ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2020.43434
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2020;73(3):208-215

MEDICAL SCIENCES / DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

Çıplak Metal Stentler ve İlaç Salınımlı Stentlerin C-Reaktif Protein Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Effects of Bare Metal Stents and Drug Eluting Stents on C-Reactive Protein Levels

Nil Özyüncü[1], Hasan Sadi Güleç[1], Özgür Ulaş Özcan[2], Hüseyin Göksülük[3], Demet Menekşe Gerede Uludağ[1], Çetin Erol[1]

[1]Ankara University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey
[2]İstanbul Medipol Mega University Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey
[3]İstinye University Medicalpark Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey

Özet

Amaç: İlaç salınımlı stentlerin (İSS) sistemik anti-enflamatuvar özelliklerinin olabileceği ve bunun restenoz oranlarındaki düşüşte rol oynayabileceği iddia edilmektedir. Amacımız, çıplak metal stentler (ÇMS) ile ilaç salınımlı stentleri sistemik enflamasyonun iyi bir göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri üzerine etkileri açısından karşılaştırmaktı. Ayrıca enflamasyon düzeyi ile miyonekroz ve istenmeyen kardiyak olaylar arasındaki ilişkinin araştırılması da amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Elektif koroner stent uygulanan hastalar stent tipine göre ÇMS (n=70) ve İSS gruplarına (n=42) ayrıldı. Bazal ve işlem sonrası 24. saatteki CRP ve CK-MB düzeyleri ölçülerek aradaki fark (delta=Δ) gruplar arasında kıyaslandı. Hastalar bir yıl boyunca istenmeyen kardiyak olaylar (ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, ölüm ve hedef damar revaskülarizasyonu) açısından takip edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 62±11 olup %75'i erkek idi. Her iki stent grubunda da 24. saatte anlamlı düzeyde CRP artışı olmasına rağmen ΔCRP, ÇMS grubunda 2,1 (0,5-6,2) mg/L, İSS grubunda ise 2,3 (0,2-5,2) mg/L olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,703). Her iki stent grubunda ΔCK-MB ve majör kardiyak olay sıklığı benzerdi (p=0,897 ve p=0,785). ΔCRP ile ΔCK-MB arasında her iki stent grubunda da anlamlı korelasyon bulunmadı (ÇMS için r=-0,090 ve p=0,459, İSS için r=0,158 ve p=0,318). Benzer şekilde ΔCRP'nin istenmeyen kardiyak olay sıklığı üzerine etkisi de anlamlı değildi (ÇMS için p=0,349 ve İSS için p=0,135).

Sonuç: Bulgularımız ÇMS ve İSS uygulanan hastalarda işlem sonrası benzer düzeyde sistemik enflamatuvar yanıt oluştuğunu göstermektedir. Benzer sistemik enflamasyon düzeyleri altında İSS ile sağlanan restenoz oranlarındaki düşüşte, bu stentlerin lokal anti-enflamatuvar özellikleri rol oynuyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Çıplak Metal Stent, İlaç Salınımlı Stent, CRP, Enflamasyon,

Abstract

Objectives: It is suggested that drug eluting stents (DES) may have systemic anti-inflammatory properties and this can play a role in decreased restenosis rates. We aimed to compare bare metal stents (BMS) and DES for their effects on C-reactive protein (CRP) levels, a good marker of systemic inflammation. We also aimed to investigate the relationship between the inflammation levels and myonecrosis and adverse cardiac events.

Materials and Methods: Patients undergoing elective stent implantation were grouped as BMS (n=70) and DES (n=42). Basal and 24th hour postprocedural CRP and creatine kinase-MB (CK-MB) levels were measured and the difference (delta=Δ) was compared between the groups. The patients were followed up for adverse cardiac events for one year.

Results: The mean age was 62±11 years and 75% were males. There was significant CRP rise in both groups at the 24th hour, but the ΔCRP was 2.1 (0.5-6.2) mg/L in the BMS group and 2.3 (0.2-5.2) mg/L in the DES group, the difference was not statistically significant (p=0.703). ΔCK-MB and adverse cardiac event rates were similar between the two groups (p=0.897 and p=0.785). There was no correlation between ΔCRP and ΔCK-MB (r=-0.090 and p=0.459 for BMS, r=0.158 and p=0.318 for DES). The effect of ΔCRP on the incidence of adverse cardiac events was not significant (p=0.349 for BMS, p=0.135 for DES).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Spc. Dr. Nil Özyüncü, MD,
Ankara University faculty of medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey
Phone: +90 532 570 89 91 E-mail: nilozyuncu@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0002-1845-5287
Geliş Tarihi/Received: 04.08.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.08.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Conclusion: Our findings reveal that patients with BMS and DES implantation exhibit similar grade of systemic inflammation after the procedure. At similar levels of systemic inflammation, the local anti-inflammatory properties of DES can play a role at decreased restenosis rates.
Key Words: Bare Metal Stent, Drug Eluting Stent, CRP, Inflammation

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) tedavisinde yaygın olarak kullanılan intrakoroner stent uygulamasının en önemli limitasyonu %20-30 oranlarında görülen restenoz, arter duvarında oluşan mekanik hasara karşı gelişen abartılı bir iyileşme yanıtıdır. Stent içi neointimal hiperplazi restenoza yol açan en önemli faktördür (1). Deneysel ve klinik veriler neointimal hiperplazi gelişiminde başlıca rolü lokal enflamasyonun oynadığını düşündürmektedir (2).

