

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER LEZYONLARININ TEDAVİSİNDE
EVEROLİMUS SALINIMLI KORONER STENT SİSTEMİNİN
(XIENCE V) ETKİNLİK VE GÜVENİRLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Uğur Nadir KARAKULAK

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER LEZYONLARININ TEDAVİSİNDE
EVEROLİMUS SALINIMLI KORONER STENT SİSTEMİNİN
(XIENCE V) ETKİNLİK VE GÜVENİRLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Uğur Nadir KARAKULAK

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Kudret AYTEMİR

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında benden yardımını, sevgisini ve desteğini esirgemeyen annem ve babama en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Hayatımı anlamlı kılan, çalışma sürecinde gece gündüz yanımda olan ve aynı zamanda bu tezin hazırlanış sürecinde emeği bulunan sevgili eşim Elifcan Aladağ Karakulak'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim dönemim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteklerini gördüğüm, fikirleriyle bana yol gösteren, mesleğimin her noktasını kendilerinden öğrendiğim değerli hocalarım; tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Kudret Aytemir'e ve Sayın Prof. Dr. Ali Oto'ya saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu uzun çalışma sürecinde ve uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bana ve arkadaşlarıma rahat bir çalışma ve araştırma ortamı sunan tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın planlanma ve ilerleme sürecinde emeği geçen ve tez süresince yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hikmet Yorgun'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmanın istatistiksel analiz aşamasını beraber yürüttüğüm, iş arkadaşlığının ötesinde yakın dostum olan sevgili Hakan Çakır'a teşekkürlerimi sunarım. Bu tezin her aşamasında birlikte çalıştığım, benden desteğini, sabrını ve yardımlarını esirgemeyen tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Uğur Nadir Karakulak, Koroner Arter Lezyonlarının Tedavisinde Everolimus Salınlı Koroner Stent Sisteminin (XIENCE V) Etkinlik ve Güvenirliğinin Değerlendirilmesi, Ankara, 2013. İlaç salınlı stentler semptomatik koroner arter hastalarının perkütan tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Geçmişte yapılan ilaç salınlı stent çalışmalarında seçilen hasta grubu son derece düşük risk profiline sahiptir ve dolayısıyla da gerçek yaşama dair bilgileri yansıtmamaktadır. Dahası sonlanım noktalarına ait risk faktörlerini ve öngördürücüleri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmada koroner arter hastalarında everolimus salınlı stent (XIENCE V) implantasyonunu ve izleminde görülen sonuçları incelenmiştir. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında 1 Ocak 2008 ve 31 Ağustos 2013 tarihleri arasında koroner arter lezyonuna everolimus salınlı stent implante edilen 833 hasta alındı. Temel demografik, klinik ve anjiyografik özellikler ile işlem ile ilişkili komplikasyonlar ve izlemde görülen sonlanımlar incelendi. Birincil sonlanım noktaları olarak tüm nedenlere bağlı ölüm %1,3 ve hedef lezyon başarısızlığı %2,2 olarak bulundu. İkincil sonlanım noktaları olarak da kardiyak nedene bağlı ölüm, hedef lezyon revaskülarizasyonu, hedef damar revaskülarizasyonu, miyokard infarktüsü, stent trombozu ve major kardiyovasküler olay sıklığı sırasıyla %0,84, %0,8, %2,2, %0,6, %0,24 ve %5,6 olarak görüldü. Tüm sonlanım noktaları için dual anti-platelet tedavinin erken bırakılması güçlü bir öngördürücüydü. Bifurkasyon lezyonu ve akut koroner sendrom ile başvuru da yüksek risk kriterleri olarak belirlendi. Hastalarımızın heterojen ve yüksek risk profiline sahip olmalarına karşın işlem ile ilişkili komplikasyonlar ve birincil ve ikincil sonlanım noktaları son derece düşük, klinik cihaz ve işlem başarısı ise yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar oldukça kompleks, gerçek yaşamı yansıtan hasta popülasyonunda XIENCE V everolimus salınlı stentlerin etkinliğini ve güvenirliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç salınlı stent, everolimus, koroner arter hastalığı.

ABSTRACT

Uğur Nadir Karakulak, Evaluation of Effectiveness and Safety of Everolimus Eluting Stent System (XIENCE V) in the Treatment of Coronary Artery Lesions, Ankara, 2013. Drug eluting stents have become an important component in percutaneous treatment of patients with symptomatic coronary artery disease. The population in the previous drug eluting stent studies has very risk profile and therefore not reflects real-world information. Moreover there are limited data to evaluate risk factors and predictors of intended outcomes. In this study, everolimus eluting stent (XIENCE V) implantations and follow up results in patients with coronary artery disease were evaluated. 833 patients who underwent everolimus eluting stent deployment for coronary artery lesions in Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Cardiology between 1 January 2008 and 31 August 2013 included. Baseline demographic, clinic and angiographic data, procedure related complications and outcomes during follow up were studied. As primary endpoints all-cause mortality was %1,3 and target lesion failure was %2,2. As secondary outcomes, cardiac death, target lesion revascularization, target vessel revascularization, myocardial infarction, stent thrombosis and major adverse cardiovascular events were seen %0,84, %0,8, %2,2, %0,6, %0,24 and %5,6, respectively. For all outcomes, premature discontinuation of dual antiplatelet therapy was a strong predictor. Bifurcation lesion and presentation with acute coronary syndrome were also observed as high risk criteria. Despite heterogeneity and high risk profile of our patients, procedural related complications and primary and secondary outcomes were very low with high clinical device and procedure success. These results demonstrate effectiveness and safety of the XIENCE V everolimus eluting stent in a highly complex, real world patient population.

Keywords: Drug eluting stent, everolimus, coronary artery disease.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	4
ÖZET	5
ABSTRACT	6
İÇİNDEKİLER	7
SİMGELER VE KISALTMALAR	9
ŞEKİLLER DİZİNİ	12
TABLolar DİZİNİ	14
1. GİRİŞ VE AMAÇ	16
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1. Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı	18
2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi	18
2.1.2. Erken Dönem Ateroskleroz	21
2.1.3. Endotel Disfonksiyonu	21
2.1.4. Lipoproteinler	21
2.1.5. Bağışıklık Sistemi ve Aterosklerotik Süreç	22
2.2. İleri Dönem Ateroskleroz	23
2.2.1. Vasküler Yeniden Biçimlenme	23
2.2.2. Vazo-Vazorum Neovaskülarizasyonu	24
2.2.3. Plak Kalsifikasyonu	24
2.3. Plak Progresyonu ve Aterotrombozun Fazları	24
2.4. Akut Koroner Sendrom	26
2.4.1. Aterotrombozda Klinik	27
2.5. Koroner Arter Hastalığı	27
2.5.1. Miyokard İskemisinin Sonuçları	29
2.5.2. Koroner Arter Hastalığında Klinik	30
2.5.3. Koroner Arter Hastalığı ve Aterosklerozda Risk Faktörleri	31
2.6. Koroner Arter Hastalığının Tedavisinde Stentler	32
2.6.1. Stent Tasarımları	33
2.6.2. Stent Trombozu	34
2.6.3. Stent Restenozu	37
2.6.4. Everolimus Salınımlı Stentler	42

3. HASTALAR VE YÖNTEM	46
3.1. Hasta Seçimi	46
3.2. Stent.....	46
3.3. İşlem tekniği	48
3.4. Eşzamanlı ilaç tedavisi	48
3.5. İzlem	49
3.6. Sonlanım Noktaları ve Tanımlar	50
3.7. Alt Grup Analizi	52
3.8. Değerlendirilen diğer parametreler	53
3.9. İstatistiksel Değerlendirme	53
3.10. Etik Onay.....	54
4. BULGULAR	54
4.1. Temel Demografik Özellikler	55
4.2. Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm	65
4.3. Kardiyak Nedene Bağlı Ölüm	69
4.4. Hedef Lezyon Başarısızlığı.....	73
4.5. Miyokard İnfarktüsü	81
4.6. Stent Trombozu.....	86
4.7. Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu	90
4.8. Hedef Damar Revaskülarizasyonu	94
4.9. Major Kardiyovasküler Olaylar	95
4.10. Akut Koroner Sendrom İle Başvuran Hastaların Temel Özellikleri	100
4.11. Akut Koroner Sendromda Mortalite.....	104
4.12. Atriyal Fibrilasyon Olan Hastalarda Temel Demografik Özellikler ve Sonlanım Noktaları.....	107
4.13. Kadınlarda temel demografik özellikler ve sonlanım noktaları.....	109
5. TARTIŞMA	112
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	126
7. SONUÇLAR.....	127
8. KAYNAKLAR	130

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC / AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
AF	Atriyal fibrilasyon
AKS	Akut koroner sendrom
ARC	Academic Research Consortium
ATP	Adenozin trifosfat
AV	Atriyo-ventriküler
BT	Bilgisayarlı tomografi
CK-MB	Kreatinin kinaz MB bandı
CRT	Cardiac resynchronization therapy
CX	Circumflex
ÇMS	Çıplak metal stent
DAPT	Dual anti-platelet tedavi
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ESS	Everolimus salınımlı stent
FDA	Food and Drug Administration
G.A.	Güven aralığı
HDL	High density lipoprotein
HDR	Hedef damar revaskülarizasyonu

HLB	Hedef lezyon başarısızlığı
HLR	Hedef lezyon revaskülarizasyonu
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule – 1
ICD	Implantable cardioverter defibrillator
İSS	İlaç salımlı stent
KABC	Koroner arter by-pass cerrahisi
KAH	Koroner arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LAD	Left anterior descending
LDL	Low density lipoprotein
LMCA	Left main coronary artery
MI	Miyokard infarktüsü
MKO	Major kardiyovasküler olay
NSTEMI	Non-ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü
OM	Obtuse marginalis
PAH	Periferik arter hastalığı
PDA	Posterior descending artery
PKG	Perkütan koroner girişim
PTCA	Perkütan translüminal koroner anjyoplasti

RCA	Right coronary artery
SA	Sino-atriyal
SPIRIT	Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System
STEMI	ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü
SVO	Serebrovasküler olay
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
USAP	Unstabil angina pectoris

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İleri dönem aterosklerozda gözlenen hassas plak	23
Şekil 2.2. Aterotrombozda olası klinik senaryolar	28
Şekil 2.3. Everolimusun moleküler yapısı	43
Şekil 2.4. Everolimusun hücre döngüsü üzerine etkisi	43
Şekil 3.1. Çalışma dizaynı	47
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastalarda erkek ve kadın hasta oranları	55
Şekil 4.2. Merkezimizde ESS implante edilen hasta sayısının 2008 – 2013 yılları arasında zamana göre dağılımı	57
Şekil 4.3. Hastaların başvuru şekilleri ve ESS implantasyonu öncesi istenen fonksiyonel testler	59
Şekil 4.5. İmlante edilen ESS'lerin uzunluklarına göre kullanım sıklıkları ..	61
Şekil 4.6. Tüm nedenlere bağlı ölüm – Erken DAPT bırakma için Kaplan - Meier eğrileri	68
Şekil 4.7. Tüm nedenlere bağlı ölüm – Başvuru şekli için Kaplan - Meier eğrileri	69
Şekil 4.8. Kardiyak nedene bağlı ölüm – Hastaların merkezimize başvuru şekli için Kaplan - Meier eğrileri	72
Şekil 4.9. Kardiyak nedene bağlı ölüm – Erken DAPT bırakma için Kaplan - Meier eğrileri	73
Şekil 4.10. Hedef lezyon başarısızlığı –KBH ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: KBH olan hastalarda böbrek işlevleri normal hastalara göre olaysız sağkalım eğrileri. B: KBH'nın hedef lezyon başarısızlığı üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	78
Şekil 4.11. Hedef lezyon başarısızlığı – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT'yi erken bırakan/devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın hedef lezyon başarısızlığı üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	79
Şekil 4.12. Hedef lezyon başarısızlığı – Lezyon lokalizasyonu ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: Lezyonun bulunduğu damara göre hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Lezyonun bulunduğu damarın hedef lezyon başarısızlığı üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	79
Şekil 4.13. Hedef lezyon başarısızlığı – Bifurkasyon lezyonu ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: Bifurkasyon lezyonu olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Bifurkasyon lezyonunun hedef lezyon başarısızlığı üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	80
Şekil 4.14. Hedef lezyon başarısızlığı – Başvuru şekli ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: AKS ile başvuran ve elektif koşullarda işlem yapılan	

hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: AKS ile başvurunun hedef lezyon başarısızlığı üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	80
Şekil 4.15. MI – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT’ı erken bırakan ve devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın MI üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	84
Şekil 4.16. MI – KOAH ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: KOAH öyküsü olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: KOAH öyküsünün MI üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	85
Şekil 4.17. MI – KBH ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: KBH öyküsü olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: KBH varlığının MI üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	85
Şekil 4.18. MI – Bifurkasyon lezyonu için Kaplan – Meier eğrileri. A: Bifurkasyon lezyonu olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Bifurkasyon lezyonu varlığının MI üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	86
Şekil 4.19. Stent trombozu – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT’ı erken bırakan ve devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın stent trombozu üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	90
Şekil 4.20. Hedef lezyon revaskülarizasyonu – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT’ı erken bırakan ve devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın hedef lezyon revaskülarizasyonu üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	94
Şekil 4.21. Major Kardiyovasküler Olay – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT’ı erken bırakan ve devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın major kardiyovasküler olay üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	98
Şekil 4.22. Major Kardiyovasküler Olay – Başvuru şekli ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: AKS tablosu ve elektif koşullarda başvuran hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: AKS ile başvurunun major kardiyovasküler olay üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	99
Şekil 4.23. Major Kardiyovasküler Olay – Kalp kapak hastalığı ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: Kapak hastalığı olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Kapak hastalığı varlığının major kardiyovasküler olay üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	99
Şekil 4.24. AKS’de ölüm – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT’ı erken bırakan ve devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın AKS’de ölüm üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	106
Şekil 4.25. AKS’de ölüm – SVO varlığı ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: SVO olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: SVO varlığının AKS’de ölüm üzerinde meydana getirdiği risk artışı.	107

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ateroskleroz için risk faktörleri.	32
Tablo 2.2. Oluş zamanına göre stent trombozunun sınıflandırılması.	35
Tablo 2.3. Kesinlik düzeyine göre stent trombozunun sınıflandırılması.	36
Tablo 2.4. Stent trombozunun öngördürücüleri.	37
Tablo 2.5. Restenoz göstergeleri.	40
Tablo 2.6. Piyasa bulunan everolimus salınımlı stentler ve özellikleri.	44
Tablo 3.1. Çalışmanın sonlanım noktaları.	51
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların temel demografik özellikleri.	56
Tablo 4.2. Hastaların KAH özgeçmişleri ve merkezimize başvuru şekilleri. .	58
Tablo 4.3. İmplant edilen ESS'lerin özellikleri.	60
Tablo 4.4. Hastalara ait lezyonların özellikleri.	62
Tablo 4.5. İşleme bağlı görülen komplikasyonlar.	63
Tablo 4.6. Sonlanım noktaları ve izlemde görülen diğer olaylar.	64
Tablo 4.7. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve hastaların temel özellikleri.	66
Tablo 4.8. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.	67
Tablo 4.9. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.	68
Tablo 4.10. Kardiyak nedene bağlı ölüm ve hastaların temel özellikleri.	70
Tablo 4.11. Kardiyak nedene bağlı ölüm ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.	71
Tablo 4.12. Kardiyak nedene bağlı ölüm ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.	72
Tablo 4.13. Hedef lezyon başarısızlığı ve hastaların temel özellikleri.	74
Tablo 4.14. Hedef lezyon başarısızlığı ve lezyon özellikleri.	75
Tablo 4.15. Hedef lezyon başarısızlığı ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.	76
Tablo 4.16. Hedef lezyon başarısızlığı ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.	77
Tablo 4.17. Miyokard infarktüsü ve hastaların temel özellikleri.	81
Tablo 4.18. Miyokard İnfarktüsü ve lezyon özellikleri.	82
Tablo 4.19. Miyokard İnfarktüsü ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.	83
Tablo 4.20. Miyokard İnfarktüsü ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.	84
Tablo 4.21. Stent trombozu ve hastaların temel özellikleri.	87
Tablo 4.22. Stent trombozu ve lezyon özellikleri.	88

Tablo 4.23. Stent trombozu ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.....	89
Tablo 4.24. Stent trombozu ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.....	89
Tablo 4.25. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve hastaların temel özellikleri	90
Tablo 4.26. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve lezyon özellikleri.....	92
Tablo 4.27. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.....	93
Tablo 4.28. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.....	93
Tablo 4.29. Hedef damar revaskülarizasyonu ve hastaların temel özellikleri	94
Tablo 4.30. Major Kardiyovasküler Olay ve hastaların temel özellikleri	96
Tablo 4.31. Major Kardiyovasküler Olay ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi	97
Tablo 4.32. Major Kardiyovasküler Olay ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi	98
Tablo 4.33. Akut koroner sendrom ile ve elektif koşullarda ESS implante edilen hastaların temel demografik ve işleme ait özellikleri.....	101
Tablo 4.34. Akut koroner sendrom hastalarının lezyon özellikleri	102
Tablo 4.35. Akut koroner sendrom hastalarındaki stent özellikleri	103
Tablo 4.36. AKS vs Elektif başvuruda sonlanım noktaları.....	103
Tablo 4.37. AKS grubunda yaşayan ve ölen hastaların temel özellikleri	104
Tablo 4.38. Akut Koroner Sendromda ölüm ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi	105
Tablo 4.39. Akut Koroner Sendromda ölüm ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi	106
Tablo 4.40. Atriyal fibrilasyon ve sinüs ritmi olan hastaların temel özellikleri	108
Tablo 4.41. Atriyal fibrilasyon vs sinüs ritminde olan hastalarda sonlanım noktaları.	109
Tablo 4.42. Kadın Ve Erkek Hastaların Temel Demografik Özellikleri.	110
Tablo 4.43. Kadın Hastalarda Sonlanım Noktaları.	111
Tablo 5.1. Merkezimizin ESS deneyimi ve SPIRIT çalışmalarının özellikleri ve sonuçları	113
Tablo 5.2. Merkezimizin ESS deneyimi ve diğer büyük çaplı ESS çalışmalarının özellikleri ve sonuçları.....	116
Tablo 5.3. Çalışmalarda bifurkasyon ve osteal lezyon sıklıkları.	118
Tablo 5.4. Çalışmalaradaki DAPT'ye uyum ve Glikoprotein IIb / IIIa antagonisti kullanım oranları	121
Tablo 5.5. AKS hastalarında ESS implantasyonu sonlanım noktaları.....	122

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada hem erkekler hem de kadınlar arasında en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. KAH patofizyolojisinde kalbe oksijenden zengin kan taşıyan koroner damarlardaki plak oluşumu ve çeşitli tetikleyiciler ile meydana gelen plak yırtılması veya erozyonu rol oynamaktadır. Klinik ve girişimsel kardiyolojide, koroner dolaşımında ortaya çıkan bu daralmanın nedenleri ve tedavi seçenekleri en çok araştırılan konuların başında gelmektedir. Zaman içinde gelişen teknoloji ve klinik çalışmaların sonucunda etkili ve güvenilir tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Balon anjiyoplasti ile başlayan bu serüven çok çeşitli özellikleri içinde barındıran stent teknolojisini kardiyoloji pratiğine sokmuştur. Günümüzde koroner damarların “de-novo” lezyonlarının stentlenmesi, KAH'ın uzun süredir kullanımda olan etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir ¹.

İlk dönemlerde kullanılan balon anjiyoplasti yöntemi, tedaviden 6 ay sonrasında %30 – 40'lara ulaşan restenoz oranıyla yerini stent teknolojisine bırakmıştır ^{2, 3}. Ancak stent teknolojisi de beraberinde kendine özel sorunlarını getirmiştir. Bu sorunlar arasında implantasyon esnasındaki endotelyal hücre hasarı ve başlattığı birtakım olaylar zinciri sonrası gelişen neointimal hiperplazi en önde gelenleridir ⁴. Neointimal hiperplazi kısa ve uzun dönem stent restenozundan birincil olarak sorumlu mekanizmadır. Stentin yol açtığı vasküler hasar ve altta yatan hastalığın getirdiği inflamasyon ile çevre intimal ve düz kas dokusunun aşırı çoğalması olarak tariflenen bu durum implante edilen stentin ve dolayısıyla koroner arterin açıklığını belirlemede başrolü oynamaktadır ^{5, 6}.

İlaç salınımlı stentler (İSS) stent restenozunu aşmada günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu stentler çevre intimal ve düz kas dokusunun büyümesini kontrol altına alan ve belirli bir sürede salınım gösteren antiproliferatif ilaçlarla kaplıdır ⁷. Ancak bu ilaçlar bir yandan hiperplaziyi, hücre göçünü ve proliferasyonu kontrol altına alırken diğer

yandan fibrin birikimine ve zayıf endotelizasyona neden olurlar. Sonuçta hasarlanmış arteriyal duvarın iyileşmesi gecikmekte ve geç dönem stent trombozu riski artmaktadır. Dolayısıyla ilaç seçimi ve salınım kinetiği bu noktada önem kazanmaktadır. Her ne kadar birinci nesil İSS'ler ile (sirolimus ve paclitaxel salınımlı stent) stent restenozu sorunu önemli ölçüde aşılabilsede bu stentlerin ilaç salınımı ve taşıma sistemleri ile ilgili dezavantajları vardır⁸. Çalışmalar stent trombozu riskini azaltacak ve klinik sonuçları iyileştirecek yeni nesil İSS geliştirmeye odaklanmıştır. Bu yeni nesil İSS'ler zotarolimus ve everolimus salınımlı stentlerdir.

Everolimus salınımlı stent (ESS) sistemleri ikinci nesil İSS'ler içinde yer almakta ve biyoyumluluğu yüksek, sentetik, floro-polimer kaplı ve ince strut'lara sahip krom-kobalt iskeletten oluşmaktadır⁹. Birçok çalışmada everolimus salınımlı stentlerin diğer İSS'lere göre daha iyi anjiyografik sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir¹⁰.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın planlanma amacı girişimsel kardiyolojinin vazgeçilmezi olan stentlerin, özellikle de yeni nesil ESS'lerden olan XIENCE V stentin etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek, bu stentin implante edildiği hastaların klinik izleminde ortaya çıkan komplikasyonları ve ölüm verilerini incelemek ve stent trombozu, major kardiyovasküler olaylari gibi sonlanım noktaları ile bunlara etki eden faktörler ve/veya öngördürücülerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı

2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi

Kardiyovasküler hastalıklar bütün dünyada erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir ¹¹. Aterosklerotik damar hastalığı ve komplikasyonları kardiyovasküler hastalıkların en önemli bölümünü oluşturur. Ateroskleroz patogenezinde karmaşık mekanizmalar rol oynamaktadır. Bu karmaşık mekanizmaları açıklamak için dislipideminin, hiperkoagülobilitenin, oksidatif stresin, endotel disfonksiyonun, inflamasyonun ve enfeksiyonun ön planda rol aldığını öne süren değişik teoriler bildirilmiştir. Buna göre ateroskleroz çok faktörlü, başlangıcından progresyonuna kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı, çok basamaklı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır ¹². Hastalığın başlangıcı ve progresyonu üzerine olan etkisinin yanında inflamasyon plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli roller oynamaktadır ¹³.

Ateroskleroz başta orta çaplı elastik arterler olmak üzere bütün boyutlardaki kan damarlarını etkileyen sistemik arteryal bir hastalıktır ve sıklıkla aorta, karotid, koroner ve periferik arterler etkilenmektedir ¹⁴. Aterosklerotik sürecin daha iyi anlaşılabilmesi için normal arterin yapısının ve bu yapıda görev alan hücrelerin iyi bilinmesi gerekir. Koroner arterler esas olarak orta çaplı muskuler damarlar arasında yer almaktadır. Koroner damarın duvarı geniş ve dairesel düzenlenmiş düz kaslardan zengindir ve diğer orta çaplı arterlere göre daha kalındır. Koroner damar duvarı intima, media ve adventisya olmak üzere 3 tabakaya ayrılmaktadır.

İntima tabakası:

Arteryal duvarın en iç kısmını intima tabakası oluşturmaktadır. İntima tabakasında kan ile arter duvarının iletişimi ve ilişkisi endotel hücreleri

tarafından sağlanmaktadır. Endotel hücrelerinin yüzeyi antitrombin – III'ün kofaktörü olan heparan sülfat ile kaplıdır ve bu sayede trombin inhibisyonu sağlanarak kanın damar içerisinde pıhtılaşması engellenir. Endotel hücre yüzeyinde bulunan bir diğer molekül trombomodulindir. Trombine bağlanıp protein C ve protein S'nin aktivasyonuna neden olan trombomodulin, bu sayede endotel hücrelerinin antitrombotik özelliğine katkıda bulunur. Trombüs oluşması durumunda ise normal endotel hücreleri sahip oldukları doku ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleri sayesinde plazmin oluşumuna neden olarak fibrinolitik özellik gösterir. Endotel hücreleri laminin, fibronektin ve tip IV kollajenden bazal membran üzerinde tek sıra halinde dizilirler. Yaşlanmayla birlikte intima tabakası daha karmaşık bir hal alır ve düz kas hücreleri ile tip I ve III kollajenler baskın hale gelirler. Düz kas hücreleri intima tabakasında bulunan hücre-dışı matriksin sentezinden sorumludurlar. İntimal tabaka iç elastik membran sayesinde, damar duvarının media tabakası ile ilişki halindedir. Özellikle koroner arterler gibi orta çaplı muskuler arterlerde artere dayanıklılık sağlayan ve hasarlanması durumunda aterosklerotik süreçte plak yırtılmasına neden olan iç elastik lamina ayrı bir yer ve önem taşımaktadır. Otopsi serilerinde post-mortem, iç elastik laminanın kırılmalarına uğradığı ve özellikle kardiyak nedenli ölümlerde bu tabakanın ciddi hasara uğradığı gösterilmiştir ¹⁵.

Media tabakası:

Ortada yer alan media tabakası başlıca düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Düz kas hücreleri, viseral organ duvarındaki düz kaslardan daha küçüktür. İntimaya bakan yüzdeki birkaç düz kas bandı longitudinal seyirlidir. Her düz kas hücresi bazal laminaya benzer bir dış lamina ile çevrilidir. Düz kaslar, matriks ve liflerin üretilmesinde, normal hemostazda ve aterosklerotik süreçte önemli bir yere sahip olan hücre-dışı matriks sentezinde de rol oynarlar. Düz kas hücreleri arasında beslenmeden sorumlu vaso-vasorumlar yer almaktadır. Media tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin çok önemli bir işlevi de kontrakte ya da dilate olarak hem kanın damar içerisinde ilerlemesini sağlar hem de dedeğişen işlevsel

ve metabolik gereksinimlere uyum sağlayarak / yanıt vererek koroner kan akımını düzenler. Dolayısıyla bu tip arterlere distribütör / dağıtıcı arterler de denilmektedir. Aterosklerozun gözlemlendiği arterlerde ise bu hücreler anormal kasılmalar nedeniyle vazospazma neden olabilmektedir. Bu hücreler aynı zamanda göç etme ve çoğalma yeteneğine de sahiptir. Bu sayede aterosklerotik lezyonların ve stent içi restenozun gelişmesinde önemli bir yere sahiptirler.

Adventisya tabakası:

Bu en dış tabakada bağ dokusu fibrilleri, fibroblastlar, yağ hücreleri, vaso-vasorumlar, lenfatik damarlar, miyelinsiz sinir sonlanmaları yer alır. Sinir hücrelerinden salınan maddeler dış elastik membranın pencerelerinden geçerek media tabakasına ulaşır ve buradaki düz kas hücrelerini depolarize ederler. Uyarı diğer düz kas hücrelerine gap junctionlarla aktarılır. Kollajen ve elastik lifler, hasar gören arterin büzülmesini kolaylaştıracak şekilde longitudinal seyirlidir.

Ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarından başlayan ve klinik sorunların daha çok orta ve geç yaşlarda ortaya çıktığı progresif bir hastalıktır. Ateroskleroz, intimal düz kas hücre birikimi ve proliferasyonu, monositlerden oluşan makrofaj ve T hücre lenfositlerinin infiltrasyonu, kollajen, elastin lifleri, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matrisi, hücreler içerisinde ve çevresindeki bağ dokusunda özellikle serbest kolesterol veya kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize bir süreçtir ^{16, 17}. Bu bileşenler değişik plaklarda değişik oranlarda bulunmaktadır ve bu durum da lezyonların heterojenik yapıda olmasına neden olmaktadır. Bu bileşenler çoğunlukla intimalı etkilemektedir, ancak media ve adventisya tabakalarında da sekonder değişiklikler izlenebilmektedir ¹⁸. Aterosklerozun en erken lezyonları olan yağlı çizgilenmelere erken çocukluk dönemlerinde bile rastlanabilirken daha ileri lezyonlar genellikle erken erişkin dönemlerde izlenmektedir ve bu süreç yaş ilerledikçe devam etmektedir. Yıllar içinde gelişen aterosklerotik plaklar,

koroner damarlarda darlıklara neden olarak veya plakların yırtılması sonucu akut koroner sendromlara yol açarak kendisini göstermektedir.

2.1.2. Erken Dönem Ateroskleroz

Patolojik çalışmalar arter duvarında aterosklerozla ilişkili erken değişikliklere yönelik bilgiler sunmaktadır. Bebeklerin %45'inin intimasında lipid birikiminin en erken bulgusu olan izole köpük hücreleri (makrofajlar) bulunmuştur¹⁹. Ergenlik çağı ile birlikte bu köpük hücrelerinin birikimine hücre-dışı matriks ve düz kas hücrelerindeki lipid damlacıkları eşlik etmektedir. Yağlı çizgilenme olarak adlandırılan bu lezyonlar 12 – 14 yaş arasın çocukların %65'inde bulunmaktadır. ilerleyen yaş ile düz kas hücrelerinden ve kollajenden oluşan kılıfla birlikte fibroaterom plakları izlenmektedir. Bu fibröz kılıfların oluşumu oldukça yavaştır.

2.1.3. Endotel Disfonksiyonu

Endotel, anti-inflamatuvar, mitojenik ve kontraktıl aktivitelerinin yanında damar lümenindeki hemostatik süreci de kontrol eden dinamik otokrin ve parakrin bir organdır²⁰. Nitrik oksid sentezinde azalma ile karakterize endotel disfonksiyonu ortaya çıktığında dolaşımdaki lipoproteinlerin damar duvarına geçişi ve oksidasyonu kolaylaşmakta ve monosit girişi artmakta, inflamasyon tetiklenmekte, düz kas hücre proliferasyonu, hücre-dışı matriks birikimi, vazokonstrüksiyon ve protrombotik durum artmaktadır²¹. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus ve sigara içimi gibi risk faktörleri endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Endotel hücreleri oluşan lokal gerilim kuvvetlerine karşı çeşitli hücre adezyon moleküllerinin genlerinde ekspresyona neden olmaktadır. bu hücre adezyon molekülleri dolaşımdaki monositlerin aktive endotel hücrelerine gelmesine ve adezyonuna yol açmaktadır²².

2.1.4. Lipoproteinler

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endotele infiltre olmakta ve intimaya geçmektedir²³. İç elastik lamina ile endotel hücrelerinin bazal membranı

arasında bulunan proteoglikanlarla okside LDL arasındaki ilişkiler erken aterosklerozda önemli rol oynamaktadır²⁴. LDL'nin oksidatif modifikasyonu makrofaj alımına ve kolesterolün hücrel birikimine yol açmaktadır. Hücre-içi lipid peroksidazların başlattığı oksidasyon süreci ve lipid peroksidasyonu plazma zarının bir parçası olan lipid yapısını bozmakta ve yağ asitlerinin ortaya çıkmasında neden olmaktadır. Bu tepkimeler sonucu açığa çıkan lipoperoksidler plazma zarına toksik etkilidir ve apolipoprotein B (apo B) ve fosfolipidlere bağlanarak LDL'nin LDL reseptörüne bağlanmasını engellemektedir. Asetile olan LDL okside formuna dönüşmekte ve doğal reseptörlerine bağlanamamaktadır. Okside LDL'de bulunan lisofosfatidilkolin makrofajlar için kuvvetli bir kemoatraktandır. Lisofosfatidilkolin, endotel üzerinde bulunan ve monosit adezyonuna yol açan vasküler hücre adezyon moleküllerinin (ICAM – 1 gibi) ekspresyonunu arttırmaktadır. Makrofaj içine giren okside LDL monosit hareketini engellemekte ve makrofaj köpük hücrelerine dönüştürmektedir.

2.1.5. Bağışıklık Sistemine ve Aterosklerotik Süreç

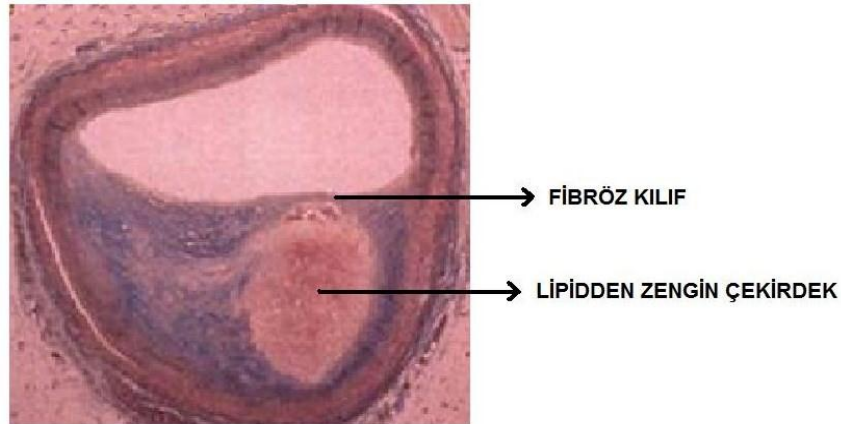
Aterosklerozun gelişiminde hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sisteminin önemli rolü vardır²⁵. Çöpçü (scavenger) ve tall-like reseptörler aterotrombozda doğal bağışıklık sisteminden sorumlu en önemli reseptörlerdir²⁶. Doğal bağışıklık yanıtının ilk basamağında çöpçü reseptörler, okside LDL'yi hücre içine alarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesini tetiklerler²⁷. Makrofaj / köpük hücreleri de sitokinler aracılığıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve sonuçta hücre-dışı matriks artışına ve fibroze neden olurlar.

Kazanılmış bağışıklık sistemi doğal bağışıklık sistemine göre daha özelleşmiş bir sistemdir. T ve B hücre reseptörlerinin ve yabancı antijenleri tanıyan immünglobülinlerin oluşumuna yol açan organize bir sistemdir. Aktive T hücreleri aterogenez patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. CD4 (+) T hücrelerinin alt tipi olan TH1 hücreleri interferon gama, lenfotoksin, CD40 ligand ve TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açarak plak stabilizasyonunu bozmakta ve trombojeniteyi

arttırmaktadır. Sitotoksik CD8 (+) T hücreleri ise sitotoksik faktörler ile düz kas, endotel hücrelerinin ve makrofajların apoptozisine neden olmaktadır²⁸. Bu hücrelerin ölümü plak progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır.

2.2. İleri Dönem Ateroskleroz

Risk faktörlerinin katkıları ve devam eden inflamatuvar süreç ile monositlerin göçü, lipid birikimi, nekrotik çekirdekte büyüme ve fibröz kılıf oluşumu hızlanarak ileri dönem ateroskleroz daha da yerleşmektedir (Şekil 2.1). Özellikle lipidden zengin plakların omuz bölgelerindeki yoğun inflamasyon ve metalloproteinaz ekspresyonundaki artışla birlikte plak yırtılmaları ortaya çıkacaktır. Bu evrede ayrıca vasküler yeniden biçimlenme ve vazo-vazorumların neovaskülarizasyonu ve kanaması görülmektedir.



Şekil 2.1. İleri dönem aterosklerozda gözlenen hassas plak¹³.

2.2.1. Vasküler Yeniden Biçimlenme

Aterom plağının lümeninde belirgin darlığa neden olmadan eksantrik olarak damar duvarında dışa doğru gelişmesi olarak tanımlanmaktadır²⁹. Yeniden biçimlenme gösteren aterosklerotik plaklar daha geniş lipid çekirdeği, daha az düz kas hücresiyle ve daha fazla makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir³⁰. Aterosklerotik plaklar damar duvarına doğru egzantrik olarak

büyüdükleri için media ve adventisya tabakalarında önemli değişiklikler meydana gelir. Bu plaklarda matriks metalloproteinaz ekspresyonunda artış ve plak yırtılmasının güçlü bir öngördürücüsü olan iç elastik laminada hasar olduğu gösterilmiştir^{31, 32}.

2.2.2. Vazo-Vazorum Neovaskülarizasyonu

Vazo-vazorumlar adventisya ve media tabakasında yer alan ve damar duvarının kendi beslenmesinden sorumlu olan damarlardır. Damar duvar kalınlığının artması vazo-vazorumlarda proliferasyona neden olmaktadır. Beraberinde okside LDL ile aktive olmuş makrofajlar sitokin üretimini artırarak yeni damar gelişimine yol açmaktadır. Prolifere olan vazo-vazorumlar lipidden zengin aterom plağına doğru neovaskülarize olarak ilerlemektedir³³. Çalışmalarda yırtılan plaklarda neovaskülarizasyonun yırtılmayan plaklara göre belirgin derecede arttığı gösterilmiştir³⁴. Diyabetik hasta grubunda da aterotrombotik içeriklerinde yeni damar oluşumunun arttığı görülmüştür³¹. Yırtılmaya daha elverişli lezyonlar olan lipidden zengin plaklarda da kalsifiye plaklara göre neovaskülarizasyonun daha yoğun yaşandığı saptanmıştır³⁴.

2.2.3. Plak Kalsifikasyonu

İlerleyen süreçte aterosklerotik plaklar kalsifikasyon alanları içermeye başlarlar. Plak kalsifikasyonunda düz kas hücreleri önemli yere sahiptir. Bu hücreler kemik morfogenetik proteinleri gibi sitokinler salarak kalsifikasyon oluşumuna katkıda bulunurlar³⁵. Aterom plakları aynı zamanda kalsiyum salan ve plak mineralizasyonunu aktive eden gama karboksilasyona uğramış glutamik asit rezidüleri içeren proteinleri ihtiva ederler. İleri evre aterom plaklarında kalsifikasyon arttıkça neovaskülarizasyonun kaybolduğu gösterilmiş ve bunun plak stabilizasyonunun bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür³².

2.3. Plak Progresyonu ve Aterotrombozun Fazları

Aterosklerotik plak progresyonu beş patolojik / klinik faza ayrılmaktadır³⁶.

Faz 1

Lezyonlar genellikle gençlerde izlenmekte ve 3 alt sınıfa ayrılmaktadır.

- Tip 1 lezyonlar lipid damlacıkları içeren makrofajlardan oluşmuş köpük hücrelerini içermektedir.
- Tip 2 lezyonlar hem makrofajları hem de düz kas hücrelerini ve hafif derecede hücre dışı lipid birikimini içermektedir
- Tip 3 lezyonlar ise hücre dışı bağ dokusu, fibriller ve lipid birikimi ile çevrelenmiş düz kas hücrelerini içermektedir

Faz 2

Genelde darlık oluşturmasalar da yüksek lipid içerikleri, artmış inflamasyon ve ince fibröz kılıf nedeniyle yırtılmaya meyillidirler. Morfolojik olarak 2 tipe ayrılmaktadırlar. Bu alt tipler Faz 1'de görülen alt tiplerin devamı niteliğindedir.

- Tip 4 lezyonlar birbirine birleşmiş hücrelerle, yoğun hücre dışı lipid birikimi ve fibröz kılıfla karakterizedir.
- Tip 5a lezyonlar hücre dışı lipid çekirdeği kapsayan fibröz kılıf içermektedir.

Faz 3

Bu lezyonlar yırtılmış veya erode olmuş Tip 4 veya 5a lezyonlardan oluşan akut komplike Tip 6 lezyonları içermektedir. Bu durum mural, tıkaçıcı olmayan trombüse neden olur ve klinik olarak genellikle sessizdir.

Faz 4

Bu lezyonlar sabit veya tekrarlayan tıkaçıcı trombüsle karakterize akut komplike Tip 6 lezyonlardır. Bu durum genellikle akut koroner sendrom (AKS) kliniği ile ilişkilidir.

Faz 5

Bu lezyonlar angina neden olan Tip 5b (kalsifik) ve Tip 5c (fibrotik) lezyonlardır. Uzun süreli iskemi nedeniyle gelişen kollateral dolaşımın etkisiyle miyokard korunmakta ve klinik olarak bu lezyonlar sessiz seyretmektedir.

