

## Sirolimus-kaplı stent ile polizen-F polimerli kobalt krom stentin erken dönemde tetiklediği inflamatuvar yanıt ve uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılması

### Comparison of sirolimus-eluting stent versus polyzene-F polymer-coated stent in terms of early inflammatory response and long term outcomes

Murat Yüksel<sup>1</sup>, Zeki Şimşek<sup>2</sup>, Göksel Açar<sup>2</sup>, Ulaankhuu Batgerel<sup>2</sup>, Hacı Murat Güneş<sup>3</sup>, Ali Metin Esen<sup>2</sup>, Mehmet Muhsin Türkmen<sup>3</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTCA) işleminin erken ve geç dönem sonuçlarında çok önemli iyileşmeler sağlayan stentler ile geç dönemde karşılaşılan en önemli sorun %25-30'lara varan restenoz oranları olmuştur. Bunun üstesinden gelmek için geliştirilen ilaç kaplı stentler (DES), restenoz oranlarını azaltmakla birlikte damar iyileşmesini ve endotelizasyonu bozduğundan stent trombozu riskini önemli ölçüde artırmıştır. Biyo inert bir molekül olan Polizen-F (PzF) polimerleriyle yüzey modifikasyonu uygulanmış yeni nesil stentler anti-inflamatuvar ve anti-trombojenik özelliklerini vurgulayarak piyasaya sürülmüştür. Bu çalışmada PzF polimeriyle kaplı stent ile sirolimus kaplı stent takılan hastaları, erken dönemdeki inflamatuvar yanıtları ve 1 yıllık takipte görülen majör istenmeyen kardiyak olay (MACE) sıklığı bakımından karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Stabil koroner arter hastalığı (KAH) tanısıyla PzF polimeri kaplı stent takılan hastalar 1.grubu (n=19), sirolimus kaplı stent takılan hastalar 2.gurubu (n=13) oluşturdu. Hastalardan perkütan koroner girişim (PKG) öncesi (pre-PKG), işlem sonrası 1. ve 10.günde (post-PKG 1. ve post-PKG 10.gün) hsCRP ve IL-6 düzeyi bakıldı. Hastalar ortalama 1 yıl süreyle gelişebilecek MACE sıklığı açısından takip edildi.

**Bulgular:** Pre-PKG, post-PKG 1. ve 10.gündeki hsCRP ve IL-6 düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. 1.gruptaki 19 hastadan 4'ünde (%21) MACE gelişirken, bu oran 2.grupta 13 hastada 1 idi (%8); fakat gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,26).

**Sonuç:** Daha az inflamatuvar yanıtı tetiklediği ve anti-trombojenik özelliği iddiasıyla piyasaya sürülen PzF polimeriyle kaplı stent ile sirolimus-kaplı stent arasında tetikledikleri inflamatuvar yanıt belirteçleri ve 1-yıllık MACE oranları bakımından anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu konunun aydınlatılması için prospektif, randomize, büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Koroner arter hastalığı, polizen-F, sirolimus-kaplı stent, stent trombozu, stent-içi restenoz

#### ABSTRACT

**Objective:** The intra-coronary stents provided great benefit after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA); however, high in-stent restenosis rates, even up to 25-30%, is the the main concern. Cytotoxic drug-eluting stents were developed to overcome this challenge. Whereas, they interfered vessel healing and endothelization process which led to increased risk of stent thrombosis. A bioinert molecule, polyzene-F (PzF), was applied to the surface of a new generation stent to provide anti-inflammatory and anti-thrombogenic property. We aimed to compare the sirolimus-eluting stent with PzF-coated cobalt-chrome stent in terms of early inflammatory response and long-term major adverse cardiac events (MACE) rates.

**Methods:** Stable coronary artery disease patients treated with PzF-coated cobalt-chrome stent formed the 1<sup>st</sup> group (n=19), and those received sirolimus-eluting stent (n=13) formed the 2<sup>nd</sup> group. Serum hsCRP and IL-6 levels were measured before percutaneous coronary intervention (pre-PCI), and after 1<sup>st</sup> and 10<sup>th</sup> days (post-PCI 1, and post-PCI 10, respectively) of PCI. The patients were followed-up to 1 year in terms of MACE experience.

