

**ORTA-YÜKSEK RISKLI KARARSIZ ANGINA PEKTORISTE HEMODINAMIK
OLARAK ÖNEMLI OLMAYAN KORONER ARTER LEZYONLARININ BALON
ANJIYOPLASTI VE STENT ILE TEDAVILERININ KLINIK SONUÇLARA ETKİSİ:
RETROSPEKTİF ANALİZ**

Doç.Dr. Oğuz Caymaz, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Hemodinamik olarak önemli olmayan koroner darlıklar (% 45-55 çap daralması) Akut Koroner Sendrom (AKS) nedeni olabilmekte ve önceden kestirilemeyen bir hızla ilerleyerek akut miyokard infarktüsüne (AMI) yol açabilmektedir. Bu lezyonlara perkutan girişim yapılması kararsız angina pektorisli hastalarda lezyon pasifizasyonu sağlayarak klinik olayları önleyebilir. Bu amaçla lezyon derecesi %45-55 arasında olan (grup 1) ve lezyon derecesi % 70 üzerinde olan (grup 2) kararsız angina pektoris kliniğindeki 40'ar hasta diğer klinik parametreleri eşitlenerek retrospektif çalışıldı. İşlem ve klinik özellikleri benzer olan bu hasta grubunda ortalama 3 yıllık izlemde klinik olaylar arasında fark bulunmadı. Yüksek riskli kararsız angina pektorisli hastalarda hemodinamik önemi olmayan lezyonlara girişim yapılması , önemli lezyonlarla aynı sonucu vermektedir.

SUMMARY

Lesions with hemodynamically insignificant diameter stenosis could lead to acute coronary syndromes by way of plaque disruption and percutaneous intervention to such lesions may prevent clinical events , so called 'plaque passification'. In a retrospective cohort of 80 patients with high risk unstable angina pectoris, clinical events were compared in two groups sharing same clinical and angiographic characteristics other than lesion significance (Lesion percent diameter stenosis <55 %:Group 1 ; lesion percent diameter stenosis > 70 %:Group 2) At the end of 3 years there were no clinical difference in event rates between the two groups.

GİRİŞ

Perkutan Koroner Girişimler (PKG) anjiyografik olarak önemli lezyonların (>%70 çap daralması) tedavisinde semptomları yok etmek için kullanılmaktadır. Oysa Hemodinamik olarak önemli olmayan koroner darlıklar da (% 45-55 çap daralması)

Akut Koroner Sendrom (AKS) nedeni olabilmekte ve önceden kestirilemeyen bir hızla ilerleyerek akut miyokard infarktüsüne (AMİ) yol açabilmektedir. Perkutan Koroner Girişimler (PKG) tipik olarak plak yırtılmasına yol açar ve bunu izleyen neointimal proliferasyon kollajenden zengin bir tabaka yaratarak yırtılmış plağı örter ve tamir sürecindeki akut oklüzyon riski geçtikten sonra oluşan fibröz kapsül nedeniyle plak pasifize hale gelir (1,2). PKG bu nedenle, hemodinamik olarak önemli olmayan ancak hassas olan kararsız plakları pasifize etme ve AKS'u önleme yöntemi olarak kullanılabilir (3).

Bu yaklaşım şimdiye dek prospektif olarak test edilmemiş olmasına karşın bazı gözlemsel çalışmalar yayınlanmıştır (4,5,6). Eğer bu kuramsal yaklaşım doğru ise önemli lezyonlara yapılan PKG gibi, önemsiz lezyonlara yapılan PKG arasında da klinik olaylar açısından fark olmaması beklenir. Bu çalışmada AKS ile başvuran ve anjiyografik olarak önemsiz lezyon saptanan hastalara yapılan PKG ile plak pasifizasyonunun ,aynı tablo ile başvuran ve önemli koroner darlık saptanarak PKG yapılan hastalar ile klinik farklarını retrospektif olarak araştırmak amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Hastanesi ve Özel Yeni İsviçre Hastanesi Anjiyografi Laboratuvarı kayıtları incelenerek AKS ile başvuran PKG yapılmış hastalardan % 45-55 ile >%70 darlık derecesine işlem yapılmış olan tek damar hastaları çıkarılmıştır. Bu hastaların anjiyografik darlık dereceleri kantitatif değerlendirme ile saptanarak iki gruba ayrılmışlar ve işlem sonrası klinik olaylar telefonla sorgulanarak ve yeterli klinik bilgi edinilememesi halinde çağrılıp hastanede incelenerek klinik olaylar kayıt edilmiştir.