2.4. Akut Koroner Sendrom

Yüksek riskli hassas plakların yırtılması veya erozyonu sonucunda plak geometrisi değişmekte ve koroner damarda trombus oluşumu tetiklenmektedir. Bu süreç aterosklerotik ortam üzerinde tromboz oluşumu yani aterotromboz olarak da tanımlanmaktadır. Oluşan bu trombüse bağlı olarak AKS kliniği ortaya çıkmaktadır. Plak yırtılması AKS olgularının %60'ından sorumludur, geri kalan olgulardan ise yüzeysel erozyon sorumludur.

Plak yırtılmasında iki önemli faktör rol oynamaktadır. İlki, fiziksel kuvvetlere bağlıdır ve fibröz kılıfın en ince ve köpük hücreleri tarafından en fazla infiltre edilen en zayıf bölgelerde gerçekleşmektedir. Bu bölge genelde omuz veya plakla normal damar segmenti arasındaki bölgedir. Diğer mekanizma ise plak içinde meydana gelen aktif süreçtir. Plak içinde yoğun olarak bulunan makrofaj ve mast hücreleri kollajenaz, elastaz ve jelatinaz gibi proteolitik enzimler salgılayarak hücre-dışı matriksi parçalamakta, fibröz kılıfı zayıflatmakta ve plağı yırtılmaya meyilli hale getirmektedir ³⁷.

Akut koroner sendroma neden olan plakların içeriği kişiden kişiye hatta aynı kişide farklı plaklar arasında bile değişebilmektedir. Dolayısıyla her plağın trombojenitesi de farklılık göstermektedir. Lipidden zengin plaklar en trombojenik plaklardır ve plaktaki doku faktörü miktarı ile doğru orantılıdır ³⁸. Yırtılan plaktan açığa çıkan doku faktörü kanla temas ettiği andan itibaren ekstrinsik koagülasyon kaskadını aktive etmektedir. Kaskadın sonucunda da trombin, fibrin ve klinik tablonun ciddiyetini belirleyen sekonder tıkaç oluşmaktadır. AKS patofizyolojisinde sadece trombositlerin ve koagülasyon faktörlerinin rolü yoktur. Ateroskleroz tanımında da belirtildiği üzere yaygın bir

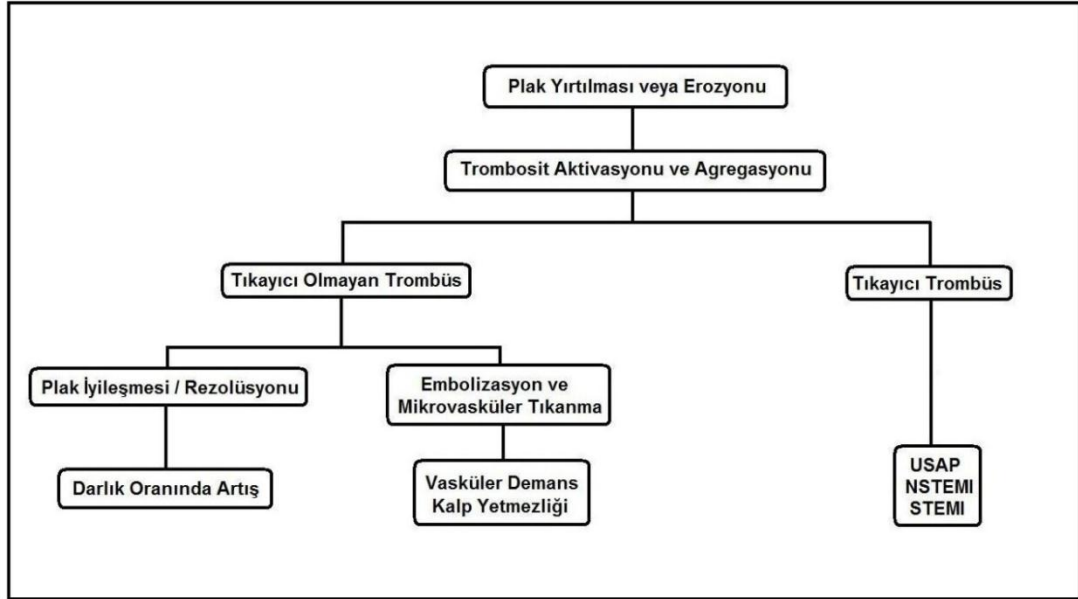
inflamasyon ve sonucunda ortama salınan serotonin ve tromboksan A2 gibi vazoaaktif maddelerin neden olduğu koroner vazospazm da süreçte önemli rol oynamaktadır³⁹.

2.4.1.Aterotrombozda Klinik

Koroner arter hastalığında iki farklı süreç söz konusudur: Birincisi, sabit veya çok yavaş ilerleme gösteren ve yıllar içinde lümeninde daralmaya yol açan ateroskleroz ve ikincisi, dinamik, öngörülemeyen ve hızla gelişip damarda ani ve tam ya da kısmen daralmaya neden olan akut süreç (Şekil 2.2.). İlk süreçte tıkaçıcı olmayan trombüs sonrası plak iyileşmesi hatta rezolüsyonu görülebilir. Bu süreç plağın meydana getirdiği lümenal daralma ciddiyetinin artmasıyla sonuçlanır ancak akut bir tablo ortaya çıkmaz. Diğer bir senaryo ise tromboza bağlı plak büyümesi esnasında gerçekleşen embolizasyonlar mikrovasküler tıkanıklıklara yol açarak ve vasküler demansa veya kalp yetmezliği kliniğine neden olmaktadır. İkinci süreç ile ortaya çıkan klinik tablo tromboz ve/veya koroner vazospazm ile başlamakta ve kan akımında ani, kritik ve hayatı tehdit eden azalmaya neden olmaktadır. Plak yırtılması veya erozyonu ile ortaya çıkan aterotromboz kararsız angina pectoris (USAP), ST segment elevasyonlu veya elevasyonsuz miyokard infarktüsü (STEMI / NSTEMI) veya ani kardiyak ölüm olarak kliniğe yansır. Anjiyografik çalışmalarda hafif – orta derecede (<%50) darlığa neden olan plakların akut iskemik olayların en sık sebebi olduğu gösterilmiştir⁴⁰.

2.5. Koroner Arter Hastalığı

Koroner kan akımı, yeterli kardiyak işlevlerin devamı için gerekli oksijen ve metabolik substratları sunamayacak düzeye geldiğinde miyokard iskemisi oluşmaktadır. İskemi, akımı kısıtlayan koroner arter darlığı varlığında miyokard iş yükünün dolayısıyla oksijen ihtiyacının artması veya epikardial arterlerde akut daralma veya vazospazm ile koroner kan akımının azalmasına bağlı gerçekleşmektedir⁴¹.



Şekil 2.2. Aterotrombozda olası klinik senaryolar.

Aterosklerotik plağın neden olduğu darlık miyokard iskemisi oluşturmada tek başına yeterli değildir. KAH patolojisinin altında yatan neden basit anlamda bir darlıktan ziyade karmaşık fiziksel denklemlerin ve çok yönlü akım dinamiklerinin rol oynadığı kompleks bir durumdur⁴²:

1. Daralma ancak dinlenme esnasında ölçülen bir trans-stenotik gradiyent oluşturduğu zaman akımı sınırlar. Ek olarak egzersiz gibi koroner kan akımının arttığı durumlarda da bu gradiyent artabilir. Bununla birlikte "post-stenotik vazodilatasyon" sayesinde dinlenme halinde miyokardiyal iskemi gerçekleşmeyebilir⁴³. Darlığın akut olarak % 85 – 90 olması ile kompensatuvar dilatatör mekanizmaları etkisiz kalır. Eğer koroner vasküler yatak yeterli zamanı bulabilirse kollateral dolaşımın gelişmesi ile post-stenotik dolaşım artar⁴³. Azalmış bir post-stenotik akım varlığında iskemiden ilk etkilenen bölge subendokardiyal saha olur çünkü bu bölge iskemiye miyokardın diğer segmentlerinden daha yatkındır.
2. Anjiyografik olarak koroner arter darlığının hemodinamik sonuçlarını değerlendirmek zordur çünkü kantitatif anjiyografi herhangi bir darlığın üç boyutlu olarak hassas biçimde ölçülmesine izin vermez. Sonuçta koroner anjiyografi koroner damarların kontrast madde verilerek gerçekleştirildiği bir lümenografidir. Darlıklar proksimal segment

referans alınarak görsel olarak tahmin edilir. Bununla birlikte bu segment altta yatan inflamasyon ve inflamasyon sonucu salınan vazoaaktif maddeler aracılı vazospazm veya vasküler yeniden şekillenme ile genişlemiş ya da daralmış olabilmektedir. Ek olarak darlığın uzunluğu ve darlığa neden olan lezyonun meydana getirdiği düzensizliklerinin yol açtığı akım türbülansı da hemodinamik anlamda kan akımının azalıp azalmayacağını belirlemektedir ⁴⁴.

2.5.1. Miyokard İskemisinin Sonuçları

Miyokard iskemisi, miyokard hücrelerinin aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya geçmesine, enerji depolarının giderek tükenmesine, mekanik ve elektriksel işlevlerin giderek bozulmasına neden olmaktadır. İskemi esnasında çeşitli metabolik değişiklikler meydana gelmektedir:

- ATP adenozeine parçalanır. Adenozin ise miyosit dışına çıkarak arteriyolar vazodilatasyona ve anginaya neden olur
- Miyokard hücrelerinde serbest yağ asitleri ve açıl karnitin birikir
- Sarkolemmadan ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı bozulur. İskemi sırasında biriken hidrojen iyonlarının, bağlanma yerleri için kalsiyum ile yarışması sonucu sistolik disfonksiyon ortaya çıkar
- ATP miktarının azalması ve sarkoplazmik retikuluma kalsiyum alımının azalması, hem enerji bağımlı olan hem de kalsiyumun geri alımını gerektiren diastolik işlevlerde bozulmaya neden olur ⁴⁵
- İskemi ve iskemi sonrası reperfüzyon hasarı miyositlerle sınırlı kalmayıp inflamatuvar değişikliklerle endotel hücrelerine uzanır. Şiddetli vazokonstrüksiyon ve lokal trombojenik eğilim gözlenebilir ⁴⁶
- İskemi, kalbin ileti sistemindeki iyon kanallarını olumsuz etkileyerek ve refraktör periyotta değişiklikler meydana getirerek lokal re-entran halkaların ve sonuçta taşiaritmilerin ortaya çıkmasına neden olabilir ⁴⁷

2.5.2. Koroner Arter Hastalığında Klinik

Miyokard iskemisinin en belirgin klinik yansıması anginal ağrıdır ancak iskemik atakların çoğu klinik olarak sessizdir. Anginal ağrı özellikle sempatik sinirlerce T₁ – T₅ ve C₅ – C₆'ya taşınıp oradan spinotalamik traktusla talamusa taşınmaktadır. Kalpten taşınan afferent uyarının birçok alana yayılması ağrının lokalize edilmesini güçleştirmektedir. Ağrının iletim yollarında, talamus ve duyu korteksindeki işlenişi kişilerdeki ağrı oluşumunun farklılığına neden olmaktadır. Kontraktıl işlevlerin yaygın olarak bozulması, hayatı tehdit eden aritmilerin yanı sıra hibernasyon, stunning ve miyokard infarktüsü ile de sonuçlanabilir. Bu noktada hibernasyon ve stunning terimlerini açıklamak faydalı olacaktır.

- *Hibernasyon*; uyuyan miyokard veya bakiye iskemi de denilmektedir. Ciddi koroner darlık ve ortaya çıkardığı uzun süreli düşük dereceli iskemi sonucunda miyokarddaki kontraktıl elemanların üretimi azalarak kasılma bozukluğu meydana gelmektedir ancak nekroz söz konusu değildir.
- *Stunning*; (afallayan veya bayılan miyokard) reperfüze edilen ancak kasılması halen bozuk olan miyokardı ifade eder. İskemide kalma süresine bağlı olarak miyokard kasılmasının stunningden tamamen normale dönme süresi değişmektedir. Bazen saatler içinde bazen de haftalar içinde normale döner. Tekrarlayıcı stunning'de tek başına kasılmayı etkilemeyen, çok sayıda iskemi ataklarının ortaya çıkardığı stunning epizodlarının toplam etkisi söz konusudur.

Koroner kan akımı engellendikten sonra 20 dakika içinde fokal hücre nekrozu başlar. Nekroz, subendokardiyal tabakada 40 dakika içinde belirginleşerek 3 – 4 saat içinde dalga şeklinde ilerleyerek subepikardiyal tabakalara ulaşırlar. Miyokardiyal işlevlerdeki global bozulma miyokard nekrozunun yaygınlığıyla ilişkilidir. İnfarktüs sol ventrikülün %15'inden fazlasını içerdiği zaman ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşmeye, sol ventrikül diyastol sonu hacmi ve basıncı yükselmeye başlar. %25'inden fazlası etkilendiğinde kalp yetersizliği belirtileri, %40'tan fazlası etkilendiğinde ise

kardiyojenik şok gelişmektedir. Miyokard iskemisi sonucu oluşan klinik sendromlar:

1. Kararlı angina pektoris
2. USAP
3. NSTEMI
4. STEMI
5. Ani kardiyak ölüm

2.5.3. Koroner Arter Hastalığı ve Aterosklerozda Risk Faktörleri

Ateroskleroz, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ilerleyen ve yıllarcasüren bir sürecin sonunda klinikteKAH'aneden olmaktadır. Genetik faktörler nadiren tek başına semptomatik ateroskleroza neden olurken bireyin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını belirler. Bununla birlikte çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını belirgin şekilde etkileyerek KAH'ın gelişip gelişmeyeceğini belirler.Yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya ilaçlarla değiştirilebilir lipid bozuklukları (yüksek serum total ve LDL kolesterolü, düşük serum yüksek dansiteli lipoproteini (HDL)), sigara içime, obezite, fiziksel inaktivite, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus ve insülin direnci yanında ileri yaş, cinsiyet ve aile öyküsü gibi değiştirilemeyen faktörler ve lipoprotein a, homosistein, trombotik ve inflamatuvar faktörler gibi yeni faktörlerateroskleroz ve KAH gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.1.)⁴⁸. Bütün bu risk faktörleri hastalığın başlangıcında ve progresyonunda önemli roller oynamaktadır. Değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik önleyici ve tedavi edici önlemlerin alınması ile KAH' a bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir.

LDL yüksekliği endotel hasarı ve damar duvarındaki inflamatuvar yanıtta artışla yakından ilişkilidir. Küçük ve yoğun LDL partikülleri büyük olanlara göre daha aterojeniktir. Trigliseridler de LDL gibi intimaya penetre olarak düz kas hücre proliferasyonuna ve hücre-dışı matriks birikimine neden olabilmektedir⁴⁹. Lipoprotein a'nın apo a proteini plazminojen proteaza

benzerlik göstermekte ve fibrinolizi bozmaktadır. Lipoprotein a da düz kas hücre proliferasyonunu tetikler⁵⁰. HDL, kolesterolü damar duvarından çıkarmakta ve katabolizmasını arttırmaktadır⁵¹. Sigara içmek, kan basıncı ve sempatik sinir sistemi üzerine olan etkileri ve miyokardiyal oksijen sunumunu azaltmasının yanında LDL oksidasyonunu artırarak ve endotel işlevleri bozarak aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır. Ayrıca trombosit agregasyonu ve adezyonunu kolaylaştırır, trombolitik / fibrinolitik faktörlerde azalmaya yol açar. Hipertansiyon endotel işlevleri bozar ve vasküler geçirgenliği arttırarak okside LDL'nin intimaya girişini kolaylaştırır. Diyabetes mellitusta glikozile son ürünler inflamasyonu hızlandırır, trombosit ve endotelial işlevleri bozar ve lipid bozukluklarına neden olur.

Tablo 2.1. Ateroskleroz için risk faktörleri.

Değiştirilebilir Risk Faktörleri	Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Diğer Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Lipid bozuklukları • Sigara içme • Obezite • Fiziksel inaktivite • Yüksek kan basıncı • Diyabetes mellitus • İnsülin direnci • Alkol 	<ul style="list-style-type: none"> • Yaş • Cinsiyet • Aile öyküsü • Irk 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipoprotein a • Homosistein • hs – CRP • Sosyoekonomik düzey • Eksojen östrojen • Enfeksiyon

2.6. Koroner Arter Hastalığının Tedavisinde Stentler

Stentler koroner arterlerin hastalıklı segmentinde yeterli kan akımını sağlamak üzere geniş ve açık bir lümen sağlamak amacıyla yerleştirilen / implante edilen endovasküler metalik protezlerdir. Stentler girişimsel

kardiyolojinin vazgeçilemez unsurlarıdır ve koroner girişimlerin %80'inde kendine yer bulmaktadır.

1977 yılında Andreas Gruentzig ile başlayan perkütan koroner girişim (PKG) günümüzde sadece kardiyolojide değil tüm tıbbi işlemler arasında en sık kullanılan terapötik yöntem haline gelmiştir⁵². Balon anjiyoplasti (PTCA) yöntemini diseksiyonlara ve restenoza bağlı ani damar kapanması ve elastik geri çekilme gibi ciddi dezavantajlara sahiptir⁵³. Ayrıca özellikle ilk 6 ayda major kardiyovasküler olay (MKO) olarak kliniğe yansıyan ve lezyon özelliğine göre %30 ile %60 arasında değişen restenoz oranları vardır⁵⁴. Ne var ki bu sorunlar girişimsel kardiyolojinin önünü tıkamamış aksine lümen açıklığını daha dirençli şekilde koruyacak stent teknolojisinin gelişmesinin yolunu açmıştır. Sigwart 1985'te ilk stent implantasyonun gerçekleştirmiş, bir yıl sonrasında ise Serruys ve ekibi stentlerle ilgili ilk çok merkezli deneyimi bildirmiştir. 1989'da ise Shatz, kendisinden 5 yıl önce Palmaz tarafından geliştirilen rijid ve tübüler stentin esnekliğini arttırarak Palmaz – Shatz stentini geliştirmiştir. 1989'da Gianturco ve Roubin ise stent ile balonu ilk defa kombine olarak kullanmışlardır. Bu ilklerin ardından her geçen gün stent teknolojisinde, iskeletinden salınımını yaptığı ilaca ve polimerine kadar her bir bileşeninde, nano düzeylere kadar inen gelişmeler yaşanmaktadır. Bununla birlikte stent teknolojisinin de beraberinde getirdiği dezavantajları bulunmaktadır. Stentin damar duvarına temasından itibaren arteriyal hasar süreci başlamakta, neointimal hiperplazi tetiklenmekte ve sonuçta hastaların yaklaşık üçte birinde restenoz ve tekrarlayan revaskülarizasyon gereksinimi ortaya çıkabilmektedir⁵⁵.

2.6.1. Stent Tasarımları

Stent teknolojisi restenoz sorununu aşmak için tasarımında ve geometrisinde sürekli bir güncelleme yaşamaktadır. Stentler geometrilerine (oluklu tüp, bobin, sarmal, ağ – örgü, açık göze), içeriğine (paslanmaz çelik, titanyum, krom – kobalt, altın, nitinol) ve yerleştirme yöntemine (balonla genişleyebilen, kendi kendine genişleyen) göre sınıflandırılabilirler. Her bir stent tasarımının bu kategorilerin her birine görece avantajları ve

dezavantajları vardır ve hiçbir stent tasarımı tüm bu olumlu özelliklere yeterince sahip değildir. Dolayısıyla stentlerin arter duvarında yol açacağı hasar ve buna paralel gelişebilecek restenoz göz önünde bulundurulduğunda farklı tasarımlara sahip stentlerin klinik sonuçlarının da farklı olması kaçınılmazdır ⁵⁶. Örneğin ağ – örgü ve sarmal stentlerin metal yoğunlukları fazla olduğu için restenoz oranları yüksektir. Günümüzde çoğu stent paslanmaz çelikten üretilmektedir. Nitinol (%55 nikel, %45 titanyum) paslanmaz çeliğe göre daha az trombosit aktivasyonuna yol açmaktadır. Strut kalınlığının artışı radyolojik görünürlüğü ve radyal desteği arttırmasının yanında daha fazla intimal hasara ve restenoz riskine neden olmaktadır. Strut kalınlığının ince olması da restenoz oranını düşüren bir özelliktir ⁵⁷. Krom – kobalt alaşımlar hem çok ince strut kalınlığı ile hem radyal destek ve görünebilirlik açısından sahip oldukları olumlu özellikler nedeniyle giderek yaygın kullanım alanı bulmaya başlamışlardır ⁵⁸.

Stent yüzeyinde bulunan kaplama da stent açıklığı ve restenoz ile doğrudan ilişkilidir. Yüzey kaplaması, stent yüzeyi ile kan akımı ve arteriyel duvar arasında inert bir tabaka oluşturmak ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile arteriyel hasarın en aza indirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Altının, inert bir madde olmasına karşın restenoz oranları yüksek bulunmuştur. Karbon, silikonkarbid, heparin ve fosforilkolin kaplama amacıyla kullanılan diğer materyallerdir. Biyouyumlulukları yüksek olmakla birlikte restenoz üzerine olumlu etkileri tartışmalıdır ^{59, 60}.

2.6.2. Stent Trombozu

Stent trombozu stentlenmiş segmentin trombotik oklüzyonu olarak tanımlanmaktadır. Oluş zamanına ve kesinlik düzeyine göre iki farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Stent trombozu oluşumuna kadar geçen süreye göre akut, subakut, geç ve çok geç olarak sınıflandırılır (Tablo 2.2) ⁶¹. Akut ve subakut stent trombozu, birlikte erken stent trombozu olarak da adlandırılmaktadır. Kesinlik düzeyine göre ise kesin, olası ve muhtemel stent trombozu olarak sınıflandırılır (Tablo 2.3) ⁶¹. Anjiyografik veya patolojik kanıt varlığında kesin stent trombozu tanısı konulmaktadır. Akut stent

trombozuo lgularında mortalite yaklaşık %25, subakut stent trombozu olgularında %15 – 48 oranındadır ⁶². Stent trombozu sıklıkla implantasyonun ilk günlerinde meydana gelir. Stent trombozu nadirdir ancak yıkıcı sonuçlara neden olmaktadır ve sıklıkla geniş miyokardiyal alanların infarktüsü ve ölümlerle birlikte seyretmektedir. Stent teknolojisindeki ve stent implantasyon tekniklerindeki gelişme ve beraberinde dual anti-platelet tedavi (DAPT) ile erken stent trombozu sıklığı %1'in altına inmiştir ⁶³.

Tablo 2.2. Oluş zamanına göre stent trombozunun sınıflandırılması.

Akut stent trombozu	Stent implantasyonu sonrası ilk 24 saat içinde
Subakut stent trombozu	Stent implantasyonu sonrası 24 saat – 30 gün arasında
Geç stent trombozu	Stent implantasyonu sonrası 30 gün – 1 yıl arasında
Çok geç stent trombozu	Stent implantasyonu sonrası > 1 yıl

. Her ne kadar implantasyon sonrası erken dönemde görülen stent trombozunun, ilk bakışta stent implantasyonunun teknik yönleriyle (yetersiz genişleme ve diseksiyonlar gibi) ilişkili olduğu düşünülse de yapılan çalışmalarda yaş, hipertansiyon, sigara içimi, böbrek yetmezliği, AKS ile başvuru, sol ventrikül işlevi ve kadın cinsiyetin erken stent trombozu için bağımsız öngördürücü oldukları saptanmıştır ⁶⁴. Daha geç dönemde ortaya çıkan stent trombozu ise gecikmiş endotelizasyon ile ilişkilendirilmiştir ⁶⁵. Geç stent trombozunun en yaygın öngördürücülerinin AKS ile başvuru, diyabetes mellitus ve LAD'ye girişim olduğu gösterilmiştir ⁶⁴. İSS'lerde stent trombozu prevalansı çıplak metal stentten (ÇMS) farklı olmamakla birlikte İSS sonrası görülen stent trombozu daha geç olma eğilimindedir ⁶⁶. Stent implantasyonu sonrası önerilen DAPT'a olan direnç ve ilaç uyumsuzluğu, endotelizasyonun tam olarak gerçekleşmemesi ya da trombüs oluşumunu tetikleyen farklı stent

platformları geç stent trombozunun nedenleri olarak düşünülmektedir⁶⁷. Stent trombozu gelişimi için risk faktörleri kliniğe, lezyona ve işleme ait olmak üzere sınıflandırılabilir (Tablo 2.4)^{68, 69}.

Tablo 2.3. Kesinlik düzeyine göre stent trombozunun sınıflandırılması.

<p>Kesin stent trombozu</p> <p>Stent trombozunun anjiyografik olarak kanıtlanması</p> <p>Stent içinden veya stentin 5 mm proksimal / distal segmentinden kaynaklanan trombüs varlığı ve 48 saatlik zaman dilimi içinde aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dinlenim halinde akut başlangıçlı iskemik semptomlar Akut iskemi lehine iskemik EKG değişiklikleri Kardiyak belirteçlerde anlamlı artma ya da azalma Tıkayıcı olmayan trombüs <ul style="list-style-type: none"> İntrakoroner trombüs kalsifik olmayan yuvarlak, ovoid veya düzensiz sınırlı dolum defekti olarak ya da kontrast madde tarafından çevrelenen parlaklık olarak tanımlanmıştır. Kontrast maddenin lümen içinde sabit kalması veya görülebilir emboli de intrakoroner trombüs lehine değerlendirilmektedir Tıkayıcı trombüs <ul style="list-style-type: none"> Stent içinde veya stent proksimaline en yakın yan dal veya ana damarda TIMI 0 veya TIMI 1 akım <p>Stent trombozunun patolojik kanıtlanması</p> <p>Otopside veya trombektomide elde edilen dokunun incelenmesinde yeni gelişen trombüsün gösterilmesi</p>
<p>Olası stent trombozu</p> <p>Stentleme sonrası görülen aşağıdaki olgularda söz konusudur:</p> <ul style="list-style-type: none"> İlk 30 gün içinde açıklanamayan ölüm Anjiyografik kanıt olmaksızın işlem sonrası herhangi bir zamanda stentin implante edildiği koroner damarın beslediği bölgeye ilişkin kanıtlanmış iskemi
<p>Muhtemel stent trombozu</p> <p>Koroner stentleme sonrası 30 günden sonra görülen açıklanamayan ölüm</p>

Tablo 2.4. Stent trombozunun öngördürücüleri.

Klinik Faktörler	Lezyona Ait Faktörler	İşleme ait Faktörler
Diyabetes mellitus	Lezyon uzunluğu ve çapı	Diseksiyon
Böbrek yetmezliği	İşlem öncesi minimal lümen çapı	Yetersiz ekspansiyon
Kalp yetersizliği	İşlem öncesi darlık derecesi	Stent malapozisyonu
Akut koroner sendrom ile başvuru	Bifurkasyon lezyonları	Rezidüel darlık veya trombüs
İlaca direnç ve uyumsuzluk		Seçilen stent türü

2.6.3. Stent Restenozu

Restenoz, kardiyolojinin en önemli sorunlarında birisidir. İlk dönemlerde kullanılan balon anjiyoplasti yöntemi, tedaviden 6 ay sonrasında %30 – 40'lara ulaşan restenoz oranıyla yerini stent teknolojisine bırakmıştır^{70, 71}. Ancak stent teknolojisi de beraberinde kendine özel sorunlarını getirmiştir. Bu sorunlar arasında implantasyon esnasındaki endotelial hücre hasarı ve başlattığı birtakım olaylar zinciri sonrası gelişen neointimal hiperplazi en önde gelenleridir⁷⁰. Stentin yol açtığı vasküler hasar ve altta yatan hastalığın getirdiği inflamasyon ile çevre intimal ve düz kas dokusunun aşırı çoğalması olarak tariflenen bu durum implante edilen stentin ve dolayısıyla koroner arterin açıklığını belirlemede başrolü oynamaktadır^{71, 72}.

Restenozun Tanımı

Klinik restenoz, başarılı PKG sonrası lezyondaki restenoza bağlı olarak MKO'nun, iskemik semptomların (tekrarlayan angina gibi), dinlenim

ya da efor ile iskemik EKG değişikliklerinin ve girişimsel olmayan testlerde iskemi bulgularının ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. *Anjiyografik restenoz* ise kontrol koroner anjiyografide görsel olarak ve kantitatif koroner analiz yöntemi ile değerlendirme yapılmakta ve lümen çapı daralması %50 ve üzerinde ise anjiyografik restenoz olarak tanımlanmaktadır. Restenoz patofizyolojisine geçmeden önce restenoz ile doğrudan ilişkili ve klinik stent çalışmalarında sonlanım noktası olarak belirlenen iki kavramdan bahsetmek faydalı olacaktır.

Hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR), hedef lezyonun restenozu ya da başka bir komplikasyonu nedeniyle hedef lezyona PKG ya da hedef damara koroner arter by-pass cerrahisi (KABC) yapılmasıdır⁶¹. Hedef lezyon kavramı, anjiyografik olarak stentin 5 mm distal ve 5 mm proksimal segmentleri arasında kalan bölge olarak tanımlanmaktadır. HLR klinik ya da anjiyografik olarak restenozun saptandığı durumlarda gerçekleştirilmektedir⁶¹. İlk 30 gün içindeki HLR'nin anjiyografik komplikasyonlar nedeniyle ortaya çıktığı, 30 gün içinde restenozun esas mekanizması olanneointimal hiperplazinin gelişmesinin zor olduğu ve bu nedenlerle erken HLR'nin (ilk 30 gün) restenoz ve stent etkinliği için bir gösterge olamayacağı savunulmaktadır⁷³. Hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) ise hedef damarın herhangi birbölgesinin PKG ya da KABC ile revaskülarizasyonudur.

Restenozun Patofizyolojisi

Perkütan koroner girişim esnasında damarın gerilmesi endotel hasarına, koroner arterler gibi orta çaplı muskuler arterlerin dayanıklılığında büyük öneme sahip olan iç elastik membranın yırtılmasına ve media tabakasında diseksiyona neden olmaktadır. Damar hasarına karşı aşırı karmaşık moleküler ve hücresele olayları içeren bir iyileşme yanıtı olarak da tanımlanan restenozun oluşumuna birçok süreç katkıda bulunmaktadır.

Elastik büzüşme (recoil)

Koroner arterlerin iç ve dış elastik membranlarında bol miktarda elastik lif bulunmaktadır. Anjiyoplasti ile gerilen bu lifler aşırı gerilmeyi izleyen

saniyeler veya dakikalar içinde büzüşmekte ve lümen alanında %40'a varan kayba yol açabilmektedir. Stentler ise aşırı gerilmeye bağlı gelişen bu fenomeni önemli oranda azaltmaktadır.

Trombüs organizasyonu

Perkütan koroner girişim endotelde bozulmaya ve media tabakasında diseksiyona yol açar. Kollajen, von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subintimal içeriğin açığa çıkması trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır. Fibrin ve trombositler stent strutları üzerinde birikir. Stent restenozu bölgesinde fibrin ve trombositlerin, neointimal doku oluşumunun ve yaygın neovaskülarizasyonun varlığı mural trombüs organizasyonunun restenoza katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Neointimal hiperplazi

Arter hasarı subintimal dokunun anjiyotensin II ve plazmin gibi dolaşımdaki mitojenlerle karşılaşmasına, trombositlerden tromboksan A₂, serotonin ve trombosit kökenli büyüme faktörü gibi mitojenlerin, endotelden, düz kas hücrelerinden ve inflamatuvar hücrelerden sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Bu maddeler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarmaktadır. Düz kas hücreleri hücre-dışı matriks ve kollajen sentezini arttırarak neointimal doku gelişmesine neden olurlar⁷⁴. Neointima gelişim hızı altıncı aya kadar yüksektir; sonrasında ise altı ay ile üç yıl arasında yavaşlar. Stent içi restenoz olgularında restenotik lezyonların hücre içeriği daha az yani hiposellülerdir, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır. Çoğalan hücreler stent strutlarına yakın yerleşim göstermektedir, dolayısıyla proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir tepkime olduğu düşünülmektedir⁷⁵. Stent restenozunun önlenmesinde hem hücre çoğalmasını hem de matriks sentezini önleyecek bir yöntem daha yararlı gibi görünmektedir.

Yeniden Şekillenme:

Negatif biçimlenme balon anjiyoplasti restenozunun başlıca nedenidir. Esas mekanizması dış elastik membran çapında azalmadır ve adventisya tabakasında fibrozis görülmektedir. Koroner stentlerle bu olayın üstesinden gelinmesine karşın, yeniden biçimlenmenin kesin mekanizması tam olarak bilinmemektedir ⁷⁶.

Restenozu öngören hastaya, lezyona ve işleme ait özellikler Tablo 2.5'de gösterilmiştir ⁷⁷.

Tablo 2.5.Restenoz göstergeleri.

Hastaya bağlı	Lezyona bağlı	İşleme bağlı
Yaş	KABC grefti	İşlem öncesi ve sonu minimal lümen çapı
Erkek	LAD lezyonu	İşlem öncesi ve sonu darlık derecesi
Diyabetes mellitus	Safen ven grefti lezyonu	Düşük balon / arter oranı
Sigara	Küçük damar çapı	Elastik büzüşme
Kronik böbrek hastalığı	Uzun lezyon	Diseksiyon
Kararsız angina	Osteal lezyon	Dilate edilen segment sayısı
Hipertansiyon	Bifurkasyon lezyonu	Stent içi stent
	Total oklüzyon	
	Kalsifikasyon	

Stent Restenozu Tipleri

Stent restenoz tipleri anjiyografik olarak dört sınıfa ayrılmıştır.

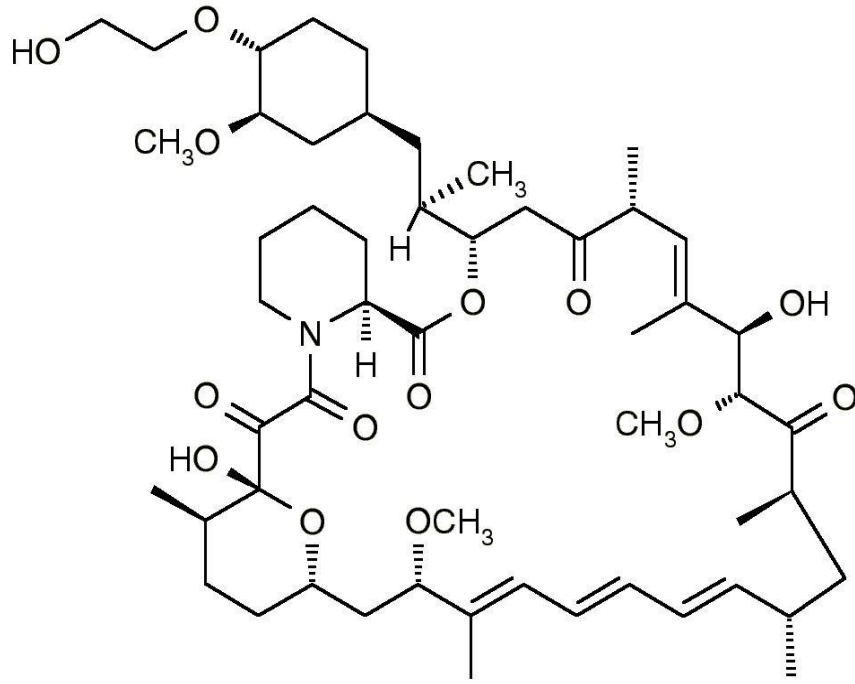
- Sınıf 1: Fokal restenoz da denilmektedir. Lezyon uzunluğu 10 mm veya daha azdır. Lezyonun yerine göre stentin eklem yerinde veya stentler arasındaki boşluk bölgesinde ise Tip 1A, stent kenarında ise Tip 1B, stent gövdesinde ise Tip 1C ve birden fazla yerde ortaya çıkmışsa Tip 1D olarak sınıflanmaktadır.
- Sınıf 2: Diffüz stent içi restenoz da denilmektedir. Lezyon 10 mm'den uzundur fakat stent sınırlarını geçmemektedir.
- Sınıf 3: Diffüz proliferatif restenoz da denilmektedir. Lezyon 10 mm'den uzundur ve stent sınırlarının dışına çıkmaktadır.
- Sınıf 4: Total oklüzyonlardır ve TIMI akım 0'dır.

İlaç salınımlı stentler, stent restenozunu aşmada günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu stentler çevre intimal ve düz kas dokusunun büyümesini kontrol altına alan ve belirli bir sürede salınım gösteren antiproliferatif ilaçlarla kaplıdır ve bu sayede ÇMS'ye göre restenoz ve tekrarlayan revaskülarizasyon gereksinimini azaltmıştır ⁷. Ancak her yeni ortaya çıkan teknoloji gibi İSS için de kendine özel sorunlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar bir yandan hiperplaziyi, hücre göçünü ve proliferasyonu kontrol altına alırken diğer yandan fibrin birikimine ve zayıf endotelizasyona neden olurlar. Sonuçta hasarlanmış arteriyel duvarın iyileşmesi gecikmekte ve geç dönem stent trombozu riski artmaktadır. Dolayısıyla ilaç seçimi ve salınım kinetiği bu noktada önem kazanmaktadır. Her ne kadar birinci nesil İSS'ler ile (sirolimus ve paklitaksel salınımlı) stent restenozu sorunu önemli ölçüde aşılabilsede bu stentlerin ilaç salınımı ve taşıma sistemleri ile ilgili dezavantajları vardır ⁸. Çalışmalar stent trombozunu riskini azaltacak ve klinik sonuçları iyileştirecek yeni nesil İSS geliştirmeye odaklanmıştır. Bu yeni nesil İSS'ler zotarolimus ve everolimus salınımlı stentlerdir.

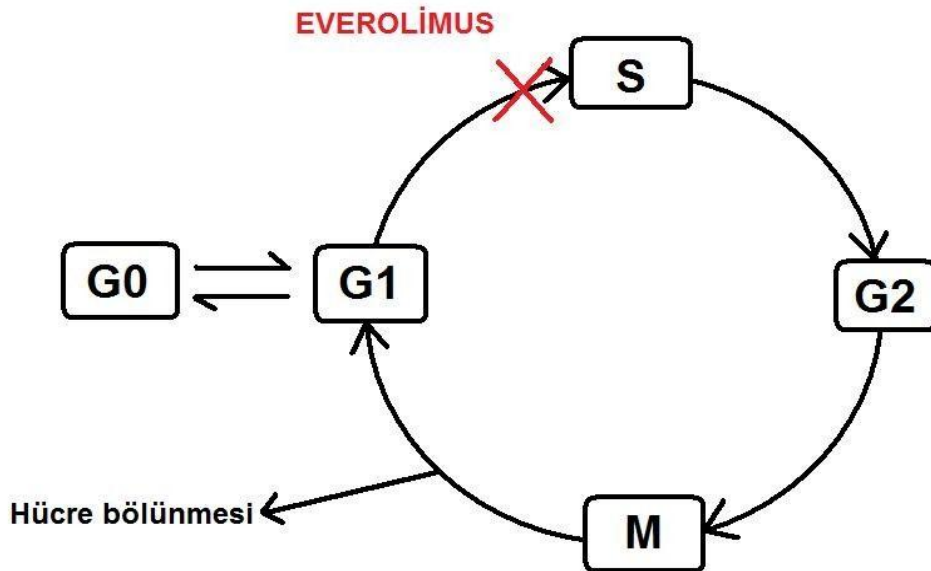
Everolimus salınımlı stentlerikinci nesil İSS'ler içinde yer almakta ve biyoyumluluğu yüksek, sentetik, floro-polimer kaplı ve ince strut'lara sahip krom-kobalt iskeletten oluşmaktadır⁹. Birçok çalışmada ESS'lerin diğer İSS'lere göre daha iyi anjiyografik sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir¹⁰. Bununla birlikte bu çalışmaların büyük çoğunluğu belirli ve özel hasta gruplarında gerçekleştirilmiştir; dolayısıyla gerçek hayattaki deneyimleri ve klinik sonuçları yeterince yansıtmamaktadır⁷⁸. Bu konuda yapılan en önemli klinik çalışmaların başında SPIRIT çalışmaları gelmektedir. 2006 – 2011 yılları arasında yürütülen bu klinik çalışmalar ESS'lerin hem uzun dönem etkinlik ve güvenilirliğini ortaya koymuş hem de paklitaksel salınımlı stentler ile karşılaştırmıştır⁷⁹⁻⁸². İlk yıllarda daha homojen hasta gruplarında, daha az sayıda ve kısa izlem süreli çalışmalar yerini alınma kriterlerinin genişletildiği, daha heterojen, daha geniş popülasyonda ve uzun izlem süreli çalışmalar almaya başlamıştır.