**Results:** The study groups were comparable in terms of pre-PCI, post-PCI-1 and post-PCI-10 serum hsCRP and IL-6 levels. Four of 19 patients (21%) in the 1<sup>st</sup> group and 1 of 13 patients (8%) in the 2<sup>nd</sup> group experienced MACE during 1-year follow-up; whereas this difference was not statistically significant (p=0.26).

**Conclusion:** Although, the PzF-coated cobalt-chrome stent was claimed to have lower anti-inflammatory and anti-thrombogenic properties, we showed similar inflammatory response and long-term MACE rates compared to sirolimus-eluting stent. Prospective, randomized, large scale studies are needed to clarify this issue. *J Clin Exp Invest* 2015; 6 (2): 159-164

**Key words:** Coronary artery disease, in-stent restenosis, polyzene-F, sirolimus-eluting stent, stent thrombosis

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Medipol Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Correspondence:** Murat Yüksel,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Email: yukselmurat@yahoo.com

Received: 13.04.2015, Accepted: 28.04.2015

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2015, All rights reserved

## GİRİŞ

Morbidite ve mortalitesi yüksek ve sık karşılaşılan bir sağlık sorunu olan koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde 1990'ların başında klinik uygulamaya giren stentler, perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) işleminin erken ve geç dönem sonuçlarında çok önemli iyileşmeler sağlamıştır. Fakat çıplak metal stentler (ÇMS) ile geç dönemde karşılaşılan en önemli sorun %25-30'lara varan restenoz oranları olmuştur. Restenoz sorununu aşmak amacıyla geliştirilen sitotoksik ilaç emdirilmiş 'ilaç kaplı stentler' (DES) damar duvarındaki hücre proliferasyonunu engelleyerek restenoz oranlarını %1-3'lere kadar geriletmeyi başarmış [1], ancak vasküler iyileşmeyi ve endotelizasyonu da bozduğu için ÇMS'lere göre artmış oranda stent trombozu riskine yol açmıştır. İşte biyo inert bir polimer olan polizen-F (PzF) ile yüzey modifikasyonu yapılmış kobalt krom gövde yapısına sahip koroner stent hem anti-inflamatuvar özelliği ile düşük neointimal proliferasyon ve düşük restenoz oranları, anti-trombojenik özelliği ve sitotoksik ilaç içermemesiyle damar iyileşmesini ve endotelizasyonu bozmayarak düşük stent trombozu riski taşıdığı iddiasıyla çıkmış yeni kuşak bir stenttir [2].

Biz bu çalışmada, stabil KAH tanısı ile elektif şartlarda implante edilen sirolimus-kaplı stent ile PzF yüzey modifikasyonuna sahip kobalt krom stenti, tetikledikleri inflamatuvar yanıt belirteçleri ve bir yıllık majör istenmeyen kardiyak olay (MACE) sıklığı bakımından karşılaştırmayı amaçladık.

## YÖNTEMLER

### Hastaların seçimi ve dışlama kriterleri

Hastanemiz kardiyoloji kliniğinde, koroner anjiyografi öncesinde non-invazif testlerle (elektrokardiyogram [EKG], egzersiz stres testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisiyle) miyokardiyal iskemi mevcudiyeti dökümente edilen ve stabil KAH tanısı konularak elektif koşullarda perkütan koroner girişimle stent implante edilmiş olan toplam 32 hasta (5'i kadın) çalışmaya dahil edildi. İşlem öncesinde hastaların hiçbirinde miyokardiyal hasar belirteçleri (Troponin-I, CK, CK-MB) yüksek değildi. Hastalar takılan stentin cinsine göre iki gruba ayrıldı. Nano incelikteki PzF polimerleriyle kaplı kobalt krom stent (Catania® stent) takılan 19 hasta 1.grubu oluştururken, sitotoksik bir ilaç olan sirolimus kaplı stent (Cypher® stent) takılan 13 hasta 2.grubu oluşturdu.

