geliştirilmiştir(36). Bu güzel gelişmelerle birlikte balon anjioplasti, akut arter tıkanması ve koroner diseksiyon gibi erken komplikasyonları, ilk altı ayda %40 hastada gelişen anjiografik restenozu ve %50-75 hastada tekrarlayan iskemik semptomları ve komplikasyonları da beraberinde getirmiştir(37, 38). Balon anjioplasti sonrası yaklaşık %20-30 hastaya ilk bir yıl içinde tekrarlayan revaskülarizasyon uygulanmıştır(39).



Şekil 3. PTCA ve stentleme işlemi (Web)

Çıplak metal stentler (ÇMS), ilk olarak PTCA sonrası akut arter tıkanıklığı ve diseksiyonun engellenmesi için geliştirilmiş ve başarılı olmuştur(40). Akut tıkanıklık sadece balon anjioplasti ile yapılan PKG'de %2-10 arasındayken stent implantasyonu işleminde bu komplikasyon %1'in altına düşmüştür ve periprosedürel MI sıklığı azalmıştır. Stent çağında perkütan koroner girişim işlemleri, daha az periprosedürel MI ve daha az acil KABG cerrahisine gidiş ile daha güvenli hale gelmiştir.

Günümüzde, PKG işlemlerinin büyük bir kısmında koroner stent kullanılmaktadır. Bu nedenle yapıldığı materyalin bileşimi, strut kalınlığı, strut tasarımı, radyal gücü, kaplı olduğu polimer ve ilaç salınımlı olup olmamasına göre değişen çok sayıda stent tipi bulunmaktadır. Seçenekler, klasik çıplak metal stentlerden (ÇMS) ve

günümüzdeki pratikte yaygın olarak kullanılan ilaç salınımlı stentlere (İSS) ve yeni çıkmış olan, eriyebilen polimerleri olan İSS, polimersiz İSS, bifurkasyon stentler, kendiliğinden genişleyen stentler ve eriyebilen stentler şeklinde değişmektedir.

Stent Tipleri

Stentler temel tasarımlarına (oluklu tüp, bobin, halka, ağ, açık göze), üretim malzemelerine (paslanmaz çelik, titanium, krom kobalt, altın, nitinol) ve yerleştirme moduna (balonla genişleyebilen, kendi kendine genişleyen) göre sınıflandırılabilirler. İdeal bir stentte esneklik, 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 lezyon anjiyografik olarak iyi değerlendirilmeli ve hastanın klinik durumu göz önüne alınarak stent seçimi yapılması önemlidir (41)

Çıplak Metal Stentler

AMI tedavisinde balon anjiyoplastinin yol açıcı bir tedavi olduğu konusunda görüş birliği olmasına rağmen, akut arter oklüzyonu ve restenoz gibi problemler başarısını engellemektedir. Bütün bu problemler, ikinci devrim niteliğindeki keşif olan ve 1986' da ilk kez Sigwart ve J. Puel tarafından implante edilen koroner stentlerin geliştirilmesine sebep olmuştur(40).

Bu çıplak metal, kendiliğinden genişleyebilen stent, "Wall" stenti olarak bilinir. Wall stenti, damar içinde bir yapı iskelesi kurarak, akut damar kapanması ve geç konstriktif recoil'e mani olabilmıştır(40). Bu ilk stentler, hem ani arter oklüzyonlarında etkinliklerini kanıtladıkları gibi, hem de acil CABG işlem oranlarını azaltarak yarar sağlamışlardır(42). Fakat, bu avantajlar vakaların %18'inde, implantasyonun ilk iki haftası içerisinde görülen subakut trombotik koroner arter oklüzyonu ile sekteye uğramıştır(43). Bu yeni çıkmış stente spesifik zarar, artmış kanama ve uzamış hastane yatışları ile ilişkili olmasına rağmen, kompleks antikoagülasyonun kullanılmasını teşvik etmiştir(44). Koroner stentleme ancak, BENESTENT (Belgian Netherlands Stent)(45) ve STRESS (Stent Restenosis Study)(45) çalışmalarında stentlemenin, antikoagülasyon tedavi kullanılmadan, dual antiplatelet tedavi ile takibi ve yeterli stent açılmasının

sağlandığı koşullarda güvenli olduğunun gösterilmesinden sonra yaygın olarak kullanılan bir tedavi halini almıştır.

Günümüz pratiğinde ÇMS'nin rolü göz önüne alındığında, İSS kullanımının faydalarına rağmen, KAH hastalarının tedavisinde ÇMS'nin hala yeri mevcuttur. Her ne kadar güncel klavuzlarda ÇMS'nin adı geçmesede dünyanın gelişmiş ülkelerinden farklı olarak ülkemizde ekonomik kaygılar sebebiyle ÇMS kullanımı devam etmektedir. Ayrıca undersize bir İSS alıp uygun boyutta bir balon ile postdilatasyon işlemi de yapılmaktadır.

Teknolojik imkanlarında eş zamanlı olarak ilerlemesi sayesinde zaman içinde ÇMS'lerden sonra İSS'ler geliştirildi. Günümüzde yeni gelişen stent sistemlerinin etkinlik ve güvenliği koroner bypass ile karşılaştırılır seviyeye gelmiştir. Koroner arter hastalıklarının tedavisinde İSS yaygın olarak kullanılmaktadır. Birinci nesil İSS'ler ÇMS ile karşılaştırıldığında özellikle yüksek riskli popülasyonda çok geç stent trombozu riskinde anlamlı artış ile ilişkili olarak bulunmuştur(46, 47). Bu riskin azaltılabilmesi için ikili antiplatelet tedavinin daha uzun süreli kullanımına ihtiyaç duyulmuştur(48, 49).

Yapılan kadavra çalışmalarında birinci kuşak İSS'lerde kullanılan polimerlerin damarlarda kronik enflamasyon, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ve kronik fibrin birikimine yol açarak stent strutlarında yetersiz endotelizasyona ve bu sebeple damar iyileşmesinin gecikmesine neden olduğu, bununda çok geç stent trombozu riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir(50, 51). İSS'lerin güvenliğini arttırmak amacıyla biyolojik uyumluluğu daha iyi olan dayanıklı polimerlerin kullanıldığı ve daha ince strutlu ikinci nesil İSS'ler üretilmiştir. Bu sayede dokuda enflamasyonu tetiklemeyen, biyolojik uyumu birinci nesil İSS'lere göre çok daha iyi olan bir yapı oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu şekilde üretilen ikinci nesil dayanıklı polimer kaplı ilaç salımlı stentler her ne kadar maliyetleri artmış olsa da çok geç dönemdeki lümen kaybı ve bu nedenle yapılan hedef lezyon revaskülarizasyonu gibi klinik sonuçları olumlu yönde etkilemişlerdir(52). İkinci nesil İSS'lerin, özellikle kobalt-krom kaplı everolimus salımlı stentlerin (CoCr-ESS), birinci nesil İSS ve ÇMS ile karşılaştırıldığında erken, geç ve çok geç stent trombozu riskinde anlamlı düşüş sağladığı görülmüştür(52, 53). EXAMINATION (Everolimus-eluting stent vs. BMS in ST-segment elevation myocardial infarction) çalışmasında CoCr-ESS'nin hem 1 yıllık hem de 2 yıllık takipte stent trombozu riskini

anlamli derecede azalttiğı grlmŖtr(54). nceki alıŖmalarda yeni üretilen stentlerin güvenliği değerlendirilirken MS'lerin stent trombozu riski referans alınırken, mevcut bilgiler ıŖıđında hem güvenlik hem de etkinlik değerlendirmesi açısından referans olma özelliği CoCr- ESS'ye gemiŖ gibi görünmektedir.

Bangalore ve arkadaŖları(52) koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılan MS ve farklı İSS tiplerinin karŖılaŖtırıldıđı orjinal randomize alıŖmalar (77 alıŖma incelenmiŖ), derleme makaleleri ve metaanalizler değerlendirilerek toplam 117.762 adet hastanın verileri üzerinden stentlerin karŖılaŖtırmalı olarak kısa ve uzun dönemdeki etkinlik ve güvenliğini incelemiŖlerdir. Kısa dönem (≤ 1 yıl) sonuçlarda tüm İSS tiplerinin MS' ye göre TVR riskini %52-74 oranında azalttığı bulunmuŖtur. Uzun dönem (>1 yıl) sonlanımların karŖılaŖtırılmasında sonuçlar Ŗu Ŗekildedir; etkinlik değerlendirilmesinde MS ile karŖılaŖtırıldıđında İSS'lerde %39- 64 oranında TVR'de dŖŖ sađlanmıŖtır. Uzun dönem güvenlik değerlendirmesinde de kısa döneme benzer Ŗekilde hiçbir İSS ile ölüm oranında artıŖ tespit edilmemiŖtir.

Sonuç olarak, uzun dönem etkinlik ve güvenlik açısından ikinci nesil İSS'ler, özellikle CoCr-ESS, mevcut veriler ve kılavuzlar ıŖıđında MS, birinci nesil İSS'ler ve BP-İSS'lere göre daha üstündür. Ancak yapılan bu büyük aplı alıŖmalarda büyük damar apı ile veya postdilatasyon oranları ile ilgili alt grup analizleri yoktur. Bu nedenle, büyük aplı damarlarda özellikle ülkemiz ile alakalı olarak SGK deme problemi ile ilgili alıŖmalara ihtiyaç vardı.