Lokal enflamasyon dışında sistemik enflamasyon belirteçlerinin de stent implantasyonu sonrası belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Temel olarak karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP), sistemik enflamasyonun iyi bir göstergesidir (3). CRP'nin stabil angina hastalarında başarılı stentleme sonrasında 48. saatte pik değere ulaşıp yaklaşık 72 saatte normale döndüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (4). CRP seviyelerindeki bu artışın, artmış restenoz riski ve istenmeyen kardiyak olaylarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (5).

Neointimal hiperplazi ve sonucunda oluşan restenozun gelişim aşamalarının anlaşılması, hücre bölünme safhalarına odaklanan antirestenotik stratejilerin doğmasına neden olmuştur. Günümüzde yaygın kullanım alanı bulan ilaç salınımlı stent (İSS) teknolojisi, damar duvarına yüksek konsantrasyonda immünsupresif veya antitümör ajan salınımı esasına dayanmaktadır. Stent bölgesine nüfuz eden ilacın lokal etkisi neointimal proliferasyon ve dolayısıyla stent içi restenoz oranlarını azaltmaktadır. Günümüzde İSS ile restenoz oranlarında, çıplak metal stentlere (ÇMS) kıyasla %80 oranında bir azalma sağlanmıştır (6). İlaç salınımlı stentler ile restenoz oranlarında elde edilen bu düşüşün enflamatuvar süreçle olan ilişkisi merak konusu olmuştur. Damar duvarına salınan ilaçların lokal enflamasyon üzerine etkisi tartışmasız olmakla birlikte, İSS'lerin sistemik enflamasyon üzerine etkileri konusunda henüz fikir birliği yoktur.

İlaç salınımlı stentlerin akut sistemik enflamatuvar reaksiyon üzerinde olumlu etkileri olabileceğini gösteren klinik veriler mevcuttur (7). Ancak, İSS'lerin CRP düzeyleri üzerine ÇMS'lerden farklı etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (8,9). Paklitaksel ve sirolimus içeren ilk nesil stentlerin ağırlıklı olduğu bu araştırmalara ek olarak, 2014 yılında yeni nesil İSS olan everolimus ile yapılmış olan bir çalışma, İSS'lerin sistemik enflamatuvar yanıtı ÇMS'lere kıyasla daha fazla artırdığı yönünde sonuçlar bildirmiştir (10).

Çalışmamızın amacı, işlem sonrası yüksek duyarlılıkta CRP yükselmesinin İSS grubunda, ÇMS grubuna oranla daha az olacağı hipotezini test etmekti. Ayrıca İSS ve ÇMS gruplarında işlem sonrası CRP yükselmesiyle işleme bağlı miyonekrozu temsil eden kreatin kinaz izoenzim MB (CK-MB) düzeyi arasında paralellik olup olmadığı ve işlem sonrası CRP yükselmesiyle 1 yıllık kardiyovasküler prognoz arasında ilişki olup olmadığı sorularına da yanıt arandı.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz koroner anjiyografi laboratuvarında elektif koroner anjiyografi yapılarak KAH saptanan ve intrakoroner stent uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirildi. Dışlanma kriterleri; akut koroner sendrom, son 2 hafta içerisinde perkütan koroner girişim veya bypass, aktif enfeksiyon veya malignite, son 2 hafta içerisinde enfeksiyon veya cerrahi girişim, kronik enflamatuvar veya otoimmün hastalık, bypass greft lezyonlarına stent uygulananlar, stent restenozuna yönelik girişim yapılanlar, aynı girişimde hem İSS hem ÇMS uygulananlar ve işlem öncesi veya sonrası glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü alan hastalar idi. Onam formunu okuyup imzalayan 112 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan perkütan girişim öncesi arteryel kateterden, işlem sonrası 24. saatte ise venöz yoldan 10 mL kan örneği alınarak hsCRP ve CK-MB çalışılmak üzere düz biyokimya tüpüne konuldu. hsCRP testi, Particle Enhanced Turbidimetric yöntem ile çalışıldı. Analitik hassasiyeti 0,1 mg/L olan Cobas Intagra (Roche Cobas Integra 400 plus) reaktifi kullanıldı (hsCRP referans aralığı: 0-3 mg/L, kitlerin üretim yeri: Roche Diagnostics GmbH, D68298 Mannheim). CK-MB testi, immünoinhibisyon sonrası kinetik, spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Cobas Integra reaktifi kullanıldı (Immunoinhibition, kinetic) (Referans aralığı: 0,0-6,25 ng/mL).

Tüm hastalar o dönemki kılavuzlara uygun olarak ikili antiagregan tedavi aldılar. Koroner girişim sırasında seçilen stent tipi (ÇMS veya İSS) operatör tercihine bırakıldı. İSS grubunda çalışma döneminde kullanımda olan sirolimus, zotarilimus veya paklitaksel stentler kullanıldı.

İşlem sonrası CK-MB düzeyinin üst limitin üç katından daha fazla artış göstermesi veya miyokardiyal iskemi semptomları ve/veya miyokart nekrozu ile uyumlu kardiyak belirteçlerin artışı ile

beraber yeni gelişen Q dalgası varlığı periprosedüral miyokart enfarktüsü (MI) olarak tanımlandı. İşlem sonrası CK-MB'nin 1-3 kat artış göstermesi ise periprosedüral miyonekroz olarak isimlendirildi.