Aktif enfeksiyonu veya kronik inflamatuvar bir hastalığı, otoimmün bozukluğu, orta-ciddi kalp ka-

pak hastalığı, dekompanse kalp yetersizliği, hematolojik bozukluğu, renal veya hepatik yetmezliği, malignite öyküsü, son 2 ay içinde akut koroner sendrom öyküsü olan, steroid veya immünsüpresan ilaç kullanan hastalar ile işlem sonrası girişim bölgesinde hematom gelişen hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı.

### Kan örneklerinin alınması, muhafazası ve çalışılması

Hastalardan işlemden önceki 24 saat içinde işlem öncesi (pre-PKG) kanları, işlemden 24 saat sonra işlem sonrası 1.gün (post-PKG 1.gün) kanları ve işlemden 10 gün sonra da işlem sonrası 10.gün (post-PKG 10.gün) kanları periferik venöz yoldan alındı. IL-6 ve hsCRP çalışılmak üzere EDTA'lı tüplere alınan kanlar dakikada 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Serumlar kuru ependorf tüplerine konarak -80°C derecede muhafaza edildi. Serumlar "BI-20852 IL-6 Fragment EIA" (Enzyme Immunoassay For The Quantitative Determination of Fragment in Biological Fluids, Biomedica) kitleri kullanılarak çalışıldı. Diğer parametreler kan örneği alınmaz çalışıldı.

### Tanısal koroner anjiyografi ve stentleme işlemi

Non-invazif testlerle miyokardiyal iskemi mevcudiyeti dökümente edilmiş hastalara tanısal koroner anjiyografiyi takiben tam revaskülarizasyon amaçlı PKG / intra-koroner stentleme işlemine ve stentin tipine, işlemi yapacak girişimsel kardiyolog ile hasta birlikte karar verdi. Hastalardan işlem öncesi inflamatuvar belirteçlerin bazal değerlerini saptamak amacıyla periferik venöz yoldan kan alındı. Tüm hastalarda işlem başarısı %100 idi ve girişim yapılan lezyonlarda tam açıklık sağlandı.

### İşlem Sonrası Takip ve Antiagregan Kullanımı

Hastalardan işlemden sonraki 1. ve 10. günlerde venöz kan alındı. Takipte hastalar 6. ve 12. aylarda kontrole çağırıldı, detaylı anamnez ve fizik muayeneleri yapıldı, istirahat EKG'leri çekildi ve rutin eko-kardiyografik inceleme yapıldı. Atipik göğüs ağrısı olan hastalara egzersiz stres testi yapıldı, egzersiz yapamayanlar veya efor testi iskemi açısından şüpheli olanlar miyokard perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirildi.

Stent takıldıktan sonra 1.gruptaki hastalar 3 ay ikili antiagregan (ASA+ Klopidoğrel) kullanıp, 3.aydan sonra sadece ASA ile takip edilirken, 2.grupta-

ki hastalar aralıksız ikili antiagregan tedavi aldılar. 2.gruptaki hastalardan sadece birinde stent sonrası 4.ayda üst GİS kanama gelişti ve bu hastada ASA stoplanıp sadece klopidogrel ile devam edildi. Hastalarda stent implantasyonunu takiben kardiyovasküler nedenli ölüm, nonfatal miyokard enfarktüsü (MI), stent trombozu gelişmesi ve hedef damar revaskülarizasyonu (PKG veya CABG ile) yapılması çalışmanın primer sonlanım noktası olarak kabul edilen MACE içine dahil edildi.

## BULGULAR

Gruplardaki hastaların ortalama yaşları, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi sıklığı ve ailede koroner kalp hastalığı öyküsü bakımından benzerdi (Tablo 1). Her iki gruptaki hastalara implante edilen stentlerin çap, uzunluk ve şişirilme basınçları benzerdi (Tablo 2). Hastaların işlem öncesi (pre-PKG), işlem sonrası (post-PKG) 1. gün ve işlem sonrası (post-PKG) 10. gündeki lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi, serum CRP, hsCRP ve IL-6 değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (hepsi için  $p>0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri ve koroner arter hastalığı risk faktörleri