İlaç Salınımli Stentler

Sirolimus Salınımli Stentler

İlaç Yapısı

Streptomyces Hygroscopicus adlı bakteriden izole edilen ve doğal makrosiklik lakton yapısında olan sirolimus, limus ailesinden endovasküler protezde kullanılan ilk ilaçtır(55). İlk olarak antifungal bir ilaç olarak geliŖtirilmiŖtir. Fakat sonrasında güçlü antiproliferatif ve immunosupresif etkileri olduğu gsterilmiŖ ve bu sebeple 1999 yılından itibaren böbrek nakli olan hastalarda organ reddini engellemek için kullanılmaya baŖlanmıŖtır. Daha sonra yapılan alıŖmalarda ise sirolimusun düz kas hücre bölünmesini ve gn engellediği gsterilmiŖ ve restenoz tedavisinde kullanılabileceği

düşünülmüştür(56). 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(4).

CYPHER™ Stent

İlk geliştirilen DES'dir, 2003 yılında FDA onayı almıştır. 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(57). Polimer kalınlığı 10 µm dir. İki tabakalı polimer katmanı ve sirolimus sırasıyla %67 ve %33 oranlarında stent içerisinde bulunmaktadır. 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(58).

Paklitaksel Salınlı Stentler

İlaç Yapısı

Paclitaxel ilk olarak 1963 yılında pasifik porsuk ağacından (*Taxus brevifolia*) izole edilmiş yüksek oranda lipofilik bir ajandır ve kuvvetli antiproliferatif etkilerinden dolayı geliştirilmiştir(59). 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, düz kas hücre göçünü engellemesi, büyüme faktörü salınımını ve sitokinleri inhibe etmesi ayrıca anti-anjiyogenik etkileri olarak sıralanabilir(60). 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(58).

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(61). 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(62). 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(63). 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. 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(64).

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. 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. 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. Stent içindeki ilaç miktarı 1.4 µg/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(65).

Everolimus Salımlı 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(66).

XIENCE VTM/ PROMUSTM 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. (PromusTM)) ve Abbott (Abbott Vascular Company, Santa Clara, Calif. (XIENCE VTM)) firmaları tarafından pazarlanmaktadır. Platform yapısını Multilink VisionTM stent oluşturmaktadır. Stent platformunun üzerinde polyvinylidene fluoride ve hexa fluoropropylene den oluşan erimeyen polimer yapısı bulunmaktadır. 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. Stentin üzerindeki ilaç miktarı ise 100 µg/cm² dir. Stent üzerindeki ilacın %25 i ilk gün salınırken 30 günün sonunda everolimusun %80 i salınır. Dördüncü ayın sonunda ise stent üzerinde hiç ilaç kalmamaktadır(67).

Zotarolimus Salınlı 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(68). Kuvvetli antiproliferatif ve antienflamatuar özellikleri olan zotarolimusun içerdiği tertrazol halkası sayesinde lipofilik özellikleri sirolimusa göre iki kat daha fazladır. Zotarolimusun bu kimyasal özelliğinin ilacın dokuya daha fazla geçmesine ve daha uzun süre ile dokuda kalmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir(68).

ENDEAVOR™ Stent

Platform olarak kobalt alaşımından yapılmış Driver™ stent kullanılmıştır. Stentin üstünde fosforilkolin (PC) den oluşan kaplama mevcuttur(69). Kırmızı kan hücrelerinin dış yüzeyinde de bulunan fosfolipitlerin sentetik kopyası olan PC yüksek oranda biyovasküler uyumlu bir moleküldür. 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 trombozistandan bir yapı gösterir(70, 71). Fosforilkolin tabakasının içerisinde bulunan zotarolimus miktarı 1,6 µg/mm² ve stentin polimer kalınlığı 5.3µm'dir. İmplantasyonu takiben 15 gün içinde ilacın %95 i salınmakla beraber çevre dokularda 30. güne kadar ilaç tespit edilmektedir(69).

Endeavor Resolute™: Yeni geliştirilen zotarolimus salınlı 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. 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 biyouyumlu 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(68).

Post-dilatation expansion and DES model designs						
Balloon Max. size	Element	Xience	Taxus	Integrity	BioMatrix	Cypher
4.0	2.25	Medium vessel workhorse (8 crowns, 3 cells) max. expansion: 4.4mm	Small vessel workhorse (6 crowns, 2 cells) max expansion: 3.4mm	Small vessel workhorse (7 crowns, 2 cells*) max expansion: 4.9mm *1.5 cell in Resolute	Medium vessel workhorse (6 crowns, 2 cells) max expansion: 4.6mm	Medium vessel workhorse (8 crowns, 8 cells) max expansion: 4.7mm
	2.50		Medium vessel workhorse (8 crowns, 2 cells) max expansion: 3.8mm	Medium vessel workhorse (9 crowns, 3 cells) max expansion: 4.8mm		
	2.75		Medium vessel workhorse (8 crowns, 2 cells) max expansion: 4.4mm	Medium vessel workhorse (10 crowns, 2 cells) max expansion: 5.4mm		
5.0	3.00	Large vessel (9 crowns, 3 cells) max expansion: 5.6mm	Large vessel (9 crowns, 3 cells) max expansion: 6.0mm	Large vessel (9 crowns, 3 cells) max expansion: 5.9mm	Large vessel (7 crowns, 7 cells) max expansion: 5.8mm	
	3.50					
6.0	4.00	Large vessel (10 crowns, 2 cells) max expansion: 5.7mm	Large vessel (9 crowns, 3 cells) max expansion: 6.0mm	Large vessel (9 crowns, 3 cells) max expansion: 5.9mm	Large vessel (7 crowns, 7 cells) max expansion: 5.8mm	
	4.50					
	5.00					

➤ Minimal stent LD excluding struts
➤ Limited to 6.0 mm balloon at 14 ATM

Şekil 4. Bazı İSS modellerinin genişleme kapasiteleri. (72)

EPHESOS™ II Compliance Chart							
pressure (atm)	2.00 mm diameter (mm)	2.50 mm diameter (mm)	2.75 mm diameter (mm)	3.00 mm diameter (mm)	3.50 mm diameter (mm)	4.00 mm diameter (mm)	4.50 mm diameter (mm)
4.0	1.79	2.35	2.58	2.74	3.21	3.78	4.30
5.0	1.84	2.40	2.64	2.85	3.29	3.83	4.36
6.0	1.90	2.45	2.69	2.90	3.38	3.90	4.41
7.0	1.96	2.48	2.72	2.94	3.45	3.95	4.46
8.0 NOM	2.00	2.50	2.75	3.00	3.50	4.00	4.50
9.0	2.06	2.53	2.81	3.05	3.55	4.03	4.52
10.0	2.09	2.56	2.84	3.08	3.59	4.06	4.54
11.0	2.14	2.60	2.87	3.11	3.65	4.09	4.57
12.0	2.17	2.62	2.89	3.15	3.68	4.11	4.60
13.0	2.20	2.65	2.91	3.18	3.71	4.14	4.62
14.0	2.23	2.68	2.93	3.22	3.75	4.17	4.64
15.0	2.25	2.70	2.95	3.25	3.78	4.20	4.66
16.0 RBP	2.28	2.74	2.97	3.28	3.81	4.23	4.69
17.0	2.30	2.77	3.00	3.32	3.85	4.26	4.71
18.0	2.32	2.81	3.03	3.36	3.88	4.29	4.73
19.0	2.34	2.84	3.06	3.40	3.92	4.32	4.75
20.0	2.36	2.87	3.10	3.43	3.96	4.36	4.78
21.0	2.37	2.91	3.14	3.46	4.00	4.40	4.81
22.0	2.39	2.94	3.19	3.49	4.06	4.44	4.85

NOM = Nominal Pressure RBP = Rated Burst Pressure Balloon Shaft = 150 cm

Şekil 5. Ephesos 2 ÇMS' lerin genişleme kapasiteleri

Tablo 5. İSS'ler ve özellikleri

ÜRETİCİ FİRMA	STENT İSMİ	İLAÇ	SÜRE (gün)	STENT MATERYALİ	POLİMER YAPISI	POLİMER ÖZELLİĞİ	POLİMER KALINLIĞI (µm)
Cordis/J.J	Cypher select	Sirolimus	90	316 L paslanmaz çelik	Kalıcı	Poly (n-butyl methacrylate), poly (ethylene-co vinyl acetate) ve Parylene C	10
Boston Scientific	Taxus Liberte	Paclitaxel	30(%8)	316 L paslanmaz çelik	Kalıcı	Translute poly(styrene -b- isobutylene-b-styrene	18
Sahajanad	İnfinium	Paclitaxel	48	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
Conor Med. Systems/ Cordis &J.J	CoStar	Paclitaxel	30	Kobalt-Krom	Eriyen	Poly-lactic-co-glicolid asit	Rezervuar sistemi
B.Braun	Coroflex Please	Paclitaxel	14 (%10)	316 L paslanmaz çelik	Kalıcı	Polisülfan	4-7
Balton	Luc-Chopin	Paclitaxel	60	316 L paslanmaz çelik	Eriyen	Laktik ve Glikolik asit	?
Eurocor GmbH	Taxcor	Paclitaxel	20	316 L paslanmaz çelik/ ince karbofilm	Eriyen	Polylactid/p olyglycolid	1
Abbot/ Boston Scientific	Xience V/Promus	Evorolimus	120	Kobalt-Krom	Kalıcı	Polyvinylidene fluoride ve hexa fluoropropylene	7.6
Medtronic	Endeavor	Zotarolimus	30	Kobalt-Krom	Kalıcı	Fosforilkolin	5.3
Medtronic	Endeavor Resolute	Zotarolimus	180	Kobalt-Krom	Kalıcı	BioLinx: butyl methacrylate (C10), hexyl methacrylate, hidrofilik vinyl pyrrolidinoneve vinyl acetate(C19),pol yvinyl pyrrolid	12.6