2.6.4. Everolimus Salınımlı Stentler

Everolimus, bir makrolid türevi antibiyotik olan ve aynı zamanda güçlü antiproliferatif ve immünsupresif etkileri de olan sirolimus (rapamisin) türevi bir ajandır⁸³. Sirolimusa göre daha lipofilik olduğu için vasküler hasarın meydana geldiği arter duvarı tarafından hızlı bir şekilde absorbe olmaktadır. Moleküler yapısında sirolimustan farklı olarak kırkıncı pozisyonda 2-hidroksietil zinciri bulunmaktadır (Şekil 2.3)⁸⁴. Mamalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri ailesine ait bir molekül olan everolimus sitozolik FK – 506 bağlayıcı protein – 12'ye (FKBP12) bağlanarak hücre döngüsünün G₁ fazından S fazına geçişini inhibe eder (Şekil 2.4). Sonuçta düz kas hücrelerinin ve T hücrelerini proliferasyonunu inhibe eder⁸⁵. İçeriğindeki n – oktanol / su bileşimi sayesinde diğer antiproliferatif ajanlardan daha yavaş salınım kinetiğine sahiptir⁸⁶.



Şekil 2.3. Everolimusun moleküler yapısı.



Şekil 2.4. Everolimusun hücre döngüsü üzerine etkisi.

Piyasada Xience V (Abbott, Santa Clara, California) ve Promus (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) marka adlarına sahip aynı yapıda ESS'ler vardır. Promus stentlerde polimer olarak kalıcı poly (styrene – b – isobutylene – b – styrene) ve platform olarak platinum krom içermektedir. Xience V stentlerde ise polimer olarak kalıcı, erode olmayan poly vinylidene fluoride cohexafluoropropylene ve poly-n-butyl methacrylate olmak üzere iki polimer ve platform olarak kobalt krom kullanılmaktadır⁸⁷. Her iki stent de içerdiği everolimusun %80'ini ilk 30 gün içine salmaktadır. Tüm salınım ise 4 ayda tamamlanmaktadır. İlaçsız bir üst tabaka bulunmadığı için polimer kalınlığı sadece 7,6 µm dir ve stent üzerindeki ilaç miktarı ise 100 µg/cm² dir (Tablo 2.6)⁸⁸.

Everolimus salınımlı stentler çok sayıda büyük çaplı klinik çalışmaların ilgi alanı olmuş ve diğer stent tipleri ile etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 2.6.Piyasa bulunan everolimus salınımlı stentler ve özellikleri.

Ticari isim	Xience	Promus
Üretici firma	Abott Vascular	Boston Scientific
Platform materyali	Kobalt – krom	Platin – krom
Strut kalınlığı (µm)	81	81
Polimer tipi	Kalıcı	Kalıcı
İlaç konsantrasyonu (µg/cm ²)	100	100
İlaç salınımı	İlk 30 günde %80	İlk 30 günde %80

SPIRIT(Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System) FIRST çalışmasında 6. ayda ESS grubunda daha az geç lümen kaybı ve restenoz saptanmıştır⁸⁹. Randomize çalışmalarda ESS'lerin paklitaksel salınlı stentlere göre tekrarlayan revaskülarizasyon, MI ve stent trombozu riskini azalttığı gösterilmiştir^{10, 81, 90}. Benzer üstünlük ölüm, MI ve tekrarlanan revaskülarizasyon açısından sirolimus salınlı stentlere göre de gösterilmiştir^{91, 92}. Diğer bir çalışmada da ESS'ler uzun dönemde stent trombozu ve MI riskini sirolimus salınlı stentlere göre azalttığı saptanmıştır 0.37; 95% CI, 0.20 - 0.66 vs 0.37; 95% CI, 0.20 to 0.66)⁹³.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

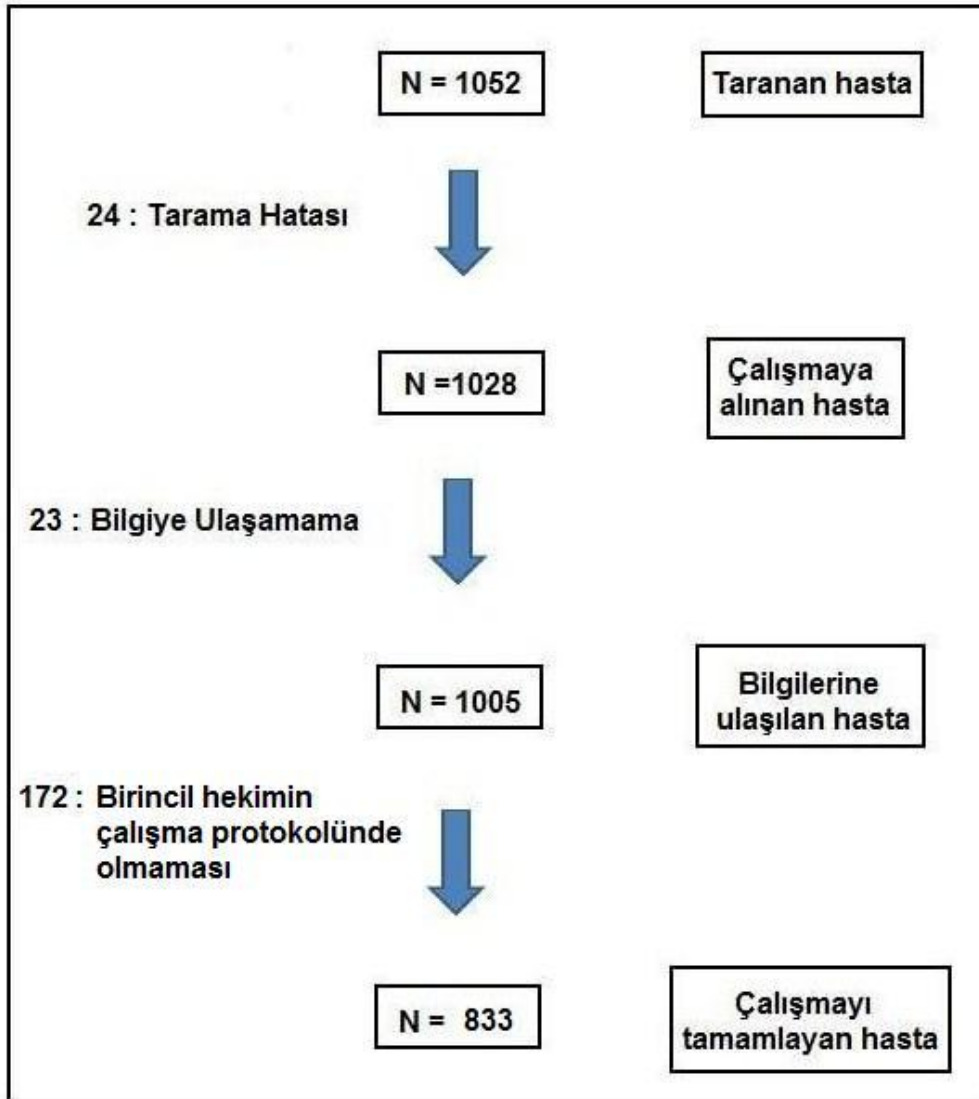
3.1. Hasta Seçimi

Tek merkezli, geriye dönük olan bu çalışmaya, 01 Ocak 2008 – 31 Ağustos 2013 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, 18 yaşından büyük, semptomatik KAH, pozitif efor testi sonucu, miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi lehine bulguları olan ya da koroner bilgisayarlı tomografik (BT) anjiyografide hemodinamik anlamlı darlık görülmesi nedeniyle yapılan konvansiyonel koroner anjiyografide \geq %70 koroner arter lezyonu saptanan ve ESS (Xience V, Abbot Vascular, Santa Clara, California) implante edilen 1052 hasta (773 erkek ve 273 kadın) alındı. 24 hasta tarama hatası nedeniyle, 23 hasta bilgilerine ulaşılamadığı ve 172 hasta isestent implantasyonunun merkezimizde bulunan ancak çalışma protokolünde yer almayan hekimler tarafından gerçekleştirilmiş olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ve çalışma 833 hasta (621 erkek ve 212 kadın) ile tamamlandı (Şekil 3.1). Doğal koroner arterlerinde veya bypass greftinde yeni gelişen lezyonu olan ve terapötik girişim gerektiren hem elektif şartlarda hem de acil girişimin gerektiği (AKS ile başvuran) hastalar işleme alındı. Hastalara ait bilgiler hastane dosyalarından, hastane sisteminde yer alan tıbbi belgelerden, laboratuvar sonuçlarından ve anjiyografik değerlendirmeler anjiyografi laboratuvarı bilgisayar kayıtlarından elde edildi. Asetilsalisilik asit ve klopidogrelden oluşan ikili – dual antiplatelet tedaviye (DAPT) karşı kontraendikasyonu olan, 12 ay içinde cerrahi işlem uygulanma olasılığı yüksek, everolimusa karşı alerjisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca stent implantasyonu esnasında herhangi bir maligniteye sahip olup sağkalım beklentisi 1 yıldan düşük olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Stent

Tüm stent implantasyonları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan ve girişimsel kardiyoloji alanında 20 yılı aşkın deneyime sahip 2 kardiyolog tarafından (Dr. A.O. ve Dr. K.A.)

gerçekleştirilmiştir. Bu hekimler tarafından tüm hastalara, koroner anjiyografi sonucunda hastaya ve / veya saptanan lezyona ait özellikler de göz önünde bulundurularak, stent seçimi konusunda bilgi verildi. Bununla birlikte kullanılan stentin üretici firmasından (Abbott Vascular) herhangi bir destek de alınmadı. Kullanılan stent Xience V, 81 µm kalınlığında, kobalt krom platform üzerinde kalıcı polimer yapısına sahip ve everolimus salınımı yapan bir stenttir. 100 µg/cm² ilaç konsantrasyonu taşımakta ve ilaç salınımının %80'ini ilk 30 günde gerçekleştirmektedir. Çalışmada kullanılan stent çapları 2,25, 2,50, 2,75, 3,0, 3,5 ve 4,0 mm ve stent uzunlukları 8, 12, 15, 18, 23, 28, 33 ve 38 mm arasında değişti.



Şekil 3.1. Çalışma dizaynı.

3.3. İşlem tekniği

Koroner anjiyografide saptanan lezyonların ciddiyet derecesi, uzunluğu ve çapı dolayısıyla da stent seçimi görsel belirleme yoluyla yapıldı. Lokal anestezi ve hafif sedasyon ile sürekli EKG, oksijen saturasyonu ve kan basıncı monitorizasyonu altında Seldinger tekniği ile femoral arter ponksiyonu yapılarak damara 6 F kılıf yerleştirildi. Bifurkasyon lezyonları, LMCA lezyonu ya da kompleks lezyona sahip kritik hastalarda ise hekim tercihinine bağlı olarak 8 F kılıf yerleştirildi. Sol ve sağ tanısal Judkins veya Amplatz kateterler ile koroner anjiyografi yapıldı. Sağ ya da sol kılavuz kateter ciddi lezyon saptanan koroner arter ağzına yerleştirildi. Ciddi lezyon, anjiyografide damar örtüşmesi ya da kısalmasını dışlamak için en az iki pozda gösterildi. Ciddi darlıktan 0.014 inç kılavuz tel ile geçildikten sonra lezyona balon ile pre-dilatasyon yapılarak ya da yapılmadan ESS (Xience V) üretici firma tarafından önceden belirlenen nominal basınçları göz önüne alınarak yerleştirildi. Bununla birlikte bazı olgularda, lezyon ve stent özellikleri ile görsel olarak stent geometrisi ve strut açıklığı da değerlendirilerek patlama basıncı aşılarak stent implantasyonu gerçekleştirildi. En uygun stent açıklığını sağlamak amacıyla ve rezidü durumuna bakılarak balon ile post-dilatasyon yapıldı. Hem pre- hem post- dilatasyon kararı hekim tercihinine göre belirlendi. Başarılı PKG ölçütü, işlem sonrasında görsel değerlendirme ile < %10 darlık olması olarak kabul edildi. Anjiyografik görüntülemeye stent uygulaması öncesi ve sonrasında başvuruldu. Koroner anjiyografi görüntüleri kliniğimizin anjiyografi laboratuvarında (Siemens Coroskop Plus CathLab; Siemens Medical Systems; Erlangen, Almanya) elde edildi ve görüntüler en az iki gözlemci tarafından görsel olarak değerlendirildi.

3.4. Eşzamanlı ilaç tedavisi

Elektif şartlarda gerçekleştirilen işlem öncesinde, zaten asetilsalisilik asit ve / veya klopidogrel tedavisi altında olan hastalara günlük dozları verildi. Öncesinde asetilsalisilik asit ve / veya klopidogrel almayan hastalarda öncelikle koroner anatomi görüntülenmesi sonrası PKG planlandı ise 300 mg asetilsalisilik asit ve 300 mg (>75 yaş) veya 600 mg (>75 mg) klopidogrel oral

olarak yüklendi. Anjiyografi esnasında 70 – 100 U/kg intravenöz bolus heparin uygulandı. Lezyonun trombüs yükü ya da yoğunluğuna göre bazı hastalara ek olarak işlem esnasında intrakoronar ve intravenöz, işlem sonrasında da yoğun bakım izleminde intravenöz olmak üzere 24 – 36 saat süreyle glikoprotein IIb / IIIa (GP IIb / IIIa) antagonisti (tirofiban) verildi. GP IIb / IIIa antagonisti verilen hastalarda heparin dozu 50 – 60 U/kg'a düşüldü⁹⁴.

Akut koroner sendrom ile başvuran hastalara 300 mg asetilsalisilik asit ve 600 mg klopidogrel yükleme dozu verildi. Yine anjiyografi esnasında 70 – 100 U/kg intravenöz bolus heparin uygulandı. Lezyonun trombüs yükü ya da yoğunluğuna göre bazı hastalara ek olarak işlem esnasında intrakoronar ve intravenöz, işlem sonrasında da yoğun bakım izleminde intravenöz olmak üzere 24 – 36 saat süreyle GP IIb / IIIa antagonisti verildi. GP IIb / IIIa antagonisti verilen hastalarda heparin dozu 50 – 60 U/kg'a düşüldü⁹⁵. Hem elektif işlemler hem de acil girişim sırasında anjiyografi laboratuvarında defibrilatör, mekanik ventilatör, oksijen kaynağı ve intra-aortik balon pompası hazır tutuldu.

3.5. İzlem

İşlem sonrasında hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde sürekli EKG ve kan basıncı monitorizasyonu altında en az 24 saat gözlem altında tutuldu. İşleme bağlı komplikasyonlar (psödoanevrizma, giriş yeri kanaması, kontrast alerjisi ve nefropatisi, hematom, retroperitoneal kanama, arteriyovenöz fistül) açısından yakın takip edildi. Hastaya yattığı süre boyunca vücut ağırlığına göre uygun dozda intravenöz heparin veya subkütan enoksaparin verildi. Stent uygulamasından sonra hastalar 1., 6., 12. aylarda ve daha sonra yıllık olarak izlendi. Klinik izlemde hastalara dinlenme EKG'si çekildi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını da içeren biyokimyasal parametrelere bakıldı. Ayrıca, izlem döneminde klinik değerlendirme sonucuna göre girişimsel olmayan görüntüleme yöntemlerinden koroner BT anjiyo ile stent içinde > %50 tekrarlayan darlık, egzersiz testi pozitif olan ya da miyokart sintigrafisinde iskemi görülen ya da elektrokardiyografik ve / veya

ekokardiyografik olarak iskemi bulgularının olduğu semptomatik hastalarda anjiyografik görüntüleme tekrarlandı.

Bütün hastalara en az 1 yıl ve DAPT gerekliliği ve önemi servis izleminde anlatıldı⁹⁶. Ayaktan takiplerde DAPT'ye uyum sıkı bir şekilde sorgulandı ve bu tedavinin önemi hekim tarafında her seferinde hastaya hatırlatıldı. Her takipte DAPT kullanımını sorgulandı ve kayıt edildi.

Hastaların sağkalım bilgilerine internet üzerinden Ulusal Ölüm Bildirim Sistemi'nden (www.obs.gov.tr adresinden) hasta vatandaşlık numarası ile ve hastane kayıtlarından dosya numarası ile ulaşıldı.

3.6. Sonlanım Noktaları ve Tanımlar

Çalışmanın tüm tanımları ve sonlanım noktaları Akademik Araştırma Konsorsiyumu'nun (ARC) belirlediği tanımlamalara göre yapıldı⁶¹. Birincil sonlanım noktaları tüm nedenlere bağlı ölüm ile MI, HLR ve kardiyak nedene bağlı ölümün birleşik son noktası olan hedef lezyon başarısızlığı (HLB) olarak belirlendi. İkincil sonlanım noktaları ise kardiyak nedene bağlı ölüm, MI, HLR, HDR, stent trombozu ile tüm nedenlere bağlı ölümün, HLR'nin, HDR'nin ve MI'nın birleşik son noktası olan major kardiyovasküler olay olarak belirlendi (Tablo 3.1).

Birleşik sonlanım noktaları (HLB ve MKO) ARC tarafından hasta temelli ve stent temelli sonlanım noktaları olarak ayrı bir sınıflandırma içine sokulmuşlardır. Böylelikle istatistiksel gücün artırılması ve daha anlamlı farklılıkların saptanması hedeflenmiştir. Bu çalışmada da stent trombozu, HLR ve HLB sonlanım noktaları toplam stent (aynı zamanda lezyon) sayısı üzerinden değerlendirildi⁶¹.

Kardiyak ölüm: Hemen tamamen kardiyak nedene bağlı (MI, ileri pompa disfonksiyonu, ölümcül aritmi gibi) gerçekleşen, görgü tanığı olmayan veya nedeni bilinmeyen veya direk olarak işleme bağlı ölümler ile kanıtlanmış kardiyak dışı bir neden olmayan her ölüm kardiyak ölüm olarak

değerlendirildi. Özellikle ani ve beklenmeyen ölümler eşlik eden malignite ve enfeksiyon gibi potansiyel olarak ölümcül hastalıkların varlığında bile kardiyak olarak değerlendirildi.

Tablo 3.1. Çalışmanın sonlanım noktaları.

Birincil Sonlanım Noktaları	İkincil Sonlanım Noktaları
Tüm nedenlere bağlı ölüm	Kardiyak nedene bağlı ölüm
Hedef lezyon başarısızlığı <ul style="list-style-type: none"> - Miyokard infarktüsü - Hedef lezyon revaskülarizasyon - Kardiyak ölüm 	Major kardiyovasküler olay <ul style="list-style-type: none"> - Tüm nedenlere bağlı ölüm - Miyokard infarktüsü - Hedef lezyon revaskülarizasyonu - Hedef damar revaskülarizasyonu - Hedef damar dışı revaskülarizasyonlar
	Miyokard infarktüsü
	Hedef lezyon revaskülarizasyonu
	Hedef damar revaskülarizasyonu
	Stent trombozu

Kardiyak dışı ölümler: Yukarıdaki tanım dışında kalan ve malignite, enfeksiyon, sepsis, pulmoner hastalıklar, travma gibi nedenlere bağlı her ölüm kardiyak dışı ölüm olarak değerlendirildi. Kardiyak nedene bağlı ve kardiyak dışı ölümler beraber tüm nedenlere bağlı ölüm olarak tanımlandı. ARC tarafından tüm nedenlere bağlı ölüm her ne kadar kardiyak nedene bağlı ölüm kadar spesifik olmasa da klinik çalışmalarda ölümü belirlemede en tarafsız parametre olarak görülmektedir.

Miyokard infarktüsü: Stent implantasyonu ile ilişkili olmayan her geç dönem MI spontan / işlem ile ilişkisiz MI (troponin T ve CK-MB düzeylerinde normal üst sınırının > 2 katı artış) ve PKG veya KABC sonrası 48 – 72 saat içinde

görülen MI da işlem ile ilişkili MI (PKG için troponin T ve CK-MB düzeylerinde normal üst sınırının > 3 katı, KABC için troponin T ve CK-MB düzeylerinde normal üst sınırın > 5 katı artış) olarak tanımlandı.

Hedef lezyon revaskülarizasyonu: Hedef lezyonun restenozu ya da başka bir komplikasyonu nedeniyle hedef lezyona PKG ya da hedef damara KABC yapılması olarak tanımlandı. Hedef lezyon kavramı ise anjiyografik olarak stentin 5 mm distal ve 5 mm proksimal segmentleri arasında kalan bölgeyi tariflemektedir.

Hedef damar revaskülarizasyonu ise hedef damarın herhangi bir bölgesinin PKG ya da KABC ile revaskülarizasyonu olarak tanımlandı.

Hedef damar başarısızlığı kardiyak ölümün, hedef damar ilişkili MI'nın ve HLR'nin (PKG veya KABC yoluyla) birleşik sonlanım noktası olarak tanımlandı.

Stent trombozu stentlenmiş segmentin trombotik oklüzyonu olarak tanımlandı. Oluş zamanına ve kesinlik düzeyine göre iki farklı şekilde sınıflandırıldı. Ayrıntılı tanımlamalar genel bilgiler kısmında verilmiştir.

Klinik cihaz başarısı, hedeflenen lezyona stentin başarıyla yerleştirilmesi ve yerleştirme sonrası hedef lezyonda görsel değerlendirme sonucu en fazla %10 rezidüel darlık ile stent sisteminin başarıyla geri çıkarılması olarak tanımlandı.

Klinik işlem başarısı, hedeflenen lezyona stentin başarıyla yerleştirilmesi ve yerleştirme sonrası hedef lezyonda görsel değerlendirme sonucu en fazla %10 rezidüel darlık ile stent sisteminin başarıyla geri çıkarılması ve stent implantasyonu amacıyla hastane yatış döneminde kardiyak ölüm, hedef lezyon ilişkili MI veya tekrarlayan HLR gözlenmemesi olarak tanımlandı.

3.7. Alt Grup Analizi

Akut koroner sendrom ile başvuran hastaların demografik özellikleri incelendi ve tüm hasta grubu ile karşılaştırılarak AKS'de stent tedavisine ait

tanımlayıcı verilere ulaşıldı. Yine bu grupta tüm nedenlere bağlı ölümün risk faktörleri ve bağımsız öngördürücüleri de araştırıldı. Benzer şekilde stent implantasyonu yapılan KAH hastalarında AF prevalansı, AF hastalarının temel demografik özellikleri ve AF'nin sonlanım noktalarına etkisi de incelendi. Son olarak da kadın ve erkek hastalar arasında temel demografik özellikler ve sonlanım noktaları arasındaki farklar incelendi.

3.8. Değerlendirilen diğer parametreler

Klinik sonlanım noktalarından farklı ancak işlem ile ilişkili olarak komplikasyonlar ve olası risk faktörleri de değerlendirildi. Ayrıca ESS implante edilen hasta grubunda AF sıklığı ve AF nedeniyle hastaneye yatış ile kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatış araştırıldı ve önemli demografik veriler elde edilmesi amaçlandı. Ek olarak bu hastaların izleminde hangi kardiyak cihazın hangi nedenle implante edildiği incelendi ve ESS implante edilen hasta popülasyonunda kardiyak cihaz kullanımına ait veriler elde edildi.

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve MedCalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov – Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t – testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann – Whitney U testi tercih edildi. İkili kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı, Tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyak nedene bağlı ölüm, MI, HLR, HDR, HLB, MKO, stent trombozu ile ilişkileri bulunan risk faktörlerinin etkilerinin tespiti için tek değişkenli Cox Regresyon analizi ve bu sonlanım noktaları için bağımsız öngördürücülerin belirlenmesi için de çok değişkenli

Cox Regresyon analizi kullanıldı. Risk faktörlerin takip süresi boyunca sonlanım noktaları ile ilişkisinin gösterilmesi için Kaplan – Meier analizi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde %95 G.A. ve %5 hata payı ile $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

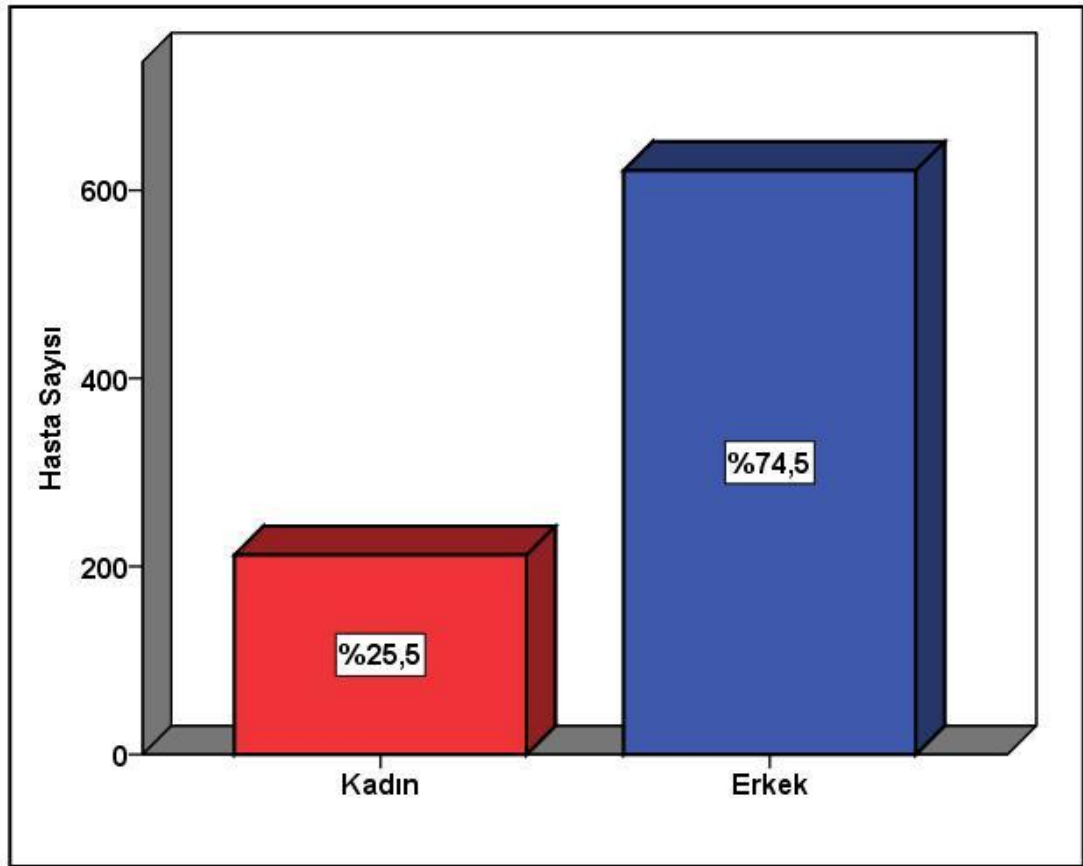
3.10. Etik Onay

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11 Aralık 2013 tarihinde (16969557 – 1200 Sayı ve GO 13/570 – 24 Karar No) etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Temel Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan hastaların temel demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Çalışmaya 621'i (%74,5) erkek ve 212'si (%25,2) kadın olmak üzere toplam 833 hasta alındı (Şekil 4.1). Ortalama yaş $62,1 \pm 10,3$ yıl olarak bulundu. Kardiyovasküler risk faktörü olarak hastaların %62,7'sinde hipertansiyon, %30,7'sinde diyabetes mellitus, %43,3'ünde hiperlipidemi, %22,3'ünde ailede KAH öyküsü vardı. Hastaların %18,1'i aktif olarak sigara içerken %7,0'si sigarayı bırakan bireylerdi. Çalışma popülasyonunun büyük kısmını (%74,9) sigara içmeyen bireyler oluşturmaktaydı.



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastalarda erkek ve kadın hasta oranları.

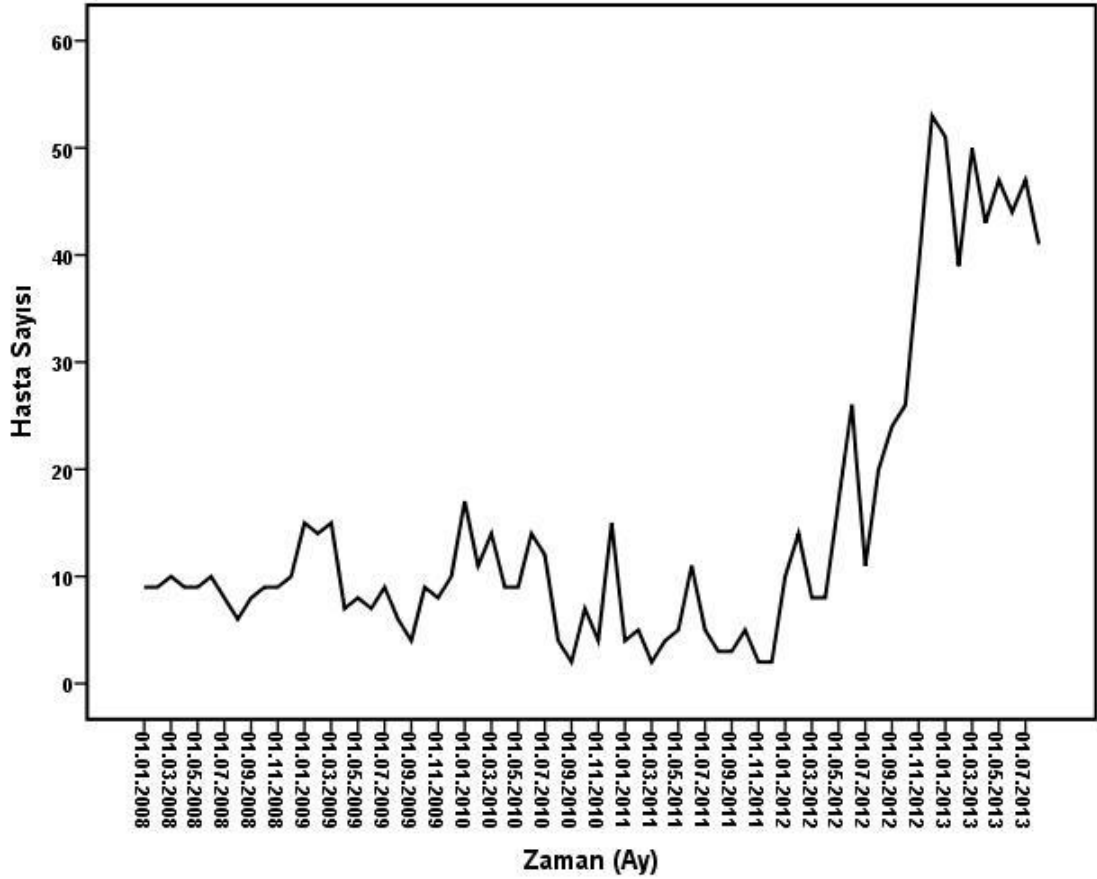
Stent implantasyonu öncesinde yapılan TTE'de $EF \leq \%45$ olan hastaların oranı %14,8 ve en az hafif – orta derecede kapak yetmezliği ve / veya darlığı olan hastaların oranı ise %26,3 olarak bulundu.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların temel demografik özellikleri.

Değişkenler (n = 833)	N (%)	Ort ± SS
Yaş (yıl)	–	62,16 ± 10,3
Cinsiyet		
Kadın	212 (%25,2)	–
Erkek	621 (%74,5)	–
Hipertansiyon	522 (%62,7)	–
Diyabetes Mellitus	256 (%30,7)	–
Hiperlipidemi	361 (%43,3)	–
Aile Öyküsü	186 (%22,3)	–
Sigara		
Kullanmıyor	624 (%74,9)	–
Bırakmış	58 (%7,0)	–
Aktif İçici	151 (%18,1)	–
Periferik Arter Hastalığı	44 (%5,3)	–
Serebrovasküler Olay	25 (%3,0)	–
Tiroid Disfonksiyonu		
Yok	770 (%92,4)	–
Hipotirodi	52 (%6,2)	–
Hipertirodi	11 (%1,3)	–
Atriyal Fibrilasyon	60 (%7,2)	–
Kapak Hastalığı	219 (%26,3)	–
Kronik Böbrek Hastalığı	22 (%2,6)	–
KOAH	42 (%5,0)	–
Düşük EF (≤%45)	123 (%14,8)	–
Malignensi	45 (%5,4)	–

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma.

Çalışmanın ortanca izlem süresi 16 (1 – 70) aydı. 2008 yılından günümüze aylık ESS implantasyon sayısının 2012 yılının ortalarına kadar neredeyse aynı kaldığı (10 ESS / ay) ancak Mayıs 2012'den itibaren ciddi bir artış yaşandığı görüldü (40 – 50 ESS / ay) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Merkezimizde ESS implante edilen hasta sayısının 2008 – 2013 yılları arasında zamana göre dağılımı.

Eşlik eden hastalıklar olarak periferik arter hastalığı (PAH) %5,3, serebrovasküler olay (SVO) %3,0, hipertiroidi %1,3, hipotiroidi %6,2, atriyal fibrilasyon (AF) %7,2, kronik böbrek hastalığı (KBH) %2,6, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) %2,6 ve kardiyovasküler sistem dışı malignensiler %5,4 oranında bulundu. Maligniteye sahip 45 hastanın 29'u meme kanseri, 4'ü gastrointestinal sistem kanseri, 5'i hematolojik kanser (lenfoma, lösemi), 6'sı akciğer ve 1'i larinks kanseri öyküsüne sahipti. Stent implante edilen ve maligniteye sahip olan hastalar ya cerrahi ve/veya kemo-radyoterapi ile tamamen kür sağlanmış ya da yaşam beklentisi bir yılın üzerinde olan hastalardı.

Hastaların merkezimize başvuru şekli ve başvuru anında sahip olduğu KAH özgeçmişine ait bilgiler Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Buna göre hastaların yarısına yakınında (%48,5) herhangi bir KAH öyküsü bulunmamaktaydı.

%25,4'ünde en az bir defa PKG (PTCA ve / veya stent implantasyonu) öyküsü, %18,5'inde KABC öyküsü vardı. Geçmişte koroner anjiyografi yapılan ancak kritik olmayan lezyonlar görüldüğü için herhangi bir girişim düşünülmeyen hasta oranı ise %7,7 idi.

Tablo 4.2. Hastaların KAH özgeçmişleri ve merkezimize başvuruşekilleri.

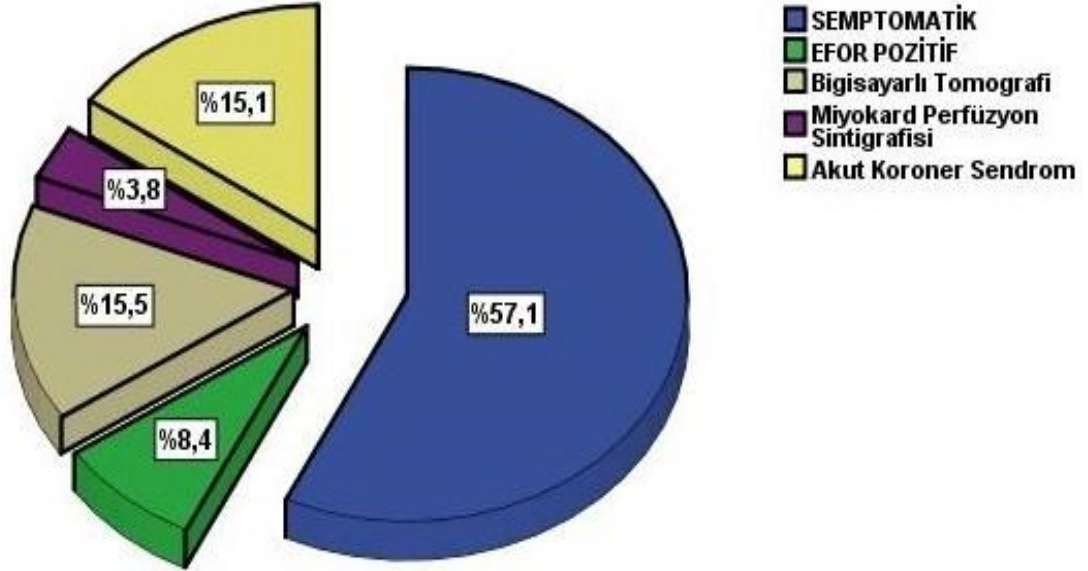
Değişkenler (n = 833)	N	(%)
KAH Öyküsü		
Yok	404	48,5
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	64	7,7
Perkütan Koroner Girişim	211	25,3
KABC	154	18,5
Başvuru Şekli		
Elektif Başvuru	707	84,9
İskemi Semptomları	476	57,1
Pozitif Efor Testi	70	8,4
Koroner BT Anjiyo	129	15,5
Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	32	3,8
Akut Koroner Sendrom	126	15,1

KAH:Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner Arter By-pass Cerrahisi; BT: Bilgisayarlı Tomografi.

Stent implantasyonu yapılan hastaların büyük çoğunluğu elektif şartlarda koroner anjiyografi gerçekleştirilen hastalardı (%84,9). Bu hastalarda koroner anjiyografi endikasyonu olarak; iskemi semptomları ve iskemiye ait elektrokardiyografik ve/veya ekokardiyografik bulgulara sahip olanlar %57,1, koroner bilgisayarlı tomografik (BT) anjiyografide hemodinamik olarak anlamlı darlık bulunanlar %15,5, efor testi pozitif olarak değerlendirilenler %8,4 ve miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptananlar %3,8 olarak bulundu (Şekil 4.3). 126 hastanın (%15,1) ise AKS (USAP, NSTEMI ve STEMI) kliniği ile başvurduğu görüldü.

833 hastanın alındığı çalışmada implante edilen stent sayısı (aynı zamanda lezyon sayısı) 1134 olarak bulundu. Aynı seansta 587 hastaya (%70,5) bir adet, 199 hastaya (%23,9) iki adet, 39 hastaya (%4,7) üç adet ve 8 (%1,0) hastaya dört adet aynı marka ESS implantasyonu yapıldı. İmplant

edilen stentlerin özellikleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Hasta başına implante edilen stent sayısının ortalaması $1,36 \pm 0,6$ ve ortancası 1 (1 – 4) adetti.



Şekil 4.3. Hastaların başvuru şekilleri ve ESS implantasyonu öncesi istenen fonksiyonel testler.

2,25 mm'den 4,00 mm'ye kadar 6 farklı çapta implante edilen 1134 stentin ortalama çapı $2,86 \pm 0,38$ mm idi. En çok implante edilen stent çapının %28,2 ile 2,75 mm olduğu görüldü. Bunu %22,9 ile 2,50 mm'lik ve %21,6 ile 3,00 mm'lik stentler izledi (Şekil 4.4). 8 mm'den 38 mm'ye kadar 8 farklı uzunlukta implante edilen 1134 stentin ortalama uzunluğu $20,4 \pm 6,2$ mm idi. En çok kullanılan stent çapının %31,5 ile 18 mm olduğu görüldü. Bunu %19,8 ile 15 mm'lik ve %18,8 ile 23 mm'lik stentler izledi (Şekil 4.5).

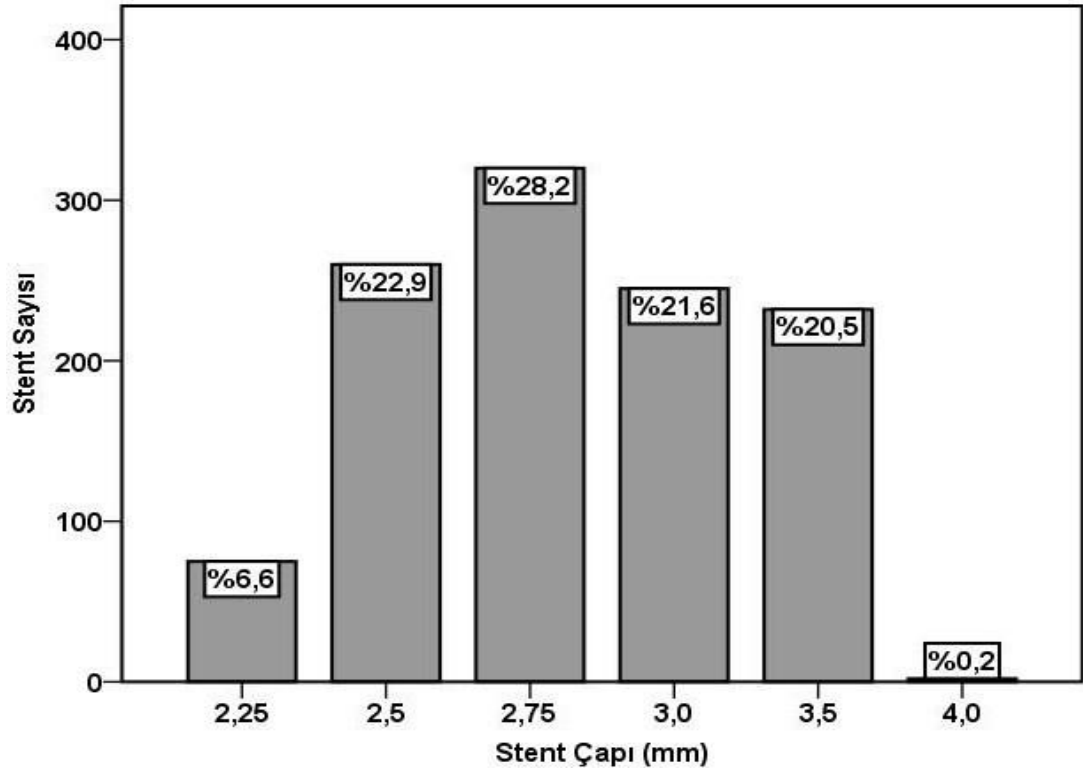
Balon ile pre- veya post- dilatasyon yapılan stent sayısının 291 (%25,7) olduğu saptandı (Pre-dilatasyon %14,3 ve post-dilatasyon %11,4). İşlem esnasında veya hemen sonrasında yoğun bakım izleminde intrakoronar ve / veya intravenöz glikoprotein IIb / IIIa antagonisti, hastaların %17,6'sında (146 hastada) kullanıldı. Elektif veya AKS ile başvuruda bulunmasına göre bakıldığında ise glikoprotein IIb / IIIa antagonisti kullanımının büyük oranda AKS ile başvuran hastalarda olduğu görüldü (AKS hastalarının %70,5'inde vs Elektif koşullarda kullanım oranı %29,5).