	Catania (n=19)	Cypher (n=13)	p
Yaş, yıl	62 ± 12	61 ± 11	0,88
Erkek cinsiyet, n (%)	16 (%84)	11 (%85)	0,97
DM, n (%)	9 (%47)	5 (%39)	0,62
HT, n (%)	12 (%63)	9 (%69)	0,72
Dislipidemi, n (%)	8 (%42)	6 (%46)	0,82
Sigara, n (%)	7 (%37)	4 (%31)	0,72
Aile öyküsü, n (%)	7 (%37)	8 (%61)	0,17

Kısaltmalar: DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KAH, koroner arter hastalığı

**Tablo 2.** Takılan stentlerin çap, uzunluk ve şişirilme basınçları

	Catania (n=21)	Cypher (n=16)	p
Stent çapı, mm	2,86 ± 0,27	2,77 ± 0,31	0,78
Stent boyu, mm	29,6 ± 8,23	29,9 ± 3,8	0,92
Şişirme basıncı, atm	15,5 ± 1,4	16,8 ± 1,7	0,54

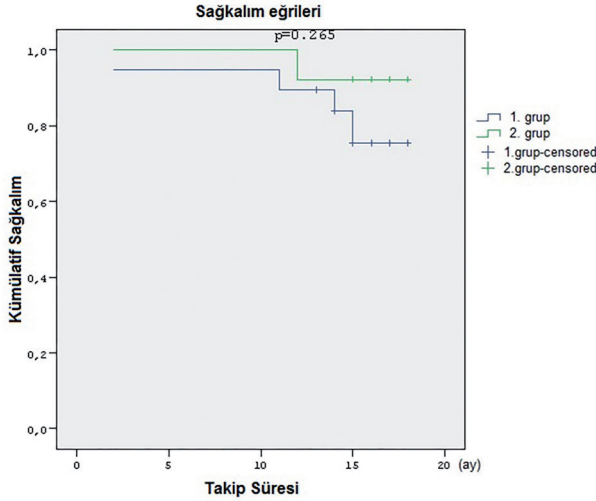
**Tablo 3.** Her iki stent grubunun inflamatuvar belirteçler ve MACE sıklığı yönünden karşılaştırılması

	1.grup Catania (n=19)	2.grup Cypher (n=13)	p
<b>Pre-PCI</b>			
WBC count	8245 ± 2270	7496 ± 1900	0,34
Nötrofil yüzdesi	64,1 ± 10,4	62,5 ± 8,7	0,65
CRP, mg/dL	1,17 ± 0,51	0,81 ± 0,45	0,42
hsCRP, mg/L	1,44 ± 0,88	1,27 ± 0,81	0,80
IL-6, pg/dL	8,90 ± 1,83	9,73 ± 2,53	0,34
<b>Post-PCI 1.gün</b>			
WBC count	9250 ± 2790	8420 ± 3250	0,44
Nötrofil yüzdesi, %	68,1 ± 9,5	70,6 ± 7,4	0,42
CRP, mg/dL	1,90 ± 0,86	1,36 ± 0,80	0,32
hsCRP, mg/L	2,57 ± 0,67	2,35 ± 0,38	0,78
IL-6, pg/dL	11,83 ± 3,02	13,37 ± 3,79	0,34
<b>Post-PCI 10.gün</b>			
WBC count	8100 ± 2560	7750 ± 2130	0,68
Nötrofil yüzdesi	65,1 ± 12,5	66,4 ± 8,1	0,74
CRP, mg/dL	0,92 ± 0,58	1,46 ± 0,66	0,21
hsCRP, mg/L	2,55 ± 1,11	1,78 ± 0,84	0,45
IL-6, pg/dL	8,85 ± 1,94	8,53 ± 2,14	0,67
<b>MACE, n (%)</b>	<b>4 (%21)</b>	<b>1 (%8)</b>	<b>0,26</b>

Kısaltmalar: CRP, C-reaktif protein; hsCRP, high-sensitive CRP; IL, interleukin; MACE, majör istenmeyen kardiyak olay; PCI, perkütan koroner girişim; WBC, lökosit sayısı