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

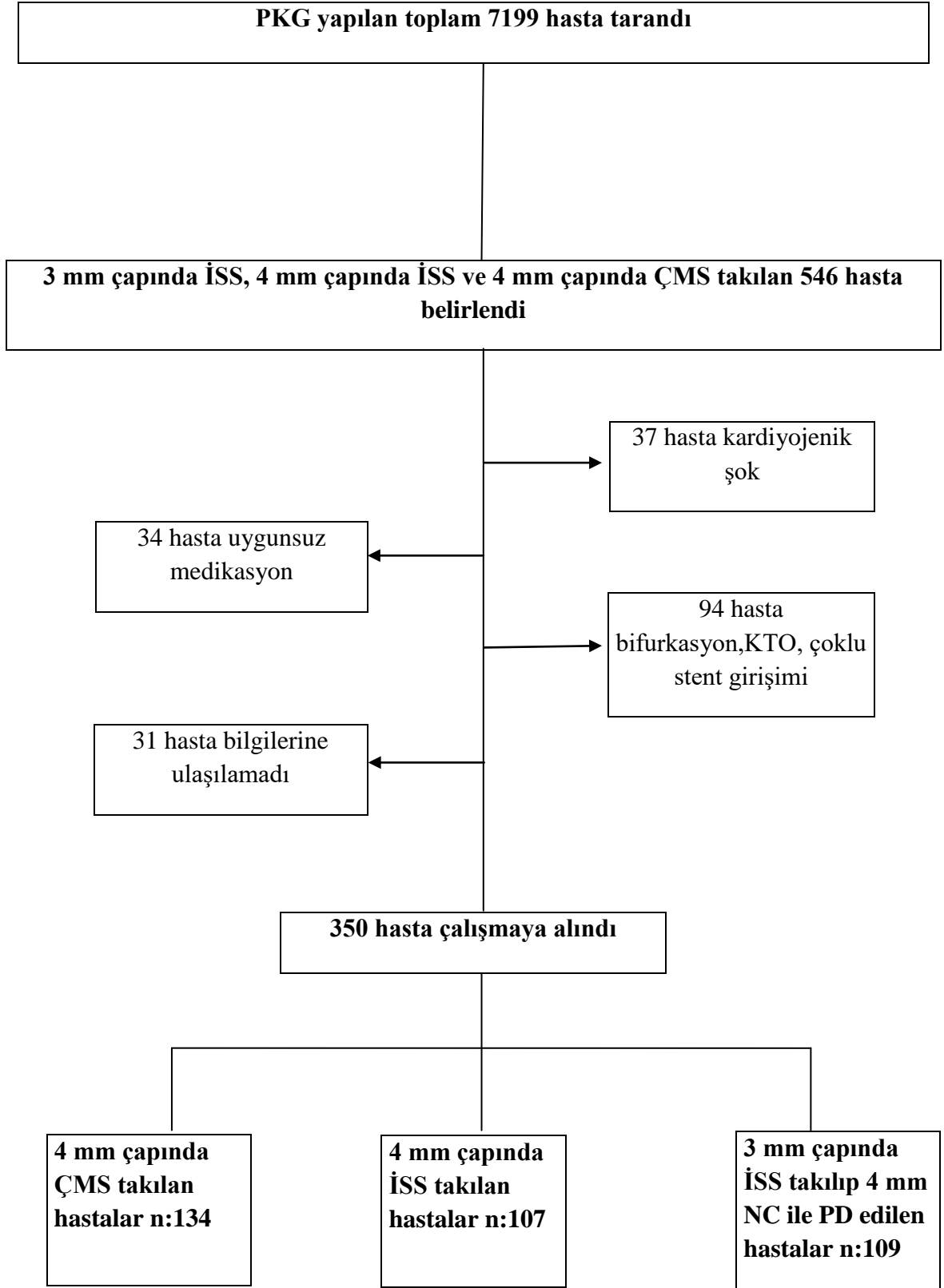
Çalışmamızda Ocak 2014 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında fakültemiz Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon Laboratuvarında PKG uygulanmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan 3 mm çapında İSS, 4 mm çapında İSS ve 4 mm çapında ÇMS takılmış olanlar belirlendi. Bu hastalardan stentin ekspanse edildiği çap olarak 4 – 4,4 mm olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar takılan stent tipine ve stent çapına göre 3 gruba ayrıldı:

1. Grup: 4 mm çapında ÇMS takılan hastalar(n:134),
2. Grup: 4 mm çapında İSS takılan hastalar(n:107),
3. Grup: 3 mm çapında İSS takılıp 4 mm çapında NC balon ile postdilatasyon uygulanmış hastalar(n:109).

Hastalar ve prosedür özellikleri ile ilgili bilgiler, hastane kayıtlarından, e-nabız sistemi üzerinden veya telefon ile hastalara ulaşılarak elde edildi. Hastaların mortalite bilgilerine Sağlık Bakanlığı'nın ölüm bildirim sistemi üzerinden ve hasta yakınlarına telefon edilerek ulaşıldı. Çalışma Fakültemiz Etik Kurul'u tarafından onaylandı.

Dışlanma kriterleri;

1. Kardiyojenik şok
2. Herhangi bir nedenle önerilen sürede antiplatelet tedavi alınmamış olması
3. Bifurkasyon girişimleri, KTO girişimleri ve çoklu stent girişimleri
4. 4.5 mm ve üzerinde bir balon ile postdilatasyon yapılmış hastalar
5. 3.5 mm çaplı stentler
6. Postdilatasyon sırasında yüksek basınç ile 4.4 mm üzerinde ekspansiyon olan olgular
7. Uygunsuz premedikasyonlar



Şekil 6. Hasta seçimi ve gruplandırma akış şeması

Biyokimyasal Parametreler

Hastaların sistem üzerinde kayıtlı kreatinin, hemoglobin ve LDL kolesterol değerlerine bakıldı.

Ekokardiyografik parametreler

Hastaların sistem üzerinde kayıtlı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(LVEF) değerlerine bakıldı. Bu değerler hastaların işlem öncesi veya sonrası, hastanede yatış süresi içinde bakılmış olan değerlerdir.

Anjiografik analiz

Hastaların anjiografik kayıtlarına ulaşarak lezyonun yeri ve özellikleri (lezyonun bulunduğu damar, KTO olup olmadığı, bifurkasyon olup olmadığı, çoklu stentleme yapılıp yapılmadığı)incelendi. İşlem öncesi veya işlem sırasında bütün hastaların premedikasyonları kaydedildi. Hastalara uygulanan stentin çapı, stent uzunluğu ve stent tipi operatörün kararına göre seçilmişti. Çalışmaya alınan hastalara PKG femoral yada radial yoldan yapılmışti. Predilatasyon ve postdilatasyon opsiyonel olmakla beraber grup 3 hastaların hepsinde postdilatasyon uygulanmışti.

Tanımlamalar

Hedef damar revaskülarizasyonu (HDR): Hedef lezyonun proksimal ve distalinde tüm damar boyunca yeniden PKG veya KABG gereksinimi olarak tanımlandı.

Hedef damar ilişkili MI: Hedef lezyonun proksimal veya distal kısmı ile alakalı AKS olarak tanımlandı.

Hedef lezyon revaskülzarizasyonu (HLR): Hedef lezyonun 5 mm proksimal veya 5 mm distal kısmınıda içineren restenoz ve ya tromboz nedeniyle PKG veya KABG gereksinimi olarak tanımlandı.

Stent trombozu: Stent takıldıktan sonra stent içinde pıhtı oluşması olarak tanımlandı. Akut (stent damara yerleştirildikten sonraki ilk 24 saat), erken (ilk 1 ay) ,geç (ilk 1 yıl) veya çok geç (1 yıldan sonra) olarak sınıflandırıldı.

Kesin stent trombozu: Anjiografik ve ya patolojik olarak doğrulanmış tromboz

Muhtemel stent trombozu: Stent takıldıktan sonraki 30 gün içerisinde açıklanamayan ölüm

Olası stent trombozu: Stent sonrası 30 gün ile çalışmanın takip süresinin sonu arasında gerçekleşen açıklanamayan ölüm

Çalışmamızda kesin stent trombozuna bakılmıştır.

Majör kanama: 24 saatte 3 ünite veya daha fazla kan transfüzyonu gerektiren kanamalar olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS V21 ile yapıldı. Nicel verilerin normallik dağılımları Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi uygulandı. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier testi ile yapıldı. Veriler n (%), ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2014 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında Fakültemiz Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon Laboratuvarında PKG uygulanmış toplam 7199 hasta tarandı. 3 mm çapında İSS takılıp 4 mm çapında NC balon ile postdilatasyon yapılan, 4 mm çapında İSS takılan ve 4 mm çapında ÇMS takılan 546 hasta belirlendi. 37 hasta kardiyojenik şok sebebiyle, 94 hasta bifurkasyon, KTO ve çoklu stent girişimleri sebebiyle, 34 hasta planlanan antiplatelet tedaviyi almaması sebebiyle ve 31 hastanın bilgilerine ulaşılamadığı için toplam 196 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 350 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmamızda kullanılan 4 mm çapında ÇMS'ler Alvimedica firmasınca üretilen Ephesus-2 stentlerdir. 4 mm çapında takılan İSS'lerin 22tanesi (%20) Boston firmasınca üretilmiş Evorilimus SS'ler olup, 85 tanesi(%80) Abbot firmasınca üretilen Evorilimus SS'ler idi. 3mm çapında takılan stentlerin ise 23 tanesi (%21) Boston marka ESS olup, 86 tanesi(%79) Abbot marka ESS idi.