Hastalarda girişim yapılacak lezyon, morfolojik özelliklerine göre sınıflandırıldı. Lezyon morfolojisi sınıflaması Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerika Kalp Birliği lezyon sınıflama sistemine göre yapıldı (11). Morfolojik sınıflamaya göre tip B2 ve tip C olan lezyonlar komplike lezyonlar olarak tanımlandı.

Çalışmaya alınan hastalar 1, 6 ve 12. aylarda telefon ile aranarak veya poliklinikte değerlendirilerek angina, ölümcül olmayan MI, perkütan girişim ve ölüm açısından sorgulandı. Angina ve MI tarifleyen hastalar kontrole çağrılarak ayrıntılı bilgi alındı. İstenmeyen kardiyak olaylar; ölümcül olmayan MI (periprosedüral enfarktlar dahil), ölüm ve hedef damar revaskülarizasyonu olarak tanımlandı.

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin normal dağılıma uygun dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Sürekli ölçümlü değişkenler ortalama ± standart sapma veya ortanca (1. çeyrek - 3. çeyrek) biçiminde gösterildi. Standart dağılıma uymayan CRP ve CK-MB değerleri için ortanca (1. çeyrek - 3. çeyrek) kullanıldı.

Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği Student t veya Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Gruplar içerisinde bazale göre 24. saat laboratuvar ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Bağımlı t testi veya Wilcoxon İşaret testi ile araştırıldı. CRP ve CK-MB ölçümlerinin bazal ve 24. saat değerleri arasındaki fark delta (Δ) değeri ile ifade edildi. CRP değerlerindeki işlem sonrası yükselme miktarı % artış olarak da hesaplanarak değerlendirmeye alındı. Standart dağılıma uymayan ΔCRP, ΔCK-MB ve %CRP artışı değerleri için de ortanca (1. çeyrek - 3. çeyrek) kullanıldı.

Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalar için ki-kare veya Fisher'in Tam Olasılık testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza elektif koroner anjiyografi sonrası intrakoroner stent uygulanan ve kriterlerimize uyan 112 stabil koroner arter hastası (84 erkek, 28 kadın, yaş ortalaması 62±11) dahil edildi.

Hastaların bazal demografik ve klinik özelliklerine bakıldığında diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom sıklığı ÇMS grubunda İSS grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazlaydı (sırasıyla p=0,004, p=0,048, p=0,002) (Tablo 1).

Hastaların 70 tanesine ÇMS (toplam 120 stent), 42 tanesine ise İSS (toplam 60 stent) uygulandı. İSS grubunda uygulanan stent tiplerinin dağılımı; 27 sirolimus, 17 zotarilimus ve 16 paklitaksel salınımlı stent şeklinde idi. Hastaların anjiyografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

İşlem öncesi CRP düzeyleri ÇMS grubunda 4,4 (2,1-10,7) mg/L, İSS grubunda ise 3,6 (1,1-6,6) mg/L olup aradaki fark anlamlı değildi (p=0,120). 24. saat değerlerine bakıldığında her iki grupta da CRP değerlerinde anlamlı artış olduğu görüldü. ÇMS grubunda 8,6 (4,1-16,0) mg/L olan 24. saat CRP düzeyi, İSS grubunda 6,4 (4,0-11,0) mg/L idi (her iki grup için p<0,001). Şekil

Tablo 1: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarının bazal demografik ve klinik özellikleri

	ÇMS (n=70)	İSS (n=42)	Genel (n=112)	*p*
Yaş	62±10	61±11	62±11	*0,653*
Erkek	49 (%70)	35 (%83)	84 (%75)	*0,115*
Diabetes mellitus	32 (%46)	8 (%19)	40 (%36)	*0,004*
Hipertansiyon	53 (%76)	24 (%57)	77 (%69)	*0,048*
Hiperlipidemi	49 (%70)	23 (%55)	72 (%64)	*0,103*
Sigara öyküsü	33 (%47)	21 (%50)	54 (%48)	*0,770*
Metabolik sendrom	46 (%71)	14 (%39)	60 (%59)	*0,002*
ADE-İ veya ARB	53 (%76)	30 (%71)	83 (%74)	*0,616*
Statin	65 (%93)	37 (%88)	102 (%91)	*0,498*
Nitrat	22 (%31)	12 (%29)	34 (%30)	*0,750*
Beta bloker	56 (%80)	28 (%66)	84 (%75)	*0,115*

ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınımlı stent, ADE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, n: Sayı
Değerler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak verilmiştir

Tablo 2: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarının anjiyografik ve girişimsel özellikleri

	ÇMS (n=70)	İSS (n=42)	Genel (n=112)	p
Komplike lezyon	15 (%21)	14 (%33)	29 (%26)	*0,164*
Çok damar hastalığı	38 (%56)	20 (%50)	58 (%54)	*0,554*
Çoklu damar girişimi	22 (%31)	17 (%40)	39 (%35)	*0,331*
Stent boyu (mm)*	25,6±20,69	26,5±14,08	25,9±18,43	*0,201*
Stent çapı (mm)*	2,9±0,57	2,9±0,33	2,9±0,49	*0,946*
Ortalama stent sayısı *	1,7±1,16	1,4±0,70	1,6±1,02	*0,247*
Ortalama darlık %*	83,0±9,87	80,6±9,77	82,1±9,86	*0,238*
Maksimum atmosfer basıncı*	13,1±1,94	13,8±1,74	13,4±1,88	*0,238*
Çoklu stent uygulaması	31 (%44)	13 (%31)	44 (%39)	*0,162*