Tablo 4.3. İmplant edilen ESS'lerin özellikleri.

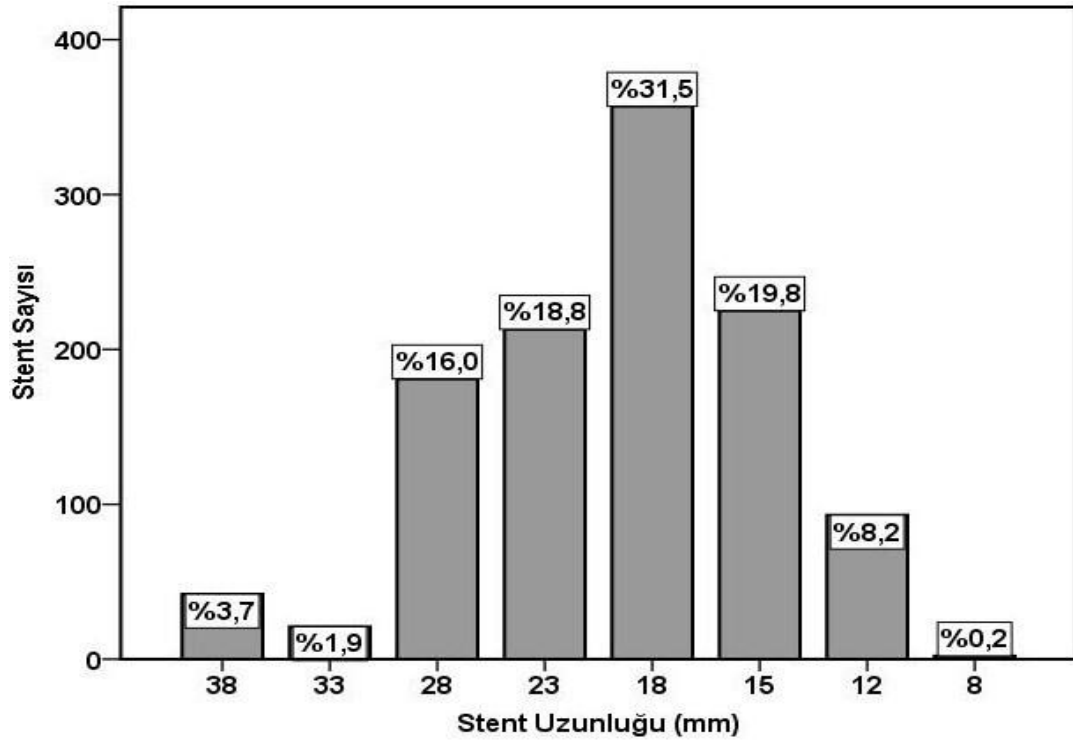
Değişkenler	N (%)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)
Hasta başına stent sayısı (n = 833)		1,36 ± 0,6	1 (1 - 4)
1	587 (%70,5)		
2	199 (%23,9)		
3	39 (%4,7)		
4	8 (%1,0)		
Stent Çapı (mm) (n = 1134)		2,86 ± 0,38	2,75 (2,25-4,0)
2.25	75 (%6,6)		
2.50	260 (%22,9)		
2.75	320 (%28,2)		
3.00	245 (%21,6)		
3.50	232 (%20,5)		
4.00	2 (%0,2)		
Stent Uzunluğu (mm) (n = 1134)		20,4 ± 6,2	18 (8 - 38)
8	2 (%0,2)		
12	93 (%8,2)		
15	225 (%19,8)		
18	357 (%31,5)		
23	213 (%18,8)		
28	181 (%16,0)		
33	21 (%1,9)		
38	42 (%3,7)		
PTCA (n = 1134)			
Yok	843 (%74,3)	—	—
Pre-PTCA	162 (%14,3)		
Post-PTCA	129 (%11,4)		
GP IIb / IIIa antagonisti (n = 833)			
Elektif	43 (%5,2)	—	—
AKS	103 (%12,4)		
Toplam	146 (%17,6)		

PTCA: Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti; GP IIb / IIIa : Glikoprotein IIb / IIIa antagonisti; AKS: Akut Koroner Sendrom; Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum.

Ortalama lezyon uzunluğu $18,0 \pm 5,9$ mm ve lezyon çapı $2,65 \pm 0,35$ mm idi. Lezyonların derecesi bulunduğu koroner artere göre değişmekle birlikte %50 ile %100 arasındaydı. Lezyon derecesinin ortanca değeri %80'di. Çalışma süresince 13 farklı doğal veya greft damara stent implante edildi. En çok girişim yapılan damar %45,7 ile LAD idi. İkinci sırada %27,6 ile RCA, üçüncü sırada ise %16,6 ile CX yer aldı. Tüm lezyonlar arasında 15 lezyon bifurkasyon ve 7 lezyon osteal lezyondu (Tablo 4.4).



Şekil 4.4. İmplant edilen ESS'lerin çaplarına göre kullanım sıklıkları.



Şekil 4.5. İmplant edilen ESS'lerin uzunluklarına göre kullanım sıklıkları.

Tablo 4.4. Hastalara ait lezyonların özellikleri.

Değişkenler (n=1134)	N (%)	Ort ± SS	Ortanca (min-maks)
Lezyon Uzunluğu (mm)	-	18,0 ± 5,9	-
Lezyon Çapı (mm)	-	2,65 ± 0,35	-
Lezyon Derecesi (%)		81,3 ± 10,1	80 (50 – 100)
Lezyon Adı			
LAD	518 (%45,7)		
CX	188 (%16,6)		
RCA	313 (%27,6)		
OM	41 (%3,6)		
Intermediate	11 (%1,0)		
Diagonal	29 (%2,6)		
LMCA	8 (%0,7)	-	-
Safen-RCA grefti	11 (%1,0)		
Safen-OM grefti	4 (%0,4)		
Radiyal-OM grefti	1 (%0,1)		
Safen-LAD grefti	4 (%0,4)		
Safen-Diagonal grefti	4 (%0,4)		
LIMA grefti	2 (%0,2)		
Bifurkasyon lezyonu	15 (%1,3)	-	-
Osteal lezyon	7 (%0,6)	-	-

LAD: Left Anterior Descending; CX: Circumflex; RCA: Right Coronary Artery; OM: Obtuse Marginalis; LMCA: Left Main Coronary Artery; LIMA; Left Internal Mammary Artery; Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum.

833 hastadan 25'inde (%3,0) işleme bağlı komplikasyon görüldü: 5'si (%0,5) girişim yerinde hematoma, 7'si (%0,8) femoral arterde psödoanevrizma, 3'ü (%0,4) femoral arter ile ven arasında fistül, 1'i (%0,1) stent implante edilirken lezyonun bulunduğu koroner arterde diseksiyon, 7'si (%0,8) işlem esnasında verilen kontrast ajana bağlı meydana gelen nefropati ve 2'si girişim gerektiren retroperitoneal kanama olarak gözlemlendi (Tablo 4.5). Hiçbir hastada kullandığı anti-koagülan / anti-agregan ilaçlara bağlı major kanama izlenmedi. Glikoprotein IIb / IIIa antagonisti kullanımı, başvuru şekli, hasta başına implante edilen stent sayısı, PAH gibi risk faktörü olabilecek değişkenler hiçbir komplikasyon türü ile ilişkili bulunmadı ($p>0.05$). Kontrast nefropati meydana gelen 7 hastadan sadece 1'i KBH iken 3'ünde (%43) diyabetes mellitus vardı ancak kontrast nefropati ile hem KBH hem de diyabetes mellitus arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı

(sırasıyla $p = 0,170$ ve $p = 0,445$). KNP'nin görüldüğü hiçbir hastanın da KAG öncesi BT anjiyografi çekilme öyküsü yoktu.

Tablo 4.5. İşleme bağlı görülen komplikasyonlar.

Değişkenler (n = 833)	N	(%)
Psödoanevrizma	7	0,8
Hematom	5	0,8
A-V Fistül	3	0,4
Diseksiyon	1	0,1
Kontrast Nefropati	7	0,8
Retroperitoneal Kanama	2	0,2

A-V: Arteriyovenöz.

Sonlanım noktalarına ve izlemde görülen diğer olaylara ait bilgiler Tablo 4.6'da gösterilmiştir. 833 hasta arasında çalışma süresince "tüm nedenlere bağlı ölüm" 11 hastada (%1,3), "kardiyak nedene bağlı ölüm" ise 7 hastada (%0,8) görüldü. Birincil sonlanım noktası olarak HLB 18 hastada (%2,2) görüldü. İkincil sonlanım noktaları olarak (kardiyak nedene bağlı ölüm dışında) HLR 7 hastada (%0,8), HDR 18 hastada (%2,2) (toplam restenoz oranı %3,0), MI 5 hastada (%0,6), MKO 47 hastada (%5,6) ve stent trombozu ise 2 hastada (%0,24) görüldü. Ne erken ne de geç dönemde hiçbir hasta cerrahiye verilmedi. Klinik cihaz başarı oranı %99,5 ve klinik işlem başarı oranı %98,1'di.

Stent trombozu görülen hastalara bakıldığında; kesinlik düzeyine göre sınıflandırıldığında 2 olgunun da kesin veoluş zamanına göre sınıflandığında birinin akut diğerinin subakut stent trombozu olduğu görüldü. Stent / lezyon ilişkili sonlanım noktası olan stent trombozunun implante edilen stent sayısına göre (n = 1134) sıklığı ise %0,17 idi. Aynı durum HLR için %0,61 idi. İzlem süresince 11 hastanın (%1,3) asetilsalisilik asit ve klopidogrelden oluşan DAPT'ı erken bıraktığı saptandı.

İskemik semptomların tekrarı nedeniyle veya girişimsel olmayan testlere (EKG, TTE, koroner BT anjiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve efor testi) dayalı olarak 88 hastaya (%10,6) izlemde koroner anjiyografi tekrarı yapıldı.

Tablo 4.6. Sonlanım noktaları ve izlemde görülen diğer olaylar.

Değişkenler (n = 833)	N(%)	Ort ± SS	Ortanca (min- maks)
İzlem Süresi	–	24,6 ± 21,9	16 (1-70)
Ölüm	11 (%1,3)	–	–
Kardiyak ölüm	7 (%0,84)	–	–
HLR	7 (%0,8)	–	–
HDR	18 (%2,2)	–	–
Miyokard İnfarktüsü	5 (%0,6)	–	–
HLB	18 (%2,2)	–	–
MKO	47 (%5,6)	–	–
Stent Trombozu	2 (%0,24)	–	–
Erken DAPT bırakma	11 (%1,3)	–	–
İzlemde KAG tekrarı	88(%10,6)		
Stent açık	56 (%6,7)		
Ciddi olmayan lezyon	37 (%4,4)	–	–
Hedef damar dışı lezyona girişim	8 (%1,0)		
KY nedeniyle yatış	17 (%2,0)	–	–
AF nedeniyle yatış	12 (%1,4)		
Cihaz Tedavisi	34 (%4,1)		
Pacemaker	15 (%1,8)		
ICD	11 (%1,3)		
CRT	8 (%1,0)		

HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu; HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu; HLB: Hedef lezyon başarısızlığı; MKO: Major kardiyovasküler olay; DAPT: Dual Antiplatelet Tedavi; KAG: Koroner Anjiyografi; KY: Kalp yetmezliği; AF: Atrial Fibrilasyon; ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator; CRT: Cardiac Resynchronization Therapy, Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: minimum; Maks: Maksimum.

56 hastada (%6,7) implante edilen stentin ve diğer koroner damarlarının açık olduğu görülürken 37 hastada (%4,4) hedef damarda (farklı segmentte veya stent içinde) veya hedef damar dışında ciddi olmayan (<%70) darlık saptandı. 8 hastada ise (%1,0) hedef damar dışındaki yeni lezyona stent implante edildi.

Koroner arter hastalığı dışında hastaneye yatış incelendiğinde 17 hastanın (%2,0) kalp yetmezliği akut dekompanzasyonu nedeniyle, 12 hastanın (%1,4) ise AF'ye yönelik kardiyoversiyon veya hız kontrolü sağlamak amacıyla hastaneye yattığı görüldü. İzlem süresince 34 hastaya ise (%4,1) cihaz implante edildi:

- Semptomatik bradikardi ve/veya dökümanente derin bradikardi, ileri derece blok nedeniyle 15 hastaya (%1,8) pacemaker (VVI±R veya DDD±R),
- Dilate kardiyomyopati primer profilaksi amacıyla 11 hastaya (%1,3) ICD (VVI – ICD veya DDD – ICD),
- Kalp yetmezliğinin cihaz tedavisi olarak 8 hastaya da (%1,0) CRT±D implantasyonu gerçekleştirildi.

4.2. Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm

Tüm hasta grubunda toplam 11 ölüm olayı görüldü (%1,3). 7 hasta kardiyak ve 4 hasta diğer nedenlere bağlı (malignite, solunum yetmezliği ve enfeksiyon gibi) kaybedildi (Tablo 4.7). Ölen hastaların ortalama yaşı hayatta kalan hastalara göre daha büyüktü ($75,7 \pm 15,2$ vs $62,0 \pm 10,1$, $p = 0,013$). KAH açısından daha az riskli olan kadınlarda tüm nedenlere bağlı ölüm anlamlı olarak daha sık izlendi (kadınlarda %2,8 vs erkeklerde %0,8, $p = 0,036$). Ölen hastalarda SVO öyküsünün yaşayan hastalardan daha yüksek sıklıkta olduğu gözlemlendi (%18,2 vs %2,8, $p = 0,003$). Benzer şekilde stent implantasyonu esnasında kapak hastalığı varlığı ölen grupta yaşayanlara göre daha sıklıkta (%54,5 vs %25,9, $p = 0,042$). KBH varlığı da ölen hastalarda daha yüksekti (sırasıyla %18,2 vs %2,4, $p = 0,001$).

Ölen hastaların %45,5'inde stent implantasyonu esnasında EF %45 ve altındayken yaşayan hastalarda bu oran %14,4'di ($p = 0,014$). Ölen hastaların ortalama EF'si %49 ve yaşayan hastaların ortalama EF'si %60 olarak ölçüldü. Başvuru şekli de ölen ve yaşayan hasta grubunda belirgin farklılık göstermekteydi. Ölen hastaların yarıya yakını (%45,5) hastaneye AKS kliniği ile başvururken bu oran yaşayan hastalarda sadece %14,7 olarak

saptandı ($p=0,010$). Erken DAPT bırakma oranı ölenlerde belirgin olarak daha sıktı (%36,4 vs %0,9, $p = 0,001$). Diyabetes mellitus ve KAH özgeçmiş gibi bilinen diğer risk faktörleri ölüm ile ilişkili bulunmadı ($p>0.05$). Ölen hastalarda AF varlığı daha fazla olmasına karşın (%18,2 vs %7,1) bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p = 0,185$).

Tablo 4.7. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve hastaların temel özellikleri.

Değişkenler (n = 833)	Yaşayan (n = 822)	Ölüm (n = 11)	p
Yaş	62,0 ± 10,1	75,7 ± 15,2	0,013*
Cinsiyet (Erkek)	616 (%74,9)	5 (%45,5)	0,036*
Hipertansiyon	512 (%62,3)	10 (%90,9)	0,061
Diyabetes Mellitus	254 (%30,9)	2 (%18,2)	0,518
Hiperlipidemi	357 (%43,4)	4 (%36,4)	0,765
Aile Öyküsü	185 (%22,5)	1 (%9,1)	0,472
Sigara			
Kullanmıyor	615 (%74,8)	9 (%81,8)	0,655
Bırakmış	58 (%7,1)	-	
Aktif İçici	149 (%18,1)	2 (%18,2)	
Periferik Arter Hastalığı	42 (%5,1)	2 (%18,2)	0,111
SVO	23 (%2,8)	2 (%18,2)	0,003*
Tiroid Disfonksiyonu			
Yok	760 (%92,5)	10 (%90,9)	0,573
Hipotirodi	51 (%6,2)	1 (%9,1)	
Hipertirodi	11 (%1,3)	-	
Atriyal Fibrilasyon	58 (%7,1)	2 (%18,2)	0,185
Kapak Hastalığı	213 (%25,9)	6 (%54,5)	0,042*
Kronik Böbrek Hastalığı	20 (%2,4)	2 (%18,2)	0,001*
KOAH	41 (%5,0)	1 (%9,1)	0,436
Düşük EF (\leq %45)	118 (%14,4)	5 (%45,5)	0,014*
Malignensi	43 (%5,2)	2 (%18,2)	0,115
KAH Öyküsü			
Yok	396 (%48,2)	8 (%72,7)	0,461
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	64 (%7,8)	-	
Perkütan Koroner Girişim	210 (%25,5)	1 (%9,1)	
KABC	152 (%18,5)	2 (%18,2)	
Başvuru Şekli			
Elektif Başvuru	701 (%85,3)	6 (%54,5)	0,016*
Akut Koroner Sendrom	121 (%14,7)	5 (%45,5)	
GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı	142 (%17,3)	4 (%36,4)	0,109
Erken DAPT bırakma	7 (%0,9)	4 (%36,4)	0,001*
Hasta başına stent sayısı			
1	579 (%70,4)	8 (%72,7)	0,875
2	196 (%23,8)	3 (%27,3)	
3	39 (%4,7)	-	
4	8 (%1,0)	-	

SVO: Serebrovasküler Olay; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner Arter By-pass Cerrahisi; DAPT: Dual Anti-platelet Tedavi.

Ölüm ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin tek başlarına bu sonuçları noktası üzerindeki etkilerinin incelenmesi için tek değişkenli Cox regresyon analizi kullanıldı (Tablo 4.8). Risk faktörlerinden; yaş artışı (% 95 G.A. = 1,080 - 1,221, p = 0.001), kadın cinsiyet (% 95 G.A. = 0,084 – 0,901, p = 0,033) SVO öyküsü (% 95 G.A. = 1,847 - 39,871, p = 0,006), kapak hastalığı varlığı (% 95 G.A. = 1,094 – 11,764, p = 0,035), KBH öyküsü (% 95 G.A. = 2,049 – 44,033, p = 0,004), düşük EF (% 95 G.A. = 1,662 – 17,932, p = 0,005), AKS ile başvuru (% 95 G.A. = 1,623 – 17,556, p = 0,006) ve erken DAPT bırakma (% 95 G.A. = 15,344 – 181,976, p = 0,001) tüm nedenlere bağlı ölüm üzerinde tek başlarına etkili risk faktörleri olarak saptandı.

Tablo 4.8. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Yaş	0,138±0,031	19,607	1,148	0,001*	1,080	1,221
Cinsiyet	-1,291±0,606	4,542	0,275	0,033*	0,084	0,901
SVO	2,150±0,784	4,525	8,582	0,006*	1,847	39,871
Kapak Hastalığı	1,277±0,606	4,443	3,587	0,035*	1,094	11,764
KBH	2,251±0,783	8,274	9,498	0,004*	2,049	44,033
Düşük EF	1,697±0,607	7,826	5,460	0,005*	1,662	17,932
AKS ile başvuru	1,675±0,607	7,601	5,338	0,006*	1,623	17,556
Erken DAPT bırakma	3,967±0,631	39,541	52,842	0,001*	15,344	181,976

SVO: Serebrovasküler Olay; KBH: Kronik böbrek hastalığı; AKS: Akut koroner sendrom
DAPT: Dual Anti-platelet Tedavi.

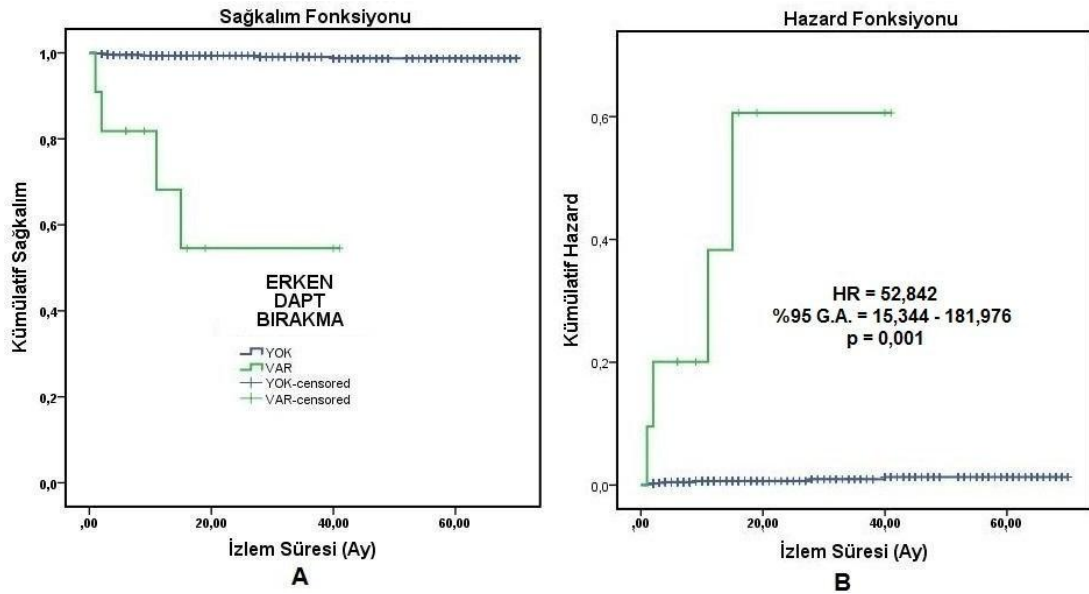
Tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı bulunan risk faktörlerinin tüm nedenlere bağlı ölüm üzerindeki etkilerinin beraber incelenmesi için kullanılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise yaş artışının 1,1 kat (% 95 G.A. = 1,064 – 1,219, p = 0,001), AKS ile başvurunun varlığının 4,6 kat (% 95 G.A. = 1,077 – 19,914, p = 0,039) ve erken DAPT bırakmanın 48 kat (% 95 G.A. = 11,019 – 216,429, p = 0,001) tüm nedenlere bağlı ölümü arttırdığı saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.

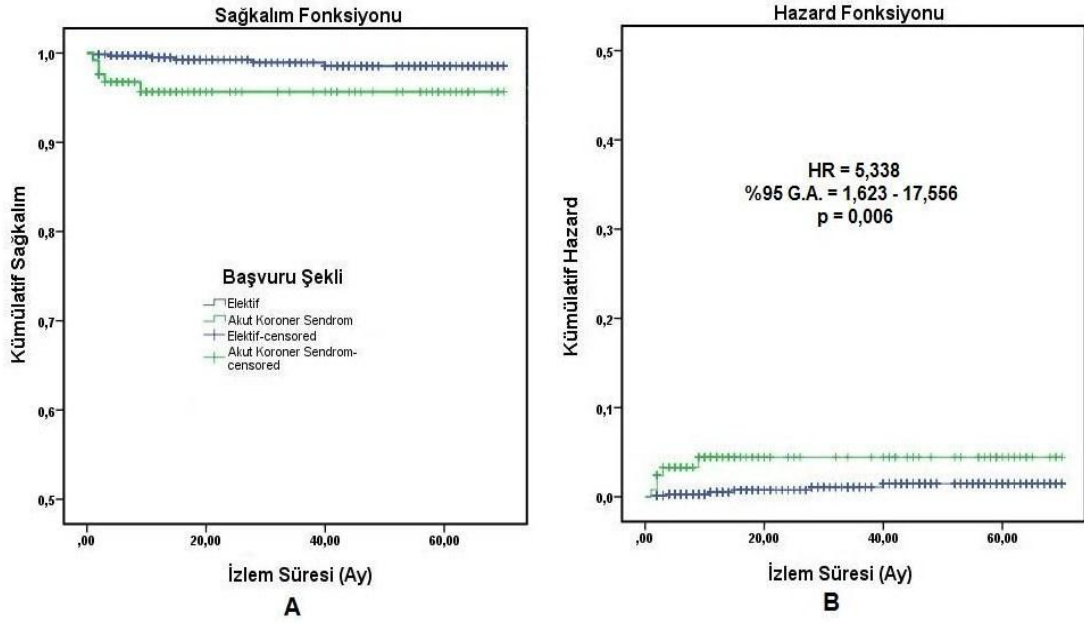
Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Yaş	0,130±0,35	13,953	1,139	0,001*	1,064	1,219
Cinsiyet	-0,620±0,710	0,762	0,538	0,383	0,134	2,163
SVO	0,704±1,085	0,421	2,022	0,516	0,241	16,968
Kapak Hastalığı	0,824±0,733	1,264	2,280	0,261	0,542	9,591
KBH	0,222±1,123	0,039	1,249	0,843	0,138	11,291
Düşük EF	0,876±0,759	1,330	2,400	0,249	0,542	10,630
AKS ile başvuru	1,533±0,744	4,241	4,631	0,039*	1,077	19,914
Erken DAPT bırakma	3,888±0,760	26,203	48,834	0,001*	11,019	216,429

-2 Log Likelihood 86,902, p = 0,001

SVO: Serebrovasküler Olay; KBH: Kronik Böbrek Hastalığı; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; AKS: Akut Koroner Sendrom; DAPT: Dual Anti-platelet Tedavi.



Şekil 4.6. Tüm nedenlere bağlı ölüm – Erken DAPT bırakma için Kaplan - Meier eğrileri. A: Erken DAPT bırakmanın izlem süresi sonunda kümülatif sağkalımı %60'a kadar düşürdüğü ayrıca ölüm olaylarını çoğunun ilk yıl içinde gerçekleştiği görülmektedir. B: Erken DAPT bırakmanın tüm nedenlere bağlı ölüm üzerinde meydana getirdiği risk artışı görülmektedir.



Şekil 4.7. Tüm nedenlere bağlı ölüm – Başvuru şekli için Kaplan - Meier eğrileri. A: AKS ile başvuran ya da elektif koşullarda işlem yapılan hastaların olaysız sağkalım eğrileri. B: Başvuru şeklinin tüm nedenlere bağlı ölüm üzerinde meydana getirdiği risk artışı.

4.3. Kardiyak Nedene Bağlı Ölüm

833 hasta arasında kardiyak nedene bağlı ölüm sadece 7 hastada (%0,8) görüldü (Tablo 4.10). Kardiyak nedenlere bağlı kaybedilen hastaların ortalama yaşı yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha büyüktü ($80,5 \pm 13,7$ vs $62,0 \pm 10,1$, $p = 0,001$). Tüm nedenlere bağlı ölüme benzer şekilde kadınların bu çalışmada kardiyak nedene bağlı daha sık öldüğü gösterildi. Kardiyak nedene bağlı 5 kadın (%2,3) hastaya karşılık 2 erkek (%0,32) hayatını kaybetti ($p = 0,014$). Tüm popülasyonun %25,4'ünü oluşturan kadınlar kardiyak nedene bağlı ölümün ise %71,4'ünü oluşturmaktaydı.

Kardiyak nedene bağlı hayatını kaybeden hastalarda PAH (%28,6 vs %5,1, $p = 0,006$) ve SVO (%28,6 vs %2,8, $p = 0,001$) yaşayanlara göre daha sık bulundu. Tüm nedenlere bağlı ölüme benzer şekilde, KBH varlığı ve başvuru şekli kardiyak nedene bağlı kaybedilen ve yaşayan hasta grubunda anlamlı farklılık görüldü. Kardiyak nedenle ölen hastalarda KBH sıklığı %14,3 iken yaşayan hastalarda %2,4 idi ($p = 0,047$). Hastaların %42,9'u hastaneye

AKS kliniği ile başvururken bu oran yaşayan hastalarda sadece %14,7 olarak saptandı (p = 0,038). Erken DAPT bırakma oranı kardiyak nedene bağlı ölenlerde belirgin olarak daha sıktı (%57,1 vs %0,9, p = 0,001).

Tablo 4.10. Kardiyak nedene bağlı ölüm ve hastaların temel özellikleri.

Değişkenler (n = 829)	Yaşayan (n = 822)	Kardiyak Ölüm (n = 7)	p
Yaş	62,0 ± 10,1	80,5 ± 13,7	0,001*
Cinsiyet (Erkek)	616 (%74,9)	2 (%28,6)	0,014*
Hipertansiyon	512 (%62,3)	6 (%85,7)	0,266
Diyabetes Mellitus	254 (%30,9)	1 (%14,3)	0,683
Hiperlipidemi	357 (%43,4)	3 (%42,9)	0,976
Aile Öyküsü	185 (%22,5)	1 (%14,3)	0,604
Sigara			
Kullanmıyor	615 (%74,8)	6 (%85,7)	0,719
Bırakmış	58 (%7,1)	-	
Aktif İçici	149 (%18,1)	1 (%14,3)	
Periferik Arter Hastalığı	42 (%5,1)	2 (%28,6)	0,006*
SVO	23 (%2,8)	2 (%28,6)	0,001*
Tiroid Disfonksiyonu			
Yok	760 (%92,5)	7 (%100)	0,752
Hipotirodi	51 (%6,2)	-	
Hipertirodi	11 (%1,3)	-	
Atriyal Fibrilasyon	58 (%7,1)	-	0,466
Kapak Hastalığı	213 (%25,9)	3 (%42,9)	0,385
Kronik Böbrek Hastalığı	20 (%2,4)	1 (%14,3)	0,047*
KOAH	41 (%5,0)	1 (%14,3)	0,306
Düşük EF (≤%45)	118 (%14,4)	2 (%28,6)	0,269
Malignensi	43 (%5,2)	-	0,534
KAH Öyküsü			
Yok	396 (%48,2)	5 (%71,4)	0,326
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	64 (%7,8)	-	
Perkütan Koroner Girişim	210 (%25,5)	-	
KABC	152 (%18,5)	2 (%28,6)	
Başvuru			
Elektif	701 (%85,3)	4 (%57,1)	0,038*
Akut Koroner Sendrom	121 (%14,7)	3 (%42,9)	
GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı	142 (%17,3)	2 (%28,6)	0,350
Erken DAPT bırakma	7 (%0,9)	4 (%57,1)	0,001*
Hasta başına stent sayısı			
1	579 (%70,4)	5 (%71,4)	0,926
2	196 (%23,8)	2 (%28,6)	
3	39 (%4,7)	-	
4	8 (%1,0)	-	

SVO: Serebrovasküler olay; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner arter by-pass cerrahisi; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

Kardiyak nedene bağlı ölüm ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin tek başlarına bu sonuçlanım noktası üzerindeki etkilerinin incelenmesi için tek değişkenli Cox regresyon analizi kullanıldı. Risk faktörlerinden, kadın cinsiyet (% 95 G.A. = 0,025 – 0,672, p = 0,015), yaş artışı (% 95 G.A. = 1,120 – 1,315, p = 0,001), PAH (% 95 G.A. = 1,362 – 36,247, p = 0,020), SVO (% 95 G.A. = 3,092 – 83,290, p = 0,001), AKS ile başvuru (% 95 G.A. = 1,132 – 22,861, p = 0,034) ve erken DAPT bırakma (% 95 G.A. = 29,615 – 610,659, p = 0,001) kardiyak nedene bağlı ölüm üzerinde tek başlarına etkili risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kardiyak nedene bağlı ölüm ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Cinsiyet	-2,038±0,837	5,929	0,130	0,015*	0,025	0,672
Yaş	0,194±0,41	22,334	1,214	0,001*	1,120	1,315
PAH	1,950±0,837	5,425	7,026	0,020*	1,362	36,247
SVO	2,776±0,840	10,913	16,048	0,001*	3,092	83,290
KBH	1,969±1,081	3,319	7,165	0,068	0,861	59,605
AKS ile başvuru	1,627±0,767	4,504	5,088	0,034*	1,132	22,861
Erken DAPT bırakma	4,901±0,722	40,307	134,479	0,001*	29,615	610,659

PAH: Periferik Arter Hastalığı; SVO: Serebrovasküler Olay; KBH: Kronik Böbrek Hastalığı; AKS: Akut koroner sendrom; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

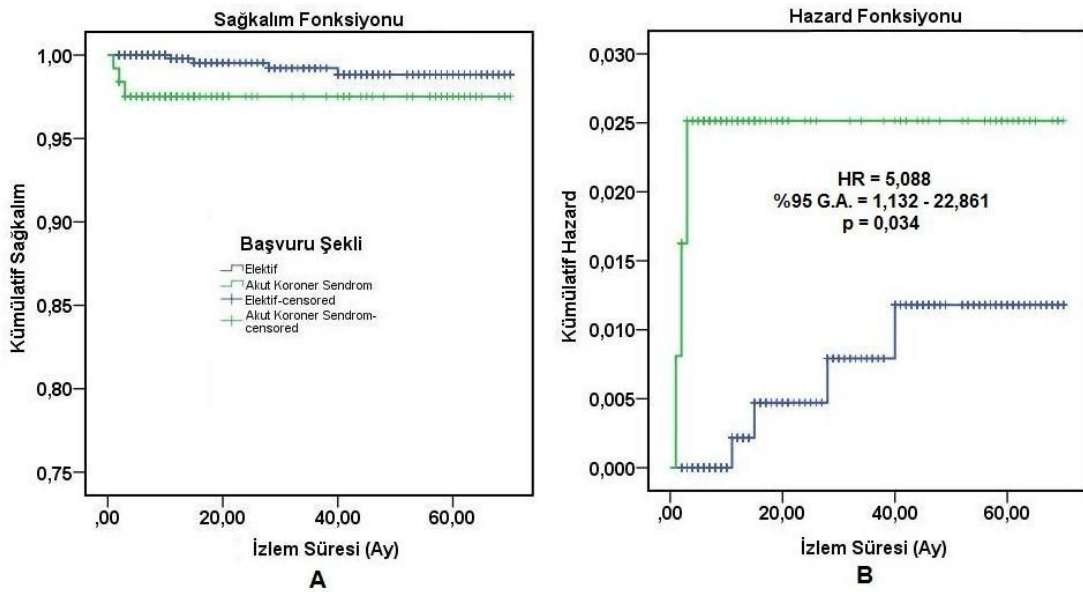
Tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı bulunan risk faktörlerinin kardiyak nedene bağlı ölüm üzerindeki etkilerinin beraber incelenmesi için kullanılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise yaş (% 95 G.A. = 1,104 – 1,631, p = 0,003), AKS ile başvuru (% 95 G.A. = 1,145 – 1270,092, p = 0,042) ve erken DAPT bırakma (% 95 G.A. = 27,409 – 13391,68, p = 0,001) kardiyak nedene bağlı ölüm için öngördürücü olarak bulundu (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kardiyak nedene bağlı ölüm ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.

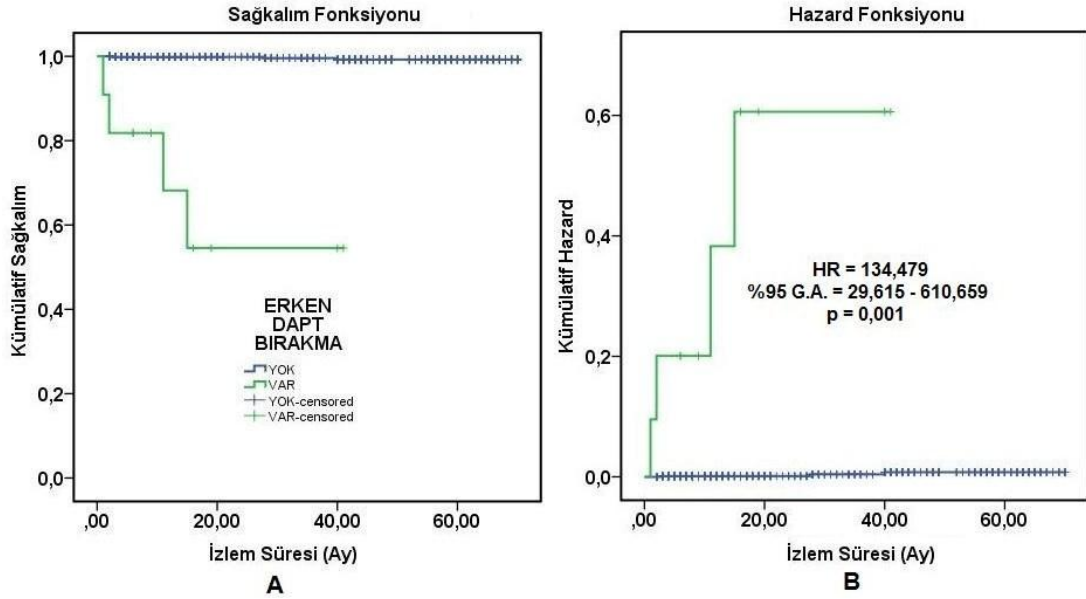
Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Yaş	0,294±0,099	8,750	1,342	0,003*	1,104	1,631
Cinsiyet	-1,132±1,218	0,864	0,322	0,353	0,030	3,510
PAH	0,832±2,044	0,166	2,298	0,684	0,042	126,156
SVO	1,940±1,900	1,043	6,957	0,307	0,168	287,914
AKS ile başvuru	3,641±1,789	4,144	38,139	0,042*	1,145	1270,092
Erken DAPT bırakma	7,558±2,167	12,165	1915,875	0,001*	27,409	13391,68

-2 Log Likelihood 22,934, p = 0,001

PAH: Periferik Arter Hastalığı; SVO: Serebrovasküler olay; AKS: Akut Koroner Sendrom; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.



Şekil 4.8. Kardiyak nedene bağlı ölüm – Hastaların merkezimize başvuru şekli için Kaplan - Meier eğrileri. A: AKS tablosunda hastaneye başvuran hastalarda, elektif koşullarda işlemin yapıldığı hastalara göre olaysız sağkalım eğrileri. B: AKS ile başvurunun kardiyak nedene bağlı ölüm üzerinde meydana getirdiği risk artışı.



Şekil 4.9. Kardiyak nedene bağlı ölüm – Erken DAPT bırakma için Kaplan - Meier eğrileri. A: Erken DAPT bırakan hastalarda, DAPT'a devam eden hastalara göre olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakma ile başvurunun kardiyak nedene bağlı ölüm üzerinde meydana getirdiği risk artışı.

4.4. Hedef Lezyon Başarısızlığı

Kardiyak ölüm, MI ve HLR'den oluşan hedef lezyon başarısızlığının (HLB) (18 olgu) tüm hasta grubunda görülme oranı %2,2 ve lezyon bazında (1134 lezyonda) ise görülme oranı %1,6 olarak bulundu (Tablo 4.13).

Hedef lezyon başarısızlığı görülen hastalarda SVO (%11,1 vs %2,8, $p = 0,041$), kapak hastalığı (%50,0 vs %25,8, $p = 0,021$), KBH (%11,1 vs %2,5, $p = 0,023$) ve KOAH (%16,7 vs %4,8, $p = 0,023$) HLB görülmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Hedef lezyon başarısızlığı görülen hastaların AKS ile hastaneye başvurma oranı gözlenmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (%33,3 vs %14,7, $p = 0,029$). Yine erken DAPT bırakma oranı HLB olan hastalarda belirgin olarak daha sıklıkla (%44,4 vs %0,4, $p < 0,001$).

Tablo 4.13. Hedef lezyon başarısızlığı ve hastaların temel özellikleri.