TABLolar

Tablo 6. Grupların yaş ve cinsiyet ile karşılaştırılması

	Grup 1 (n=134)	Grup 2 (n=107)	Grup 3 (n=109)	Toplam (n=350)	p
Yaş	62 ± 10,8	61 ± 9,7	62 ± 9,7	62 ± 10,1	0,653
Erkek	116 (86,6)	89 (83,2)	90 (82,6)	295 (84,3)	
Kadın	18 (13,4)	18 (16,8)	19 (17,4)	55 (15,7)	0,648

Hastaların yaşları karşılaştırıldığında grup 1 yaş ortalaması $62,6 \pm 10,8$, grup 2 yaş ortalaması $61 \pm 9,7$, grup 3 yaş ortalaması $62 \pm 9,7$ olup gruplar ile yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,653$). Cinsiyetler karşılaştırıldığında grup 1'de 116 (%86,6) erkek, 18 (%13,4) kadın, grup 2'de 89 (%83,2) erkek, 18 (%16,8) kadın, grup 3'de 90 (%82,6) erkek, 19 (%17,4) kadın olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,648$).

Tablo 7. Gruplar ile komorbid hastalıkların ve bazı risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 ÇMS (3 mm)	Grup 2 İSS (4 mm)	Grup 3 İSS (3 mm)	Total	P
Diabetes Mellitus (%)	35 (26,1)	33 (30,8)	4 (31,2)	102 (29,1)	0,617
Hipertansiyon (%)	69 (51,5)	54 (50,5)	51 (46,8)	174 (49,7)	0,614
Sigara (%)	69 (51,5)	57 (53,3)	52 (47,7)	178 (50,9)	0,543
Aile Öyküsü (%)	41 (30,6)	31 (29)	25 (22,9)	97 (27,7)	0,390
Geçirilmiş MI (%)	39 (29,1)	27 (25,2)	34 (31,2)	100 (28,6)	0,515
Geçirilmiş PKG (%)	25 (18,7)	15 (14)	28 (25,7)	68 (19,4)	0,092
Geçirilmiş Bypass (%)	15 (11,2)	12 (11,2)	9 (8,3)	36 (10,3)	0,703

MI: Miyokard İnfarktüsü, PKG: Perkütan koroner girişim

Hastaların komorbid durumları ve bazı risk faktörleri karşılaştırıldığında grup 1’de en sık hipertansiyon(%51,5), sigara(%51,5) ve aile öyküsüne(%30,6) rastlanırken, grup 2’de sigara(%53,3), hipertansiyon(%50,5) ve diyabete(%30,9); grup 3’de sigara(%47,7) hipertansiyon(%46,8) ve diyabete (%31,2) rastlanmıştır.

Gruplar arasında komorbid hastalıklar ve bazı risk faktörleri karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo 8. Hastaların başvuru tanıları ile grupların karşılaştırılması

	Grup 1 (n=134)	Grup 2 (n=107)	Grup 3 (n=109)	Total (n=350)	P
Başvuru Tanısı					
STEMİ	37 (27,61)	22 (20,56)	26 (23,85)	85 (24,29)	0.444
NSTAKS	82 (61.2)	67 (62.6)	65 (59.6)	214 (61.1)	0.904
Kronik KAH	15 (11,19)	18 (16,82)	18 (16,51)	51 (14,57)	0.369

Çalışmaya alınan hastaların başvuru tanılarına bakıldığında hastalarda en sık NSTAKS (n=214) sonrasında STEMI(n=85) tespit edildi. Tüm gruplara bakıldığında

sırasıyla en sık NSTAKS, STEMI ve Kronik KAH ile başvuru izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 9. Laboratuvar değerleri ile grupların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam	p
LDL Kolesterol (mg/dL)	109 ± 35,5	107 ± 45,6	112 ± 43,7	109 ± 41,2	0,645
Kreatinin (mg/dL)	1,0 ± 0,3	1,1 ± 1,2	1,1 ± 1,1	1,1 ± 0,9	0,519
Hemoglobin (gr/dL)	13,7 ± 1,9	13,7 ± 2,1	13,8 ± 1,7	13,7 ± 1,9	0,866

Grupların LDL kolesterol değerleri karşılaştırıldığında grup 1 ortalama LDL kolesterol değeri 109 ± 35,5 mg/dl, grup 2 ortalama LDL kolesterol değeri 107 ± 45,6 mg/dl, grup 3 ortalama LDL kolesteroldeğeri 112 ± 43,7 mg/dl olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,645). Kreatinin değerleri grup 1’de 1,0 ± 0,3 mg/dl, grup 2’de 1,1 ± 1,2 mg/dl ve grup 3’de 1,1 ± 1,1 mg/dl olup gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,519). Grupların hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında grup 1’de ortalama hemoglobin değeri 13,7 ± 1,9 g/dl, grup 2’de 13,7 ± 2,1 g/dl ve grup 3’de 13,8 ± 1,7 g/dl idi (p=0,866).

Tablo 10. EKO ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu ile grupların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	50 (25-70)	53 (23-66)	54 (30-72)	<0,001*
%40 altı	20 (15)	14 (13,1)	6 (5,5)	
%40 ve üstü	114 (85)	93 (86,9)	103 (94,5)	0,058

* Grup 1 - Grup 2 ve Grup 1 - Grup 3

Ekokardiyografik inceleme ile gruplar karşılaştırıldığında grup 1’de EF ortalama değeri %50 (25-70), grup 2 EF ortalama değeri %53 (23-66), grup 3 EF ortalama değeri %54 (30-72) olarak ölçülmüş olup grup 1 ile grup 2 ve grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0,001). EF >%40 olan hasta oranı gruplarda sırasıyla grup 1 %85, grup 2 %86,8, grup 3 %94,5 idi ve gruplar arasında

istatistiksel açıdan anlamlılık eğilimi vardı. Özellikle grup 3’de EF>%40 hasta oranı rakamsal olarak grup 1 ve 2’den daha fazlaydı(p=0.058).

Tablo 11. Lezyon saptanan koroner damar ile grupların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Total	p
LAD (%)	23 (17,2)	27 (25,2)	33 (30,3)	83 (23,7)	0,052
CX	21 (15,7)	15 (14)	14 (12,8)	50 (14,3)	0,818
RCA	79 (59)	49 (45,8)	55 (50,5)	183 (52,3)	0,114
LMCA	5 (3,7)	12 (11,2)	1 (0,9)	18 (5,1)	0,002*
LMCA_LAD	0 (0)	1 (0,9)	3 (2,8)	4 (1,1)	0,129
SafenGraft	6 (4,5)	3 (2,8)	3 (2,7)	12 (3,4)	0,697

* Grup 2 ve Grup 3

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

Çalışmaya alınan hastalarda lezyon saptanan damara bakıldığında en sık RCA (n=183, %52,3) sonrasında LAD (n=83,%23,7) ve CX (n=50, %14,3) gelmektedir. Grup 1’de en sık RCA(%59) ve LAD(%17,2), grup 2’de en sık RCA(%45,8) ve LAD(%25,2), aynı şekilde grup 3’de de en sık RCA(%50,5) ve LAD(%30,3) lezyonları saptandı.

Tablo 12. Osteal lezyon ile grupların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Total	p
Osteal Lezyon	Evet	17 (12,7)	17 (15,9)	9 (8,3)	43 (12,3)
	Hayır	117 (87,3)	90 (84,1)	100 (91,7)	307 (87,7)

Osteal lezyon ile grupların karşılaştırılmasına bakıldığında en sık osteal lezyon grup 2’de (%15,9), sonrasında grup 1 (%12,7) ve son olarak grup 3’de (%8,3) izlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu(p=0,229).

Tablo 13. TIMI akımı ile grupların karşılaştırılması

Final TIMI Akımı	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Total	p
TIMI 0	0	0	0	0	
TIMI 1	5 (3,7)	2 (1,9)	3 (2,7)	10 (2,9)	<u>0,687</u>
TIMI 2	10 (7,5)	5 (4,7)	8 (7,3)	23 (6,6)	<u>0,786</u>
TIMI 3	119 (88,8)	100 (93,5)	98 (89,9)	317 (90,6)	0,702

PKG sonrası TIMI akımlarına göre grupları karşılaştırdığımızda grup 1’de %88,8 oranında, grup 2’de %93,5 oranında, grup 3’de %89,9 oranında TIMI 3 akım sağlanmış olarak tespit edildi ($p=0.702$). Grup 1’de %7,5, grup 2’de %4,7, grup 3’de %7,3 oranında TIMI 2 akım sağlanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu($p=0,786$). Grup 1’de %3,7, grup 2’de %1,9, grup 3’de %2,7 oranında TIMI 1 akım izlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu($p=0,687$).

Tablo 14. Hastaların DAPT süreleri ile grupların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Total	p
DaulAntiplatelet Süresi, ay, Ort (min-max)	12 (1 - 24)	12 (3 – 36)	12 (1 – 24)	12 (1 - 36)	0,501

Hastalarda kullanılan DAPT süresi açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 15. Oral antikoagülan kullanımı ile grupların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam	p
Oral Antikoagülan Kullanımı	5 (%3,7)	1 (%0,9)	6 (%5,5)	12 (%3,4)	
	129 (%96,3)	106 (%99,1)	103 (%94,5)	338 (%96,6)	0,175

OAK kullanımına bakıldığında hastaların %3.4 oranda OAK kullandığı tespit edilmiş olup gruplar arasında OAK kullanımı açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,175$).