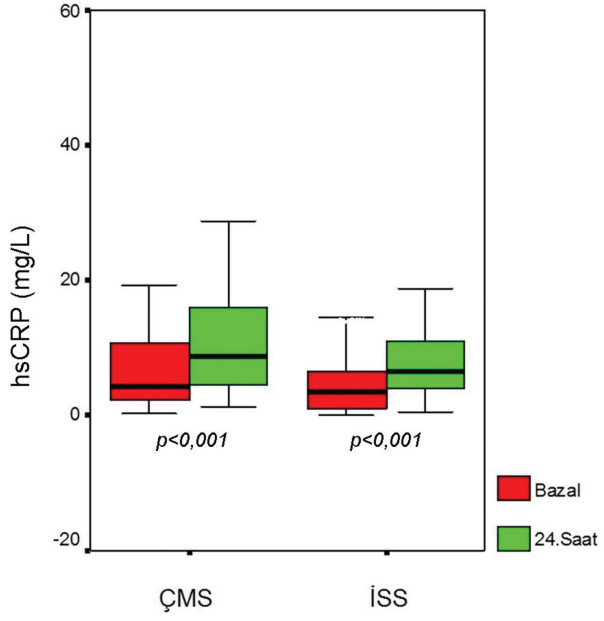
ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınımlı stent, n: Sayı
*Değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir

1'de iki grubun bazal ve 24. saatteki CRP değerlerinin değişimi kutu-nokta grafiği ile sunulmaktadır.

Serum CRP değerlerindeki artış miktarı Δ (delta) değişim olarak incelendiğinde gruplar arasında ΔCRP değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bazal ve 24. saat CRP değerleri arasındaki fark yüzde (%) artış miktarı olarak karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 3).

Tüm hasta grubunda işleme bağlı CRP artışını (ΔCRP) etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizinde demografik, klinik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin CRP artışı üzerine anlamlı etkilerinin bulunmadığı gözlendi (Tablo 4). Sadece girişimsel özelliklerden, çoklu damar girişimi, stent boyu ve ortalama stent sayısı ile ΔCRP arasındaki ilişki anlamlılık eğilimindeydi (sırasıyla p=0,058, p=0,055 ve p=0,086).

ΔCRP'ye etki eden faktörler ÇMS ve İSS gruplarında ayrı ayrı araştırıldığında demografik, klinik ve anjiyografik özelliklerin her iki grupta da CRP artışı için belirleyici rol oynamadığı görüldü. Diğer yandan girişimsel özelliklerden stent boyu, İSS grubunda ΔCRP ile anlamlı korelasyon göstermekteydi. ÇMS grubunda ise stent boyunun ΔCRP üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu (ÇMS için p=0,341, İSS için p=0,016) (Şekil 2).



Şekil 1: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent grubunda bazal ve 24. saat hsCRP değerleri

hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınımlı stent

Tablo 3: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarının bazale göre 24. saatteki Δ CRP değişim ve yüzde (%) artış miktarları açısından karşılaştırılması

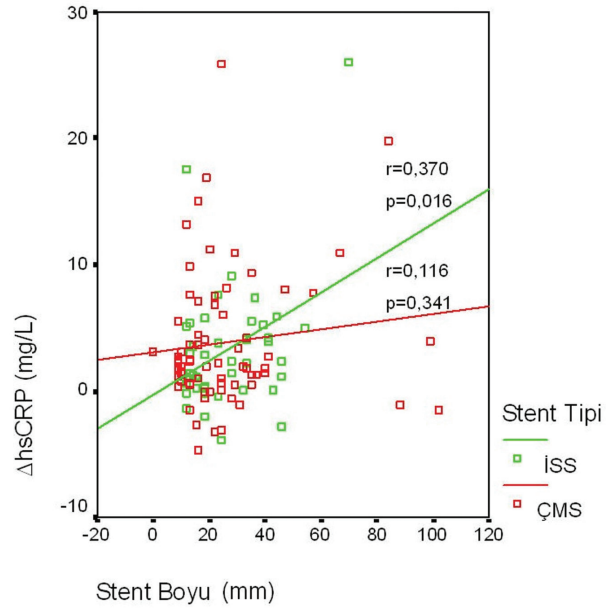
	ÇMS (n=70)	İSS (n=42)	*p*
ΔCRP (mg/L)	2,1 (0,5-6,2)	2,3 (0,2-5,2)	0,703
% CRP artışı	50 (14-152)	74 (6-245)	0,374

CRP: C-reaktif protein, ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınımlı stent, n: Sayı
Değerler ortanca (1. çeyrek - 3. çeyrek) olarak gösterilmiştir

Tablo 4: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent gruplarında klinik, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin ΔCRP üzerine etkileri

	ΔCRP için p değerleri	
	ÇMS (n=70)	İSS (n=42)
Yaş	0,446	0,885
Cinsiyet (kadın/erkek)	0,405	0,532
Diabetes mellitus	0,693	0,224
Hipertansiyon	0,748	0,647
Hiperlipidemi	0,377	0,604
Sigara öyküsü	0,962	0,970
Metabolik sendrom	0,549	0,267
ADE-İ veya ARB	0,130	0,436
Statin	0,690	0,821
Beta bloker	0,883	0,060
Komplike lezyon	0,720	0,163
Çok damar hastalığı	0,161	0,626
Çoklu damar girişimi	0,101	0,311
Stent boyu (mm)	0,341	0,016
Stent çapı (mm)	0,766	0,358
Ortalama stent sayısı	0,285	0,102
Maksimum atmosfer basıncı	0,302	0,172
Çoklu stent uygulaması	0,570	0,176