Değişkenler (n = 833)	HLB yok (n = 815)	HLB var (n = 18)	P
Yaş	62,0± 10,1	68,7± 15,8	0,091
Cinsiyet (Erkek)	611 (%75,0)	10 (%55,6)	0,061
Hipertansiyon	507 (%62,2)	15 (%83,3)	0,067
Diyabetes Mellitus	251 (%30,8)	5 (%27,8)	0,784
Hiperlipidemi	356 (%43,7)	5 (%27,8)	0,178
Aile Öyküsü	179 (%22,0)	7 (%38,9)	0,146
Sigara			
Kullanmıyor	612 (%75,1)	12 (%66,7)	0,472
Bırakmış	57 (%7,0)	1 (%5,6)	
Aktif İçici	146 (%17,9)	5 (%27,8)	
Periferik Arter Hastalığı	42 (%5,2)	2 (%11,1)	0,245
SVO	23 (%2,8)	2 (%11,1)	0,041*
Tiroid Disfonksiyonu			
Yok	752 (%92,3)	18 (%100)	0,703
Hipotirodi	52 (%6,4)	-	
Hipertirodi	11 (%1,3)	-	
Atrial Fibrilasyon	59 (%7,2)	1 (%5,6)	0,785
Kapak Hastalığı	210 (%25,8)	9 (%50,0)	0,021*
Kronik Böbrek Hastalığı	20 (%2,5)	2 (%11,1)	0,023*
KOAH	39 (%4,8)	3 (%16,7)	0,023*
Düşük EF (≤%45)	118 (%14,5)	5 (%27,8)	0,167
KAH Öyküsü			
Yok	394 (%48,3)	10 (%55,6)	0,107
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	63 (%7,7)	1 (%5,6)	
Perkütan Koroner Girişim	210 (%25,8)	1 (%5,6)	
KABC	148 (%18,2)	6 (%33,3)	
Başvuru Şekli			
Elektif Başvuru	695 (%85,3)	12 (%66,7)	0,029*
Akut Koroner Sendrom	120 (%14,7)	6 (%33,3)	
GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı	140 (%17,2)	6 (%33,3)	0,075
Erken DAPT bırakma	3 (%0,4)	8 (%44,4)	0,001*
Hasta başına stent sayısı			
1	577 (%70,8)	10 (%55,6)	0,077
2	192 (%23,6)	7 (%38,9)	
3	39 (%4,87)	-	
4	7 (%0,9)	1 (%5,6)	

SVO: Serebrovasküler Olay; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner arter by-pass cerrahisi; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

Lezyon özellikleri ve HLB arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman (Tablo 4.14) lezyonun bulunduğu koroner arter ile arasında anlamlı bir ilişki saptandı

(p = 0,011). Safen ven greftlerine girişiminde HLB'nin daha sık, aksine LAD girişimlerinde daha nadir yaşandığı gözlemlendi. Lezyonun bifurkasyon ve osteal bölgelerde yer alması da HLB riskini artıran lezyona ait önemli değişkenler olarak ön plana çıktı (her ikisi için de p = 0,001).

Tablo 4.14. Hedef lezyon başarısızlığı ve lezyon özellikleri.

Değişkenler (n = 1134)	HLB yok (n = 1116)	HLB var (n = 18)	P
Lezyon Adı			
LAD	512 (%46,2)	4 (%22,2)	
CX	183 (%16,5)	4 (%22,2)	
RCA	304 (%27,4)	6 (%33,3)	
OM	39 (%3,5)	1 (%5,5)	
Diagonal	29 (%2,6)	-	
Safen-RCA grefti	10 (%0,9)	1 (%5,5)	0,038*
Safen-OM grefti	4 (%0,4)	-	
LMCA	7 (%0,6)	1 (%5,5)	
Intermediate	11 (%1,0)	-	
LIMA grefti	2 (%0,2)	-	
Radiyal-OM grefti	1 (%0,1)	-	
Safen-Diagonal grefti	4 (%0,4)	-	
Safen-LAD grefti	3 (%0,3)	1 (%5,5)	
Stent			
Çapı (mm)	2,75 (2,25-4,00)	2,75 (2,25-3,50)	0,943
Uzunluğu (mm)	18 (8-38)	18 (12-38)	0,534
PTCA			
Yok	826 (%74,5)	12 (%66,6)	0,315
Pre-PTCA	159 (%14,3)	3 (%16,6)	
Post-PTCA	124 (%11,2)	3 (%16,6)	
Lezyon			
Ciddiyeti (%)	81,2± 10,0	84,3± 11,3	0,069
Çap (mm)	2,65 ± 0,35	2,70 ± 0,37	0,436
Uzunluk (mm)	18,0 ± 5,9	19,0 ± 7,4	0,457
Bifurkasyon lezyonu	9 (%0,8)	6 (%24,0)	0,001*
Osteal lezyon	4 (%0,4)	3 (%12,0)	0,001*

LAD: Left anterior descending; CX: Circumflex; RCA: Right coronary artery; OM: Obtuse marginalis; LMCA: Left main coronary artery; LIMA: Left internal mammary artery; PTCA: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti.

Hedef lezyon başarısızlığı ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin tek başlarına bu sonuçların noktası üzerindeki etkilerinin incelenmesi için kullanılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde kapak hastalığı (% 95 G.A. = 1,951 – 8,727, p = 0,001), KBH (% 95 G.A. = 1,609 – 17,701, p = 0,006), KOAH (% 95 G.A. = 1,138 – 9,481, p = 0,028), AKS ile başvuru (%95

G.A. = 1,341 – 6,583, $p = 0,007$), bifurkasyon yerleşimi (% 95 G.A. = 9,851 – 54,732, $p = 0,001$), erken DAPT bırakma (% 95 G.A. = 36,903 – 165,257, $p = 0,001$), osteal lezyon (% 95 G.A. = 5,560 – 61,257, $p = 0,001$), RCA yerleşimi (% 95 G.A. = 1,224 – 8,693, $p = 0,018$), LMCA yerleşimi (% 95 G.A. = 1,149 – 79,436, $p = 0,037$) ve Safen – LAD greft yerleşimi (% 95 G.A. = 2,393 – 165,438, $p = 0,006$) HLB üzerinde tek başlarına etkili risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hedef lezyon başarısızlığı ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
SVO	0,899 \pm 1,499	1,499	2,457	0,221	0,583	10,361
Kapak hastalığı	1,417 \pm 0,382	13,760	4,127	0,001*	1,951	8,727
KBH	1,675 \pm 0,612	7,495	5,337	0,006*	1,609	17,701
KOAH	1,189 \pm 0,541	4,838	3,285	0,028*	1,138	9,481
AKS ile başvuru	1,089 \pm 0,406	7,197	2,971	0,007*	1,341	6,583
Erken DAPT bırakma	4,358 \pm 0,382	129,834	78,093	0,001*	36,903	165,257
Bifurkasyon lezyonu	3,145 \pm 0,437	51,683	23,220	0,001*	9,851	54,732
Osteal lezyon	2,915 \pm 0,612	22,682	18,455	0,001*	5,560	61,257
Lezyon Adı						
LAD		13,537		0,331		
CX	0,817 \pm 0,606	1,820	2,263	0,177	0,691	7,416
RCA	1,182 \pm 0,500	5,592	3,262	0,018*	1,224	8,693
OM	1,372 \pm 0,871	2,823	3,944	0,093	0,796	19,549
Diagonal	-11,18 \pm 428,7	0,001	0,001	0,979	0,001	-
Safen-RCA grefti	2,079 \pm 1,080	3,703	7,994	0,054	0,962	66,412
Safen-OM grefti	-11,1 \pm 1219,2	0,001	0,001	0,993	0,001	-
LMCA	2,257 \pm 1,081	4,363	9,555	0,037*	1,149	79,436
Intermediate	-11,1 \pm 680,8	0,001	0,001	0,987	0,001	-
LIMA grefti	-11,1 \pm 1691,7	0,001	0,001	0,995	0,001	-
Radiyal-OM grefti	-11,1 \pm 1991,7	0,001	0,001	0,996	0,001	-
Safen-Dia grefti	-11,1 \pm 1196,2	0,001	0,001	0,993	0,001	-
Safen-LAD grefti	2,991 \pm 1,081	7,659	19,898	0,006*	2,393	165,438

SVO: Serebrovasküler Olay; KBH: Kronik böbrek hastalığı; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; AKS: Akut Koroner Sendrom; DAPT: Dual anti-platelet tedavi; LAD: Left anterior descending; CX: Circumflex; RCA: Right coronary artery; OM: Obtuse marginalis; LMCA: Left main coronary artery; LIMA: Left internal mammary artery; Dia: Diagonal.

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı bulunan risk faktörlerinin HLB üzerindeki etkilerinin beraber incelenmesi için kullanılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise (Tablo 4.16) KBH'nın 6,5 kat (% 95 G.A. = 1,284 – 32,965, p = 0,024), AKS ile başvurunun 3 kat (% 95 G.A. = 1,044 – 9,183, p = 0,042), erken DAPT bırakmanın 56 kat (% 95 G.A. = 19,952 – 157,949, p = 0,001), bifurkasyon lezyonunun 9 kat (% 95 G.A. = 2,710 – 31,443, p = 0,001), CX yerleşiminin 4 kat (% 95 G.A. = 1,138 – 15,482, p = 0,031), Safen – RCA greft yerleşiminin 18 kat (% 95 G.A. = 1,953 – 171,9, p = 0,011) ve Safen – LAD greft yerleşiminin 47 kat (% 95 G.A. = 4,419 – 539,044, p = 0,002) HLB'yi arttırdığı saptandı.

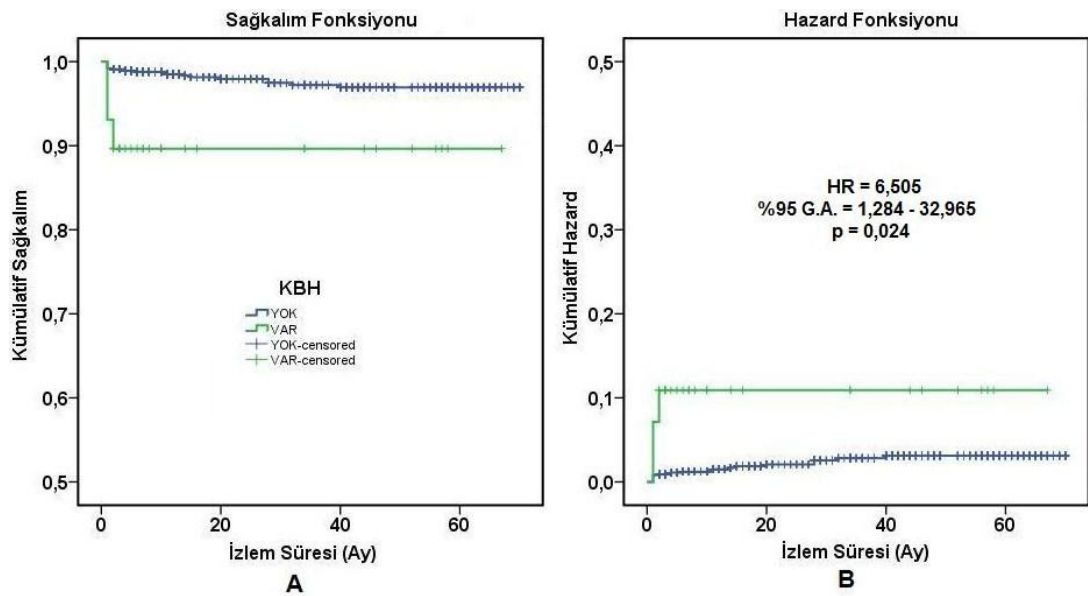
Tablo 4.16. Hedef lezyon başarısızlığı ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Kapak hastalığı	0,485±0,489	0,983	1,624	0,322	0,623	4,233
KBH	1,873±0,828	5,114	6,505	0,024*	1,284	32,965
KOAH	0,203±0,742	0,075	1,225	0,784	0,286	5,248
AKS ile başvuru	1,130±0,555	4,153	3,097	0,042*	1,044	9,183
Erken DAPT bırakma	4,028±0,528	58,237	56,137	0,001*	19,952	157,949
Bifurkasyon lezyonu	2,223±0,625	12,632	9,231	0,001*	2,710	31,443
Osteal lezyon	1,130±0,818	1,908	3,095	0,167	0,623	15,369
Lezyon Adı						
LAD		14,143		0,292		
CX	1,435±0,666	4,642	4,198	0,031*	1,138	15,482
RCA	0,749±0,601	1,550	2,115	0,213	0,651	6,873
OM	0,552±0,973	0,321	1,736	0,571	0,258	11,696
Diagonal	-11,29±688,4	0,001	0,001	0,987	0,001	-
Safen-RCA grefti	2,908±1,142	6,482	18,323	0,011*	1,953	171,900
Safen-OM grefti	-11,00±2032,0	0,001	0,001	0,996	0,001	-
LMCA	-0,647±1,420	0,208	0,524	0,649	0,032	8,467
Intermediate	-11,22±1028,6	0,001	0,001	0,991	0,001	-
LIMA grefti	-11,00±2772,6	0,001	0,001	0,997	0,001	-
Radiyal-OM grefti	-11,41±3166,6	0,001	0,001	0,997	0,001	-
Safen-Dia grefti	-10,94±1960,1	0,001	0,001	0,996	0,001	-
Safen-LAD grefti	3,856±1,242	9,647	47,291	0,002*	4,419	539,044

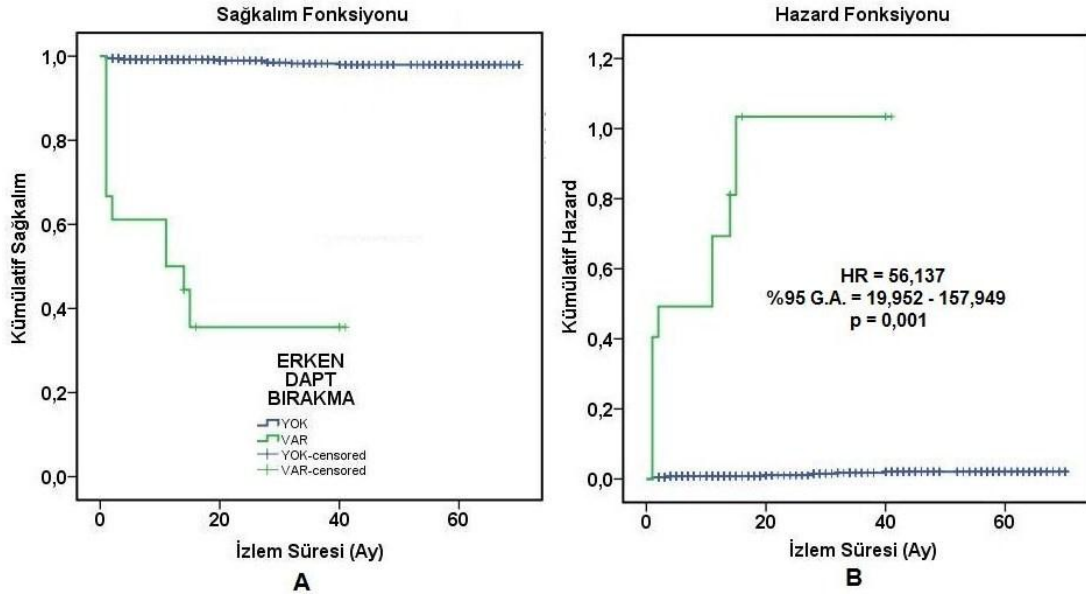
-2 Log Likelihood 248,248, p = 0,001

KBH: Kronik böbrek hastalığı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; AKS: Akut Koroner Sendrom; DAPT: Dual anti-platelet tedavi; LAD: Left anterior descending; CX: Circumflex; RCA: Right coronary artery; OM: Obtuse marginalis; LMCA: Left main coronary artery; LIMA: Left internal mammary artery; Dia: Diagonal.

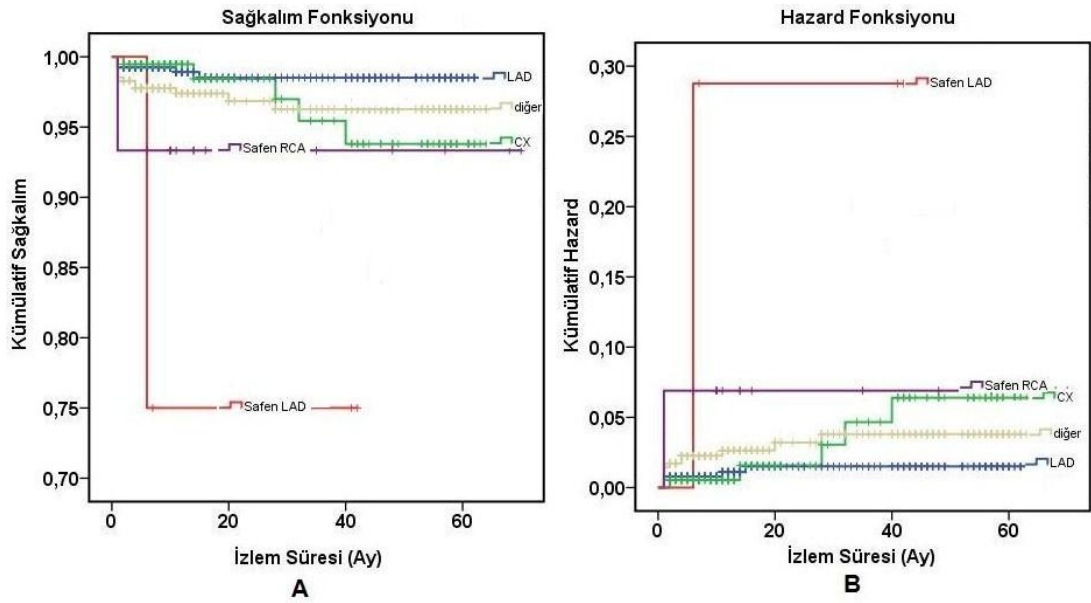
Bu analizlerde lezyonun bulunduğu damarlara ait risk derecelendirmesi yapılırken en sık girişim yapılan damar olan LAD arter temel alındı ve diğer damarların sonlanım noktasına etkisi LAD ile karşılaştırılarak hesaplandı. Dolayısıyla CX arter, Safen – RCA ve Safen – LAD greftlerine stent implantasyonu, LAD'ye gerçekleştirilen stent implantasyonu ile karşılaştırıldığında HLB açısından öngördürücü olarak bulundu.



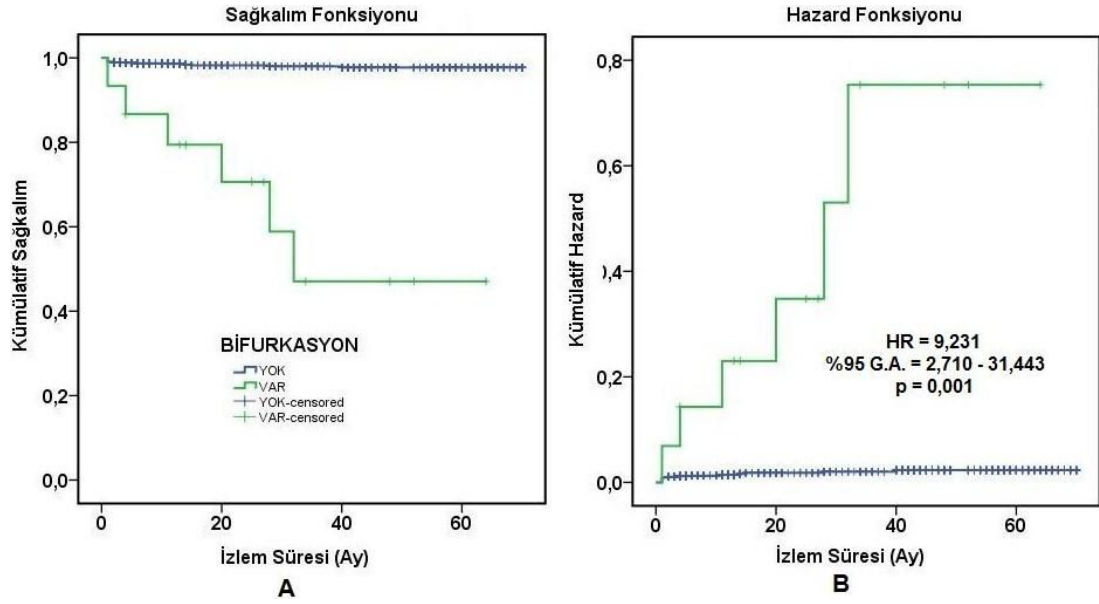
Şekil 4.10. Hedef lezyon başarısızlığı –KBH ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: KBH olan hastalarda böbrek işlevleri normal hastalara göre olaysız sağkalım eğrileri. B: KBH'nın hedef lezyon başarısızlığı üzerinde meydana getirdiği risk artışı.



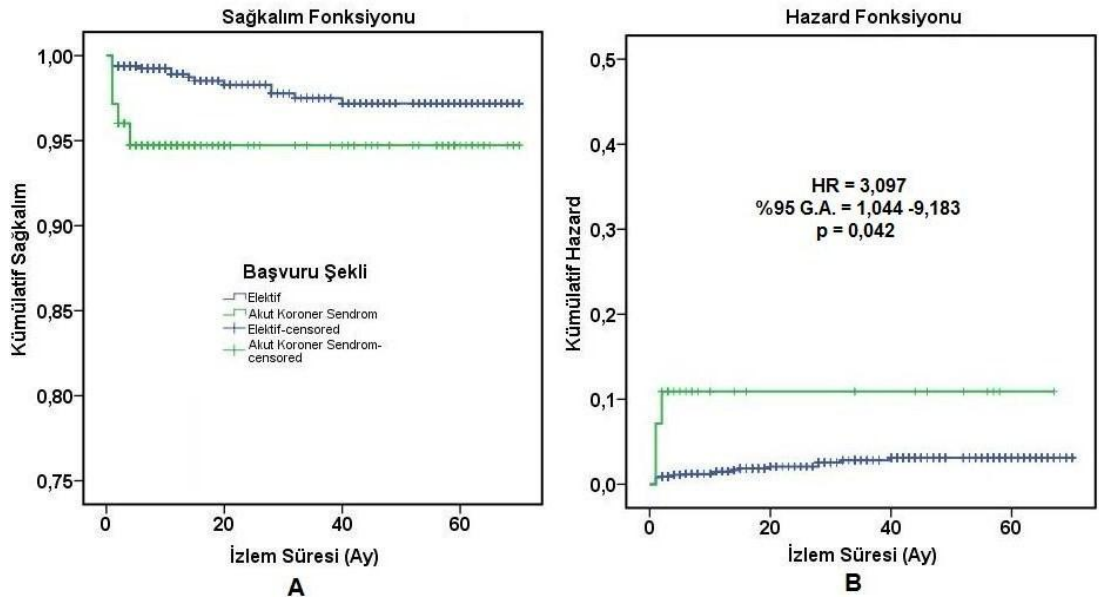
Şekil 4.11. Hedef lezyon başarısızlığı – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT'yi erken bırakan/devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın hedef lezyon başarısızlığı üzerinde meydana getirdiği risk artışı.



Şekil 4.12. Hedef lezyon başarısızlığı – Lezyon lokalizasyonu ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: Lezyonun bulunduğu damara göre hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Lezyonun bulunduğu damarın hedef lezyon başarısızlığı üzerinde meydana getirdiği risk artışı.



Şekil 4.13. Hedef lezyon başarısızlığı – Bifurkasyon lezyonu ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: Bifurkasyon lezyonu olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Bifurkasyon lezyonunun hedef lezyon başarısızlığı üzerinde meydana getirdiği risk artışı.



Şekil 4.14. Hedef lezyon başarısızlığı – Başvuru şekli ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: AKS ile başvuran ve elektif koşullarda işlem yapılan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: AKS ile başvurunun hedef lezyon başarısızlığı üzerinde meydana getirdiği risk artışı.

4.5. Miyokard İnfarktüsü

Tüm hasta grubunda toplam 5 (%0,6) MI olgusu görüldü(Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Miyokard infarktüsü ve hastaların temel özellikleri.

Değişkenler (n = 833)	MI yok (n = 828)	MI var (n= 5)	p
Yaş	62,2 ± 10,3	58,0 ± 10,8	0,365
Cinsiyet (Erkek)	619 (%74,5)	2 (%40,0)	0,108
Hipertansiyon	517 (%62,4)	5 (%100,0)	0,163
Diyabetes Mellitus	255 (%30,8)	1 (%20,0)	0,602
Hiperlipidemi	360 (%43,5)	1 (%20,0)	0,396
Aile Öyküsü	183 (%22,1)	3 (%60,0)	0,042*
Sigara			
Kullanmıyor	622 (%75,1)	2 (%40,0)	0,049*
Bırakmış	58 (%7,0)	-	
Aktif İçici	148 (%17,9)	3 (%60,0)	
Periferik Arter Hastalığı	44 (%5,3)	-	0,596
SVO	25 (%3,0)	-	0,693
Tiroid Disfonksiyonu			
Yok	765 (%92,4)	5 (%100,0)	0,814
Hipotirodi	52 (%6,3)	-	
Hipertirodi	11 (%1,3)	-	
Atrial Fibrilasyon	59 (%7,1)	1 (%20,0)	0,267
Kapak Hastalığı	216 (%26,1)	3 (%60,0)	0,086
Kronik Böbrek Hastalığı	21 (%2,5)	1 (%20,0)	0,015*
KOAH	40 (%4,8)	2 (%40,0)	0,023
Düşük EF (≤%45)	122 (%14,7)	1 (%20,0)	0,551
KAH Öyküsü			
Yok	400 (%48,3)	4 (%80,0)	0,552
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	64 (%7,7)	-	
Perkütan Koroner Girişim	211 (%25,5)	-	
KABC	153 (%18,5)	1 (%20,0)	
Başvuru Şekli			
Elektif Başvuru	705 (%85,1)	2 (%40,0)	0,027*
Akut Koroner Sendrom	123 (%14,9)	3 (%60,0)	
GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı	143 (%17,3)	3 (%60,0)	0,040*
Erken DAPT bırakma	9 (%1,1)	2 (%40,0)	0,002*
Hasta başına stent sayısı			
1	585 (%70,7)	2 (%40,0)	0,251
2	196 (%23,7)	3 (%60,0)	
3	39 (%4,7)	-	
4	8 (%1,0)	-	

SVO: Serebrovasküler Olay; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner arter by-pass cerrahisi; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

Miyokard infarktüsü görülen hastalarda ailesinde KAH öyküsü varlığının (%60,0 vs %22,1, $p = 0,042$), sigara kullanımının (%60,0 vs %24,9, $p = 0,049$), KBH varlığının (%20,0 vs %2,5, $p = 0,015$) ve eşlik eden KOAH'ın (%40,0 vs %4,8, $p = 0,023$) daha fazla olduğu saptandı. İzlem sürecinde MI geçiren hastaların AKS ile hastaneye başvuru oranı (%60 vs %14,9, $p = 0,027$), işlem esnasında veya hemen sonrasında glikoprotein IIb / IIIa inhibitör kullanımı (%60,0 vs %17,3, $p = 0,040$) ve erken DAPT bırakma oranı (%40,0 vs %1,1, $p = 0,002$) daha yüksek bulundu.

Lezyon özellikleri ile MI gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında lezyonun ciddiyeti ile bifurkasyon ve osteal lezyon ile MI arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. İki olguda RCA'dan, birinde LAD, birinde OM ve birinde de Safen -RCA greftinden olmak üzere 5 hastanın MI geçirdiği görüldü (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Miyokard infarktüsü ve lezyon özellikleri.

Değişkenler (n = 1134)	MI yok (n = 1129)	MI var (n = 5)	p
Lezyon Adı			
LAD	517 (%45,9)	1 (%20)	0,095
CX	188 (%16,7)	-	
RCA	308 (%27,4)	2 (%40)	
OM	40 (%3,6)	1 (%20)	
Diagonal	29 (%2,6)	-	
Safen-RCA grefti	10 (%0,9)	1 (%20)	
Safen-OM grefti	4 (%0,4)	-	
LMCA	8 (%0,7)	-	
Intermediate	11 (%1,0)	-	
LIMA grefti	2 (%0,2)	-	
Radiyal-OM grefti	1 (%0,1)	-	
Safen-Diagonal grefti	4 (%0,4)	-	
Safen-LAD grefti	4 (%0,4)	-	
Stent			
Çapı (mm)	2,75 (2,25-4,0)	2,75 (2,50-3,50)	0,676
Uzunluğu (mm)	18 (8-38)	25,5 (12-38)	0,172
PTCA			
Yok	840 (%74,6)	2 (%40,0)	0,150
Pre-PTCA	161 (%14,3)	1 (%20,0)	
Post-PTCA	125 (%11,1)	2 (%40,0)	
Lezyon			
Ciddiyet (%)	81,2 ± 10,1	91,2 ± 10,9	0,005*
Çap (mm)	2,65 ± 0,35	2,60 ± 0,31	0,656
Uzunluk (mm)	18,0 ± 5,9	23,3 ± 10,2	0,183
Bifurkasyon lezyonu	13 (%1,2)	2 (%40,0)	0,001*
Osteal lezyon	5 (%0,4)	2 (%40,0)	0,001*
LAD: Left anterior descending; CX: Circumflex; RCA: Right coronary artery; OM: Obtuse marginalis; LMCA: Left main coronary artery; LIMA: Left internal mammary artery.			

Miyokard infarktüsü ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizinde aile öyküsü (% 95 G.A. = 1,219 – 21,438, $p = 0,026$), aktif sigara içiciliği (% 95 G.A. = 1,573 – 27,551, $p = 0,010$), KBH (% 95 G.A. = 2,851 – 69,436, $p = 0,001$), KOAH (% 95 G.A. = 2,561 – 44,890, $p = 0,001$), AKS ile başvuru (% 95 G.A. = 2,316 – 40,762, $p = 0,002$), bifurkasyon lezyonu (% 95 G.A. = 4,591 – 113,6, $p = 0,001$), osteal lezyon (% 95 G.A. = 10,98 – 271,9, $p = 0,001$), lezyon ciddiyeti (% 95 G.A. = 1,022 – 1,180, $p = 0,010$) ve erken DAPT bırakma (% 95 G.A. = 9,373 – 164,45, $p = 0,001$) MI üzerinde tek başlarına etkili risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Miyokard İnfarktüsü ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Aile Öyküsü	1,632 \pm 0,731	4,978	5,113	0,026*	1,219	21,438
Sigara		6,657		0,036*		
Aktif İçici	1,884 \pm 0,730	6,656	6,583	0,010*	1,573	27,551
Bırakmış	-12,34 \pm 909	0,001	0,001	0,989	0,001	-
KBH	2,638 \pm 0,818	10,404	13,980	0,001*	2,851	69,436
KOAH	2,372 \pm 0,731	10,546	10,723	0,001*	2,561	44,890
AKS ile başvuru	2,274 \pm 0,732	9,657	9,716	0,002*	2,316	40,762
Erken DAPT bırakma	3,670 \pm 0,731	25,220	39,260	0,001*	9,373	164,45
Bifurkasyon lezyonu	3,128 \pm 0,819	14,606	22,837	0,001*	4,591	113,601
Osteal lezyon	4,001 \pm 0,819	23,883	54,653	0,001*	10,983	271,956
Lezyon ciddiyeti	0,094 \pm 0,037	6,558	1,098	0,010*	1,022	1,180

KBH: Kronik böbrek hastalığı; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; AKS: Akut Koroner Sendrom; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

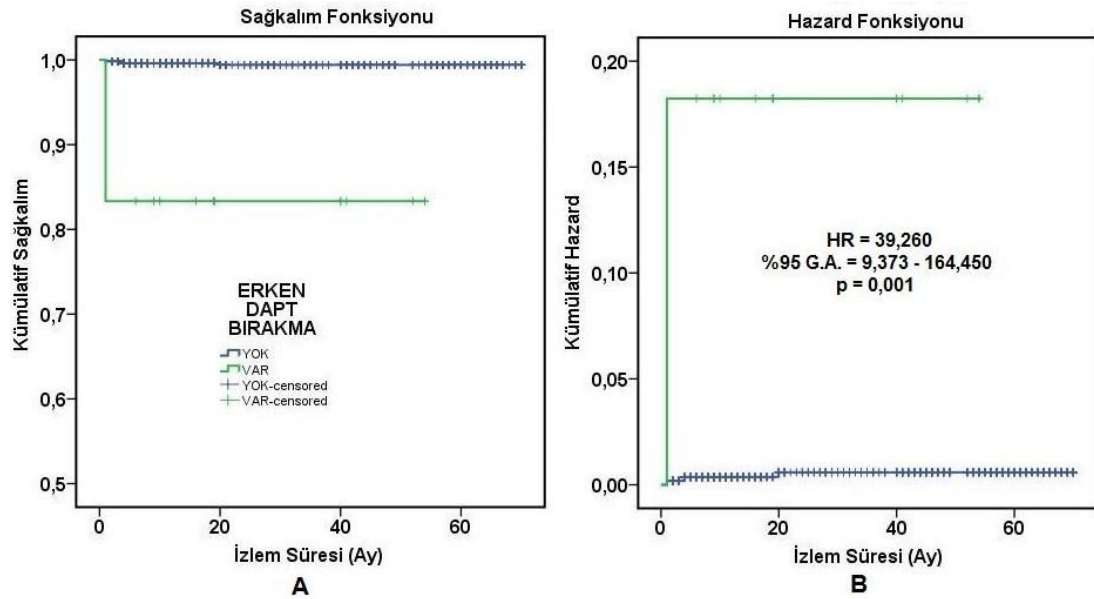
Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise KOAH varlığının 6,6 kat (% 95 G.A. = 1,367 – 32,479, $p = 0,019$), KBH varlığının 12 kat (% 95 G.A. = 1,916 – 78,465, $p = 0,0018$), bifurkasyon lezyonununun 40 kat (% 95 G.A. = 5,638 – 292,807, $p = 0,001$) ve erken DAPT bırakmanın 9,6 kat (% 95 G.A. = 1,943 – 48,104, $p = 0,001$) MI'ı arttırdığı saptandı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Miyokard İnfarktüsü ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.

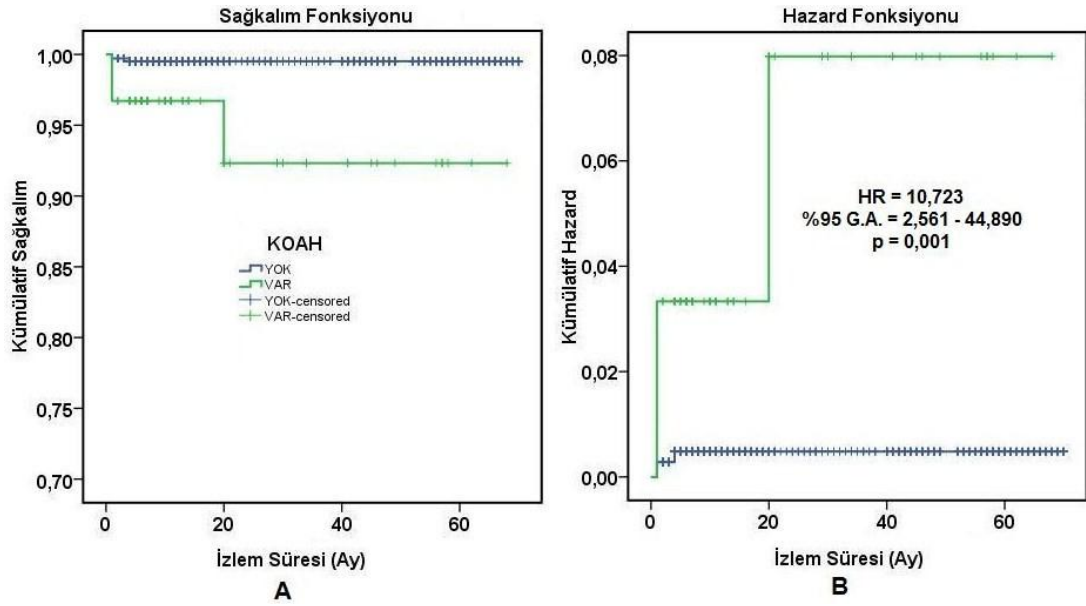
Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
KBH	2,507±0,947	7,006	12,263	0,008*	1,916	78,465
KOAH	1,897±0,808	5,508	6,664	0,019*	1,367	32,479
AKS ile başvuru	1,809±0,940	3,707	6,105	0,054	0,968	38,501
Erken DAPT bırakma	2,269±0,819	7,681	9,668	0,006*	1,943	48,104
Bifurkasyon lezyonu	3,705±1,008	13,515	40,631	0,001*	5,638	292,807
Osteal lezyon	1,890±1,008	3,512	6,617	0,061	0,917	47,746

-2 Log Likelihood 68,631, p = 0,001

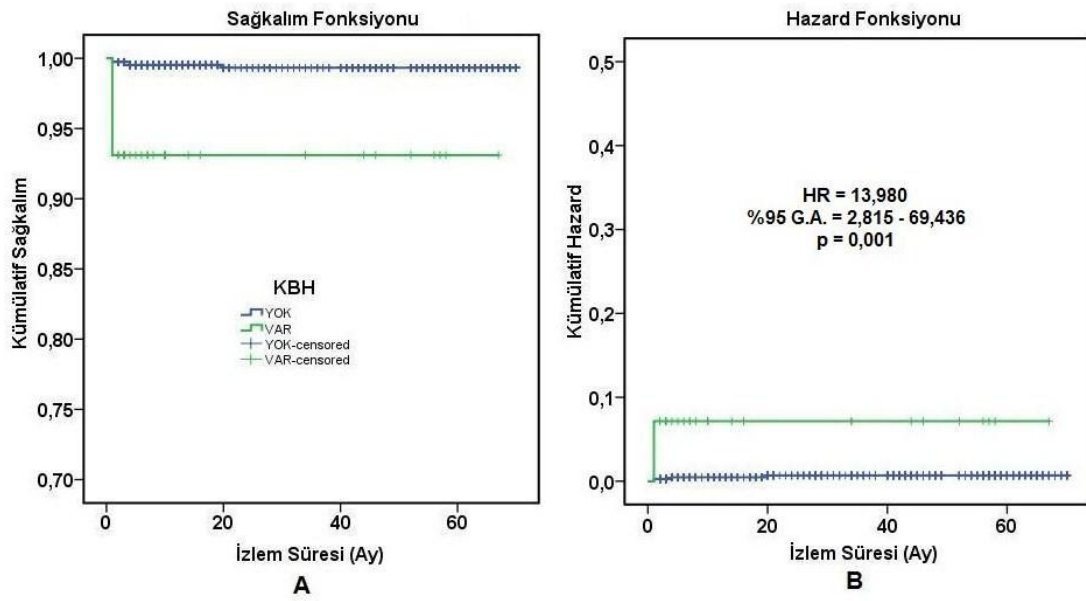
KBH: Kronik böbrek hastalığı; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; AKS: Akut Koroner Sendrom; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.



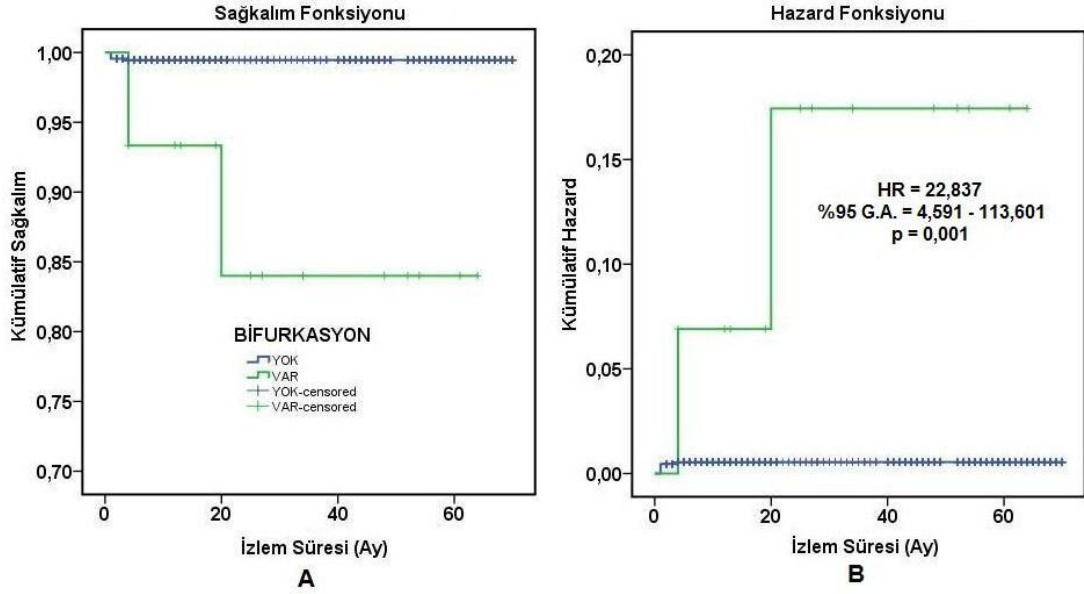
Şekil 4.15. MI – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT’ı erken bırakan ve devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın MI üzerinde meydana getirdiği risk artışı.



Şekil 4.16. MI – KOAH ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: KOAH öyküsü olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: KOAH öyküsünün MI üzerinde meydana getirdiği risk artışı.



Şekil 4.17. MI – KBH ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: KBH öyküsü olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: KBH varlığının MI üzerinde meydana getirdiği risk artışı.