Tablo 16. Stent ve NC balon boyutları ile grupların karşılaştırılması

	Grup 1 ÇMS (4 mm)		Grup 2 İSS (4 mm)		Grup 3 İSS (3 mm)		P
	n	Ort (Min-Mak)	n	Ort (Min-Mak)	n	Ort (Min-Mak)	
Stent Uzunluğu (mm)	134	18 (6 - 48)	107	20 (8 - 38)	109	23 (15 - 48)	<0,001 ^{ab}
Stent Çapı (mm)	134	4 (4 - 4)	107	4 (4 - 4)	109	3 (3 - 3)	<0,001 ^{bc}
NC balon çapı	18	4 (4 - 4)	47	4 (4 - 4)	109	4 (4 - 4)	1,000
Final Stent Çapı (mm)	133	4,2 (4 - 4,4)	107	4,2 (4 - 4,4)	109	4,1 (4 - 4,4)	0,987

a: Grup 1 ile Grup 2 arasında $p < 0.001$, b: Grup 1 ile Grup 3 arasında $p < 0.001$, c: Grup 2 ile Grup 3 arasında $p < 0.001$

PKG için kullanılan ortalama stent uzunlukları incelendiğinde grup 1’de 18 (6-48) mm, grup 2’ de 20 (8-38) mm ve grup 3’ de 23 (15-48) mm idi ($P < 0.001$). Grup 1 stent uzunluğu hem grup 2 hem de grup 3 hastalarına göre anlamlı şekilde daha düşüktü ($P < 0.001$).

Çalışmada grup 1 ve grup 2’de 4 mm çapında stentler, grup 3’de 3 mm çapında stentler kullanılmış olup postdilatasyon kararı verilen hastalarda 4 mm çapında NC balon ile postdilatasyon yapılmıştır.

Gruplar arasında final stent çaplarına baktığımızda grup 1 ve grup 2 stentler ortalama 4,2 mm final çapa ulaşırken, grup 3 stentler ortalama 4,1 mm final çapa ulaşmıştır.

Tablo 17. Gruplar arası mortalite karşılaştırması

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Total	p
Kardiyak Ölüm	Evet	5 (3,7)	2 (1,9)	3 (2,7)	10 (2,8)	0,687
Tüm Nedenli Ölüm	Evet	10 (7,5)	6 (5,6)	6 (5,5)	22 (6,8)	0,473

Gruplar arasında kardiyak ölüm oranlarını karşılaştırdığımızda grup 1’de 5 (%3,7) kişi, grup 2’de 2(%1,9)kişi, grup 3’de 3(%2,7)kişi kardiyak ölüm yaşamış olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi($p=0,687$).

Hastaların (tüm hastalar için) ortalama takip süresi 34 (3-75)ay idi. Bu takip süresinde tüm nedenli ölüm oranlarını karşılaştırdığımızda grup 1’de 10 (%7,5) kişi, grup 2’de 6(%5,6) kişi, grup 3’de 6(%5,5) idi ($p=0,473$).

Tablo 18. Hastaların takip sürelerinin karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		P
	n	Ort (min-max)	n	Ort (min-max)	n	Ort (min-max)	
Takip Süresi (ay)	134	48 (6 - 75)	107	33 (3 - 54)	109	26 (4 - 60)	<0,001*
Kardiyak Ölüm Zamanı (ay)	5	16 (6 - 36)	2	11 (4 - 18)	3	15 (4 - 24)	0,695
Tüm Nedenli Ölüm Zamanı(ay)	12	18 (6 - 46)	6	18 (3 - 24)	6	20 (4 - 59)	0,621

* Grup 1 - Grup 2 ve Grup 1 - Grup 3

Takip süreleri incelendiğinde, grup 1 hastalar ortalama48 (6 - 75) ay, grup 2 hastalar ortalama33 (3 - 54) ay, grup 3 hastalar ortalama 26 (4 - 60) ay takip edilmiş olup, grup 1 ile grup 2 ve grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir($p<0,001$).

Gruplar arasında kardiyak ölüm zamanı incelendiğinde grup 1’de kardiyak ölümler ortalama16 (6 - 36) ay da yaşanırken, grup 2’de ortalama11 (4 - 18) ay da, grup 3’de ortalama15 (4 - 24) ay da yaşanmıştır. Kardiyak ölüm zamanı için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır($p=0,695$).

Gruplar arasında tüm nedenli ölüm zamanı incelendiğinde grup 1’de tüm nedenli ölümler ortalama18 (6 - 46) ay da, grup 2’de ortalama18 (3 - 24) ay da, grup 3’de ortalama20 (4 - 59) ay da yaşanmıştır. Tüm nedenli ölüm zamanı için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır($p=0,621$)

Tablo 19. Stentleme sonrası gelişen komplikasyonların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Total	p
Hedef Damar İlişkili MI, n (%)	6 (4,5)	4 (3,7)	2 (1,8)	12 (3,4)	0,519
Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu, n (%)	4 (3)	2 (1,9)	1 (0,9)	7 (2)	0,516
StentTrombozu, n (%)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0,646
Diğer Damarlar ile İlişkili MI, n (%)	4 (3)	4 (3,7)	6 (5,5)	14 (4)	0,600
Majör Kanama, n (%)	2 (1,5)	1 (0,9)	0 (0)	3 (0,9)	0,452

Gruplar arasında hedef damar ilişkili MI oranlarına baktığımızda, çalışmaya alınan toplam 350 hastada takip süresince 12 (%3,4) hastada hedef damar ilişkili MI yaşanmıştır. Grup 1’de 6 hasta (%4,5), grup 2’de 4 hasta (%3,7), grup 3’de 2 hastada (%1,8) hedef damar ilişkili MI yaşanmış olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,519).

Gruplar arasında hedef lezyon revaskülarizasyonu(HLR) oranlarına baktığımızda, çalışmaya alınan toplam 350 hastada takip süresince 7 (%2) hastada HLR yapılmıştır. Grup 1’de 4 hasta (%3), grup 2’de 2 hasta (%1,9), grup 3’de 1 hastada (%0,9) HLR yapılmış olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,516).

Stent trombozu sadece grup 1’de 1 hastada izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu(p=0,646).

Gruplar arasında diğer koroner damarlar ile ilişkili MI oranlarına baktığımızda, takip süresince 14 (%4) hastada diğer koroner damarlar ile ilişkili MI yaşanmıştır. Grup 1’de 4 hasta (%3), grup 2’de 4 hasta (%3,7), grup 3’de 6 hastada (%5,5) diğer koroner damarlar ile ilişkili MI yaşanmış olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,600).

Gruplar arası majör kanama oranlarına baktığımızda grup 1’de 2 hastada (%1,5), grup 2’de 1 hastada (%0,9) majör kanama tespit edilmiştir. Grup 3’de majör kanama tespit edilmemiş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,452).

Tablo 20. Komplikasyon gelişme zamanlarının karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Hedef Damar İlişkili MI Zamanı (ay)	22 (1-36)	13 (1-24)	21 (6-36)	0,609
Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu Zamanı(ay)	30 (1-40)	13 (1-24)	6 (6-6)	0,558
Diğer Damarlar İle İlişkili MI Zamanı (ay)	32 (6-48)	12 (12-24)	16 (5-36)	0,385

Komplikasyon zamanları incelendiğinde grup 1’de hedef damar ilişkili MI geçiren hastalar ortanca 22 (1-36) ay sonra, grup 2’de 13 (1-24) ay sonra, grup 3’de 21 (6-36) ay sonra olay yaşamışlardır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,609).

Gruplar arasında HLR zamanı incelendiğinde grup 1’de ortanca30 (1-40) ay, grup 2’de 13(1-24) ay, grup 3’de 6(6-6) ay sonra HLR yapılmış olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,558).

Gruplar arasında diğer koroner damarlar ile ilişkili MI zamanı incelendiğinde grup 1 hastalar ortanca 32 (6-48) ay, grup 2 hastalar 12 (12-24) ay, grup 3 hastalar 16 (5-36) ay sonra koroner hadise yaşamışlardır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,385).

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı tüm dünyada ve ülkemizde önde gelen mortalite ve morbidite sebepleri arasındadır (73). PKG, KAH'ın tedavisinde en yaygın kullanılan tedavi yöntemlerinden birisidir(74). Ayrıca yeni teknolojik malzemeler, stent üretim ve implantasyon tekniklerinin gelişmesi PKG uygulanma sıklığını giderek arttırmaktadır.

Bilindiği üzere, yakın zamana kadar ülkemizde 3,5 mm ve üzeri çaptaki İSS'lerin geri ödemesi SGK tarafından yapılmamaktaydı. Bu çalışmanın yapıldığı dönemde SGK 3,5 mm ve daha geniş çaplı stentler için geri ödeme yapmadığından, bu stentler hasta tarafından temin edilmesi durumunda kullanılıyordu. Bu durum, bazı işlemlerde stent seçimi yaparken invaziv kardiyologları ikilemde bırakmaktaydı. Literatür tarandığında İSS ve ÇMS karşılaştırılması yapılan birçok çalışma görmemiz mümkün, ancak geniş çaplı koroner arterlerde yapılan çalışma sayısı azdır ve sonuçları çelişkilidir. Biz, çalışmamızı, hem literatüre katkı sağlamak hem de ülkemizdeki bir sorunu çözeceğine inanarak tasarladık.