1.gruptaki 19 hastanın 4'ünde (%21) MACE gelişirken, bu oran 2.grupta 13 hastada 1 idi (%8); fakat gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,26$ ). Hastaların olaysız sağ kalım eğrileri Şekil 1'de gösterilmiştir. 1.gruptaki hastalardan bir tanesi işlemden 2 ay sonra NSTEMI geçirek tekrar yatırıldı ve hedef damar revaskülarizasyonu amacıyla CABG operasyonu uygulandı. Diğer bir hastanın takibinde işlemden sonraki 11.ayda efor anginası yakınması nedeniyle yapılan koroner anjiyografide stentin açık olduğu ancak Cx OM2'de kritik darlık geliştiği görüldü ve buraya başarılı şekilde stent takıldı. 1. gruptaki bir başka hasta da LAD'ye stent takıldıktan 15 ay sonra dış merkeze akut anterior MI kliniğinde çok geç stent trombozu ile başvurdu ve hastaya primer PKG uygulandı, diğer damarlarında kritik darlık saptanmadı. Bir diğer hastaya işlemden 12 ay sonra atipik göğüs ağrısı nedeniyle istenen efor testi anormal olması üzerine yapılan koroner anjiyografide %100 stent-içi res-

tenotik lezyon geliştiği ve lezyon distalinin kollatellerle çok iyi dolduğu izlendi. Sol ventrikül EF'si %60 olan ve MPS'de iskemi görülen hastaya CABG operasyonu uygulandı. 2. gruptaki 13 hastalardan sadece 1'inde işlemden 12 ay sonra efor anginası nedeniyle yapılan koroner anjiyografisinde stentin açık olduğu, stent distalinde ince damar bölgesinde kritik darlık geliştiği görüldü ve bu bölgeye sadece PTCA uygulandı, damar çapı < 2 mm olduğu için stent yerleştirilmedi.



Şekil 1. Gruplardaki hastaların sağ kalım eğrileri

## TARTIŞMA

Çalışmamızın ana sonuçları, her iki grupta stent implantasyonu sonrası oluşan inflamatuvar yanıt belirteçleri arasında fark olmaması ve ortalama 1 yıllık takipte gruplar arasında MACE görülme sıklığının benzer olmasıdır.

1990'ların başında kullanılmaya başlanan intoroner stentler anjiyoplasti sonuçlarında dramatik bir iyileşme sağlayarak devrim yaratmıştır. Ancak ÇMS'lerdeki %25-30'lara varan yüksek restenoz oranları[3, 4] intimal proliferasyonu engelleyecek sitotoksik ilaç emdirilmiş 1.kuşak DES'lerin geliştirilmesinde yol gösterici oldu. 1. Kuşak DES'ler ÇMS'lere kıyasla restenoz oranlarını ve intimal proliferasyonu önemli ölçüde azaltmayı başardı[5]. Bu 1.kuşak DES'lerin prototipleri sirolimus ve paklitaksel kaplı stentler idi ve yapılan klinik çalışmalar bu iki DES'in birbirlerine üstünlükleri olmadığını gösterdi[6]. Randomize klinik çalışmalar ilaç kaplı koroner stent sistemlerinin, ister sirolimus[7] isterse paklitaksel[8] salıveren bir polimer ile kaplanmış olsun, stent içi restenoza yol açan intimal proliferasyon sü-