Her iki laboratuvarın 2005 Temmuz ile 1998 Temmuz tarihleri arasındaki PKG filmleri incelenmiş ve tek damar işlemleri ayrılmıştır. Daha sonra kantitatif koroner anjiyografi yazılımı kullanılarak işlem öncesi lezyon çapı % 45-55 arasında olanlar saptanarak (1. grup) ayrılmıştır. İşlem öncesi darlık derecesi % 70 den fazla olanlar 2. grubu oluşturmuştur. Bu grupta önemsiz de olsa başka koroner lezyonu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Her iki grupta yer alan hastaların izleyen yıllarda yeni koroner girişim yapılıp yapılmadığı hem kayıtlardan hem de telefon ile ulaşılarak ya da kontrole çağrılarak denetlenmiştir. Hastalara işlem sonrası dönemde angina statüleri, kalp kirizi geçirip

geçirmedikleri, koroner nedenle hastaneye yatıp yatmadıkları ve yeni işlem yapılıp yapılmadığı sorulmuştur. Şüphede hastaneye çağrılarak durum saptanmıştır.

Kardiyak ölüm ancak kardiyak bir nedenle ölüm olduğu kesin olarak kanıtlanmışsa kabul edilmiştir. Non-fatal miyokard infarktüsü ancak 2 ardışık derivasyonda yeni patolojik Q dalgası varsa (en>40 ms, derinlik>1/4 x eşlik eden R dalgası boyu), kardiyak enzimler 2 kattan çok yükseldi ise kabul edilmiştir. Yeni koroner girişim ancak söz konusu lezyona yapıldı ise pozitif bulgu olarak kaydedilmiştir. Angina statüleri tipik göğüs ağrısı varlığında kabul edilmiş ve CCVS sınıflamasına göre kaydedilmiştir.

Kantitatif Koroner Anjiyografik (KKA) ölçümler General Electric ve Siemens koroner anjiyografi sistemleri içindeki yazılımlar kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler için 'Fisher exact test' ve devamlı değişkenler için student T test kullanılmıştır.

BULGULAR:

Her iki laboratuvar kayıtlarından Q dalgasız miyokard infarktüsü veya kararsız angina pektoris kliniği ile işlem yapılan ve tek damar hastalığı olan 867 hasta saptanmıştır. Bu hastalardan 63 tanesi hemodinamik olarak önemli olmayan koroner darlığa HOÖKD sahip hastalardır.. Bu hastalardan 23 tanesine ulaşılamamış ya da klinik olaylar konusunda güvenilir bilgi toplanamamış ve kalan 40 hasta Grup 1'i oluşturmuştur. Bu grubun işlem öncesi görsel değerlendirme ile lezyon şiddeti % 50 den fazla çap daralması olarak rapor edilmiş olmasına karşın (% 61±23) , KKA ile %45-55 arası çap daralması olduğu saptanmıştır. Kalan 804 hastadan 225'inin darlık derecesi KKA ile % 70'den az bulunmuş ve çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 579 hasta Grup 2'yi oluşturmuştur. Bu gruptan Grup 1 ile benzer klinik özellikler taşıyan 40 hasta çekilmiş ve karşılaştırmalar 40 hasta barındıran iki grup arasında yapılmıştır. Hastaların klinik özellikleri Tablo-1'de yer almaktadır. Her iki grup arasında araştırma yöntemi gereği yaş, cinsiyet ve klinik risk parametreleri bakımından fark yoktu. Hasta popülasyonu gerek enzim yükselmesi, gerekse EKG değişikliklerinin yaygınlığı bakımından orta ve yüksek riskli kararsız angina sınıfına uyan özellikler taşımaktadır. Lezyon darlık derecesi iki grup arasında planlanmış olarak farklı tutulan tek değişkendi. İşlem yapılan damar türü, lezyon uzunluğu, işlem başarısı, işlem türü iki grup arasında tümüyle benzer idi (Tablo-2)