Çalışmamızda, damar çapı 4- 4,4 mm arası olan koroner arter lezyonlarında, 4 mm çapında ÇMS kullanımı, 4 mm çapında İSS kullanımı ve 3 mm çapında İSS kullanımını takiben 4 mm çapında balon ile postdilatasyon uygulanması stratejilerinin uzun dönem klinik sonuçlar üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık. Primer sonlanım noktalarımızı HLR, kardiyak ölüm ve hedef damar ilişkili MI olarak belirledik. Sekonder sonlanım noktamız ise tüm nedenli ölüm idi. Çalışmamızda Ocak 2014 ile Temmuz 2020 arasında fakültemiz kardiyoloji kliniğinde PKG yapılan bütün hastalar retrospektif olarak tarandı. Uygun çapta stent takılan hastalar belirlendi ve dışlama kriterlerimiz gereği 196 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplam 350 hasta çalışmaya alındı. Hastalar;

Grup 1: 4 mm çapında ÇMS takılan hastalar;

Grup 2: 4 mm çapında İSS takılan hastalar;

Grup 3: 3 mm çapında İSS takılıp 4 mm çapında balon ile postdilatasyon uygulanan hastalar olarak 3 gruba ayrıldı.

Çalışmamızda kardiyak olaylar beklediğimizden düşük meydana gelmiştir. Bunun sebebi, diğer çalışmalarında desteklediği gibi, PKG yapılan damar çapı genişledikçe oluşan stent içi restenozun anlamlı darlık yapması ve kardiyak olaylara sebebiyet

vermesinin zorlaşması şeklinde açıklanabilir (75). Bulgular kısmında detaylı olarak anlatıldığı üzere, primer ve sekonder sonlanım noktalarına baktığımızda, orantısız olarak gruplar arasında bazı farklılıklar göze çarpsa da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Küçük damar çaplı koroner arterlerin stentlenmesi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. İSS çalışmalarından SIRIUS çalışması referans çapı 2,5-3,5 mm olan lezyonları, TAXUS-4 referans çapı 2,5-3,75 mm olan lezyonları çalışmaya dahil etmiştir. Her iki çalışmada da lezyonlar ortalama 2,8 mm referans çapın altındadır. Bu çalışmalarda İSS'ler HLR, TVR, MI gibi sonlanım noktalarında ÇMS'lere üstün gelmişlerdir(76-78). Büyük koroner arter lezyonları olan hastalarda yapılan bazı çalışmalar İSS ve ÇMS arasında klinik sonuçların önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir. Bazı çalışmalarda ise özellikle HLR açısından İSS'nin üstün olduğu gösterilmiştir.2020 yılında Khalid Hamid Chagal ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir meta-analizde 3 mm ve üzeri damarlarda yapılan girişimlerde İSS'nin ÇMS'ye HLR, MI ve kardiyak ölüm bakımından üstün olduğu belirtilmiştir. (79)

4 mm çapında stent takılan hastalarda İSS ile ÇMS'yi karşılaştıran Hyun-Tae Kim ve arkadaşlarının 304 hasta ile yaptığı bir çalışmanın 2 yıllık takip sonuçlarına bakıldığında gruplar arasında kardiyak ölüm, MI, stent trombozu ve TVR açısından anlamlı farklılık izlenmemiş.(80).Ming-JerHsieh ve arkadaşlarının1096 hasta ile yaptığı çalışmada ise, PKG uygulanan 3 mm ve üzeri damarlarda lezyonu bulunan hastalar, damar çapları; 3- 3,25 mm, 3,26-3,5 mm, 3,51- 3,75 mm, 3,76 – 4,5 mm olarak 4 farklı gruba ayrılmış; her grupta kendi arasında İSS ve ÇMS takılanlar olmak üzere bölünmüş ve çalışmaya alınmış.(6) İlk 3 gruba bakıldığında kardiyak ölüm, MI ve stent trombozu oranlarında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilememiş olup sadece TVR de İSS, ÇMS'ye üstün bulunmuştur. 4. Grupta yani damar çapı 3,76 - 4,5 mm olan hastalarda bütün bu sonlanım noktalarında İSS, ÇMS'ye karşı üstünlüğünü yitirmiştir. Bu çalışma sonuç olarak İSS'lerin ÇMS'ye karşı 3.76 mm den sonra üstünlüklerini yitirdiklerini bildirmiştir (6). Hyun-Tae Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile Ming-JerHsieh ve arkadaşlarının çalışmanın damar çapı bakımından bizimki ile yakın olan 4. grubuna baktığımızda bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışmaların sonuçlarını destekler nitelikte çıkmıştır. Bizim çalışmamızdaki kardiyak ölümler, grup 1'de 5 (%3,7) kişi, grup 2'de 2(%1,9)kişi, grup 3'de 3(%2,7) kişi olup gruplar arasında anlamlı farklılık

saptanmamıştır(p=0,687).Hedef damar ilişkili MI oranlarına baktığımızda, grup 1’de 6 hasta (%4,5), grup 2’de 4 hasta (%3,7), grup 3’te 2 hastada (%1,8) hedef damar ilişkili MI yaşanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,519). HLR oranlarına baktığımızda ise; grup 1’de 4 hasta (%3), grup 2’de 2 hasta (%1,9), grup 3’de 1 hastada (%0,9) HLR yapılmış olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,516). Çalışmamızda grup 1’de 1 hastada kesin stent trombozu izlenmiş olup diğer gruplarda izlenmemiştir. Ming-JerHsieh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın farklı olan tarafı KTO, bifurkasyon veya çoklu stent girişimlerin çalışma dışı bırakılmamış olmasıdır. Hyun-Tae Kim ve arkadaşlarının çalışmasında ise KTO ve çoklu stent girişimleri dışlanmış olup, bifurkasyon lezyonları çalışmaya dahil edilmiştir.(80) Biz çalışmamızda operatör tecrübesini ve uygulanan teknik farklılıklarını en aza indirebilmek için bifurkasyon, çoklu stent girişimleri ve KTO hastalarını çalışma dışı bıraktık, böylece stentlerin karşılaştırılmasının daha adil şekilde yapılabileceğini düşündük. Ancak bu iki çalışmanın ortak olarak bize verdiği ipucu geniş koroner arterlerde bifurkasyon girişimi yaparken de ÇMS’nin kullanılabileceği yönünde olmuştur.

Perkütan koroner girişim uygulanmış diyabetik hastalar ile diyabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında, PKG sonrası aterosklerozun daha hızlı ilerlediği ve uzun dönem sonuçların daha kötü olduğu görülmüştür. Aynı zamanda diyabet stent restenozu için bağımsız bir risk faktörüdür(81). Diyabetik hastalarda, özellikle kötü glisemik kontrolü ve insülin rezistansı olanlarda, vasküler inflamasyon ve endotelial disfonksiyon daha şiddetli seyretmektedir (81). Bunlar da restenozu tetiklemektedir. Diyabetik hastalarda ÇMS ile İSS’yi karşılaştıran MDACR (Massachusetts Data Analysis Center Registry) çalışması 5051 diyabetik hasta ile yapılmıştır. MDACR çalışmasında hem ÇMS, hem de İSS ile tedavi edilen hastaların 3 yıllık takibinde, İSS ile anlamlı derecede daha düşük ölüm, MI ve TVR/TLR oranları saptanmıştır(82). SCAAR çalışması ise, sadece İSS ile tedavi edilen hastalarda yapılmış ve diyabetik hastaların non-diyabetik hastalara göre daha yüksek restenoz oranına sahip olduğu saptanmıştır(83). Bu çalışmaların da tekrar gösterdiği gibi diyabet instent restenozun önemli bir sebebidir. Bizim çalışmamızda toplamda 102 (%29,14) hasta diyabetik idi. Gruplar arasında diyabetik hastaların oranlarına bakıldığında grup 1’de 35 (%26,12) hasta, grup 2’ de 33 (%30,84) hasta, grup 3’ de 34 (%31,19) hastada diyabet tespit edildi. Gruplar arasında diyabetik hasta sayısında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,617). Çalışmamızdaki 102 diyabetik hastanın sadece 2 tanesine HLR uygulanmıştır ve bu 2 hastada ÇMS

grubundandır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda diyabet, HLR açısından büyük bir risk faktörü olarak öne çıkmamaktadır. Çalışmamızın bu kısmına baktığımızda diyabetik hastalarda restenozun daha hızlı ilerlediği bir gerçek olsa da geniş çaplı damarlardaki restenoz oranları göz ardı edilebilir düzeyde olmuş ve revaskülarizasyon gerektirmemiştir diyebiliriz. Ancak az sayıda da olsa restenoz yaşayan hastaların ÇMS grubundan olması da göz ardı edilmemelidir.