Şekil 4.18. MI – Bifurkasyon lezyonu için Kaplan – Meier eğrileri. A: Bifurkasyon lezyonu olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Bifurkasyon lezyonu varlığının MI üzerinde meydana getirdiği risk artışı.

4.6. Stent Trombozu

Çalışmada stent trombozu 2 hastada görüldü (%0,24 stent trombozu / 833 hasta ve %0,17 stent trombozu / 1134 lezyon) (Tablo 4.21).

Sigara kullanımı dışında hiçbir klinik risk faktörü ile stent trombozu arasında ilişki saptanmadı ($p = 0,030$). En iyi bilinen risk faktörlerinden biri olan erken DAPT bırakma ile stent trombozu arasında bu çalışmada da çok güçlü bir ilişki olduğu gözlemlendi. İmplant edilen stent sayısı arttıkça stent trombozu görülme olasılığının da arttığı görüldü.

Lezyon özellikleri ile stent trombozu gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece stentin ($p = 0,046$) ve lezyonun ($p = 0,018$) çapı ile ilişkili bulundu. Hem stent hem de lezyon çapı arttıkça stent trombozu sıklığının arttığı görüldü (Tablo 4.22).

Tablo 4.21. Stent trombozu ve hastaların temel özellikleri.

Değişkenler (n = 833)	Stent Trombozu yok	Stent Trombozu var	p
Yaş	62,2 ± 10,3	53,0 ± 2,8	0,127
Cinsiyet (Erkek)	619 (%74,5)	2 (%100)	0,408
Hipertansiyon	522 (%62,8)	-	0,139
Diyabetes Mellitus	255 (%30,7)	1 (%50,0)	0,554
Hiperlipidemi	361 (%43,4)	-	0,508
Aile Öyküsü	185 (%22,3)	1 (%50,0)	0,347
Sigara			
Kullanmıyor	624 (%75,1)	-	0,030*
Bırakmış	57 (%6,9)	1 (%50,0)	
Aktif İçici	150 (%18,1)	1 (%50,0)	
Periferik Arter Hastalığı	44 (%5,3)	-	0,738
SVO	25 (%3,0)	-	0,803
Tiroid Disfonksiyonu			
Yok	768 (%92,4)	2 (%100)	0,921
Hipotirodi	52 (%6,3)	-	
Hipertirodi	11 (%1,3)	-	
Atriyal Fibrilasyon	60 (%7,2)	-	0,693
Kapak Hastalığı	218 (%26,2)	1 (%50,0)	0,457
Kronik Böbrek Hastalığı	22 (%2,6)	-	0,816
KOAH	42 (%5,1)	-	0,744
Düşük EF (≤%45)	123 (%14,8)	-	0,556
KAH Öyküsü			
Yok	403 (%48,5)	1 (%50,0)	0,521
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	64 (%7,7)	-	
Perkütan Koroner Girişim	211 (%25,4)	-	
KABC	153 (%18,4)	1 (%50,0)	
Başvuru Şekli			
Elektif Başvuru	705 (%84,8)	2 (%100)	0,550
Akut Koroner Sendrom	126 (%15,2)	-	
GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı	145 (%17,4)	1 (%50,0)	0,320
Erken DAPT bırakma	10 (%1,2)	1 (%50,0)	0,001*
Hasta başına stent sayısı			
1	586 (%70,5)	1 (%50,0)	0,001*
2	199 (%23,9)	-	
3	39 (%4,7)	-	
4	7 (%0,8)	1 (%50,0)	

SVO: Serebrovasküler Olay; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner arter by-pass cerrahisi; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

Tablo 4.22. Stent trombozu ve lezyon özellikleri.

Değişkenler (n = 1134)	Stent Trombozu yok	Stent Trombozu var	p	
Lezyon Adı				
LAD	517 (%45,7)	1 (%50,0)	0,530	
CX	187 (%16,5)	1 (%50,0)		
RCA	313 (%27,7)	-		
OM	41 (%3,6)	-		
Diagonal	29 (%2,6)	-		
Safen-RCA grefti	11 (%1,0)	-		
Safen-OM grefti	4 (%0,4)	-		
LMCA	8 (%0,7)	-		
Intermediate	11 (%1,0)	-		
LIMA grefti	2 (%0,2)	-		
Radiyal-OM grefti	1 (%0,1)	-		
Safen-Diagonal grefti	4 (%0,4)	-		
Safen-LAD grefti	4 (%0,4)	-		
Stent				
Çapı (mm)	2,75 (2,25-4,0)	3,50 (3,50-3,50)		0,046*
Uzunluğu (mm)	18 (8-38)	13,5 (12-15)	0,052	
PTCA				
Yok	841 (%74,3)	2 (%100,0)	0,708	
Pre-PTCA	162 (%14,3)	-		
Post-PTCA	129 (%11,4)	-		
Lezyon				
Ciddiyet (%)	81,3 ± 10,1	75,0 ± 7,1	0,119	
Çap (mm)	2,65 ± 0,35	3,25 ± 0,7	0,018*	
Uzunluk (mm)	18,0 ± 5,9	11,5 ± 2,1	0,377	
Bifurkasyon lezyonu	15 (%1,3)	-	0,870	
Osteal lezyon	7 (%0,6)	-	0,911	

LAD: Left anterior descending; CX: Circumflex; RCA: Right coronary artery; OM: Obtuse marginalis; LMCA: Left main coronary artery; LIMA: Left internal mammary artery; PTCA: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti.

Stent trombozu ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin tek başlarına bu sonlanım noktası üzerindeki etkilerinin incelenmesi için kullanılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde erken DAPT bırakma (% 95 G.A. = 4,671 – 1193,97, $p = 0,002$) ve hasta başına stent sayısı (% 95 G.A. = 1,160 – 15,863, $p = 0,029$) stent trombozu üzerinde tek başlarına etkili risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Stent trombozu ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Sigara		0,468		0,791		
Aktif içici	12,905 \pm 311,9	0,002	402251,2	0,967	0,001	1,498
Bırakmış	13,870 \pm 311,9	0,002	1056386,6	0,965	0,001	3,934
Erken DAPT bırakma	4,313 \pm 1,414	9,302	74,682	0,002*	4,671	1193,97
Hasta başına stent sayısı	1,456 \pm 0,667	4,765	4,290	0,029*	1,160	15,863
Stent Çapı	5,327 \pm 2,996	3,225	205,724	0,073	0,615	68872,0
Lezyon Çapı	5,399 \pm 2,751	3,850	221,150	0,055	0,961	48610,2

DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

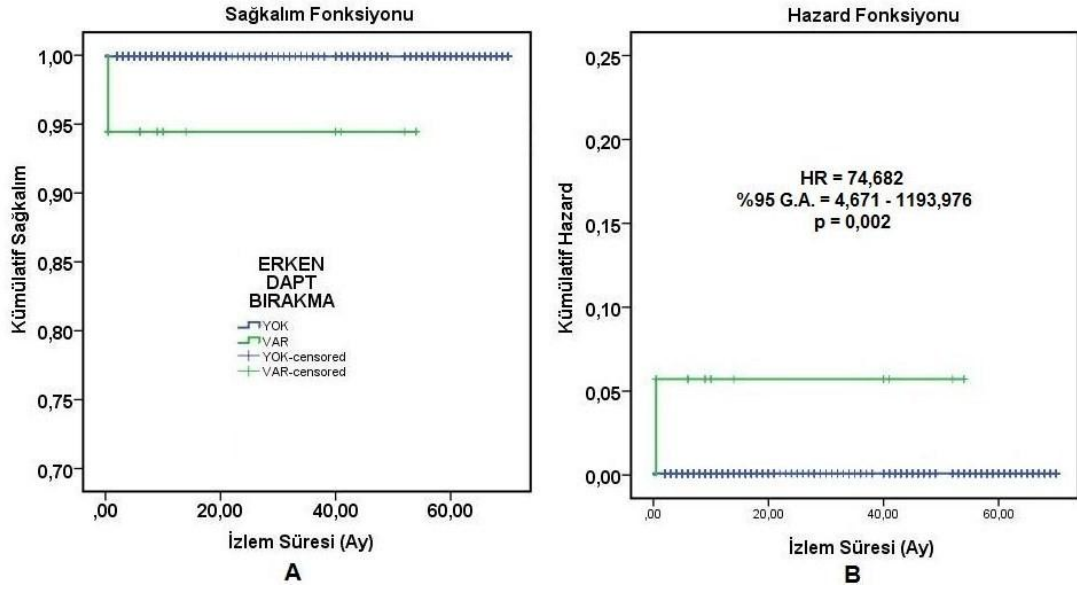
Anlamlı bulunan risk faktörlerinin stent trombozu üzerindeki etkilerinin beraber incelenmesi için kullanılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise sadece erken DAPT bırakmanın 41 kat (% 95 G.A. = 2,101 – 828,01, $p = 0,014$) stent trombozunu arttırdığı saptandı (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Stent trombozu ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Erken DAPT bırakma	3,731 \pm 1,525	5,987	41,706	0,014	2,101	828,016
Hasta başına stent sayısı	0,589 \pm 0,661	0,792	1,801	0,374	0,493	6,586

-2 Log Likelihood 21,820, $p = 0,001$

DAPT: Dual anti-platelet tedavi.



Şekil 4.19. Stent trombozu – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT’ı erken bırakan ve devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın stent trombozu üzerinde meydana getirdiği risk artışı.

4.7. Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu

Toplam 7 hastada hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR) görüldü. HLR sıklığı hasta bazında %0,8 ve lezyon başına %0,61 olarak izlendi. Klinik risk faktörlerinden erken DAPT bırakma (%42,9 vs %1,0, $p = 0,001$) ve hasta başına implante edilen stent sayısı (birden fazla stent implantasyonu için %42,9 vs %29,3, $p = 0,003$) HLR ile ilişkili bulundu (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve hastaların temel özellikleri.

Değişkenler (n = 833)	HLR yok	HLR var	p
Yaş	62,1 ± 10,3	62,7 ± 12,9	0,887
Cinsiyet (Erkek)	615 (%74,5)	6 (%85,7)	0,685
Hipertansiyon	517 (%62,6)	5 (%71,4)	0,630
Diyabetes Mellitus	253 (%30,6)	3 (%42,9)	0,445
Hiperlipidemi	360 (%43,6)	1 (%14,3)	0,119

Tablonun devami diğer sayfadadır

Tablo 4.25'in devamı

Değişkenler (n = 833)	HLR yok	HLR var	p
Aile Öyküsü	183 (%22,2)	3 (%42,9)	0,190
Sigara			
Kullanmıyor	619 (%74,9)	5 (%71,4)	0,484
Bırakmış	57 (%6,9)	1 (%14,3)	
Aktif İçici	150 (%18,2)	1 (%14,3)	
Periferik Arter Hastalığı	44 (%5,3)	-	0,530
SVO	25 (%3,0)	-	0,640
Tiroid Disfonksiyonu			
Yok	763 (%92,4)	7 (%100)	0,749
Hipotirodi	52 (%6,3)	-	
Hipertirodi	11 (%1,3)	-	
Atriyal Fibrilasyon	60 (%7,3)	-	0,459
Kapak Hastalığı	216 (%26,2)	3 (%42,9)	0,317
Kronik Böbrek Hastalığı	22 (%2,7)	-	0,662
KOAH	42 (%5,1)	-	0,540
Düşük EF (\leq %45)	121 (%14,6)	2 (%28,6)	0,277
KAH Öyküsü			
Yok			
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	402 (%48,7)	2 (%28,6)	0,210
Perkütan Koroner Girişim	63 (%7,6)	1 (%14,3)	
KABC	210 (%25,4)	1 (%14,3)	
	151 (%18,3)	3 (%42,9)	
Başvuru Şekli			
Elektif Başvuru	701 (%84,9)	6 (%85,7)	0,950
Akut Koroner Sendrom	125 (%15,1)	1 (%14,3)	
GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı	144 (%17,4)	2 (%28,6)	0,354
Erken DAPT bırakma	8 (%1,0)	3 (%42,9)	0,001*
Hasta başına stent sayısı			
1	583 (%70,6)	4 (%57,1)	0,003*
2	197 (%23,8)	2 (%28,6)	
3	39 (%4,7)	-	
4	7 (%0,8)	1 (%14,3)	

SVO: Serebrovasküler Olay; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner arter by-pass cerrahisi; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

Lezyon ile ilişkili değişkenlerden ise sadece bifurkasyon lezyonu (%14,3 vs %1,2, p = 0,003) ile anlamlı ilişki görüldü (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ve lezyon özellikleri.

Değişkenler (n = 1134)	HLR yok (n = 1127)	HLR var (n = 7)	p
Lezyon Adı			
LAD	516 (%45,8)	2 (%28,6)	0,163
CX	186 (%16,5)	2 (%28,6)	
RCA	311 (%27,6)	2 (%28,6)	
OM	41 (%3,6)	-	
Diagonal	29 (%2,6)	-	
Safen-RCA grefti	11 (%1,0)	-	
Safen-OM grefti	4 (%0,4)	-	
LMCA	8 (%0,7)	-	
Intermediate	11 (%1,0)	-	
LIMA grefti	2 (%0,2)	-	
Radiyal-OM grefti	1 (%0,1)	-	
Safen-Diagonal grefti	4 (%0,4)	-	
Safen-LAD grefti	3 (%0,3)	1 (%14,3)	
Stent			
Çapı (mm)	2,75 (2,25-4,0)	2,75 (2,25-3,50)	0,711
Uzunluğu (mm)	18 (8-38)	23 (12-28)	0,979
PTCA			
Yok	836 (%74,2)	7 (%100)	0,543
Pre-PTCA	162 (%14,4)	-	
Post-PTCA	129 (%11,4)	-	
Lezyon			
Ciddiyet (%)	81,3±10,1	80,0 ±11,5	0,975
Çap (mm)	2,65 ±0,35	2,74 ±0,50	0,515
Uzunluk (mm)	18,0 ±5,96	18,1 ± 6,1	0,729
Bifurkasyon lezyonu	14 (%1,2)	1 (%14,3)	0,003*
Osteal lezyon	7 (%0,6)	-	0,834
LAD: Left anterior descending; CX: Circumflex; RCA: Right coronary artery; OM: Obtuse marginalis; LMCA: Left main coronary artery; LIMA: Left internal mammary artery; PTCA: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti			

Hedef lezyon revaskülarizasyon ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin tek başlarına bu sonlanım noktası üzerindeki etkilerinin incelenmesi için kullanılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde erken DAPT bırakma (% 95 G.A. = 12,785 – 255,314, p = 0,001) ve bifurkasyon yerleşimi (% 95 G.A. = 1,324 – 92,276, p = 0,026) HLR üzerinde tek başlarına etkili risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Hedef lezyon revaskularizasyonu ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Erken DAPT bırakma	4,045±0,764	28,048	57,133	0,001*	12,785	255,314
Hasta başına stent sayısı	0,735±0,435	2,852	2,085	0,091	0,889	4,893
Bifurkasyon lezyonu	2,403±1,083	4,926	11,055	0,026*	1,324	92,276

DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

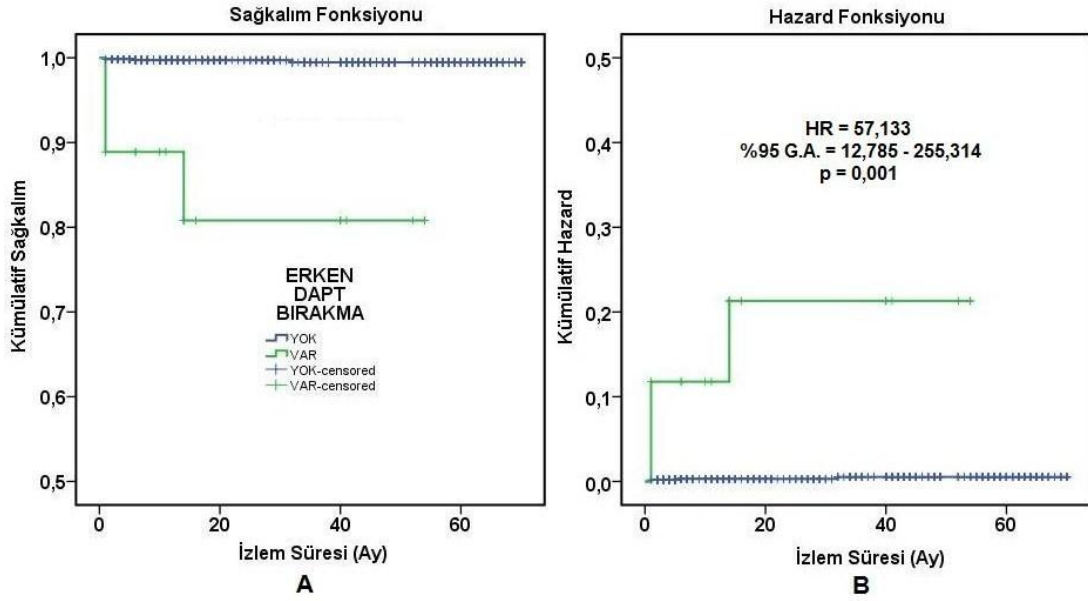
Tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı bulunan risk faktörlerinin HLR üzerindeki etkilerinin beraber incelenmesi için kullanılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise sadece erken DAPT bırakmanın 38 kat (% 95 G.A. = 7,696 – 190,902, p = 0,001)HLR'yi arttırdığı saptandı. (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Hedef lezyon revaskularizasyonu ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Erken DAPT bırakma	3,646±0,819	19,813	38,330	0,001*	7,696	190,902
Bifurkasyon lezyonu	0,977±1,161	0,708	2,658	0,400	0,273	25,883

-2 Log Likelihood 78,781, p =0,001

DAPT: Dual anti-platelet tedavi.



Şekil 4.20. Hedef lezyon revaskülarizasyonu – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT’ı erken bırakan ve devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın hedef lezyon revaskülarizasyonu üzerinde meydana getirdiği risk artışı.

4.8. Hedef Damar Revaskülarizasyonu

18 (%2,2) hastada hedef damar revaskülarizasyonu gerçekleştirildi. Hiçbir klinik risk faktörü HDR ile anlamlı ilişkiye sahip değildi (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Hedef damar revaskülarizasyonu ve hastaların temel özellikleri.

Değişkenler (n = 833)	HDR yok (n = 815)	HDR var (n = 18)	p
Yaş	62,1 ± 10,2	63,2 ± 12,5	0,643
Cinsiyet (Erkek)	609 (%74,7)	12 (%66,7)	0,420
Hipertansiyon	508 (%62,3)	14 (%77,8)	0,164
Diyabetes Mellitus	250 (%30,7)	6 (%33,3)	0,810
Hiperlipidemi	357 (%43,8)	4 (%22,2)	0,068
Aile Öyküsü	179 (%22,0)	7 (%38,9)	0,146
Sigara			
Kullanmıyor	612 (%75,1)	12 (%66,7)	0,153
Bırakmış	58 (%7,1)	-	
Aktif İçici	145 (%17,8)	6 (%33,3)	
Periferik Arter Hastalığı	42 (%5,2)	2 (%11,1)	0,245
SVO	25 (%3,1)	-	0,451

Tablonun devamı diğer sayfadadır

<i>Tablo 4.29'un devamı</i>			
Değişkenler (n = 833)	HDR yok (n = 815)	HDR var (n = 18)	p
Tiroid Disfonksiyonu			
Yok	752 (%92,3)	18 (%100)	0,703
Hipotirodi	52 (%6,4)	-	
Hipertirodi	11 (%1,3)	-	
Atriyal Fibrilasyon	59 (%7,2)	1 (%5,6)	0,785
Kapak Hastalığı	211 (%25,9)	8 (%44,4)	0,101
Kronik Böbrek Hastalığı	22 (%2,7)	-	0,480
KOAH	41 (%5,0)	1 (%5,6)	0,920
Düşük EF (\leq %45)	119 (%14,6)	4 (%22,2)	0,323
KAH Öyküsü			
Yok	397 (%48,7)	7 (%38,9)	0,707
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	62 (%7,6)	2 (%11,1)	
Perkütan Koroner Girişim	206 (%25,3)	5 (%27,8)	
KABC	150 (%18,4)	4 (%22,2)	
Başvuru Şekli			
Elektif Başvuru	694 (%85,2)	13 (%72,2)	0,172
Akut Koroner Sendrom	121 (%14,8)	5 (%27,8)	
GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı	140 (%17,2)	6 (%33,3)	0,108
Erken DAPT bırakma	11 (%1,3)	-	0,620
Hasta başına stent sayısı			
1	572 (%70,2)	15 (%83,3)	0,657
2	196 (%24,0)	3 (%16,7)	
3	39 (%4,8)	-	
4	8 (%1,0)	-	

SVO: Serebrovasküler Olay; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner arter by-pass cerrahisi; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

4.9. Major Kardiyovasküler Olaylar

Miyokard infarktüsü, bütün revaskülarizasyonlar (hedef damar ve lezyon ile hedef olmayan damar) ve tüm nedenlere bağlı ölümün birleşik bir sonlanım noktası olan MKO oranı 833 hasta için %5,6 olarak bulundu. MKO görülen hastalarda hipertansiyon (%76,6 vs %61,8, $p = 0,036$), aile öyküsü (%34,0 vs %21,6, $p = 0,047$), kapak hastalığı (%46,8 vs %25,1, $p = 0,002$), düşük EF (%27,7 vs %14,0, $p = 0,019$) anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.30).

Major kardiyovasküler olay görülen hastaların kliniğe AKS ile başvurma oranı daha yüksekti (%27,7 vs %14,4, $p = 0,014$). Tüm sonlanım noktalarında olduğu gibi erken DAPT bırakma MKO'da da anlamlı olarak bulundu (%19,1 vs %0,3, $p = 0,001$). İşlem esnasında glikoprotein IIb / IIIa

antagonisti kullanılan hastalarda izlemde daha sık MI izlendi. Bu durum bu ilaç kullanımının yüksek riskli hastalarda uygulandığı sonucuna bağlandı.

Major kardiyovasküler olay ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin tek başlarına bu sonuçları üzerindeki etkilerinin incelenmesi için kullanılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde kapak hastalığı (% 95 G.A. = 1,501 – 4,726, p = 0,001), düşük EF (% 95 G.A. = 1,336 – 4,811, p = 0,004), AKS ile başvuru (% 95 G.A. = 1,308 – 4,710, p = 0,005) ve erken DAPT bırakma (% 95 G.A. = 12,312 – 53,368, p = 0,001) MKO üzerinde tek başlarına etkili risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 4.31).

Tablo 4.30. Major Kardiyovasküler Olay ve hastaların temel özellikleri.

Değişkenler (n = 833)	MKO yok (n = 786)	MKO var (n = 47)	P
Yaş	62,0 ± 10,0	64,3 ± 13,6	0,250
Cinsiyet (Erkek)	589 (%74,9)	32 (%68,1)	0,389
Hipertansiyon	486 (%61,8)	36 (%76,6)	0,036*
Diyabetes Mellitus	24 (%30,7)	15 (%31,9)	0,857
Hiperlipidemi	346 (%44,0)	15 (%31,9)	0,099
Aile Öyküsü	170 (%21,6)	16 (%34,0)	0,047*
Sigara			
Kullanmıyor	595 (%75,7)	29 (%61,7)	0,079
Bırakmış	54 (%6,9)	4 (%8,5)	
Aktif İçici	137 (%17,4)	14 (%29,8)	
Periferik Arter Hastalığı	40 (%5,1)	4 (%8,5)	0,304
SVO	23 (%2,9)	2 (%4,3)	0,647
Tiroid Disfonksiyonu			
Yok	725 (%92,2)	45 (%95,7)	0,878
Hipotirodi	50 (%6,4)	2 (%4,3)	
Hipertirodi	11 (%1,4)	-	
Atriyal Fibrilasyon	56 (%7,1)	4 (%8,5)	0,728
Kapak Hastalığı	197 (%25,1)	22 (%46,8)	0,002*
Kronik Böbrek Hastalığı	19 (%2,4)	3 (%6,4)	0,122
KOAH	37 (%4,7)	5 (%10,6)	0,081
Düşük EF (≤%45)	110 (%14,0)	13 (%27,7)	0,019*
KAH Öyküsü			
Yok	381 (%48,5)	23 (%48,9)	0,665
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	60 (%7,6)	4 (%8,5)	
Perkütan Koroner Girişim	202 (%25,7)	9 (%19,1)	
KABC	143 (%18,2)	11 (%23,4)	
Başvuru Şekli			
Elektif Başvuru	673 (%85,6)	34 (%72,3)	0,014*
Akut Koroner Sendrom	113 (%14,4)	13 (%27,7)	

Tablonun devamı diğer sayfadadır

Tablo 4.30'un devamı

Değişkenler (n = 883)	MKO yok	MKO var	p
GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı	129 (%16,4)	17 (%36,2)	0,001*
Erken DAPT bırakma	2 (%0,3)	9 (%19,1)	0,001*
Hasta başına stent sayısı			
1	554 (%70,5)	33 (%70,2)	0,576
2	187 (%23,8)	12 (%25,5)	
3	38 (%4,8)	1 (%2,1)	
4	7 (%0,9)	1 (%2,1)	

SVO: Serebrovasküler Olay; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner arter by-pass cerrahisi; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı bulunan risk faktörlerinin MKO üzerindeki etkilerinin beraber incelenmesi için kullanılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise kapak hastalığının 2,5 kat (% 95 G.A. = 1,397 – 4,592, p = 0,002), AKS ile başvurunun 2 kat (% 95 G.A. = 1,021 – 3,957, p = 0,043) ve erken DAPT bırakmanın 19 kat (% 95 G.A. = 9,124 – 43,357, p = 0,001) MKO'yu arttırdığı saptandı (Tablo 4.32).

Tablo 4.31. Major Kardiyovasküler Olay ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Hipertansiyon	0,636±0,345	3,403	1,888	0,065	0,961	3,711
Aile öyküsü	0,476±0,309	2,376	1,610	0,123	0,879	2,950
Kapak Hastalığı	0,980±0,293	11,213	2,663	0,001*	1,501	4,726
Düşük EF (\leq %45)	0,930±0,327	8,108	2,536	0,004*	1,336	4,811
AKS ile başvuru	0,909±0,327	7,734	2,482	0,005*	1,308	4,710
Erken DAPT bırakma	3,244±0,374	75,170	25,633	0,001*	12,312	53,368

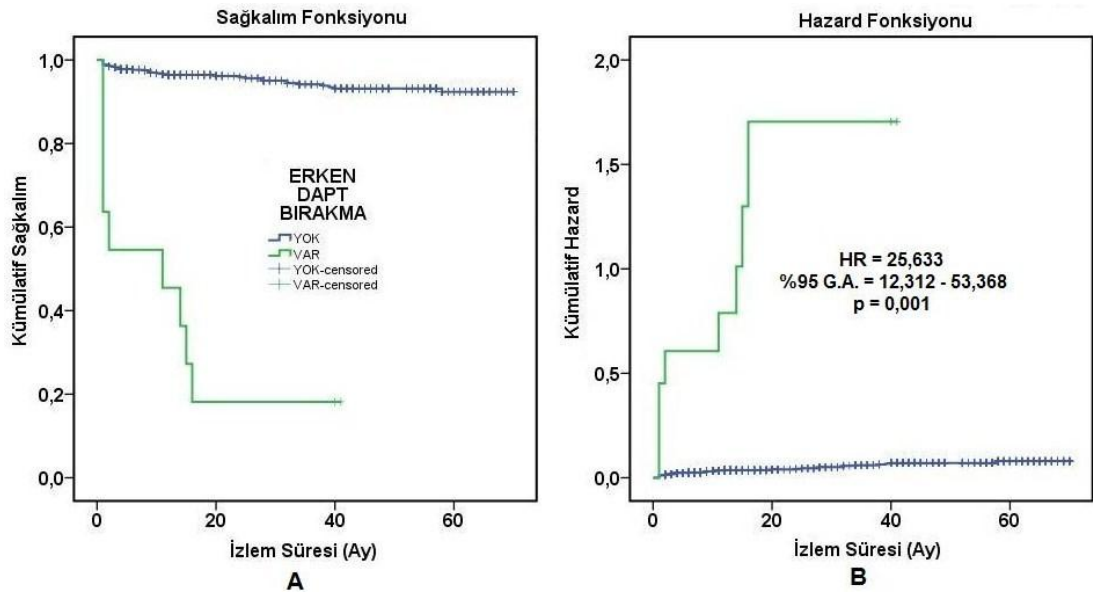
EF: Ejeksiyon fraksiyonu; AKS: Akut Koroner Sendrom; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.

Tablo 4.32. Major Kardiyovasküler Olay ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.

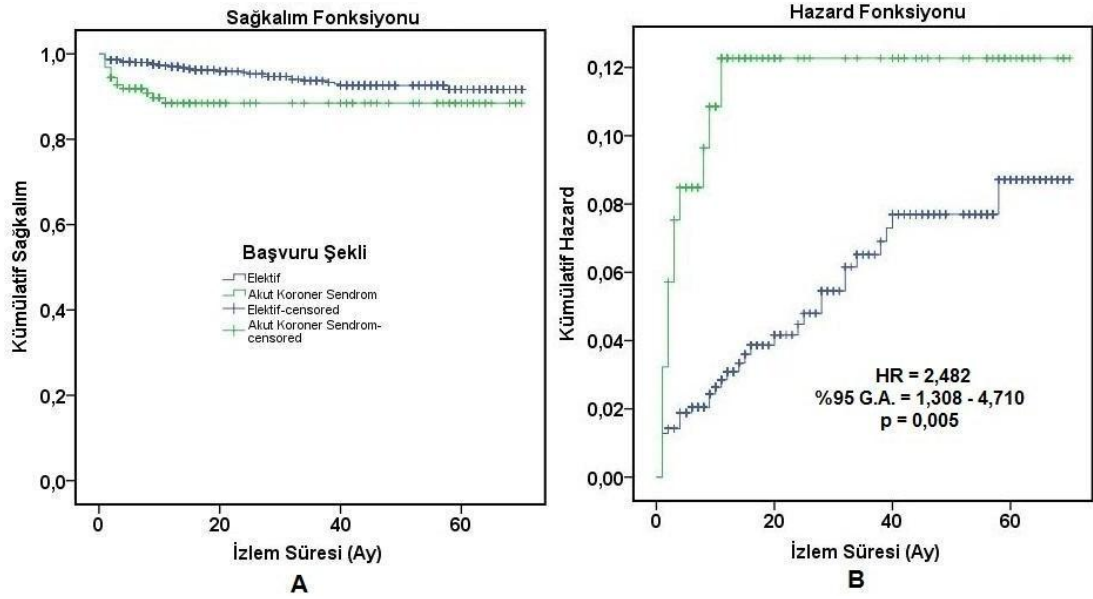
Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
Kapak Hastalığı	0,929±0,304	9,375	2,533	0,002*	1,397	4,592
Düşük EF (\leq %45)	0,233±0,359	0,422	1,263	0,516	0,625	2,552
AKS ile başvuru	0,698±0,346	4,083	2,010	0,043*	1,021	3,957
Erken DAPT bırakma	2,990±0,398	56,563	19,890	0,001*	9,124	43,357

-2 Log Likelihood 542,452, p = 0,001

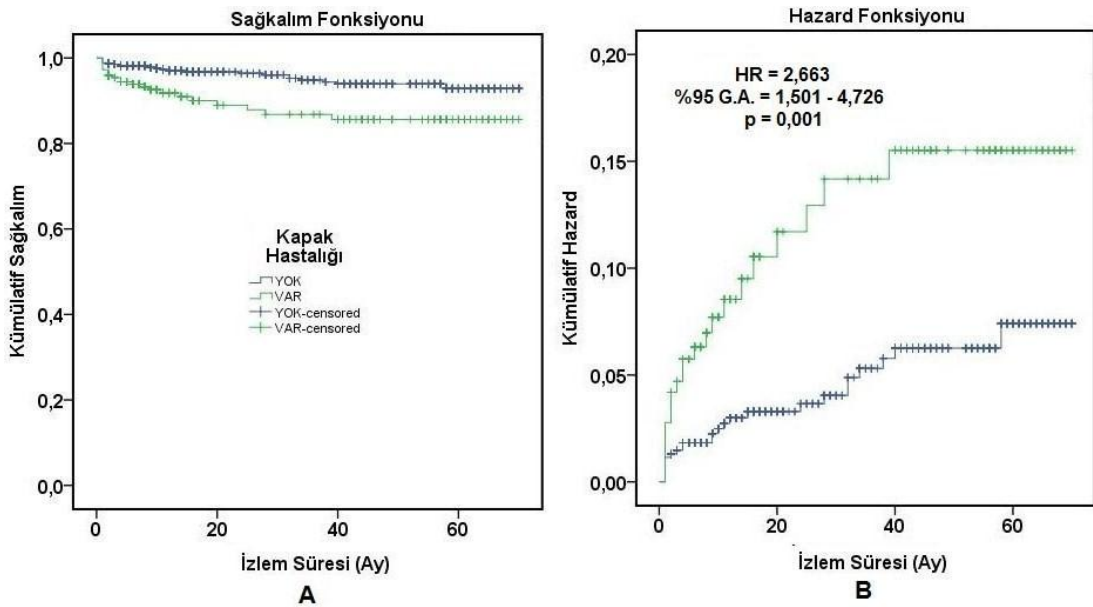
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; AKS: Akut Koroner Sendrom; DAPT: Dual anti-platelet tedavi.



Şekil 4.21. Major Kardiyovasküler Olay – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT’ı erken bırakan ve devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın major kardiyovasküler olay üzerinde meydana getirdiği risk artışı.



Şekil 4.22. Major Kardiyovasküler Olay – Başvuru şekli ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: AKS tablosu ve elektif koşullarda başvuran hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: AKS ile başvurunun major kardiyovasküler olay üzerinde meydana getirdiği risk artışı.



Şekil 4.23. Major Kardiyovasküler Olay – Kalp kapak hastalığı ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: Kapak hastalığı olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Kapak hastalığı varlığının major kardiyovasküler olay üzerinde meydana getirdiği risk artışı.

4.10. Akut Koroner Sendrom İle Başvuran Hastaların Temel Özellikleri

Tüm popülasyon içinde 126 hasta AKS kliniği ile başvurdu (%15,1). Bu hastalarda ortalama yaş $61,9 \pm 11,4$ yıldır ve 91'i (%72,2) erkekti. Kardiyovasküler risk faktörü olarak diyabetes mellitus %21,4, hipertansiyon %54,0, KAH öyküsü %38,1 (ASKH %3,2, PKG öyküsü %20,6 ve KABC %14,3), hiperlipidemi %33,3, ailede KAH öyküsü %23,0, aktif sigara kullanımı %34,9, sigarayı içmiş olan ancak son bir yılda bırakanlar %6,3, PAH %7,1, SVO %2,4, KBH %4,8 ve kapak hastalığı %26,2 oranında görüldü. Ayrıca AF görülen hastaların oranı %4,8, tiroid disfonksiyonu olanlar %6,3, KOAH %7,9, malignite %4,8 ve tanı anında $EF \leq 45$ olanlar %28,6 olarak bulundu. AKS ile başvuran hastaların temel özellikleri ve elektif koşullarda ESS implante edilen hastaların temel özellikleriyle karşılaştırması Tablo 4.33'de gösterilmiştir. Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri AKS kliniği ile başvuran hastalarda elektif olarak ESS implante edilen hastalara göre daha az bulundu. Ayrıca elektif hastalarda stent veya KABC gibi öyküsünün daha sık olduğu görüldü. Diğer yandan aktif sigara içiciliği ve düşük EF AKS hastalarında daha sık gözlenen değişkenlerdi. İşlem esnası veya hemen sonrası GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı AKS hastalarında daha fazlaydı (%81,7 vs %6,1). Yine erken DAPT bırakma AKS hastalarına sık izlenen bir bulgu olarak gözlemlendi.

126 hastadan 83'ünde sadece sorumlu lezyona stent implantasyonu gerçekleştirilirken, 37 hastada iki, 5 hastada üç ve 1 hastada dört damar revaskülarizasyonu gerçekleştirildi. Akut koroner sendrom hasta grubunda toplam 176 lezyona stent implante edildi. Lezyonların ve implante edilen stentlerin özellikleri Tablo 4.34 ve 4.35'de gösterilmiştir. Hasta başına implante edilen stent sayısı 1,39 stentti ki bu oran tüm popülasyona benzerdi (tüm grup için 1,36 stent / hasta). 176 lezyonun 74 tanesi (%42,0) LAD'ye, 55 tanesi (%31,3) RCA'ya ve 29 tanesi (%16,5) CX yerleşimliydi. İmlante edilen stentin ortalama çapı $2,85 \pm 0,35$ mm ve uzunluğu $20,9 \pm 5,9$ mm idi.

Tablo 4.33. Akut koroner sendrom ile ve elektif koşullarda ESS implante edilen hastaların temel demografik ve işleme ait özellikleri.

Değişkenler	AKS ile Başvuru (n = 126)	Elektif Başvuru (n = 707)	p
Yaş	61,9 ± 11,4	62,2 ± 10,1	0,803
Cinsiyet (Erkek)	91 (%72,2)	530 (%75,0)	0,939
Hipertansiyon	68 (%54,0)	454 (%64,2)	0,028*
Diyabetes Mellitus	27 (%21,4)	229 (%32,4)	0,014*
Hiperlipidemi	42 (%33,3)	319 (%45,1)	0,014*
Aile Öyküsü	29 (%23,0)	157 (%22,2)	0,841
Sigara			
Kullanmıyor	74 (%58,7)	550 (%77,8)	0,001*
Bırakmış	8 (%6,3)	50 (%7,1)	
Aktif İçici	44 (%34,9)	107 (%15,1)	
Periferik Arter Hastalığı	9 (%7,1)	35 (%5,0)	0,330
SVO	3 (%2,4)	22 (%3,1)	0,658
Tiroid Disfonksiyonu			
Yok	118 (%93,7)	652 (%92,2)	0,240
Hipotirodi	5 (%4,0)	47 (%6,6)	
Hipertirodi	3 (%2,4)	8 (%1,1)	
Atriyal Fibrilasyon	6 (%4,8)	54 (%7,6)	0,348
Kapak Hastalığı	33 (%26,2)	186 (%26,3)	0,978
Kronik Böbrek Hastalığı	8 (%4,8)	16 (%2,3)	0,126
KOAH	10 (%7,9)	32 (%4,5)	0,120
Düşük EF (≤%45)	36 (%28,6)	87 (%12,3)	0,001*
Malignensi	6 (%4,8)	39 (%5,5)	0,726
KAH Öyküsü			
Yok	78 (%61,9)	326 (%46,1)	0,008*
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	4 (%3,2)	60 (%8,5)	
Perkütan Koroner Girişim	26 (%20,6)	185 (%26,2)	
KABC	18 (%14,3)	136 (%19,2)	
GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı	103 (%81,7)	43 (%6,1)	0,001*
Erken DAPT bırakma	4 (%3,2)	7 (%1,0)	0,070
Hasta başına stent sayısı			
1	83 (%65,9)	504 (%71,3)	0,464
2	37 (%29,4)	162 (%22,9)	
3	5 (%4,0)	34 (%4,8)	
4	1 (%0,8)	7 (%1,0)	

SVO: Serebrovasküler Olay; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner Arter By-pass Cerrahisi; DAPT: Dual Anti-platelet Tedavi.

Stent öncesi pre-dilatasyon olguların %21,6'sinde ve post-dilatasyon %16,5'inde gerçekleştirildi. Bu oran genel popülasyonda sırasıyla %14,3 ve

%11,4'tü ve AKS esnasında balon kullanımının biraz daha fazla olduğu gözlemlendi.

176 lezyonun tamamı %95'in üzerinde lezyonlardı. Total olarak tıkalı (%100) lezyonlar elektif PKG yapılan hastalardan anlamlı olarak daha fazlaydı (%52,3 vs %8,3, p = 0,001). Osteal lezyon oranı tüm gruba göre biraz daha sık görüldü (%1,7 vs %0,6). Bifurkasyon lezyon oranları ise benzerdi (%1,1 vs %1,3). Hastaların büyük kısmına (%81,7) GP IIb / IIIa antagonisti verildi.

Tablo 4.34. Akut koroner sendrom hastalarının lezyon özellikleri.

Değişkenler (n = 176)	N (%)	Ort ± SS	Ortanca (Min – Maks)
Lezyon Uzunluğu (mm)	-	18,5 ± 5,6	-
Lezyon Çapı (mm)	-	2,64 ± 0,32	-
Lezyon Derecesi (%)	-	99,0 ± 1,5	100 (95 – 100)
Lezyon Adı			
LAD	74 (%42,0)		
CX	29 (%16,5)		
RCA	55 (%31,3)		
OM	6 (%3,4)		
Intermediate	2 (%1,1)	-	-
Diagonal	7 (%4,0)		
LMCA	1 (%0,6)		
Safen-RCA grefti	1 (%0,6)		
Safen-OM grefti	1 (%0,6)		
Bifurkasyon lezyonu	2 (%1,1)	-	-
Osteal lezyon	3 (%1,7)	-	-

LAD: Left Anterior Descending; CX: Circumflex; RCA: Right Coronary Artery; OM: Obtuse Marginalis; LMCA: Left Main Coronary Artery.