ADE-İ:Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, CRP: C-reaktif protein, ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınımlı stent, n: Sayı



Şekil 2: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarında stent boyu ile ΔhsCRP

hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınımlı stent

İşlem öncesi CK-MB düzeyi ÇMS grubunda 3,2 (2,2-4,1) ng/mL, İSS grubunda ise 2,6 (2,0-3,7) ng/mL olup aradaki fark anlamlı değildi (p=0,160). 24. saat değerlerine bakıldığında her iki grupta da CK-MB değerlerinde anlamlı artış olduğu görüldü (her iki grup için p<0,001). CK-MB artış miktarı ΔCK-MB olarak hesaplandığında stent grupları arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,897).

CK-MB'nin işlem sonrası üst limitin 1-3 katı değerlerine (periprosedüral miyonekroz) ulaştığı hasta sayısı ÇMS grubunda 12 (%17), İSS grubunda ise 5 (%12) idi (p=0,269). CK-MB düzeyleri üst limitin üç katından fazla artış gösteren, yani periprosedüral MI kabul edilen hasta sayısı da ÇMS ve İSS gruplarında benzerdi [sırasıyla 5 (%7) ve 6 (%14), p=0,219].

112 hastada CK-MB artışına (ΔCK-MB) etki eden faktörleri belirlemeye yönelik analizlerde sadece komplike lezyon morfolojisinin CK-MB artışında anlamlı rol oynadığı görüldü (p=0,011). Stent grupları ayrı ayrı incelendiğinde komplike lezyon morfolojisinin ΔCK-MB üzerine etkisinin sadece ÇMS grubu ile sınırlı kaldığı (p=0,040), İSS grubunda bu etkinin kaybolduğu tespit edildi (p=0,147).

Enflamasyon ve miyonekroz gelişimi arasındaki bağlantıyı değerlendirmek için CRP ile CK-MB düzeyleri arasındaki ilişki ayrıca incelendi. İşlem öncesi CRP düzeyleriyle işleme bağlı CK-MB yükselmesi (ΔCK-MB) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (r=-0,004 ve p=0,965). İşleme bağlı CRP yükselmesi (ΔCRP) ile işleme bağlı CK-MB yükselmesi (ΔCK-MB) arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı (r=-0,007 ve p=0,941). Hastalar ÇMS ve İSS grupları olarak ayrı ayrı ele alındığında da benzer sonuçlara ulaşıldı (ÇMS için r=-0,090 ve p=0,459, İSS için r=0,158 ve p=0,318).

Çıplak metal stent grubundan bir hasta işlem sonrası 2. ayda koroner yoğun bakım ünitemizde kalp yetmezliği nedeniyle eksitus oldu. Birinci yılın sonunda ölümcül olmayan MI (periprosedüral MI dışında) geçiren ve hedef damar revaskülarizasyonu yapılan hastalar ÇMS grubunda 7, İSS grubunda ise 3 idi (sırasıyla %10, %7, p=0,452). Tüm bu değerler göz önüne alındığında, istenmeyen kardiyak olay (ölümcül olmayan MI-periprosedüral MI dahil, revaskülarizasyon, ölüm) gelişimi ÇMS grubunda 13 (%18), İSS grubunda ise 9 (%22) olup aradaki fark anlamlı değildi (p=0,785). Yüz on iki hastada bazal ve ΔCRP düzeylerinin istenmeyen kardiyak olay gelişimi üzerine etkisi incelendiğinde bu faktörlerin prognoza anlamlı etkisi olmadığı görüldü (sırasıyla p=0,298 ve p=0,818). ÇMS ve İSS grupları ayrı ayrı incelendiğinde de bu iki faktörün olay sıklığı üzerine anlamlı etkisi yoktu (bazal CRP için sırasıyla p=0,292, p=0,121, ΔCRP için p=0,349, p=0,135).

Sonuç

Elektif olarak ÇMS (n=70) ve İSS (n=42) uygulanan toplam 112 hastada stent tipiyle sistemik enflamatuvar yanıt arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmamızda, iki grupta da işlem sonrası benzer oranlarda CRP artışı olduğu tespit edildi. Ayrıca işleme bağlı miyonekroz ve 1 yıllık istenmeyen kardiyak olay gelişimi de iki stent grubu arasında farksızdı.

ÇMS'lerle ortalama %25'lerde seyreden restenoz oranları İSS'lerin kullanılması ile birlikte %5'lere kadar geriletilmiştir. Bu başarıda İSS'lerin bilinen lokal etkilerinin yanında, sistemik anti-enflamatuvar etkilerinin de rol oynayabileceği gündeme gelmişse de yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara varılmıştır. CRP sistemik enflamasyon için önemli bir belirteçtir. Stent implantasyonu sonrasında plak rüptürü ve arteryel duvar hasarı ile enflamasyon tetiklenmekte ve bu durum CRP düzeylerine de yansımaktadır (12). Artan CRP ile restenoz oluşumunun tetiklendiğinin gösterilmesi acaba İSS'lerin restenozu önleyici etkisinde sistemik anti-enflamatuvar özelliklerinin de rolü olabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir.