recini etkili biçimde inhibe ettiklerini ortaya koymuştur. Ayrıca, geç dönemde meydana gelen trombotik oklüzyonlar [9, 10] ve geç dönem restenoz oranları [11], DES'lerin koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılmasının güvenliği ve etkinliği konularında dile getirilen hususlar olmuştur. Her iki geç dönem komplikasyon da, stent yüzeyinin degrade olmayan polimer kaplamasına karşı verilen inflamatuvar yanıt ve inkomplet endotelizasyonla ilişkilidir. İlaç kaplı stentler ÇMS'lere göre her ne kadar restenoz oranlarını önemli ölçüde düşürmeyi başarmışsa da geç dönem stent trombozu riskinde -yılda % 0,13 ila % 0,18- artışa yol açmaktadır [12]. Güncel kılavuzlar da DES implantasyonunu takiben uzun süreli dual antiplatelet kullanımının artmış maliyet ve kanama oranlarına dikkat çekmektedirler[13]. ÇMS ve DES'lerin kısıtlılıklarına stent modifikasyonu yoluyla çözüm arayışları neticesinde, stent yüzeyinin yaklaşık 0,40 nm kalınlıkta, inorganik, yüksek molekül ağırlıklı, ultra-saf ve kendine özgü bir polimer olan Polyzene-F (CeloNova Bio- Sciences, Newnan, Georgia) ile kaplanarak yüzey modifikasyonu ile yeni nesil bir stent elde edilmiştir. Bu stentin damar duvarında daha az inflamatuvar yanıt oluşturarak düşük neointimal proliferasyon, daha hızlı damar iyileşmesi, daha kısa süreli (4 hafta) dual anti-platelet (DAPT) kullanma avantajı ve anti-trombojenik özelliğiyle daha az stent trombozu riski taşıdığı hayvan deneylerinde[2] gösterildikten sonra piyasaya sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında PzF ile nano-incelekteki yüzey modifikasyonu uygulanmış stent takılan damarlarda stent-içi restenoz oranları ÇMS'lere göre düşük bulunmuş ve tromboza direnç, damar duvarında oluşan inflamasyon ve endotelial hücre çoğalması bakımından benzer bulunmuştur[2]. PzF ile kaplanmış stent yüzeyinin bakterilere dirençli ve anti-inflamatuvar özellikte olduğu, peri-operatif ve işlem sonrası platelet aktivasyonu ve birikimini azalttığı ve böylece restenoza yol açan doku birikiminin önüne geçtiği bildirilmiştir[2]. Bu yeni geliştirilen koroner stentin insanlardaki uygulamasının fizibilitesini, güvenilirliğini ve etkinliğini klinik değerlendirme, kantitatif koroner anjiyografi, IVUS ve OCT kullanarak değerlendiren ATLANTA çalışmasının sonucunda bu stentlerin de-novo koroner arter lezyonlarının tedavisinde erken ve orta-dönem sonuçlarının güvenlik açısından mükemmel olduğu sonucuna varılmış ve PzF polimeriyle yüzeyi kaplanmış bu yeni nesil stentin geç lümen kaybı, restenoz ve hedef damar revaskularizasyon oranlarında azalmayla ilişkili bulunup uzun dönem DAPT gerektirmediğinden hem ÇMS'lere hem de DES'lere avantajlı bir alternatif olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir[14]. Bu yeni nesil stentin, implantasyonu takiben 6. aydaki

OCT sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada,[15] strutların %99,5'inin endotelize olarak tam damar iyileşmesi görülmüş, çok düşük oranda (%0,15) malapozisyona rastlanmış, neointimal hiperplazi alanı diyabetik olan ve olmayan hasta gruplarında benzer bulunmuş ve 4 haftalık DAPT tedavisine rağmen hastaların hiçbirinin OCT görüntülerinde tromboz lehine bir bulguya rastlanmamıştır. Bu sonuçların da PzF kaplı stentlerin KAH tedavisinde kullanımının geç stent restenozunu azaltmada ve stent trombozunu önlemede gelecek vadede bir çözüm olabileceği bildirilmiştir[15]. Bizim çalışmamızda 1. grupta daha yüksek oranda MACE görüldü ise de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Li ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ÇMS ile DES takılan hastaların işlem sonrası 1. ve 24. saatteki inflamatuvar yanıtları CRP ve IL-6 düzeylerine bakılarak karşılaştırılmış ve ÇMS takılan grupta erken dönemde inflamatuvar belirteçlerin daha fazla yükseldiği ve bu yükselmenin de 8.ay klinik ve anjiyografik takip sonuçlarıyla da uyumlu şekilde daha yüksek stent-içi restenoz ve hedef damar revaskülarizasyon oranlarıyla ilişkili olduğu görülmüş ve DES'lerin uzun dönemdeki olumlu sonuçlarının, erken dönemde daha az inflamatuvar yanıtı neden olmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür[16]. Bir başka çalışmada da çok-damara girişim yapılmasının ve uzun damar segmentinin stentlenmesinin hastalarda daha fazla inflamatuvar yanıtı neden olduğu, işlem sonrası 12. ve 24. saatteki hsCRP ve IL-6 düzeyleriyle gösterilmiştir.[17] Greque ve ark. düşük-riskli stabil KAH hastalarında PKG öncesi başlanan statin tedavisinin işlem sonrası 24.saatteki serum CRP ve IL-6 düzeyi artışında statin verilmeyen hastalara kıyasla anlamlı azalma sağladığını göstermişlerdir.[18] Bizim çalışmamızda, işlem öncesi ve işlem sonrası erken ve geç dönem inflamatuvar belirteçlerin düzeyini gruplar arasında benzer bulduk. Ayrıca her iki grupta, işlem öncesi bazal düzeye göre inflamatuvar belirteçlerde benzer oranda artış yaşandı.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıydı. Bir diğer kısıtlılık da hastaların hepsinin inflamatuvar belirteçleri artırıcı durumlardan tamamen uzak kalmamış olabilme ihtimalidir. Her ne kadar biz aktif enfeksiyonu, kronik inflamatuvar bir hastalığı, hepatik veya renal yetmezliği olan, son 2 ay içinde akut koroner sendrom geçirmiş ve işlem komplikasyonu olarak hematoma gelişmiş hastaları çalışmaya dahil etmediyse de hastalar PKG işlemi sürecinde inflamatuvar belirteçlerini yükseltecek başka etkilere maruz kalmış olabilirler.