2314 hasta ile yapılan prospektif, randomize BASKET-PROVE çalışmasında; geniş çaplı koroner arterlerde sirolimus salınımlı stentler, evorilimus salınımlı stentler ve ÇMS'ler karşılaştırılmış, primer klinik sonlanım noktaları iki yıllık takipte kardiyak sebepli ölüm ve ölümcül olmayan MI olarak belirlenmiştir.(75) Primer son nokta açısından üç grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmanın seconder sonlanım noktalarından HLR'ye baktığımızda SSS ve ESS, ÇMS'ye karşı anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Ancak bu çalışmada 4 mm'den daha büyük SSS olmadığı için damar çapı 3 mm ile 4 mm arası olarak belirlenmiştir. Ayrıca BASKET-PROVE çalışması, 2 yıllık takip süresince, büyük koroner girişimlerde stent tromboz riskinde İSS ve ÇMS arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir. Bu çalışma bizim çalışmamıza göre nispeten daha küçük damarlarda yapılmış bir çalışma olduğundan her ne kadar primer sonlanım noktalarında anlamlı bir farklılık izlenmese de HLR' de İSS' lerin üstünlükleri tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada LMCA lezyonları ve safen greftler dışlanmış olup biz çalışmamızda bu damarlara da yer verdik. Sonuçlarımıza bakıldığında toplamda 34 hastada LMCA(n: 22) ve safen greft(n: 12) girişimleri yapılmış ve takip süresince hiçbirine HLR yapılmamıştır. Ancak LMCA'ya ÇMS takılan 1 hastamız 6 ay sonra, yine LMCA'ya 4 mm çapında İSS takılan bir diğer hasta 4 ay sonra ani kardiyak ölüm yaşamıştır. Bu hastaların olası stent trombozu yaşadığını düşünmekteyiz. Bu çalışmada dikkati çeken durumlardan biri de 4 mm çapındaki SSS' nin postdilata edilerek daha yüksek çaplara çıkarılmasının hiç düşünülmemiş olmasıdır. Biz çalışmamızda stent kesimlerindeki farklılıkları da göz önüne alarak teknik veri olarak 4,4 mm çapına ulaşabilen 3 mm çapında İSS'ler kullandık ve iyi postdilata edildiğinde bu stentlerin de final çapı 4,4 mm olmak kaydıyla 4 mm çapındaki stentler kadar olumlu kardiyak sonlanım noktaları ile ilişkili olduğunu tespit ettik.

Daisuke Abe ve arkadaşlarının STEMI hastalarında yaptığı ICAS çalışmasında, damar çapı 3,5 mm ve üzeri olan 401 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar İSS ve ÇMS takılanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır.(7) Çalışmada geniş koroner arterlerde İSS'lerin ÇMS'ye karşı ölüm, stent trombozu ve TVR sonlanım noktalarında bir avantajı gösterilememiştir. Bu çalışmada ÇMS kolunda 3 hastada stent trombozu izlenmiş olup, İSS kolunda stent trombozu izlenmemiştir(7). 2019 yılında Francesco Costa ve arkadaşlarının yaptığı Circulation'da yayınlanan bir çalışmaya 3,5 mm ve üzeri stent takılan 618 STEMI hastası alınmış, hastalar İSS ve ÇMS koluna ayrılmış, çalışmanın sonuçlarına bakıldığında ölüm ve stent trombozu açısından 2 grup arasında anlamlı fark tespit edilememiş, HLR açısından ise İSS ÇMS'ye üstün bulunmuştur(p=0.05).(79) Bizim çalışmamızda toplam 85 (%24,3) STEMI tanılı hastaya PKG uygulanmıştır. Grupların karşılaştırılmasında grup 1'de 37 (%43,5) hasta, grup 2'de 22 (%25,9) hasta, grup 3'de 26 (%30,6) hasta STEMI ile başvurmuş; başvuru tanısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0.444). Grup 1'deki 37 STEMI hastasından 3(%8)'ü ölmüş,1 hasta stent trombozu geçirmiş, 4(%10) hastaya HLR uygulanmıştır. Grup 2'de ki 22 STEMI hastasının 1'i (%4,5) ölmüş, hiçbir hasta stent trombozu yaşamamış ve hiçbir hastaya HLR uygulanmamıştır. Grup 3'de ki 26 hastanın 1'i (%3,8) ölmüş, stent trombozu yaşanmamış, 1(%3,8) hastaya HLR uygulanmıştır. Gruplar arası ölüm (p=0,742), HLR (p=0,203) ve stent trombozu (p=0,646) oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemiş ancak orantısal olarak İSS, ÇMS'ye üstün bulunmuştur. Sonuç olarak bizim çalışmamızın STEMI alt grubuna bakıldığında elde edilen veriler ICAS ve Francesco Costa ile arkadaşlarının yaptıkları çalışmaları orantısal olarak destekler niteliktedir.

Çalışmamızın temel karakteristik özelliklerinden EF düzeyi grup 1'de diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Aynı şekilde takip süresi de grup 1'de diğer gruplardan anlamlı olarak daha uzun idi. Anlamlı olmasa da orantısal olarak kardiyak olayların ve ölümlerin grup 1'de fazla olması bu iki parametreye bağlı olabilir. Ancak grup 1 hastaların ortalama stent uzunluğunun diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha kısa olmasına rağmen kardiyak olayların grup 1 de daha fazla izlenmesi, ilaç salınımının kardiyak olay yaşanmasındaki azaltıcı etkisinden ileri geldiğini düşünmekteyiz.

Güncel kılavuzlar damar çapı ayırt etmeksizin bütün hastalara öncelikli olarak İSS önermektedir. Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde ise iyi postdilate edilen 3 mm çapında bir İSS veya 4 mm çapında bir ÇMS' nin, final stent çapı 4,4 mm olmak kaydıyla 4 mm çapında bir İSS kadar iş görebilir olduğu ortaya çıkmaktadır. Tabii laboratuvardaki malzemenin iyi tanınması gerekmektedir. Bizim laboratuvarımızda bulunan 3 mm çapında İSS'ler 4,4 mm' e kadar ekspanse olma yeteneğine sahip olduklarından ihtiyaç halinde rahatlıkla kullanabilmekteyiz.

SONUÇ

Peruktan koroner girişimlerde, bifurkasyon, KTO veya çoklu stentleme gerektirmeyen lezyonlara uygulanan tek stent girişimlerinde, 4 – 4,4 mm aralığında bir damar ile karşılaşıldığında, 4 mm çapında İSS takmak ile 4 mm çapında ÇMS takmak veya 3 mm çapında İSS takıp 4 mm çapında bir balon ile postdilate etmek arasında, HLR, hedef damar ilişkili MI, kardiyak ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Kısıtlılıklar:

Çalışmamız randomize olmayan tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızdaki gruplar arasında EF düzeyleri, takılan stentlerin uzunlukları ve grupların takip süreleri anlamlı olarak farklılık göstermektedir. Aynı zamanda ana koroner lezyonlarına yapılan girişim sayıları da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Bu parametreler çalışmamızın önemli kısıtlamaları idi.

ÖZET

Geniş Çaplı Koroner Arterlerde Stent Tipi Ve Stent Çapının Uzun Dönem Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisi

Amaç: Çalışmamızda, çapı 4 – 4,4 mm olan koroner arterlerdeki darlık ya da tıkanıklıklarda, 4 mm çapında ÇMS kullanımı, 4 mm çapında İSS kullanımı ve ya 3 mm çapında İSS kullanımını takiben 4 mm çapında balon ile postdilatasyon uygulanması stratejilerinin uzun dönem klinik sonuçlar üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2014 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında fakültemiz koroner anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında PKG uygulanmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan 4 mm çapında ÇMS, 4 mm çapında İSS ve 3 mm çapında İSS takılmış olanlar belirlendi. Bu hastalardan stentin ekspansiyon edildiği çap olarak 4 - 4.4 mm olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 350 hasta çalışmaya alındı. Hastalar takılan stent tipine ve stent çapına göre 3 gruba ayrıldı. 1. Grup 4 mm çapında ÇMS takılan hastalar(n:134), 2. Grup 4 mm çapında İSS takılan hastalar(n:107), 3. Grup 3 mm çapında İSS takılıp 4 mm çapında NC balon ile postdilatasyon uygulanmış hastalar(n:109). Primer sonlanım noktalarımızı HLR, kardiyak ölüm ve hedef damar ilişkili MI olarak belirledik. Sekonder sonlanım noktamız ise tüm nedenli ölüm idi.

Bulgular: Hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR) oranlarına baktığımızda, çalışmaya alınan toplam 350 hastada takip süresince 7 (%2) hastada HLR yapılmıştır. Grup 1’de 4 hasta (%3), grup 2’de 2 hasta (%1,9), grup 3’de 1 hastada (%0,9) HLR yapılmış olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,516).Kardiyak ölüm oranlarını karşılaştırdığımızda grup 1’de 5 (%3,7) , grup 2’de 2(%1,9) , grup 3’de 3(%2,7) kardiyak ölüm görülmüş olup gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir(p=0,687). Hedef damar ilişkili MI oranlarına baktığımızda, grup 1’de 6 hasta (%4,5), grup 2’de 4 hasta (%3,7), grup 3’de 2 hastada (%1,8) hedef damar ilişkili MI yaşanmış olup anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,519). Tüm nedenli ölüm oranlarını karşılaştırdığımızda grup 1’de 10 (%7,5) , grup 2’de 6(%5,6) , grup 3’de 6(%5,5) ölüm görülmüş olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,473).

Sonuç:Perkütan koroner girişimlerde, bifurkasyon, KTO ve ya çoklu stentleme gerektirmeyen lezyonlara uygulanan tek stent girişimlerinde, 4 – 4,4 mm aralığında bir damar ile karşılaşıldığında, 4 mm çapında İSS takmak ile 4 mm çapında ÇMS takmak ve ya 3 mm çapında İSS takıp 4 mm çapında bir balon ile postdilata etmek arasında, HLR, hedef damar ilişkili MI, kardiyak ölüm ve tüm nedenli ölüm açısından anlamlı farklılık yoktur.