Yapılan bir çalışmada, elektif PKG uygulanan 25 hasta paklitaksel salınımlı stent veya ÇMS grubuna randomize edilmiş ve 6. ayda intravasküler ultrasonografi ile restenoz açısından değerlendirilmiştir. Her iki grupta da bazale göre 24. saatte anlamlı IL-6 ve CRP artışı izlenmiş, ancak iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmada sistemik enflamasyon derecesi restenoz oranları ile ilişkili bulunmamıştır (13). Gaspardone ve ark. (14) yaptığı diğer bir çalışmada, stabil koroner arter hastaları paklitaksel, sirolimus ve deksametazon salınımlı stent grupları ile ÇMS grubu olarak dört gruba ayrılmış ve gruplar arasında CRP artış miktarı açısından anlamlı fark saptanmamıştır Restenoz ve kardiyovasküler olay oranları, paklitaksel salınımlı ve sirolimus salınımlı stent grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışma sonucunda, paklitaksel ve sirolimus salınımlı stentlerde gözlenen anlamlı restenoz ve kardiyovasküler olay azalmasının sistemik enflamatuvar cevaptaki azalmaya bağlanamayacağı ifade edilmiştir. İlaç salınımlı stentlerde sistemik enflamatuvar yanıtın araştırıldığı başka bir çalışmada, elektif olarak sirolimus kaplı stent uygulanan 152 hasta ile ÇMS uygulanan 149 hasta ΔCRP düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve iki stent grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (9). Yine benzer bir çalışmada, aralarında akut koroner sendrom hastalarının da bulunduğu 63 hastanın 34'üne sirolimus kaplı stent, 29 tanesine ise ÇMS uygulanmıştır. Sonuçta iki stent grubunda da IL-6 ve CRP seviyeleri anlamlı ve benzer şekilde yükselmiş, İSS lehine bir farklılık gözlenmemiştir (8).

Kim ve ark. (7) yaptığı çalışma ise İSS ve sistemik enflamasyon üzerine farklı bir sonuç getirmiştir. Çalışmada tek damar hastalığı nedeniyle girişim uygulanan stabil koroner arter hastalarının 21 tanesine ÇMS, 46 tanesine ise İSS uygulanmıştır. Bazal CRP değerleri işlemin 48. ve 72. saatinde alınan CRP değerleri ile kıyaslanmış ve CRP artışı İSS grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu veriler İSS'lerin işlem sonrası

akut sistemik enflamatuvar yanıt üzerine inhibitör etkileri olabileceğini gösteren ilk verilerdir. Ardından yapılan başka bir çalışmada, 257 tanesine ÇMS ve 395 tanesine sirolimus salınımlı stent uygulanan stabil koroner arter hastaları karşılaştırılmış ve ΔCRP düzeyleri sirolimus salınımlı stent grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda sirolimus kaplı stentlerin lokal etkilerinin yanında sistemik anti-enflamatuvar etkilerinin de olabileceği tekrar vurgulanmıştır (15).

İSS'lerle oluştuğu düşünülen şüpheli sistemik enflamatuvar yanıt 2014 yılında Liu ve ark. (10)'nın yaptığı çalışma ile tekrar gündeme gelmiştir. Yeni jenerasyon everolimus stentin kullanıldığı ve 36 hastanın 1:1 şekilde BMS ve İSS şeklinde gruplandığı çalışmada her iki stent grubunda da 12. Haftada lipid profili ile beraber hs-CRP seviyelerinde düşüş izlenmiştir, ancak İSS grubunda ÇMS grubundan farklı olarak, IL-6, TNF-α ve MMP-9 seviyeleri artmıştır. Bu çalışma sistemik enflamatuvar yanıtın İSS grubunda 3. ayda bile halen devam ettiğini göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca bu sonuçlar, hastaları değerlendirmede, yoğun statin tedavisi ile baskılanabilen CRP'ye kıyasla IL-6, TNF-α ve MMP-9 gibi enflamasyon belirteçlerinin daha hassas olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, İSS grubunda işleme bağlı CRP artışının ÇMS grubundan daha az olmadığı sonucunu görmekteyiz. Bu bulgular İSS'lerin sistemik düzeyde anti-enflamatuvar bir etkinliğe sahip olmadığı görüşünü desteklemektedir (8,9,13,14). Hasta grubumuza detaylı olarak bakıldığında dikkat çeken bir nokta, ÇMS grubunda İSS grubuna kıyasla daha riskli bir hasta grubunun toplanmış olduğudur. Buna rağmen ÇMS grubundaki CRP artışının İSS'lerle aynı düzeyde gerçekleşmesi, bu dağılım dengeli olsaydı belki de İSS grubundaki CRP artışı beklenenin tersine ÇMS grubundan daha yüksek olacaktı şeklinde değerlendirilebilir. İSS'lere karşı nadir olarak gelişebilen damar duvarındaki hipersensitivite reaksiyonlarının stente pro-enflamatuvar bir özellik kazandırabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (16,17). İSS üzerindeki polimere, metale veya ilacın kendisine karşı gelişebilen bu hipersensitivite reaksiyonunun artmış eosinofil infiltrasyonu ile ilişkisi gösterilmişse de CRP düzeyleri üzerine olası etkisi henüz bilinmemektedir (17). Son yıllarda geliştirilen yeni İSS'ler zotarilimus ve everolimus içermektedir. Daha hızlı ve kısa sürede ilaç salınım teknolojisine sahip olan bu stentlerin de aynı şekilde uzun süreli enflamasyona sebep olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamız İSS'lerin sistemik anti-enflamatuvar etkiye sahip olabileceği ihtimalini tamamen dışlayamamaktadır. Bunun nedeni İSS'lerin sahip olabileceği sistemik anti-enflamatuvar etkinin hasta gruplarının bazal özellikleri nedeniyle gölgeleniyor olma ihtimalinin bulunmasıdır. Bazal özelliklere bakıldığında bu duruma sebep olabilecek en önemli faktör ise her iki stent grubunda da %90'lara varan oranlarda statin kullanımı olması ve statinlerin CRP düzeyleri üzerine belirgin inhibitör etkinliğidir (18,19). İşlem öncesi CRP düzeyinin kardiyak olaylar açısından belirleyiciliğinin araştırıldığı bir çalışmada, statin tedavisi alan grupta bu belirleyiciliğin ortadan kalktığı saptanmıştır (20). Statin tedavisinin bazal CRP düzeyleri üzerine düşürücü etkisi bilinmesine rağmen işlem sonrası CRP artış oranları üzerine etkisi konusunda net bir bilgi yoktur. Ancak statinlerin yüksek oranlarda kullanımı ile daha riskli hasta grubuna sahip ÇMS grubunda CRP artış oranları beklenenden daha düşük gerçekleşmiş olabilir.