Toplam 6 hastada (%4,8) işlem ile ilgili komplikasyon görüldü ve tüm popülasyondaki komplikasyon oranından daha fazlaydı (%3,0) ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p = 0,191). Sonuçta acil koşullarda yapılan girişimin işleme bağlı komplikasyonlarda artmaya neden olmadığı saptandı.

Sonlanım noktalarının AKS hastalarında ve elektif koşullarda ESS implante edilen hastalarda görülme sıklıkları Tablo 4.36'te gösterilmiştir. Tüm

nedenlere bağılı ölüm %4,0 ve kardiyak nedene bağılı ölüm %2,4 olarak görüldü ve elektif koşullarda başvuran hastalara göre anlamlı şekilde daha fazlaydı. Benzer şekilde MI, HLB ve MKO AKS ile başvuran hastalarda anlamlı olarak daha sık görüldü.

Tablo 4.35. Akut koroner sendrom hastalarındaki stent özellikleri.

Değişkenler (n = 176)	N (%)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)
Stent Çapı (mm)			
2.25	11 (%6,3)		
2.50	33 (%18,8)	2,85 ± 0,35	2,75 (2,25-3,50)
2.75	64 (%36,4)		
3.00	38 (%21,6)		
3.50	30 (%17,0)		
Stent Uzunluğu (mm)			
8	1 (%0,6)		
12	9 (%5,1)		
15	27 (%15,3)		
18	59 (%33,5)	20,9 ± 5,9	18 (8 - 38)
23	40 (%22,7)		
28	32 (%18,2)		
33	2 (%1,1)		
38	6 (%3,4)		
PTCA			
Yok	109 (%61,9)	–	–
Pre-PTCA	38 (%21,6)		
Post-PTCA	29 (%16,5)		

Tablo 4.36. AKS vs Elektif başvuruda sonlanım noktaları.

Değişkenler	AKS (n = 126)	Elektif Başvuru (n = 707)	p
Mortalite	5 (%4,0)	6 (%0,8)	0,005*
Kardiyak Mortalite	3 (%2,4)	4 (%0,6)	0,038*
HLR	1 (%0,8)	6 (%0,8)	0,950
HDR	5 (%4,0)	13 (%1,8)	0,172
Miyokard İnfarktüsü	3 (%2,4)	2 (%0,3)	0,027*
HLB	6 (%4,8)	12 (%1,7)	0,029*
MKO	13 (%10,3)	34 (%4,8)	0,014*
Stent Trombozu	-	2 (%0,3)	0,550

HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu; HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu; HLB: Hedef lezyon başarısızlığı; MKO: Major kardiyovasküler olay; AKS: Akut koroner sendrom.

4.11. Akut Koroner Sendromda Mortalite

Akut koroner sendrom grubunda toplam 5 ölüm olayı görüldü. Ölen hastaların ortalama yaşı $70,0 \pm 13,1$ yıldır ve 2'si (%40,0) erkekti. AKS hasta grubunda yaşayan ve ölen hastaların temel özellikleri Tablo 4.37'da gösterilmiştir.

Tablo 4.37. AKS grubunda yaşayan ve ölen hastaların temel özellikleri.

Değişkenler (n = 126)	Yaşayan (n = 121)	Ölüm (n = 5)	p
Yaş	61,2 ± 11,2	70,0 ± 13,1	0,108
Cinsiyet (Erkek)	89 (%73,6)	2 (%40,0)	0,131
Hipertansiyon	64 (%52,9)	4 (%80,0)	0,233
Diyabetes Mellitus	26 (%21,5)	1 (%20,0)	0,937
Hiperlipidemi	40 (%33,1)	2 (%40,0)	0,747
Aile Öyküsü	29 (%24,0)	-	0,102
Sigara			
Kullanmıyor	70 (%57,9)	4 (%80,0)	0,588
Bırakmış	8 (%6,6)	-	
Aktif İçici	43 (%35,5)	1 (%20,0)	
Periferik Arter Hastalığı	7 (%5,8)	2 (%40,0)	0,004*
SVO	1 (%0,8)	2 (%40,0)	0,001*
Tiroid Disfonksiyonu			
Yok	114 (%94,2)	4 (%80,0)	0,294
Hipotirodi	4 (%3,3)	1 (%20,0)	
Hipertirodi	3 (%2,5)	-	
Atriyal Fibrilasyon	6 (%5,0)	-	0,610
Kapak Hastalığı	30 (%24,8)	3 (%60,0)	0,112
Kronik Böbrek Hastalığı	5 (%4,1)	1 (%20,0)	0,220
KOAH	10 (%8,3)	-	0,503
Düşük EF (\leq %45)	33 (%27,3)	3 (%60,0)	0,140
Malignensi	5 (%4,1)	1 (%20,0)	0,220
KAH Öyküsü			
Yok	74 (%61,2)	4 (%80,0)	0,756
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	4 (%3,3)	-	
Perkütan Koroner Girişim	25 (%20,7)	1 (%20,0)	
KABC	18 (%14,9)	-	
GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı	99 (%81,8)	4 (%80,0)	0,918
Erken DAPT bırakma	2 (%1,7)	2 (%40,0)	0,001*
Hasta başına stent sayısı			
1	78 (%64,5)	5 (%100)	0,467
2	37 (%30,6)	-	
3	5 (%4,1)	-	
4	1 (%0,8)	-	

SVO: Serebrovasküler Olay; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner Arter By-pass Cerrahisi; DAPT: Dual Anti-platelet Tedavi.

Akut koroner sendrom grubunda ölen hastalarda SVO öyküsü yaşayanlardan çok daha sık bulundu (%40,0 vs %0,8, $p = 0,001$). Benzer şekilde PAH öyküsü de (%40,0 vs %5,8, $p = 0,004$) daha yüksek bulundu. Ölen AKS hastalarında erken DAPT bırakma oranı hayatta kalanlara göre belirgin olarak daha sıklı (%40,0 vs %1,7, $p = 0,001$).

Bu hasta grubunda tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin tek başlarına bu sonlanım noktası üzerindeki etkilerinin incelenmesi için kullanılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde PAH (% 95 G.A. = 1,556 – 55,993, $p = 0,015$), SVO (% 95 G.A. = 6,188 – 314,744, $p = 0,001$) ve erken DAPT bırakma (% 95 G.A. = 5,092 – 191,836, $p = 0,001$) tüm nedenlere bağlı ölüm üzerinde tek başlarına etkili risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Akut Koroner Sendromda ölüm ve risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
PAH	2,234 \pm 0,914	5,973	9,336	0,015*	1,556	55,993
SVO	3,787 \pm 1,002	14,276	44,132	0,001*	6,188	314,744
Erken DAPT bırakma	3,442 \pm 0,926	13,825	31,255	0,001*	5,092	191,836

PAH: Periferik Arter Hastalığı; SVO: Serebrovasküler Olay; DAPT: Dual Anti-platelet Tedavi.

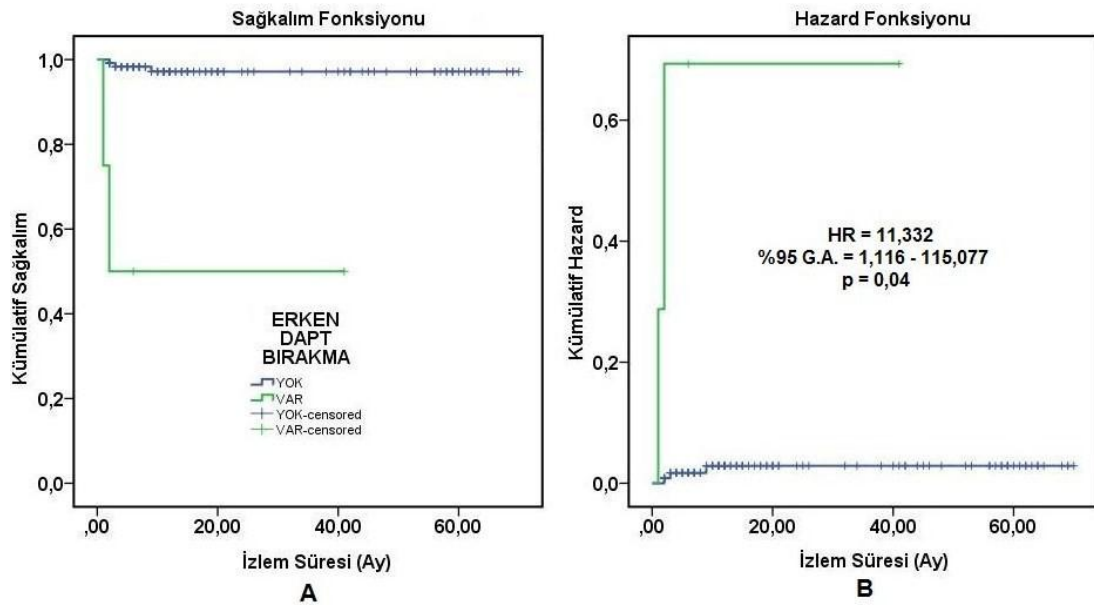
Tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı bulunan risk faktörlerinin tüm nedenlere bağlı ölüm üzerindeki etkilerinin beraber incelenmesi için kullanılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise erken DAPT bırakmanın 11 kat (% 95 G.A. = 1,116 – 115,077, $p = 0,040$) ve SVO'nun 16 kat (% 95 G.A. = 1,480 – 183,658, $p = 0,023$) tüm nedenlere bağlı ölümü arttırdığı saptandı.

Tablo 4.39. Akut Koroner Sendromda ölüm ve risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi.

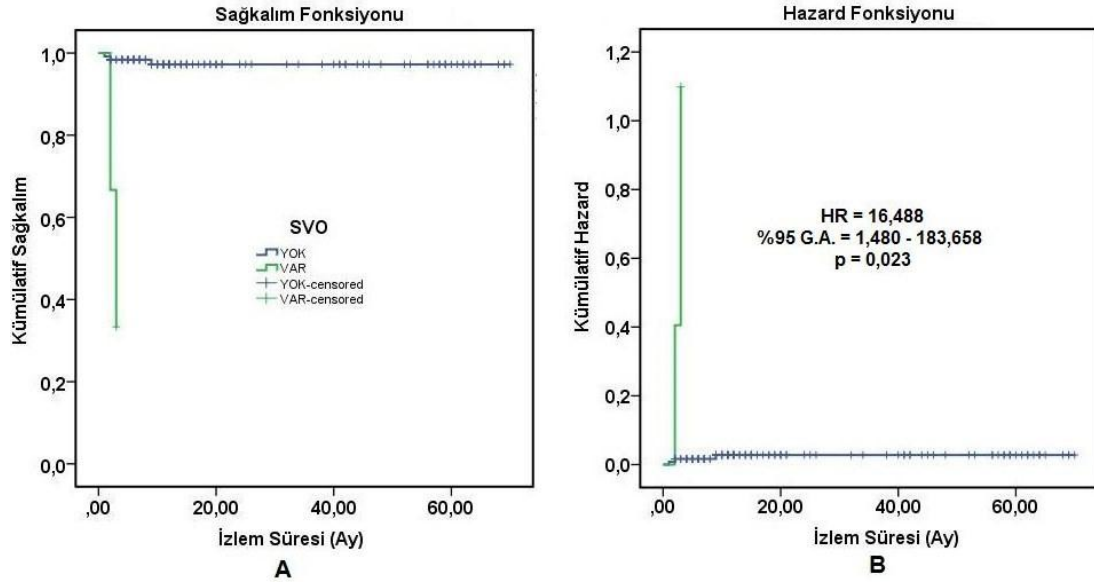
Değişkenler	$\beta \pm SE$	Wald Testi	HR β	p	% 95 G.A.	
					Alt	Üst
SVO	2,803 \pm 1,230	5,193	16,488	0,023*	1,480	183,658
Erken DAPT bırakma	2,428 \pm 1,183	1,183	11,332	0,040*	1,116	115,077

-2 Log Likelihood 33,874, p = 0,001

SVO: Serebrovasküler Olay; DAPT: Dual Anti-platelet Tedavi.



Şekil 4.24. AKS'de ölüm – Erken DAPT bırakma ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: DAPT'ı erken bırakan ve devam eden hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: Erken DAPT bırakmanın AKS'de ölüm üzerinde meydana getirdiği risk artışı.



Şekil 4.25. AKS’de ölüm – SVO varlığı ilişkisi için Kaplan – Meier eğrileri. A: SVO olan ve olmayan hastalarda olaysız sağkalım eğrileri. B: SVO varlığının AKS’de ölüm üzerinde meydana getirdiği risk artışı.

4.12. Atriyal Fibrilasyon Olan Hastalarda Temel Demografik Özellikler ve Sonlanım Noktaları

833 hasta içinde AF görülme sıklığı %7,2 olarak bulundu. AF olan hastaların yaş ortalaması sinüs ritminde olan hastalara göre yüksekti ancak anlamlılığa ulaşmadı ($64,0 \pm 10,8$ yıl vs. $62,0 \pm 10,2$ yıl, $p = 0,141$). Temel özellikler açısından incelendiğinde AF hastalarında SVO, tiroid disfonksiyonu, kapak hastalığı, KOAH ve düşük EF sıklığı sinüs ritminde olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, KAH özgeçmişi, başvuru şekli, KBH, sigara içiciliği ve PAH açısından ise anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.40).

Sonlanım noktaları açısından karşılaştırıldığında AF hastalarında kardiyak nedene bağlı ölümün görülmediği ancak tüm nedenlere bağlı ölümün %3,3 oranında görüldüğü izlendi. Tüm popülasyon için bu oran %1,3 ve sinüs ritminde olan hastalarda %1,2 idi. Tüm nedenlere bağlı ölüm dahil

olmak üzere hiçbir sonlanım noktası açısından AF olan ve olmayan hastada fark izlenmedi (Tablo 4.41).

Tablo 4.40. Atriyal fibrilasyon ve sinüs ritmi olan hastaların temel özellikleri.

Değişkenler (n = 833)	AF (n = 60)	Sinüs Ritmi (n = 773)	p
Yaş	64,0 ± 10,8	62,0 ± 10,2	0,141
Cinsiyet (Erkek)	42 (%70,0)	579 (%74,9)	0,409
Hipertansiyon	42 (%70,0)	480 (%62,1)	0,216
Diyabetes Mellitus	15 (%25,0)	241 (%31,2)	0,309
Hiperlipidemi	22 (%36,7)	339 (%43,9)	0,279
Aile Öyküsü	15 (%25,0)	171 (%22,1)	0,610
Sigara İçiciliği	9 (%15,0)	200 (%25,8)	0,190
Perifer Arter Hastalığı	2 (%3,3)	42 (%5,4)	0,484
Serebrovasküler Olay	5 (%8,3)	20 (%2,6)	0,012*
Tiroid Disfonksiyonu	12 (%20,0)	51 (%6,6)	0,001*
Kapak Hastalığı	34 (%56,7)	185 (%23,9)	0,001*
Kronik Böbrek Hastalığı	2 (%3,3)	20 (%2,6)	0,728
KOAH	8 (%13,3)	34 (%4,4)	0,002*
Düşük EF (≤%45)	16 (%26,7)	107 (%13,8)	0,007*
KAH Öyküsü			
Yok			
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	35 (%58,3)	369 (%47,7)	
Perkütan Koroner Girişim	5 (%8,3)	59 (%7,6)	0,243
KABC	9 (%15,0)	202 (%26,1)	
KABC	11 (%18,3)	143 (%18,5)	
Başvuru Şekli			
Elektif Başvuru	54 (%90,0)	653 (%84,5)	
Akut Koroner Sendrom	6 (%10,0)	120 (%15,5)	0,227
GP IIb / IIIa antagonisti kullanımı	4 (%6,7)	142 (%18,4)	0,011*

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner arter by-pass cerrahisi.

İşleme ait komplikasyonlar açısından iki grup benzerdi. Glikoprotein II b / IIIa antagonisti kullanımının daha az olduğu AF hastaları grubunda hiçbir hastada hematoma, retroperitoneal ya da herhangi bir major kanama görülmedi.

Tablo 4.41. Atriyal fibrilasyon vs sinüs ritminde olan hastalarda sonlanım noktaları.

Değişkenler	AF (n = 60)	Sinüs Ritmi (n = 773)	p
Mortalite	2 (%3,3)	9 (%1,2)	0,185
Kardiyak Mortalite	-	7 (%0,9)	0,466
HLR	-	7 (%0,9)	0,459
HDR	1 (%1,7)	17 (%2,2)	0,785
Miyokard İnfarktüsü	1 (%1,7)	4 (%0,5)	0,313
HLB	1 (%1,7)	17 (%2,2)	0,785
MKO	4 (%6,7)	43 (%5,6)	0,768
Stent Trombozu	-	2 (%0,3)	0,693

HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu; HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu; HLB: Hedef lezyon başarısızlığı; MKO: Major kardiyovasküler olay.

4.13. Kadınlarda temel demografik özellikler ve sonlanım noktaları

Tüm grup içinde temel demografik özellikler kadın ve erkek hastalar arasında incelendiğinde ESS implante edilen kadın hastaların erkek hastalardan daha yaşlı olduğu görüldü ($66,1 \pm 10,2$ vs $60,8 \pm 9,9$, $p = 0,001$). Kardiyovasküler risk faktörleri olarak diyabetes mellitus (%41,0 vs %27,2, $p = 0,001$) ve hipertansiyon (%75,9 vs %58,1, $p = 0,001$) kasınlarda anlamlı olarak daha sık izlenirken hiperlipidemi, ailede KAH öyküsü, PAH, SVO ve KBH her iki grupta benzer oranda görüldü. Sigara içiciliği olarak ise aktif içen veya sigarayı bırakan hasta oranı ise erkeklerde kadınlara göre daha sık bulundu (%29,3 vs 6,6, $p = 0,001$). Tüm popülasyonda erkek hastaların daha fazla olmasına benzer şekilde bireyin özgeçmişine KAH öyküsü bulunma varlığı erkeklerde belirgin olarak daha sıklı. KABC ve PKG öyküsü erkeklerde daha fazlayken öncesinde herhangi bir kardiyak girişim (cerrahi veya girişimsel) öyküsü olmayan hasta oranı kadınlarda daha fazla bulundu ($p = 0,014$) (Tablo 4.42).

Ekokardiyografik parametrelerden kapak hastalığı anlamlı olarak kadınlarda daha sık bulunan bir özellik iken (kadınlarda %33,5 vs %23,8, $p =$

0,006) stent implantasyonu döneminde EF, erkek hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü (erkeklerde %16,4 vs kadınlarda %9,9, p = 0,021).

Tablo 4.42.Kadın Ve Erkek Hastaların Temel Demografik Özellikleri.

Değişkenler (n = 833)	Kadın (n = 212)	Erkek (n = 621)	p
Yaş	66,1 ± 10,2	60,8 ± 9,9	0,001*
Hipertansiyon	161 (%75,9)	361 (%58,1)	0,001*
Diyabetes Mellitus	87 (%41,0)	169 (%27,2)	0,001*
Hiperlipidemi	103 (%48,6)	258 (%41,5)	0,074
Aile Öyküsü	47 (%22,2)	139 (%22,4)	0,949
Sigara			
Kullanmıyor	185 (%87,3)	439 (%70,7)	0,001*
Bırakmış	7 (%3,3)	51 (%8,2)	
Aktif İçici	20 (%3,3)	131 (%21,1)	
Periferik Arter Hastalığı	16 (%7,5)	28 (%4,5)	0,088
SVO	7 (%3,3)	18 (%2,9)	0,766
Tiroid Disfonksiyonu			
Yok	188 (%88,7)	582 (%93,7)	0,007*
Hipotirodi	17(%8,0)	35 (%5,6)	
Hipertirodi	7 (%3,3)	4 (%0,6)	
Atriyal Fibrilasyon	18 (%8,5)	42 (%6,8)	0,401
Kapak Hastalığı	71 (%33,5)	148 (%23,8)	0,006*
Kronik Böbrek Hastalığı	6 (%2,8)	16 (%2,6)	0,842
KOAH	11 (%5,2)	31 (%5,0)	0,910
Düşük EF (≤%45)	21 (%9,9)	102 (%16,4)	0,021*
KAH Öyküsü			
Yok	114 (%35,8)	290 (%46,7)	0,014*
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	23 (%10,8)	41 (%6,6)	
Perkütan Koroner Girişim	40 (%18,9)	171 (%27,5)	
KABC	35 (%16,5)	119 (%19,2)	
Başvuru Şekli			
Elektif Başvuru	177 (%83,5)	530 (%85,3)	0,515
Akut Koroner Sendrom	35 (%16,5)	91 (%14,7)	
Erken DAPT bırakma	4 (%1,9)	7 (%1,1)	0,485

SVO: Serebrovasküler Olay; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KABC: Koroner Arter By-pass Cerrahisi; DAPT: Dual Anti-platelet Tedavi.

Tüm grup içinde kadın ve erkek hastalar sonlanım noktaları açısından incelendiğinde tüm nedenlere bağlı ve kardiyak nedene bağlı ölümün kadın hastalarda erkeklere göre daha sık görüldüğü saptandı (Tablo 4.43). Toplamda kaybedilen 11 hastanın 6'sı ve kardiyak nedene bağlı kaybedilen 7 hastanın 5'i kadın hastalardı (p değerleri sırasıyla 0,036 ve 0,014).

Tablo 4.43. Kadın Hastalarda Sonlanım Noktaları.

Değişkenler (n = 833)	Kadın (n = 212)	Erkek (n = 621)	p
Mortalite	6 (%2,8)	5 (%0,8)	0,036*
Kardiyak Mortalite	5 (%2,4)	2 (%0,3)	0,014*
HLR	1 (%0,5)	6 (%1,0)	0,469
HDR	6 (%2,8)	12 (%1,9)	0,420
Miyokard İnfarktüsü	3 (%1,4)	2 (%0,3)	0,108
HLB	8 (%3,8)	10 (%1,6)	0,095
MKO	15 (%7,1)	32 (%5,2)	0,295
Stent Trombozu	-	2 (%0,3)	0,408

HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu; HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu; HLB: Hedef lezyon başarısızlığı; MKO: Major kardiyovasküler olay; AKS: Akut koroner sendrom.

Miyokard infarktüsü, HDR, HLB ve MKO görülen hasta oranı kadın hasta grubunda daha sık gözlenirse de ölüm dışındaki diğer sonlanım noktaları açısından kadın ve erkek hasta grubu arasında istatistiksel fark izlenmedi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada XIENCE V stentin etkinliği ve güvenilirliği, sekiz farklı sonlanım noktası ve üç alt grup analizinde gösterilmiş ve tüm sonlanım noktalarının prevalansları ile risk faktörleri ve öngördürücüleri, çok sayıda klinik ve anjiyografik değişkenler arasında incelenmiştir. Oldukça yüksek sayıda hastanın alındığı bu çalışmada dışlanma kriterleri az tutulmuş, kısıtlı alınma kriteri konmaksızın hemen her özellikteki hasta ve lezyon değerlendirilmeye alınmıştır. Bu nedenle bize “gerçek yaşam” bilgileri sunmaktadır.

Bu “gerçek yaşam” stent çalışmasının sonucunda XIENCE V ESS'nin hem klinik hem de lezyona ait özellikler açısından geniş bir yelpazede, koroner arter lezyonlarının tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca ülkemiz içinde en geniş hasta katılımına sahip ve çok sayıda parametrenin değerlendirildiği geniş çaplı bir çalışma özelliği taşımaktadır. 16 aylık ortanca izlem süresinde birincil sonlanım noktalarından olan tüm nedenlere bağlı ölüm %1,3 ve HLB %2,2 olarak bulunmuştur. İkincil sonlanım noktaları olarak stent trombozu %0,24, HLR %0,8, HDR %2,2, MI %0,6 ve MKO %5,6 bulunmuştur ve tüm sonlanım noktaları çalışmamızda daha az gözlenmiştir. Bu noktada çalışmamızın görece yüksek hasta sayısına sahip ve son derece heterojen olduğu, ayrıca risk profili yüksek hasta içerdiği ve sıkı dışlama kriterlerinin olmadığı unutulmamalıdır. Sonuç olarak ESS implantasyonu ile çok düşük olay ve komplikasyon ile yüksek etkinlik elde edilmiştir.

Everolimus salınlı stentler çok sayıda ve büyük çaplı klinik çalışmanın temel araştırma konusu olmuştur. Bu çalışmalardan belki de en ünlüleri SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With de Novo Native Coronary Artery Lesions) çalışmalarıdır. 2006 – 2011 yılları arasında yayınlanan çalışmalar ESS'leri hem PSS ile karşılaştırmış hem de tek koldan değerlendirmiştir. Çalışmamız ile SPIRIT çalışmalarının temel demografik özellikleri ve sonlanım noktaları Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Merkezimizin ESS deneyimi ve SPIRIT çalışmalarının özellikleri ve sonuçları.

	Hacettepe Kardiyoloji	SPIRIT 2	SPIRIT 3	SPIRIT 4	SPIRIT 2 – 4 meta-analiz	SPIRIT 5
Çalışma yılı	2013	2009	2008	2011	2013	2011
İzlem süresi (yıl)	16 ay	3 yıl	12 ay	12 ay	3 yıl	12 ay
Yaş (yıl)	62,1	62	63,2	63,3	63,2	63
Hasta sayısı / Kadın (%)	883 / 25	223 / 29	669 / 30	2458 / 32	3350 / 32	2663 / 22
Hipertansiyon (%)	62,7	67	76	77	76	64
Hiperlipidemi (%)	43,3	69	74	76	75	59
Diyabetes Mellitus (%)	30,7	23	30	32	31	30
Aile öyküsü (%)	22	-	-	-	-	34
Sigara kullanımı (%)	18	32	23,4	22	23	24
PKG öyküsü (%)	25,8	-	-	-	-	25
KABC öyküsü (%)	18,5	-	-	-	-	
AKS ile başvuru (%)	15	38	18,7	28	26	33
KBH (%)	2,6	-	-	-	-	-
Stent trombozu (%)	0,24	1,0	0,8	0,29	0,9	0,66
HLR (%)	0,8	3,1	3,4	4,0	6,0	1,8
HDR (%)	2,2	4,6	3,1	5,4	9,9	2,8
Miyokard İnfarktüsü (%)	0,6	3,6	2,8	1,9	3,2	3,5
Total / kardiyak ölüm (%)	1,3 / 0,8	4,4 / 0,5	1,3 / 0,8	1,0 / 0,4	3,2 / 1,3	1,7 / 1,1
(-) görülen değerler 0 değil veri olmadığı anlamına gelmektedir; PKG: Perkütan koroner girişim; KABC: koroner arter bypass cerrahisi; AKS: akut koroner sendrom; KBH: Kronik böbrek yetmezliği; HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu; HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu.						

SPIRIT çalışmaları dışında da çok sayıda büyük çaplı ve hem diğer İSS'ler ile karşılaştırma yapan hem de tek koldan ESS'lerin etkinlik ve güvenilirliğini test eden klinik çalışma bulunmakta hemen her yıl da bu çalışmalara bir yenisini daha eklenmektedir. ESS'ler ile yapılan diğer (SPIRIT ailesi dışında) büyük çaplı çalışmalar ile çalışmamızın temel demografik özellikleri ve sonlanım noktaları ise Tablo 5.2'de gösterilmiştir.

2009 yılına 3 yıllık sonuçları yayınlanan SPIRIT II⁹⁷, 2008'de 1 yıllık ve 2013'te 5 yıllık sonuçları yayınlanan SPIRIT III^{98, 99} ile 2011'de 1 yıllık sonuçları yayınlanan SPIRIT IV¹⁰⁰ çalışmasında sıkı klinik ve anjiyografik kısıtlamalar uygulanmıştır. Her 3 çalışmada da ESS'ler PSS'ler ile karşılaştırılmış ve hasta başına stent sayısı 2 ile sınırlandırılmıştır. Ayrıca USAP hariç akut MI, SVO ve KBH (kreatinin >2,5 mg/dL veya diyaliz ihtiyacı olan) hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Benzer şekilde ESS ile PSS'nin karşılaştırıldığı ve 2013 yılında EXECUTIVE çalışmasında da 72 saat içinde MI geçiren, KBH ve SVO öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır¹⁰¹.

SPIRIT çalışmalarında lezyon özellikleri olarak osteal, bifurkasyon, LMCA ve total oklüzyon lezyonları olan hastalar alınmamıştır. Stent çapı SPIRIT II için 2,5 – 4,25 mm ve SPIRIT 3 ve 4 için 2,5 – 3,75 mm olarak belirlenmiştir. EXECUTIVE çalışmasında ise LMCA ve Safen ven greft lezyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bununla beraber EXECUTIVE çalışması, bifurkasyon lezyonu da dahil olmak üzere çok damar hastalığı (2 veya 3 damar) olan hastalardaki ESS etkinliğini test etmektedir. Bu çalışmaların lezyon ve stent özellikleri seçiminde belirleyici rol Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ESS'ler için 2008 yılında belirlenen lezyona ve stentlere ait referanslardır (on label indications)¹⁰². Örneğin referans damar çapı olarak 2,50 – 4,50 mm'yi ve referans damar uzunluğu olarak da 28 mm'nin altı alınmıştır. Her ne kadar hiçbir sonlanım noktası ile anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu gösterilemediyse de çalışmamızda hasta alımında stent boyutları için herhangi bir kısıtlama uygulanmamış ve Xience V stentin 6 farklı çapta (2,25 ile 4,0 mm arasında) ve 8 farklı

uzunlukta (8 – 38 mm arasında) seçeneği implante edilmiştir. Ayrıca adı geçen

Tablo 5.2. Merkezimizin ESS deneyimi ve diğer büyük çaplı ESS çalışmalarının özellikleri ve sonuçları.

	Hacettepe Kardiyoloji	XIENCE USA	X-SEARCH	COMPARE	EXECUTIVE	Latib ve ark.	Hermiller ve ark.	RESOLUTE All Comers
Çalışma yılı	2013	2012	2009	2010	2013	2009	2012	2011
İzlem süresi (yıl)	16 ay	12 ay	6 ay	12 ay	12 ay	378 gün	2 yıl	2 yıl
Yaş (yıl)	62,1	64,5	64	62,9	64,7	64,5	64,7	64,2
Hasta sayısı / Kadın (%)	883 / 25	8061 / 30	649 / 28	897 / 31	103 / 26	341 / 16	5054 / 32	1152 / 23
Hipertansiyon (%)	62,7	84	49	46	74	72	85	71
Hiperlipidemi (%)	43,3	83	47	53	70	72	84	67
Diyabetes Mellitus (%)	30,7	36	20	17	23	29	35	23,4
Aile öyküsü (%)	22	-	45	44	-	42	-	-
Sigara içicisi (%)	18	22,3	30	33	30	38	-	26,5
PKG öyküsü (%)	25,8	39	15	13	14,6	61	51,2	-
KABC öyküsü (%)	18,5	16,4	7,3	7	1,0	21		-
AKS ile başvuru (%)	15	43	62	60	49	21	16	47
KBH (%)	2,6	10,5	-	3	-	-	11,1	-
Stent trombozu (%)	0,24	0,8	0,6	0,7	0	0,9	0,96	1,9
HLR (%)	0,8	4,3	-	2	6,1	7,9	7,0	5,1
HDR (%)	2,2	2,2	3,1	2	2,0	11,1	4,0	10,0
Miyokard İnfarktüsü (%)	0,6	6,2	-	3	1,0	2,1	7,2	5,6
Total / kardiyak ölüm (%)	1,3 / 0,8	2,3 / 1,3	5,9 / -	2,0 / 1,0	1,0 / 1,0	2,3	- / 2,5	4,0 / 2,2

(-) görülen değerler 0 değil veri olmadığı anlamına gelmektedir; PKG: Perkütan koroner girişim; KABC: koroner arter bypass cerrahisi; AKS: Akut koroner sendrom; KBH: Kronik böbrek yetmezliği; HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu; HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu.

çalışmalarında implante edilmeyen 33 ve 38 mm'lik stentler bu çalışmadaki tüm lezyonların %5,6'sında (63 lezyonda) kullanılmıştır.

Hermiller ve arkadaşlarının retrospektif çalışması⁷⁸ ile Latib ve arkadaşlarının prospektif çalışması¹⁰³ tek kol (sadece ESS) olarak dizayn edilmiştir. SPIRIT V çalışmasında ise diyabetik hasta, ACC – AHA lezyon sınıf derecesi ve hasta başına birden fazla stent implantasyonu gibi değişiklikler ile önceki SPIRIT çalışmalarının hasta seçiminde uyguladığı kısıtlama aşılma çalışılmıştır⁸². Her iki çalışmada lezyon ve stent açısından kısıtlama uygulanmamış ve yüksek riskli grup, düşük riskli gruptan ayrı olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamız ise XIENCE USA¹⁰⁴, RESOLUTE All Comers¹⁰⁵, COMPARE¹⁰ ve X-SEARCH¹⁰⁶ çalışmaları gibi yüksek riskli hastalar / lezyonlar tüm popülasyonun içinde yer alarak analiz edilmiştir. Hasta başına implante edilen stent sayısı stent trombozunda bağımsız risk faktörü ve HLR ile ilişkili bulunmuştur. Safen ven greftleri (Safen – RCA ve Safen – LAD) ve CX girişimleri ise HLB için bağımsız öngördürücü olarak bulunmuştur.

Bifurkasyon ve osteal lezyonların tüm çalışmalarda yüksek risk göstergesi olarak ele alındığı dikkati çekmektedir. Yukarıda adı geçen çalışmalardan bifurkasyon ve osteal lezyona sahip hastaların oranı Tablo 5.3'te gösterilmiştir. Çalışmamızda lezyonlara ait bu iki risk faktörünün görülme sıklığının diğer çalışmalara göre oldukça az olduğu görülmektedir. Ancak çalışmamız “sadece” düşük riskli hasta ve lezyon profilini amaçlamadığı gibi “sadece ya da olabildiğince fazla oranda” yüksek riskli hasta ve lezyon profilini de amaçlamamıştır. Bu çalışmada hedeflenen, ESS'lerin “gerçek yaşamda” ne kadar etkin ve güvenilir olduğunun test edilmesidir. Ayrıca bifurkasyon lezyonları tüm tedavi gerektiren lezyonların yaklaşık %15'ini oluşturduğu ve osteal lezyon insidansının ise %0,13 ile %2,7 arasında olduğu bildirilmiştir^{107, 108}. Bu çalışmada bifurkasyon lezyonları HLB ve MI için çok değişkenli analizde bağımsız öngördürücü, HLR için tek değişkenli analizde bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Osteal lezyon ise tek değişkenli analizde HLB ve MI için risk faktörü olarak bulunmuştur.

2013 yılında yayınlanan SPIRIT II, III ve IV çalışmalarının meta-analizinde, ki sadece SPIRIT IV'de minor bifurkasyon olarak alınmıştır, bifurkasyon lezyonu stent trombozu için öngördürücü bulunmuştur ($p = 0,006$)¹⁰⁹. Latib ve ark.'nın çalışmasında görülen 3 kesin stent trombozu olgusundan biri bifurkasyon lezyonu, diğer ikisi ise osteal lezyondur. XIENCE V çalışmasında ise osteal lezyon HLB ve HLR açısından öngördürücü olarak bulunmuştur (ikisi için de $p = 0,04$). Görülme oranları çalışmamızda daha az olmasına rağmen bifurkasyon ve osteal lezyonların stent trombozu dışında sonlanım noktalarına etkileri diğer çalışmalara oldukça benzerdir. Ancak çalışmamızda sadece 2 stent trombozu görüldüğü unutulmamalıdır. Bir yandan istatistik yorumunda risk faktörleri ve öngördürücüler açısından sayının az olması nedeniyle dikkatli olunmalı, diğer yandan bu sonlanım noktasının çok az sayıda görülmesinin etkinlik ve başarı göstergesi olduğu da gözden kaçırılmamalıdır.

Tablo 5.3. Çalışmalarda bifurkasyon ve osteal lezyon sıklıkları.

	Bifurkasyon lezyonu (%)	Osteal lezyon (%)
HACETTEPE KARDİYOLOJİ	1,3	0,6
XIENCE USA	10	10
EXECUTIVE	9,1	5,3
COMPARE	17	19
X – SEARCH	22	-
Latib ve ark.	37	26

Gerçek yaşamı yansıtması açısından klinik açıdan yüksek riskli hastalarını İSS çalışmalarına alınması önemlidir. Bu çalışmada KBH hastaları tüm popülasyonun %2,6'sını (22) oluşturmakta, KBH varlığı tüm nedenlere ve kardiyak nedene bağlı ölüm için bir risk faktörü ve HLB ve MI için öngördürücü olarak karşımıza çıkmaktadır. Merkezimizin böylesi hastalara

yaklaşımı işlem öncesi hastayı yatırmak, nefroloji bölümüne konsülte etmek, nefrotoksik ilaçları servis gözetiminde kesmek, işlem esnasında az miktarda kontrast madde kullanmak ve diyalize giriyorsa işlemi diyaliz günü gerçekleştirmek şeklindedir. XIENCE USA çalışmasında da hastalarının yaklaşık %11'ini oluşturan “böbrek yetersizliği”, stent trombozu, kardiyak nedenle ölüm, MI ve HLB için öngördürücü olduğu bulunmuştur ve bizim sonucumuz ile yakın benzerlik göstermektedir.

Bir diğer klinik risk faktörü ise SVO öyküsüdür. Tüm popülasyonda %3,0 oranında görülmüştür ve hem tüm nedene bağlı ölüm hem de kardiyak ölümi için tek değişkenli analizde güçlü bir risk faktörü olarak ortaya konulmuştur. HLB ile ilişkili bulunmasına karşın tek değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır. SPIRIT çalışmalarında dışlanma nedeni olan SVO, sadece XIENCE USA çalışmasında kardiyak ölüm ve MI için risk faktörü olarak bulunmuştur. SVO gibi “unutulan” bir diğer risk faktörü olan PAH bu çalışmada ele alınmıştır ve kardiyak nedene bağlı ölüm için bir risk faktörü olarak dikkati çekmiştir.

Koroner arter hastalığı için eşdeğer sayılan ve her adımda önemli bir risk faktörü olarak ön plana çıkan diyabetes mellitus bu çalışmada hastaların %30,7'sinde saptandı. Diğer İSS çalışmaları ile aynı oranda gözlenmesine karşın herhangi bir sonlanım noktası ile anlamlı ilişkisi saptanmadı. Hipertansiyon ise hastaların %62,7'sinde bulunmaktadır ve sadece MKO ile anlamlı ilişki göstermiştir. Çalışmanın yaş ortalamasının 62,1 yıl olduğu göz önünde tutulduğunda, Türk toplumunda hipertansiyonu araştıran ve 2005 yılında sonuçlanan PatenT ile 2012 yılında sonuçlanan PatenT 2 çalışması ile uyum göstermektedir. Her iki çalışmada da 60 – 69 yaş arası bireylerdeki hipertansiyon prevalansı sırasıyla %70,0 ve %67,9 bulunmuştur ¹¹⁰.

Ekokardiyografik değişkenler de ESS implante edilen hastalarda belirlenen sonlanım noktaları için önemli öngördürücüler olarak dikkati çekmiştir. Merkezimizde koroner girişim uygulanacak her hastaya ayrıntılı TTE yapılmaktadır. Bu çalışmaya alınan hastalarda temel bir demografik veri olarak sol ventrikül sistolik işlevi ve kapak hastalığı varlığı incelenmiştir.

Sadece ileri evre kalp yetmezliği hastaları değil sistolik işlev bozukluğu / azalmış sol ventrikül performansı olan hastaların tümünü kapsayabilmek adına EF sınırı %45 olarak alınmıştır. Klinik çalışmalarda düşük EF'ye sahip hastalar yüksek risk grubunda tutulmuş ve stent trombozu, kardiyak nedene bağlı ölüm gibi sonuçlarda risk faktörü olarak gösterilmiştir^{104, 106}. Bizim çalışmamızda ise düşük EF, tüm nedenlere bağlı ölüm ve MKO için risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca ölen hastaların yarıya yakınında EF %45'in altında saptanırken yaşayan hastaların sadece %14'ünde EF %45'in altındadır. Büyük çaplı çalışmaların hiçbirinde kapak hastalığı incelenmemiştir. Bu çalışmada kapak lokalizasyonu, hastalık türü (darlık / yetmezlik) ve derece sınıflaması yapılmamıştır. Alt grup analizi yapılmadan bile "kapak hastalığı" tanımlamasının tüm nedenlere bağlı ölüm ve HLB için risk faktörü, MKO için ise öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Tıbbi özgeçmişinde stent implantasyonu veya KABC olan hastaların %17'sinde EF < %45 iken öncesinde bilinen KAH olmayan hastalarda bu oran %13,4'dür. Benzer şekilde her iki grup için de kapak hastalığı varlığı aynı bulunmuştur (her ikisi için de %27). Hem kapak hastalığı hem de sistolik işlev bozukluğu tıkaçıcı KAH'ın sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Ancak çalışmamızda neden – sonuç ilişkisinden öte demografik veriler ortaya konulmuş ve sonlanım noktaları üzerinde demografik, klinik ve anjiyografik değişkenlerin etkileri araştırılmıştır.