KAYNAKLAR

1. Onat A, Kaya A, Akbaş Şimşek T, Şimşek B, Tusun E, Karadeniz Y, et al. Twenty-five years of the TARF study: The 2015 survey, and temporal trends in mortality and loss to follow-up. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016;44(5):365-70.
2. Hurst JW. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. *The American journal of cardiology*. 1986;57(1):185-6.
3. Puel J, Joffre F, Rousseau H, Guermonprez J, Lancelin B. Endo-prothèses coronariennes auto-expansives dans la prévention des resténoses après angioplastie transluminale: étude clinique préliminaire. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*. 1987;80(8):1311-2.
4. Braun-Dullaeus RC, Ziegler A, Bohle RM, Bauer E, Hein S, Tillmanns H, et al. Quantification of the cell-cycle inhibitors p27Kip1 and p21Cip1 in human atherectomy specimens: Primary stenosis versus restenosis. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2003;141(3):179-89.
5. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation*. 2003;107(3):381-3.
6. Hsieh M-J, Chen C-C, Chang S-H, Wang C-Y, Lee C-H, Lin F-C, et al. Long-term outcomes of drug-eluting stents versus bare-metal stents in large coronary arteries. *International journal of cardiology*. 2013;168(4):3785-90.
7. Abe D, Sato A, Hoshi T, Maruta S, Misaki M, Kakefuda Y, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: findings from the ICAS registry. *Journal of cardiology*. 2014;64(5):377-83.
8. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004;109(21):2617-25.
9. Libby P, Buring J, Badimon L, Hansson G, Deanfield J, Bittencourt M, et al. Lewis EF. Atherosclerosis Nature reviews Disease primers. 2019;5(1):56.
10. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *British journal of anaesthesia*. 2004;93(1):105-13.
11. Kitta Y, Obata J-e, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(4):323-30.
12. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis 1. *The American journal of medicine*. 1999;107(1):85-97.
13. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *cell*. 1994;76(2):301-14.
14. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, et al. Scavenger receptors class AI/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(51):49982-8.
15. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
16. Spronk HM, Van Der Voort D, Ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thrombosis Journal*. 2004;2(1):12.
17. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 2007;58(5):513-22.
18. Koylan PDN, Mercanoğlu PDF. İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörleri. In: Adalet PDK, editor. *Klinik Kardiyoloji*. 2019. p. 404.
19. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European heart journal*. 2014;35(42):2950-9.

20. Ansari A. Anatomy and clinical significance of ventricular Thebesian veins. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*. 2001;14(2):102-10.
21. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2020;41(3):407-77.
22. Kaul P, Naylor CD, Armstrong PW, Mark DB, Theroux P, Dagenais GR. Assessment of activity status and survival according to the Canadian Cardiovascular Society angina classification. *Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25(7):e225-e31.
23. Cantor EJ, Jain AK, Knight C. Definitions of acute coronary syndromes. *Medicine*. 2014;42(9):502-4.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European heart journal*. 2019;40(3):237-69.
25. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan Jr JR, Hedges JR, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *Jama*. 2000;284(1):60-7.
26. Cardiology TFotMoS-SEAMlotESo. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
27. Meier P, Lansky AJ, Baumbach A. Almanac 2013: acute coronary syndromes. *Cardiologia Croatica*. 2013;8(12):424-34.
28. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(23):2155-65.
29. Scirica BM, Cannon CP, Antman EM, Murphy SA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Validation of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score for unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction in the TIMI III registry. *American Journal of Cardiology*. 2002;90(3):303-5.
30. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Unstable angina: Springer*; 1990. p. 103-11.
31. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(7):1534-9.
32. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Jama*. 1999;281(8):707-13.
33. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*. 2000;284(7):835-42.
34. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *bmj*. 2006;333(7578):1091.
35. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.

36. Bourassa M, Wilson J, Detre K, Kelsey S, Robertson T, Passmani E, et al. Long-term follow-up of coronary angioplasty: the 1977–1981 National Heart, Lung, and Blood Institute registry. *European Heart Journal*. 1989;10(suppl_G):36-41.
37. Di Mario C, Gil R, Camenzind E, Ozaki Y, von Birgelen C, Umans V, et al. Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. *The American journal of cardiology*. 1995;75(12):772-7.
38. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chiu Wong S, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;94(1):35-43.
39. Ormiston JA, Stewart FM, Roche AH, Webber BJ, Whitlock RM, Webster MW. Late regression of the dilated site after coronary angioplasty: a 5-year quantitative angiographic study. *Circulation*. 1997;96(2):468-74.
40. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(12):701-6.
41. Kirma C, Esen AM. TANIDAN GİRİŞİME PERKÜTAN KORONER İŞLEMLER2014. p. 57-68.
42. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal S, Macander P, Dean L, Baxley W, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1992;85(3):916-27.
43. Serruys P, Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*. 1991;324(1):13-7.
44. Van Domburg R, Foley D, De Jaegere P, De Feyter P, Van den Brand M, Van der Giessen W, et al. Long term outcome after coronary stent implantation: a 10 year single centre experience of 1000 patients. *Heart*. 1999;82(suppl 2):II27-II34.
45. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(8):489-95.
46. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schalij M, Thuesen L, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Archives of internal medicine*. 2012;172(8):611-21.
47. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(10):1009-19.
48. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *Jama*. 2007;297(2):159-68.
49. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *The Lancet*. 2004;364(9444):1519-21.
50. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109(6):701-5.
51. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(1):193-202.
52. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short-and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873-91.

53. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *The Lancet*. 2012;379(9824):1393-402.
54. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9852):1482-90.
55. 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(3):316-28.
56. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *The Journal of clinical investigation*. 1996;98(10):2277-83.
57. Venkatraman S, Boey F. Release profiles in drug-eluting stents: issues and uncertainties. *Journal of Controlled Release*. 2007;120(3):149-60.
58. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart*. 2003;89(2):218-24.
59. Khosroushahi AY, Naderi-Manesh H, Simonsen HT. Effect of antioxidants and carbohydrates in callus cultures of *Taxus brevifolia*: evaluation of browning, callus growth, total phenolics and paclitaxel production. *BiolImpacts: BI*. 2011;1(1):37.
60. 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 local drug delivery. *Circulation*. 1997;96(2):636-45.
61. Acharya G, Park K. Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Advanced drug delivery reviews*. 2006;58(3):387-401.
62. Ranade SV, Miller KM, Richard RE, Chan AK, Allen MJ, Helmus MN. Physical characterization of controlled release of paclitaxel from the TAXUS™ Express2™ drug-eluting stent. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2004;71(4):625-34.
63. Kuntz RE, Baim DS, Cohen DJ, Popma JJ, Carrozza JP, Sharma S, et al. A trial comparing rheolytic thrombectomy with intracoronary urokinase for coronary and vein graft thrombus (the Vein Graft AngioJet Study [VeGAS 2]). *American Journal of Cardiology*. 2002;89(3):326-30.
64. Somaratne JB, Whitbourn RJ. TAXUS? Element (TM) stent system. *Interventional Cardiology*. 2011;3(6):641.
65. Bedair TM, Cho Y, Park BJ, Joung YK, Han DK. Coating defects in polymer-coated drug-eluting stents. *Biomaterials and Biomedical Engineering*. 2014;1(3):131.
66. Zhou X, Wang Y, Metselaar HJ, Janssen HL, Peppelenbosch MP, Pan Q. Rapamycin and everolimus facilitate hepatitis E virus replication: revealing a basal defense mechanism of PI3K-PKB-mTOR pathway. *Journal of hepatology*. 2014;61(4):746-54.
67. Kukreja N, Onuma Y, Serruys PW. Xience V™ everolimus-eluting coronary stent. *Expert review of medical devices*. 2009;6(3):219-29.
68. Burke SE, Kuntz RE, Schwartz LB. Zotarolimus (ABT-578) eluting stents. *Advanced drug delivery reviews*. 2006;58(3):437-46.
69. Maluenda G, Lemesle G, Waksman R. A critical appraisal of the safety and efficacy of drug-eluting stents. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2009;85(5):474-80.
70. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *The Lancet*. 2007;370(9591):937-48.

71. members: Aw, Daemen J, Simoons ML, Wijns W, Bagust A, Bos G, et al. Meeting Report: ESC Forum on Drug Eluting Stents European Heart House, Nice, 27–28 September 2007. *European heart journal*. 2009;30(2):152-61.
72. Foin N, Sen S, Allegria E, Petraco R, Nijjer S, Francis DP, et al. Maximal expansion capacity with current DES platforms: a critical factor for stent selection in the treatment of left main bifurcations. *EuroIntervention*. 2013;8(11):1315-25.
73. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, et al. Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5-yıllık takibi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996a. 1996;24:8-15.
74. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J, Cremer J, Falk V, et al. Jü ni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
75. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(24):2310-9.
76. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(14):1315-23.
77. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(3):221-31.
78. Piccolo R, Bona KH, Efthimiou O, Varenne O, Baldo A, Urban P, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *The Lancet*. 2019;393(10190):2503-10.
79. Costa F, Brugaletta S, Pernigotti A, Flores-Ulmanzor E, Ortega-Paz L, Cequier A, et al. Does Large Vessel Size Justify Use of Bare-Metal Stents in Primary Percutaneous Coronary Intervention? Insights From the EXAMINATION Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(9):e007705.
80. Kim HT, Nam CW, Hur SH, Kim KB, Lee SH, Hong GR, et al. Two-Year Clinical Outcomes After Large Coronary Stent (4.0 mm) Placement: Comparison of Bare-Metal Stent Versus Drug-Eluting Stent. *Clinical cardiology*. 2010;33(10):620-5.
81. Fonseca V, Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, Timmis GC, Balasubramaniam M, O'Neill WW: optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1523-4.
82. Garg P, Normand S-L, Silbaugh TS, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, et al. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation*. 2008;118(22):2277-85, 7p following 85.
83. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Akerblom A, Calais F, Eriksson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(12):1222-30.