Anjiyografik ve girişimsel özelliklere bakıldığında, uygulanan stent boyu ile enflamasyon arasında sadece İSS grubunda anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edildi. Bu durum stent boyu ile birlikte artan yabancı cisim reaksiyonu ve endotel hasarına sekonder enflamasyon cevabının artmasıyla açıklanabilir. ÇMS grubunda bu ilişkinin gösterilememiş olması hasta sayısının azlığına bağlanabilir. Ancak İSS'lerde artmış metal yükünün ÇMS'lere kıyasla enflamasyonu daha fazla tetikleyebileceği de düşünülmelidir.

Miyonekroz belirteci olan CK-MB düzeylerindeki minör artışlar, başarılı perkütan girişimlerden sonra %15-26 gibi bir sıklıkta görülebilmektedir (21,22). Çalışmamızda da bu oran %15 olup ÇMS ve İSS grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Hafif enzim yükseklikleri, genelde miyokardiyal nekroz olmadan, uzun süreli balon enflamasyonuna sekonder olan iskemiye bağlanmaktadır. Çalışmamızda hastalar 1, 6 ve 12. aylarda aranarak veya poliklinikte değerlendirilerek istenmeyen kardiyak olay gelişimi açısından takip edilmiş, rutin kontrol koroner anjiyografi uygulanmamıştır. Periprosedüral MI çalışmamızda tüm hastaların yaklaşık %10'unda görülmüştür. Bu değer diğer çalışmalardaki %7-10 civarında gözlenen periprosedüral MI oranları ile uyumludur (7,20). İstenmeyen kardiyak olaylara bakıldığında da literatür verileri ile uyumlu olarak, ÇMS ve İSS grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (23).

Birçok diğer çalışmaların aksine, enflamasyon ile kardiyak olaylar ve miyonekroz arasında bir ilişki saptanmaması, Chan ve ark. (20) yaptığı çalışma ile açıklanabilir. Statin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında işlem öncesi CRP düzeylerinin periprosedüral MI ve istenmeyen kardiyak olaylar üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, statin kullanmayan hastalarda yüksek bazal CRP düzeylerinin periprosedüral MI ve istenmeyen kardiyak olaylar açısından bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır. Ancak, CRP ve kardiyak olaylar arasındaki ilişki statin kullanan hasta grubunda gösterilememiştir. Sonuçta statin tedavisi alan hastalarda CRP'nin periprosedüral MI ve kardiyak olaylar açısından prediktif değerinin bozulduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışma sonuçlarımızda da enflamasyon düzeyi ile kardiyak olaylar ve miyonekroz arasında anlamlı ilişki saptanmamasının bir nedeni hastaların yaklaşık %90 oranında statin kullanımı ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamız, ÇMS ve İSS uygulanan hastalarda CRP düzeylerindeki değişimlerin karşılaştırılması ve birçok klinik ve anjiyografik faktörün buna katkısının araştırılması açısından önemlidir. Ayrıca literatürde işlem sonrası CRP artışı ile miyonekroz, periprosedüral MI ve istenmeyen kardiyak olaylar arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma sayısı çok azdır. Çalışmamız sonucunda ÇMS ve İSS'lerin sistemik enflamasyon açısından fark yaratmadığı sonucu ortaya çıkmıştır ve klinik çalışmalar sonucunda da şu ana kadar gelen çoğu bilgi bu yöndedir. İSS'lerin restenozu azaltıcı etkisinde, lokal etkinliklerinin yanında sistemik enflamasyon üzerine olabilecek etkilerinin de katkısı olabilir mi sorusu üzerine yapılan çalışmamızda, sistemik enflamasyon üzerinde anlamlı bir inhibisyon yaratmadığı sonucu çıkmıştır. ÇMS'lerle benzer düzeylerdeki sistemik enflamasyon altında İSS'ler daha düşük restenoz oranları ile karşımıza çıkıyor ise, bu sonuç İSS'lerin sistemik enflamatuvar stimulusa karşı yarattığı lokal ve daha uzun süren rezistans ile sağlanıyor olabilir.