İlaç salınımlı stentler içerdikleri anti-proliferatif ajanlar ile neointimal proliferasyonu inhibe ederek stent-içi restenozu azaltırken diğer yandan endotelizasyonu geciktirerek stent trombozu riskini arttırmaktadırlar. Dolayısıyla tüm İSS'ler için DAPT yaşamsal önem taşımaktadır¹¹¹. Çalışmamızda hastaların DAPT'ye uyumu son derece yüksektir (Tablo 5.4). Merkezimizde hastalara DAPT'nin önemi hem hekimler hem de hemşireler tarafından yattığı süre boyunca, hastaneden ayrılırken ve her poliklinik vizitinde vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada 2 kesin stent trombozunun yanı sıra oluş zamanına göre de 1 akut ve 1 subakut stent trombozu görülmüştür. Çok geç stent trombozu

ise görülmemiştir. Stent trombozu prevalansı hasta sayısına göre %0,24 ve stent sayısına göre %0,17'dir. Hemen tüm çalışmalarda stent trombozu görülme oranı aynıdır ve %1'in altındadır. Dikkati çeken diğer bir nokta ise stent trombozu olgularının birinde DAPT'ın erken bırakılmış olmasıdır ve bu olay akut dönemde gelişen stent trombozunda gerçekleşmiştir. DAPT'ı erken bırakan diğer 10 hastada ise stent trombozu görülmemiştir. Erken dönemde stent trombozuna etki eden major faktör DAPT kullanımını ikengeç ve çok geç stent trombozunda DAPT kesilmesinin riski arttırmadığı yönünde bilgiler vardır ki bizim çalışmamızın sonuçları da bu bilgiyi destekler niteliktedir ^{104, 112}. Tüm çalışmalarda toplam stent trombozu prevalansının neredeyse aynı ve <%1 olmasının bir nedeni de hastaların stent implantasyonu sonrası birkaç aylık dönemde DAPT'a gösterdikleri yüksek uyum olabilir. Geç dönemde DAPT bırakmanın geç stent trombozu riskini artırmaması da toplam stent trombozu prevalansının sabit kalmasına neden olmuş olabilir.

Tablo 5.4. Çalışmalaradaki DAPT'ye uyum ve Glikoprotein IIb / IIIa antagonisti kullanım oranları.

	DAPT'YE UYUM (%)
HACETTEPE KARDİYOLOJİ	98
COMPARE	70
EXECUTİVE	74
XIENCE USA	85
SPIRIT IV	95
Hermiller ve ark.	82
Latib ve ark.	96

Bu çalışmada erken DAPT bırakma çalışılan tüm sonlanım noktaları için bağımsız bir öngördürücü olarak bulunmuştur. Sonlanım noktaları ile erken DAPT bırakma arasındaki ilişkiye dair Kaplan – Meier eğrileri incelendiğinde çoğu olayın izlemin ilk birkaç ayında gerçekleştiği görülmektedir. Sonuçta erken DAPT bırakılması stent trombozunda olduğu gibi diğer sonlanım noktaları içinde özellikle ilk aylarda büyük bir risk

oluşturmaktadır. 2013 yılında yayınlanan ve 3119 zotarolimus salınımlı stent impante edilen hastanın alındığı randomize çalışmada da kısa süreli (3 ay) DAPT kullanımı ile uzun süreli (12 ay) DAPT kullanımı arasında hiçbir sonlanım noktası açısından anlamlı fark saptanmamış, kısa süreli kullanımın uzun süreli kullanıma non-inferior olduğu belirtilmiştir ¹¹².

Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda sonlanım noktalarının tüm hasta grubuna göre daha sık yaşandığı izlenmiştir. AKS ile gelen hastalarda ESS'lerin etkinliğini değerlendiren 2 önemli çalışmanın sonuçları bu çalışma ile karşılaştırmalı olarak Tablo 5.5'te gösterilmiştir ^{113, 114}.

Tablo 5.5. AKS hastalarında ESS implantasyonu sonlanım noktaları.

	HACETTEPE KARDİYOLOJİ	Naito ve ark.	Sudhir ve ark.
Çalışma yılı	2013	2012	2013
Hasta sayısı	126	172	673
Tüm nedenlere bağlı ölüm	4,0	2,2	-
Kardiyak ölüm	2,4	1,3	2,1
Stent trombozu	0	0,6	1,1
HLB	4,8	-	9,1
HLR	0,8	3,2	4,1
HDR	4,0	5,4	-
Miyokard İnfarktüsü	2,4	-	7,4
MKO	10,3	9,2	-
Değerler % ifade etmektedir; (-) görülen değerler 0 değil veri olmadığı anlamına gelmektedir; HLB: Hedef lezyon başarısızlığı; HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu; HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu; MKO: Major kardiyovasküler olay.			

Her iki çalışmada da sonlanım noktaları açısından AKS ve elektif hastalarda anlamlı fark bulunmazken bizim çalışmamızda AKS hastalarında tüm nedenlere ve kardiyak nedene bağlı ölüm, MI, MKO ve HLB elektif hastalardan anlamı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Akut koroner sendromda tüm nedenlere bağlı ölüm incelendiğinde SVO öyküsü ve erken DAPT bırakma çok değişkenli analizde öngördürücüler olarak bulunmuştur. AKS, bir risk faktörü olarak incelendiğinde ise tek değişkenli analizde MI için risk faktörü, tüm nedenlere ve kardiyak nedene bağlı ölüm, HLB ve MKO için bağımsız öngördürücü olarak ortaya konulmuştur.

Atriyal fibrilasyon en sık görülen ritim bozukluğudur. Yaşla birlikte sıklığı artmakta ve 80 yaş populasyonda %5 – 15'e kadar çıkmaktadır ¹¹⁵. Koroner arter hastalığına yönelik ESS implante edilen hasta grubumuzda ise AF sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Bramlage ve arkadaşlarının çalışmasında PKG yapılan hasta grubunda AF sıklığı %7,8 olarak bulunmuştur ¹¹⁶. Başka bir çalışmada ise %5,3 olduğu görülmüştür ¹¹⁷.

Atriyal fibrilasyon hastalarında yaş daha yüksek ve SVO, kapak hastalığı, tiroid disfonksiyonu, KOAH ve düşük EF daha sık saptanmıştır. AF'nin inme riskini arttırdığı çok iyi bilinmektedir. Öyle ki her 5 inmeden biri AF kaynaklıdır ¹¹⁸. Bu çalışmada da SVO öyküsü olan 25 hastanın 5'inde (%20) AF vardır ki bu oran SVO olmayanlarda %6,8'de kalmıştır. Diğer yandan AF hastalarının ise %8,3'ünde SVO varken sinüs ritminde olan hastalarda bu oran sadece %2,6'dır. Bu çalışma bize AF ile SVO arasında çok sıkı bir ilişki olduğunu tekrar göstermektedir. Tiroid disfonksiyonunun kendisi de AF'ye neden olabileceği gibi anti-aritmik ilaçlar da tiroid disfonksiyonu yapabilmektedirler. Bu iki yönlü ilişki AF ile kapak hastalığı ve sistolik disfonksiyon için de geçerlidir. KOAH'ta değişen kan gazı profili, anormal pulmoner işlevler ve hemodinamik denge ile pulmoner hipertansiyon AF gelişiminde KOAH'ı bir risk faktörü kılmaktadır ¹¹⁹. Bu çalışmada da AF ve KOAH arasında çok güçlü bir ilişki görülmüştür.

Koroner arter hastalarında ve özellikle PKG yapılan hasta grubunda AF prevalansını ve AF'nin sonlanım noktalarına etkilerini değerlendiren çok az çalışma vardır. Bu çalışmada AF varlığı hiçbir sonlanım noktası için risk faktörü veya öngördürücü bulunmadığı gibi AF hasta grubunda da hiçbir sonlanım noktası sinüs ritmine olan hastalardan farklı gözlenmemiştir.

Bununla beraberölen hastalarda AF görülme sıklığı hayatta kalanlara göre daha yüksek görülmüş (%18 vs %7) ve AF hasta grubunda da tüm nedenlere bağlı ölüm sinüs ritminde olan hastalara göre daha sık (%3,3 vs %1,2) saptanmıştır. Ancak gerek AF hasta sayısının böyle bir analiz yapmak için az olması gerekse başka risk faktörlerinin de etkilerinin devreye girmesi ile AF ve mortalite arasındaki ilişki istatistiksel öneme ulaşamamıştır. Dahası kardiyak nedene bağlı kaybedilen hastaların hiçbirinde AF bulunmamıştır ancak bir kez daha hasta sayısının ve ölüm olgularının sayıca az oluşunun sonuca etkisi olabileceğini unutmamak gerekir. Yapılan bir çalışmada PKG uygulanan 963 AF hastasında kardiyovasküler ölüm olayı 12 aylık izlem sonunda %1,9 olarak bulunmuştur¹²⁰. Regresyon analizinde glikoprotein IIb / IIIa antagonisti kullanan hastalarda kardiyovasküler ölümün 8 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Glikoprotein IIb / IIIa antagonisti kullanımının %19,7 olduğu bu çalışma özellikle antikoagülan ilaç kullanan hastalarda glikoprotein IIb / IIIa antagonisti kullanımının hem kardiyovasküler olaylar hem de kanama komplikasyonları açısından sınırlandırılmasını tavsiye etmektedir. Bizim çalışmamızda AF hastalarında glikoprotein IIb / IIIa antagonisti kullanımı %6,7'dir ve AF olmayan hastalardan (%18,4) anlamlı olarak daha azdır (p = 0,011). Ayrıca AF hastalarında kanama ve diğer komplikasyonlar tüm popülasyonla benzer bulunmuştur.

Chan ve arkadaşlarının Avustralya çapında çok merkezli kayıt çalışmasında PKG yapılan 3307 hastanın %4,9'unda AF saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde AF grubunda yaş daha ileri, sistolik fonksiyonlar daha kötü ve SVO daha sık bulunmuştur¹²¹. 30 günlük izlem sonunda da AF hastalarında toplam ölüm, kardiyak ölüm ve MKO sinüs ritmindeki hastalara göre anlamlı olarak daha sık bulunurken MI, HLR ve HDR açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmada da glikoprotein IIb / IIIa antagonisti kullanımı son derece yüksektir (%31,5).

Koroner arter hastalığı erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da en başta gelen ölüm nedenidir. Ateroskleroz ve klinik kardiyovasküler risk skorlamalarında erkek cinsiyet risk faktörü olarak öne çıksa da ilerleyen

yaşlarda kadın hastalarda kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski erkek bireyler kadar sık yaşanmakta hatta erkeklerden daha fazla görülmektedir. Toplam hasta sayısının dörtte birini oluşturmasında karşın tüm nedenlere ve kardiyak nedene bağlı ölümün yarısını kadın hastalar oluşturmuştur. İlk bakışta aykırı bir durum gibi gözükse de yapılan çalışmalarda benzer sonuç elde edilmiştir ^{122, 123}. Çalışmamızda diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi KAH için güçlü risk faktörlerinin kadın hastalarda sık olduğu görülmüştür ve bu durum diğer çalışmalara da benzerlik göstermektedir ¹²⁴. Bununla beraber kadın hastalar erkek hastalara göre anlamlı olarak daha yaşlı saptanmıştır. Sigara içiciliği ve KAH özgeçmişi ise beklenildiği üzere erkeklerde daha sık saptanmıştır. KAH'ın erkeklerde daha sık izlenmesine karşın kardiyovasküler ölümlerin kadınlarda neden daha sık görüldüğü tartışma konusudur. Kadın cinsiyet başlı başına bir risk faktörü müdür yoksa kadın grubunda yaşın daha ileri olması, hipertansiyonun ve diyabetes mellitusun daha sık görülmesi sonlanım noktalarını etkilemekte midir? Lansky ve arkadaşlarının çalışmasında ESS implante edilen 469 erkek ve 200 kadın hasta 1 yıl süresince izlenmiş ve her ne kadar tüm ve kardiyak ölümler farklı bulunmasa da kadınlarda MKO, HDR ve HLR daha sık görülmüştür ¹²³. Bu çalışmada da yine kadınlar daha yaşlı ve diyabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı daha yüksektir. Xience USA çalışmasında da kadın cinsiyet, çok değişkenli analizde kardiyak ölüm, MI ve HLB için öngördürücü olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyetin tüm nedenlere ve kardiyak nedene bağlı ölümler için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi risk faktörleri kadınlarda daha sık bulunmuştur ancak sigara içiciliğinin ve KABC / PKG öyküsünün de erkeklerde daha sık izlendiği gözden kaçırılmamalıdır. Dahası aile öyküsü, PAH, SVO, hiperlipidemi ve KBH gibi diğer faktörler her iki cinsiyette de benzer bulunmuştur. Dolayısıyla yukarıda belirtilen sonlanımların kadınlarda daha sık olmasını, tamamen kadınlarda daha fazla görülen bazı temel risk faktörlerine atfetmek doğru bir yaklaşım olmayacaktır.

Koroner arter hastalığı yakınmaları kadınlarda erkeklere oranla 10 yıl gecikmeli olarak, özellikle menopozdan 5-6 yılsonra görülmeye başlanmakta

vedolayısıyla kadınlar erkek hastalardan daha ileri yaşlarda hastaneye başvurumaktadırlar. Sonuç olarak “başvuruda ileri yaş” kötü sonlanım noktası ile ilişkili olabilir. Ek olarak kadın bireylerin KAH için düşük riskli olarak görülmesi, erkeklere kıyasla hekim gözünde KAH şüphesini düşürmekte ve ileri tanısal testlerin ve hatta koroner anjiyografik değerlendirmenin düşünülmemesine yol açabilmektedir. Hekimlerde kadınlar için uygulanan bu “yüksek eşik” gecikmiş tanıya ve dolayısıyla erkeklere göre daha olumsuz sonlanım noktalarına neden oluyor olabilir. Sadece klinik yaklaşım değil koroner BT anjiyografi, efor testi ve sintigrafi gibi girişimsel olmayan testlerin kadınlarda KAH açısından duyarlılığının ve özgüllüğünün daha düşük olması kadınlara aleyhine diğer bir durumdur. Sonuçta kadınların hekime geç ulaşması, hekime ulaştıklarında koroner anjiyografi olma olasılıklarının erkeklere göre daha düşük olması ve anjiyografiye yönlendirilen kadınların ise genelde hastalığın ileri evrelerinde bulunmaları daha kötü iskemik sonlanımların nedenleri arasında sayılabilir.

Çalışmamızda lezyon ve stent karakteristikleri açısından kadın ve erkekler arasındaki farka bakıldığında kadınlarda lezyon çapının erkeklere göre anlamlı olarak daha dar olduğu ($2,60 \pm 0,35$ vs $2,67 \pm 0,35$, $p = 0,003$) ve lezyon derecesinin de istatistiksel anlamlılığa ulaşmasında kadınlarda daha ileri olduğu (%82,1 vs %80,0, $p = 0,098$) görülmüştür. Ek olarak bifurkasyon (%1,8 vs %1,2) ve osteal lezyon (%1,4 vs %0,4) kadınlarda daha sık saptanmıştır. Kadınlar aleyhine koroner anatomiye gözlenen bu farklılıklar da sonuçları etkilemiş olabilir. Hipertansiyonun ve özellikle diyabetes mellitusun koroner anatomi üzerindeki olumsuz etkileri ve çalışmada kadınların bu iki risk faktörü üzerindeki baskınlığı da göz önünde bulundurulduğunda lezyon özelliklerinin sonlanımlara etkileri daha da önem kazanmaktadır.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Görece yüksek hasta sayısına karşın bu çalışma tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. İzlem süresi ortanca 16 aydır ve stent etkinliği ve güvenliği değerlendirmesinde kısa bir süredir. Her hastaya anjiyografik kontrol yapılmamıştır, sadece iskemi durumunda ve/veya fonksiyonel testlerin yönlendirmesi ile kontrol koroner anjiyografiler yapılmıştır. Kontrol KAG hastaların ancak %10'una yapılmıştır. Bununla beraber çoğunda (%6,7) stentin açık olduğu görülmüştür. Her ne kadar rutin anjiyografik izlem yapılmadıysa da hastaların çoğunda izlemde BT anjiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve efor testi ile iskeminin tarandığı, yine bir çoğunda testlerin normal bulunduğu ve invaziv girişime gerek duyulmadığı unutulmamalıdır.

Dizaynı nedeniyle sadece XIENCE V ESS değerlendirilmiş, başka bir stent türü veya kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamıştır. DAPT kullanımı ya da bırakılması hasta ifadesine göre belirlendiği için gerçek verileri yansıtmamış olabilir. Kardiyak nedene bağlı ölüm, MI ve stent trombozu çok az olguda görüldüğü için istatistik analizinde risk faktörlerinin ve öngördürücülerinin yorumunda dikkatli olunmalıdır.

Lezyon boyutları ve derecesi kantitatif ölçümlerle değil birincil hekimin işlem esnasındaki görsel kararı ile belirlenmiştir. Kalsifikasyon, ACC / AHA lezyon sınıfı, trombüs yükü, çıkış açısı ve plak morfolojisi gibi pek çok lezyon karakteristik incelenmemiştir. Gerek lezyon karakterini belirlemede gerekse stent implantasyonunun etkinliğini belirlemede kullanılan intravasküler ultrason bu çalışmada kullanılmamıştır. Bununla birlikte merkezimizde lezyon sınıflandırması yapılmamakta ve intravasküler ultrason rutin olarak kullanılmamaktadır. Dolayısıyla rutin kullanımda olmayan değerlendirmelerin ve testlerin bu çalışma için ayrıca kullanılmasına gerek görülmemiştir. Diğer büyük çalışmalarda klinik işlem başarısı kriteri olarak rezidü lezyon sınırı < %50 alınmasına karşın bu çalışmada rezidü tanımının < %10 olarak belirlendiği de bu noktada hatırlanmalıdır.

7. SONUÇLAR

- 1) Bu çalışmaya çok farklı demografik, klinik ve anjiyografik özelliklere sahip 833 hasta alınmıştır. 13 farklı doğal koroner ya da greft damara 6 farklı çapta ve 8 farklı uzunlukta Xience V marka 1134 adet ESS implante edilmiştir.
- 2) Everolimus salınımlı XIENCE V stent koroner arter darlığının tedavisinde son derece etkin ve güvenilirdir.
- 3) Toplam ölüm, kardiyak ölüm, HLR, HDR, MI, HLB, MKO ve stent trombozu olmak üzere toplam 8 farklı sonlanım noktası, risk faktörleri ve öngördürücüleri araştırılmıştır.
- 4) Toplam ölüm %1,3 ve kardiyak nedene bağlı ölüm %0,84 olarak bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı ölüm için yaş, kadın cinsiyet, SVO, kapak hastalığı, KBH, düşük EF, AKS ile başvuru ve erken DAPT bırakma risk faktörleriyken yaş, AKS ile başvuru ve erken DAPT bırakma öngördürücüdür.
- 5) Kardiyak nedene bağlı ölüm için yaş, kadın cinsiyet, PAH, SVO, KBH, AKS ile başvuru ve erken DAPT bırakma risk faktörleriyken, yaş, AKS ile başvuru ve erken DAPT bırakma öngördürücüdür.
- 6) Birincil sonlanım noktalarından HLB %2,2 bulunmuştur. KBH varlığı, erken DAPT bırakma, bifurkasyon lezyonu, AKS ile başvuru ve CX, Safen – RCA ve Safen – LAD lokalizasyonlarına girişim HLB için öngördürücüdür.
- 7) İkincil sonlanım noktası olarak MI %0,6; HLR %0,8; HDR %2,2; MKO %5,6 ve stent trombozu %0,24 bulunmuştur ve bu oranlar diğer çalışmalara göre son derece azdır.
- 8) Erken DAPT bırakma tüm sonlanım noktaları için öngördürücü bir değişkendir. Özellikle stent implantasyonu sonrası ilk aylarda mutlaka devam edilmeli ve uzun dönemde de kesilmesinden kaçınılmalıdır.
- 9) Bifurkasyon lezyonu görülme sıklığı az olmakla birlikte kötü sonlanım ile ilişkilidirler ve bu hastalar yakın izlenmelidir.

- 10) Akut koroner sendrom ile başvuran hastalar elektif şartlarda başvuranlara göre daha yüksek risklidir. HLR hariç tüm sonlanım noktaları daha sık görülmektedir.
- 11) Atrial fibrilasyon hastaları temel özellikler açısından AF olmayan hastalara göre daha yüksek risk profiline sahip olsalar da ESS'lerin etkinlik ve güvenilirliğinde değişme izlenmemiştir.
- 12) Kadın hastalar ESS implante edilen grubun dörtte birini oluşturmalarına karşın kadın cinsiyet üm nedenlere ve kardiyak nedene bağlı ölümler için bir risk faktörüdür. Diğer birçok sonlanım noktası da kadınlarda daha sık yaşanmıştır. Klinik pratikte kadın hastalara karşı daha dikkatli olunmalı ve kadınlar için hekimlerde olan girişim ve tanısal test eşiği düşürülmeli ya da en azından tekrar gözden geçirilmelidir.

8. KAYNAKLAR

1. Morice MC. Xience v spirit women clinical trial: Characterization of the female population undergoing stent implantation. *Womens Health (Lond Engl)*. 2008;4:439-443
2. Dorros G, Stertzer S. [percutaneous transluminal coronary angioplasty]. *Biull Vsesoiuznogo Kardiol Nauchn Tsentra AMN SSSR*. 1983;6:105-111
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent restenosis study investigators. *N Engl J Med*. 1994;331:496-501
4. Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, Moses J, Leon MB, Kutryk M, Serruys P. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: Vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:733-739
5. Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *J Pathol*. 2000;190:300-309
6. Narins CR, Ellis SG. Prevention of in-stent restenosis. *Semin Interv Cardiol*. 1998;3:91-103
7. Garg S, Serruys PW. Drug-eluting stents: A reappraisal. *Heart*. 2010;96:489-493
8. Bertrand OF, Sipehia R, Mongrain R, Rodes J, Tardif JC, Bilodeau L, Cote G, Bourassa MG. Biocompatibility aspects of new stent technology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:562-571
9. Krucoff MW, Rutledge DR, Gruberg L, Jonnavithula L, Katopodis JN, Lombardi W, Mao VW, Sharma SK, Simonton CA, Tamboli HP, Wang J, Wilburn O, Zhao W, Sudhir K, Hermiller JB. A new era of prospective real-world safety evaluation primary report of xience v USA (xience v everolimus eluting coronary stent system condition-of-

- approval post-market study). *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:1298-1309
10. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, Smits PC. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (compare): A randomised trial. *Lancet.* 2010;375:201-209
 11. Bebbington P. The world health report 2001. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology.* 2001;36:473-474
 12. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiochemical perspective. *Angiology.* 2007;58:513-522
 13. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92:657-671
 14. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovascular diseases.* 2002;13 Suppl 1:1-6
 15. Masuoka T, Hayashi N, Horii E, Kuwayama N, Ohtani O, Endo S. Distribution of internal elastic lamina and external elastic lamina in the internal carotid artery: Possible relationship with atherosclerosis. *Neurologia medico-chirurgica.* 2010;50:179-182
 16. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Jr., Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Circulation.* 1992;85:391-405
 17. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-1143
 18. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, O'Connor WN. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: Implications for plaque vulnerability. *Circulation.* 2002;105:2504-2511

19. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Circulation*. 1994;89:2462-2478
20. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:168-175
21. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:998-1005
22. Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart failure reviews*. 2003;8:71-86
23. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *The New England journal of medicine*. 1989;320:915-924
24. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:551-561
25. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research*. 2002;91:281-291
26. Gordon S. Pattern recognition receptors: Doubling up for the innate immune response. *Cell*. 2002;111:927-930
27. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1876-1890
28. Raines EW. Antigen-independent targeting of long-lived cd4+ cytolytic t effector cells to lesions of atherosclerosis. *Circulation research*. 2006;98:434-436

29. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine*. 1987;316:1371-1375
30. Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2000;102:1186-1191
31. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part i: Evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:937-954
32. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part ii: Approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1209-1218
33. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapf R, Biedermann BC. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: Early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation*. 2004;110:2843-2850
34. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, Echeverri D, Trusczyńska H, Sharma SK, Badimon JJ, O'Connor WN. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: Implications for plaque vulnerability. *Circulation*. 2004;110:2032-2038
35. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, Dunstan CR, Shah PK, Rajavashisth TB. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100:11201-11206
36. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1177-1178
37. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, Fallon JT, Regnstrom J, Fuster V. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of

- atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*. 1995;92:1565-1569
38. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, Chesebro JH, Badimon L, Nemerson Y, Fuster V, Badimon JJ. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1997;95:594-599
 39. Lopez JA, Armstrong ML, Piegors DJ, Heistad DD. Effect of early and advanced atherosclerosis on vascular responses to serotonin, thromboxane a₂, and adp. *Circulation*. 1989;79:698-705
 40. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:56-62
 41. Maseri A. From syndromes to specific disease mechanisms. The search for the causes of myocardial infarction. *Italian heart journal : official journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2000;1:253-257
 42. Lichtlen P, Halter J, Gattiker K. The effect of isosorbiddinitrate on coronary blood flow, coronary resistance and left ventricular dynamics under exercise in patients with coronary artery disease. *Basic research in cardiology*. 1974;69:402-421
 43. Klocke FJ. Measurements of coronary blood flow and degree of stenosis: Current clinical implications and continuing uncertainties. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:31-41
 44. Bache RJ, Dymek DJ. Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Progress in cardiovascular diseases*. 1981;24:191-212
 45. Shah AM, Mebazaa A, Yang ZK, Cuda G, Lankford EB, Pepper CB, Sollott SJ, Sellers JR, Robotham JL, Lakatta EG. Inhibition of myocardial crossbridge cycling by hypoxic endothelial cells: A potential mechanism for matching oxygen supply and demand? *Circulation research*. 1997;80:688-698

46. Siminiak T, Dye JF, Egdell RM, More R, Wysocki H, Sheridan DJ. The release of soluble adhesion molecules icam-1 and e-selectin after acute myocardial infarction and following coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* 1997;61:113-118
47. Senges J, Brachmann J, Pelzer D, Mizutani T, Kubler W. Effects of some components of ischemia on electrical activity and reentry in the canine ventricular conducting system. *Circulation research.* 1979;44:864-872
48. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Aha/acc scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the american heart association and the american college of cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1348-1359
49. Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. *Circulation.* 1990;81:694-696
50. Lawn RM. Lipoprotein(a) in heart disease. *Scientific American.* 1992;266:54-60
51. Brewer HB, Jr. Increasing hdl cholesterol levels. *The New England journal of medicine.* 2004;350:1491-1494
52. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *The New England journal of medicine.* 2012;366:54-63
53. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *The New England journal of medicine.* 1987;316:701-706
54. De Feyter PJ, Foley D. Coronary stent implantation: A panacea for the interventional cardiologist? *Eur Heart J.* 2000;21:1719-1726
55. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA, Arterial Revascularization Therapies Study G. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the

- treatment of multivessel disease. *The New England journal of medicine*. 2001;344:1117-1124
56. Lau KW, Johan A, Sigwart U, Hung JS. A stent is not just a stent: Stent construction and design do matter in its clinical performance. *Singapore medical journal*. 2004;45:305-311; quiz 312
 57. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Muller M, Dirschinger J, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: Strut thickness effect on restenosis outcome (isar-stereo-2) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1283-1288
 58. Brambilla N, Morici N, Bedogni F, De Benedictis M, Scrocca I, Naldi M, Fiscella A, Prosperi F, Dominici M, Rebuzzi A, Colombo A, Sangiorgi GM, investigators R. Thin strut chrome-cobalt stent implantation for treatment of de-novo lesions in small coronary vessels: Results of the risico italian registry (registro italiano mini vision nei piccolo vasi) utilizing the mini vision coronary stent platform. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10:852-858
 59. Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part ii. *Circulation*. 2002;106:2859-2866
 60. Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part i. *Circulation*. 2002;106:2734-2740
 61. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW, Academic Research C. Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-2351
 62. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP, Jr., Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE. Stent thrombosis in the modern era: A pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103:1967-1971
 63. Dangas G, Mehran R, Abizaid AS, Curry BH, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Paliou M, Stone GW, Leon MB. Combination

- therapy with aspirin plus clopidogrel versus aspirin plus ticlopidine for prevention of subacute thrombosis after successful native coronary stenting. *Am J Cardiol.* 2001;87:470-472, A477
64. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: Data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007;369:667-678
65. Honda Y, Fitzgerald PJ. Stent thrombosis: An issue revisited in a changing world. *Circulation.* 2003;108:2-5
66. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C, Investigators B-L. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2584-2591
67. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Juni P, Vaina S, Hellige G, Tsuchida K, Morger C, Boersma E, Kukreja N, Meier B, Serruys PW, Windecker S. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1134-1140
68. Lemesle G, Delhaye C, Bonello L, de Labriolle A, Waksman R, Pichard A. Stent thrombosis in 2008: Definition, predictors, prognosis and treatment. *Archives of cardiovascular diseases.* 2008;101:769-777
69. Baran KW, Lasala JM, Cox DA, Song A, Deshpande MC, Jacoski MV, Mascioli SR, Investigators A. A clinical risk score for prediction of stent thrombosis. *Am J Cardiol.* 2008;102:541-545
70. Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, Moses J, Leon MB, Kutryk M, Serruys P. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: Vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after

- percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:733-739
71. Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *The Journal of pathology.* 2000;190:300-309
 72. Narins CR, Ellis SG. Prevention of in-stent restenosis. *Seminars in interventional cardiology : SIIC.* 1998;3:91-103
 73. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1996;94:1247-1254
 74. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: Current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:183-193
 75. Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, Rhodes J, Fuster V, Fallon JT. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol.* 1999;84:462-466, A469
 76. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty: A serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1996;94:35-43
 77. El-Omar MM, Dangas G, Iakovou I, Mehran R. Update on in-stent restenosis. *Current interventional cardiology reports.* 2001;3:296-305
 78. Hermiller JB, Rutledge DR, Gruberg L, Katopodis JN, Lombardi W, Mao VW, Zhao W, Sharma SK, Tamboli HP, Wang J, Jonnavithula L, Sudhir K, Krucoff MW. Sustained low clinical event rates in real-world patients receiving everolimus-eluting coronary stent system from a large, prospective, condition of approval study: 2-year clinical outcomes from the xience v USA study. *J Interv Cardiol.* 2012;25:565-575
 79. Nikolsky E, Lansky AJ, Sudhir K, Doostzadeh J, Cutlip DE, Piana R, Su X, White R, Simonton CA, Stone GW. Spirit iv trial design: A large-

- scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2009;158:520-526 e522
80. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Caputo R, Xenopoulos N, Applegate R, Gordon P, White RM, Sudhir K, Cutlip DE, Petersen JL. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: Two-year clinical follow-up from the clinical evaluation of the xience v everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions (spirit) iii trial. *Circulation.* 2009;119:680-686
81. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, Richardt G, Wiemer M, Carrie D, Thuesen L, Boone E, Miquel-Herbert K, Daemen J. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: The spirit ii trial. *EuroIntervention.* 2006;2:286-294
82. Grube E, Chevalier B, Smits P, Dzavik V, Patel TM, Mullasari AS, Wohrle J, Stuteville M, Dorange C, Kaul U. The spirit v study: A clinical evaluation of the xience v everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:168-175
83. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, Gerckens U, Lansky AJ, Fitzgerald PJ. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation.* 2004;109:2168-2171
84. Deconinck E, Sohier J, De Scheerder I, Van den Mooter G. Pharmaceutical aspects of drug eluting stents. *Journal of pharmaceutical sciences.* 2008;97:5047-5060
85. Mortier P, Verdonck PR. Stent design matters: Insights from virtual bench testing. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:613-615
86. Khan W, Farah S, Domb AJ. Drug eluting stents: Developments and current status. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society.* 2012;161:703-712

87. Parker T, Dave V, Falotico R. Polymers for drug eluting stents. *Current pharmaceutical design*. 2010;16:3978-3988
88. Levy Y, Mandler D, Weinberger J, Domb AJ. Evaluation of drug-eluting stents' coating durability--clinical and regulatory implications. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*. 2009;91:441-451
89. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, Zeiher A, Grube E, Haase J, Thuesen L, Hamm C, Otto-Terlouw PC. A randomized comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The spirit first trial. *EuroIntervention*. 2005;1:58-65
90. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ, Investigators SI. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362:1663-1674
91. Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, Christiansen EH, Tilsted HH, Krusell LR, Villadsen AB, Junker A, Hansen KN, Kaltoft A, Maeng M, Pedersen KE, Kristensen SD, Botker HE, Ravkilde J, Sanchez R, Aaroe J, Madsen M, Sorensen HT, Thuesen L, Lassen JF, Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IVI. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: The scandinavian organization for randomized trials with clinical outcome iv (sort out iv). *Circulation*. 2012;125:1246-1255
92. Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, Honda Y, Kume T, Aizawa T, Mitsudo K, Miyazaki S, Yamaguchi T, Hiyoshi E, Nishimura E, Isshiki T, Investigators R. Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the registry of stent thrombosis for review and reevaluation (restart). *Circulation*. 2010;122:52-61

93. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. 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;125:2873-2891
94. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 esc guidelines on the management of stable coronary artery disease: The task force on the management of stable coronary artery disease of the european society of cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003
95. Task Force on the management of STsegmentESoC, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. Esc guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with st-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-2619

96. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of C, the European Association for Cardio-Thoracic S, European Association for Percutaneous Cardiovascular I, Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;38 Suppl:S1-S52
97. Garg S, Serruys P, Onuma Y, Dorange C, Veldhof S, Miquel-Hebert K, Sudhir K, Boland J, Huber K, Garcia E, te Riele JA. 3-year clinical follow-up of the xience v everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: The spirit ii trial (clinical evaluation of the xience v everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:1190-1198
98. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Mahaffey KW, Cutlip DE, Fitzgerald PJ, Sood P, Su X, Lansky AJ, Investigators SI. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: A randomized trial. *Jama*. 2008;299:1903-1913
99. Gada H, Kirtane AJ, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Mahaffey KW, Cutlip DE, Sudhir K, Hou L, Koo K, Stone GW. Five-year results of a randomized comparison of xience v everolimus-eluting and taxus paclitaxel-eluting stents: Final results from the spirit iii trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013
100. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate RJ, Cannon LA, Maddux JT, Cutlip DE, Simonton CA, Sood P, Kereiakes DJ. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the spirit (clinical evaluation of the xience v

- everolimus eluting coronary stent system) iv trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:19-25
101. Ribichini F, Romano M, Rosiello R, La Vecchia L, Cabianna E, Caramanno G, Milazzo D, Loschiavo P, Rigattieri S, Musaro S, Pironi B, Fiscella A, Amico F, Indolfi C, Spaccarotella C, Bartorelli A, Trabattoni D, Della Rovere F, Rolandi A, Beqaraj F, Belli R, Sangiorgio P, Villani R, Berni A, Sheiban I, Lopera Quijada MJ, Cappi B, Ribaldi L, Vassanelli C, Investigators ET. A clinical and angiographic study of the xience v everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with multivessel coronary artery disease: The executive trial (executive rct: Evaluating xience v in a multi vessel disease). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1012-1022
 102. Torguson R, Waksman R. Overview of the 2007 food and drug administration circulatory system devices panel meeting on the xience v everolimus-eluting coronary stent. *Am J Cardiol*. 2008;102:1624-1630
 103. Latib A, Ferri L, Ielasi A, Godino C, Chieffo A, Magni V, Bassanelli G, Sharp AS, Gerber R, Michev I, Carlino M, Airolidi F, Sangiorgi GM, Montorfano M, Colombo A. Clinical outcomes after unrestricted implantation of everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:1219-1226
 104. Naidu SS, Krucoff MW, Rutledge DR, Mao VW, Zhao W, Zheng Q, Wilburn O, Sudhir K, Simonton C, Hermiller JB. Contemporary incidence and predictors of stent thrombosis and other major adverse cardiac events in the year after xience v implantation: Results from the 8,061-patient xience v united states study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:626-635
 105. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW, investigators RAC. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the resolute all comers trial. *Lancet*. 2011;377:1241-1247

106. Onuma Y, Kukreja N, Piazza N, Eindhoven J, Girasis C, Schenkeveld L, van Domburg R, Serruys PW, Interventional Cardiologists of the T. The everolimus-eluting stent in real-world patients: 6-month follow-up of the x-search (xience v stent evaluated at rotterdam cardiac hospital) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:269-276
107. Morice MC. Bifurcation lesions: A never-ending challenge. *Eur Heart J.* 2008;29:2831-2832
108. Grigorov V, Goldberg L, Mekel J. Isolated bilateral ostial coronary stenosis with proximal right coronary artery occlusion. *International journal of cardiovascular interventions.* 2000;3:47-49
109. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W, Sudhir K, Smith RS, Jr., Cao S, Theodoropoulos K, Cutlip DE, Lansky AJ, Stone GW. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: Final 3-year results of the spirit clinical trials program (clinical evaluation of the xience v everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:914-922
110. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoglu E, Caglar S, Turkish Society of H, Renal D. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in turkey (the patent study) in 2003. *Journal of hypertension.* 2005;23:1817-1823
111. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation.* 2009;119:1634-1642
112. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB, 3rd, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ, Jr., Nicolela EL, Jr., Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D, Jr., Gusmao M, Staico R, Costa JR, Jr., de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL, for the OTI. Three vs twelve months of dual

- antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: The optimize randomized trial. *Jama*. 2013
113. Sudhir K, Hermiller JB, Naidu SS, Henry TD, Mao VW, Zhao W, Ferguson JM, Wang J, Jonnavithula L, Simonton CA, Rutledge DR, Krucoff MW, Investigators XVU. Clinical outcomes in real-world patients with acute myocardial infarction receiving xience v(r) everolimus-eluting stents: One-year results from the xience v USA study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:E385-394
 114. Naito R, Sakakura K, Wada H, Funayama H, Sugawara Y, Kubo N, Ako J, Momomura S. Mid-term clinical outcomes of acs and non-acsc patients treated with everolimus-eluting stents. *International heart journal*. 2012;53:215-220
 115. Knecht S, Wilton SB, Haissaguerre M. The 2010 update of the esc guidelines for the management of atrial fibrillation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2010;74:2534-2537
 116. Bramlage P, Cuneo A, Zeymer U, Hochadel M, Richardt G, Silber S, Senges J, Nienaber CA, Tebbe U, Kuck KH. Prognosis of patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention receiving drug eluting stents. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:289-297
 117. Pilgrim T, Kalesan B, Zanchin T, Pulver C, Jung S, Mattle H, Carrel T, Moschovitis A, Stortecky S, Wenaweser P, Stefanini GG, Raber L, Meier B, Juni P, Windecker S. Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularisation with drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2013;8:1061-1071
 118. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the renfrew/paisley study. *Heart*. 2001;86:516-521
 119. Gu J, Liu X, Tan H, Zhou L, Jiang W, Wang Y, Liu Y, Gu J. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on procedural outcomes and

- quality of life in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:148-154
120. Schlitt A, Rubboli A, Lip GY, Lahtela H, Valencia J, Karjalainen PP, Weber M, Laine M, Kirchhof P, Niemela M, Vikman S, Buerke M, Airaksinen KE, Afcas. The management of patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation: In-hospital-data from the atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82:E864-870
121. Chan W, Ajani AE, Clark DJ, Stub D, Andrianopoulos N, Brennan AL, New G, Sebastian M, Johnston R, Walton A, Reid CM, Dart AM, Duffy SJ, Melbourne Interventional Group I. Impact of periprocedural atrial fibrillation on short-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012;109:471-477
122. Watanabe CT, Maynard C, Ritchie JL. Comparison of short-term outcomes following coronary artery stenting in men versus women. *Am J Cardiol.* 2001;88:848-852
123. Lansky AJ, Ng VG, Mutlu H, Cristea E, Guiran JB, Midei M, Newman W, Sanz M, Sood P, Doostzadeh J, Su X, White R, Cao S, Sudhir K, Stone GW. Gender-based evaluation of the xience v everolimus-eluting coronary stent system: Clinical and angiographic results from the spirit iii randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:719-727
124. Arnold AM, Mick MJ, Piedmonte MR, Simpfendorfer C. Gender differences for coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1994;74:18-21