Sonuç olarak, daha fazla sayıda hasta üzerinde yapılacak prospektif, randomize çalışmalarda hastalar inflamasyonu tetikleyebilecek dış etkenlerden uzak tutularak, intimal kalınlığın ve strut yapısının net olarak değerlendirilebildiği bir görüntüleme yöntemiyle (IVUS, OCT gibi) uzun dönemdeki stent-içi intimal kalınlık, geç lümen kaybı ve restenoz oranlarının ortaya konabileceği ve MACE sıklığının yakından takip edilip kaydedileceği çalışmalar bu konudaki çelişkiyi oradan kaldıracak güçlü kanıtlar sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RANdomized study with the sirolimus-eluting Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation* 2002;106:798-803.
2. Richter GM, Stampfl U, Stampfl S, et al. A new polymer concept for coating of vascular stents using PT-FEP (poly(bis(trifluoroethoxy)phosphazene) to reduce thrombogenicity and late in-stent stenosis. *Invest Radiol* 2005;40:210-218.
3. Hill RA, Boland A, Dickson R, et al. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007, 11:iii, xi-221.
4. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114:798-806.
5. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-1780.
6. Silber S. Cypher versus taxus: are there differences? *J Interv Cardiol* 2005;18:441-446.
7. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
8. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-231.
9. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-705.
10. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-1521.

11. Wessely R, Kastrati A, Schomig A. Late restenosis in patients receiving a polymer-coated sirolimus-eluting stent. *Ann Intern Med* 2005;143:392-394.
12. Zhang Z, Kolm P, Mosse F, et al. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in STEMI patients. *Int J Cardiol* 2009;135:353-360.
13. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734-739.
14. Tamburino C, La Manna A, Di Salvo ME, et al. First-in-man 1-year clinical outcomes of the Catania Coronary Stent System with Nanothin Polyzene-F in de novo native coronary artery lesions: the ATLANTA (Assessment of The LAtest Non-Thrombogenic Angioplasty stent) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:197-204.
15. La Manna A, Capodanno D, Cera M, et al. Optical coherence tomographic results at six-month follow-up evaluation of the CATANIA coronary stent system with nanothin Polyzene-F surface modification (from the Assessment of The LAtest Non-Thrombogenic Angioplasty Stent [ATLANTA] trial). *Am J Cardiol* 2009;103:1551-1555.
16. Li JJ, Qin XW, Yang XC, et al. Randomized comparison of early inflammatory response after sirolimus-eluting stent vs bare metal stent implantation in native coronary lesions. *Clin Chim Acta* 2008;396:38-42.
17. Kralisz P, Kemona H, Dobrzycki S, et al. Changes in C-reactive protein levels following coronary stent implantation depend on the extent of periprocedural arterial injury. *Kardiol Pol* 2006;64:364-371.
18. Greque GV, Serrano CV, Jr., Strunz CM et al. Preprocedural statin therapy, inflammation and myocardial injury in low-risk stable coronary artery disease patients submitted to coronary stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013.