Sonuç olarak, elektif stent uygulanan 112 hastanın incelendiği çalışmada elde ettiğimiz veriler İSS'lerin işlem sonrası gelişen sistemik enflamatuvar yanıtı baskılayıcı özelliğe sahip olmadıklarını düşündürmektedir. Bazı son çalışmalara göre, lokal anti-enflamatuvar etkilerinin tersine sistemik enflamasyonda ÇMS'lerden daha uzun süreli ve fazla bir enflamatuvar yanıt oluşturuyor olabildikleri söylenmektedir (10). Bu durumun aydınlatılması, ileride İSS hasta grubunda statinler gibi anti-enflamatuvar tedavilerin yoğunlaştırılması için önem taşıyabilir. Ancak henüz netlik kazanmayan bu konunun daha büyük ve randomize çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı randomize olmamasıdır. İSS'ler, çalışma döneminde, birçok hastada geri ödeme kapsamında olmadığı için kendi istekleriyle bedeli hastalar tarafından karşılanmıştır. Bu koşullarda hastaları ÇMS ve İSS gruplarına randomize etmek mümkün olmamıştır. Bunun doğal sonucu olarak ÇMS ve İSS gruplarındaki hasta özellikleri arasında farklılıklar meydana gelmiştir. Bu farklılıkların sonuçlar üzerine olan olası etkileri tek tek araştırılarak bu kısıtlılık giderilmeye çalışılmıştır.

İşleme bağlı pik CRP değerlerinin 48. saatte oluşmasına karşın çalışmamızda 24. saat değerleri kullanılmıştır (6). Ancak, 24. saat değerlerinde fark olmadan 48. saat değerlerinin farklılık göstermesi beklenmediğinden, birçok çalışmada da bizimkinde olduğu gibi 24. saat değerleri kullanılmıştır (8,13,15).

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (karar no: 106-2761, tarih: 22.01.2007).

Hasta Onayı: Alınmıştır

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Ö., Ö.U.Ö., H.G., Konsept: N.Ö., H.S.G., H.G., Ç.E., Dizayn: N.Ö., H.S.G., Ö.U.Ö., Veri Toplama veya İşleme: N.Ö., Ö.U.Ö., H.G., D.M.G.U., Analiz veya Yorumlama: H.S.G., Ç.E., D.M.G.U., N.Ö., Literatür Arama: N.Ö., Ö.U.Ö., H.G., D.M.G.U., Yazan: N.Ö., H.S.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma Klinik Vasküler Biyoloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. Curr Opin Lipidol. 1999;10:499-506.
2. Welt FG, Tso C, Edelman ER, et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. Vasc Med. 2003;8:1-7.
3. Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein. Ledingham JGG, Waeatherall DJ, Warrel DA, editors. Oxford textbook of medicine, Oxford University Press: New York. 1995. p: 1527-1533.
4. Versaci F, Gaspardone A. Prevention of restenosis after stenting: the emerging role of inflammation. Coron Artery Dis. 2004;15:307-311.
5. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary artery stenting in patients with stable angina. Am J Cardiol. 1998;82:515-518.
6. Schwartz RS, Edelman ER, Carter A, et al. Drug-eluting stents in preclinical studies: recommended evaluation from a consensus group. Circulation. 2002;106:1867-1873.
7. Kim JY, Ko YG, Shim CY, et al. Comparison of effects of drug-eluting stents versus bare metal stents on plasma C-reactive protein levels. Am J Cardiol. 2005;96:1384-1388.
8. Gogo PB, Jr., Schneider DJ, Watkins MW, et al. Systemic inflammation after drug-eluting stent placement. J Thromb Thrombolysis. 2005;19:87-92.
9. Dibra A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Comparison of C-reactive protein levels before and after coronary stenting and restenosis among patients treated with sirolimus eluting versus bare metal stents. Am J Cardiol. 2005;95:1238-1240.
10. Liu J, Zhuo XZ, Liu W, et al. Drug-eluting stent, but not bare metal stent, accentuates the systematic inflammatory response in patients. Cardiology. 2014;128:259-265.
11. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Circulation. 1993;88:2987-3007.
12. Azar RR, McKay RG, Kiernan FJ, et al. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. Am J Cardiol. 1997;80:1476-1478.
13. Klitkou J, Jensen LO, Hansen HS, et al. High sensitive C-reactive protein and interleukin 6 are not related to neointimal hyperplasia in paclitaxel eluting stents or bare metal stents. An intravascular ultrasound study. Int J Cardiol. 2007;119:114-116.
14. Gaspardone A, Versaci F, Tomai F, et al. C-Reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents. Am J Cardiol. 2006;97:1311-1316.
15. Karha J, Bavry AA, Rajagopal V, et al. Relation of C-reactive protein level and long-term risk of death or myocardial infarction following percutaneous coronary intervention with a sirolimuseluting stent. Am J Cardiol. 2006;98:616-618.

16. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. J Am Coll Cardiol. 2006;47:175-181.
17. Kounis NG, Hahalis G, Theoharides TC. Coronary stents, hypersensitivity reactions, and the Kounis syndrome. J Interv Cardiol. 2007;20:314-323.
18. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105:1135-1143.
19. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. Cardiovasc Drug Rev. 2006;24:33-50.
20. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. Circulation. 2003;107:1750-1756.
21. Klein LW, Kramer BL, Howard E, et al. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol. 1991;17:621-626.
22. Ravkilde J, Nissen H, Mickley H, et al. Cardiac troponin T and CK-MB mass release after visually successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina pectoris. Am Heart J. 1994;127:13-20.
23. 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.