Ortalama izlem süresi olan 3 yılın sonundaki klinik olaylar Tablo-2 de özetlenmiştir.

Tablo-1:Hastaların klinik özellikleri

	GRUP-1	GRUP-2	P
Yaş	48±12	49±11	AD
Erkek (%)	78	75	AD
Öykü (%)	-	-	-
HT	15	18	AD
DM	10	13	AD
Sigara	33	35	AD
Hiperkolesterolemi (%)	25	28	AD
EKG değişikliği (ST-T) (%)	90	93	AD
Enzim yüksekliği (%)	38	43	AD

DM:Diabetes Mellitus; HT:hipertansiyon; AD:anlamli değil

Tablo-2:Hastaların Klinik İzlemleri

	GRUP-1	GRUP-2	p
Darlık derecesi	48±9	87±15	<0.01
Lezyon uzunluğu	12±5	13±7	AD
İşlem türü			
BA	10	7	AD
Stent	90	93	AD
İşlem yapılan damar	40	40	
LAD,n	28	26	
Cx,n	7	8	
RCA,n	5	6	
İşlem başarısı	100	100	AD
Rezidüel darlık	5±7	7±9	AD
Stent uzunluğu	13±4	14±6	AD
Angina Pektoris,n	8	9	AD
Non-fatal Mİ,n	2	3	AD
Tekrar anjiyografi,n	9	8	AD
Tekrar PKG,n	5	7	AD
Kardiyak ölüm,n	-	1	AD
İzlem süresi,yıl	3±5.6	3±6.1	AD

Her iki grup arasında ölüm, non fatal enfarktüs, yeni koroner anjiyografi ve koroner işlem, angina sıklığı bakımından ortalama 3 yıllık izlem sonunda fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, orta-yüksek riskli kararsız angina pektoris (KAP) olan ve anjiyografik darlık dereceleri dışında klinik özellikleri benzer tutulan iki grup retrospektif olarak incelenmiş ve ortalama 3 yıllık izlem sonunda klinik olaylar bakımından iki grup arasında fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmamıza göre anjiyografik olarak %50 darlık derecesine sahip olan KAP hastalara yapılan işlemler daha ciddi darlık derecesine sahip KAP hastalara yapılan işlemlerden farksız klinik

sonuçlar vermektedir. Orta-yüksek riskli KAP'te hemodinamik olarak önemli lezyonlara perkutan girişim yapılmasının mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir . Bu durumda, benzer klinik sonuçlar bildiren çalışmamız, aynı klinik tablo ile başvuran ve hemodinamik önemi olmayan lezyona işlem yapılmasının da yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

'Plak stabilizasyonu' veya 'plak izolasyonu' terimleri son yıllarda teorik olarak tartışılmaktadır (4-11). Akut miyokard infarktüsünden sorumlu lezyonların ciddi darlıklar yerine daha çok orta derecedeki daha az ciddi lezyonlar olması bir yandan , perkutan girişimlerin izleyen yıllarda gelişen enfarktüs sıklığını azaltmamış olması öte yandan hassas plakların belirlenmesi ve stabilize edilmesi stratejisinin kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Bu konudaki ilk çalışmada, stabil angina pektorisli 64 hastada klinikten sorumlu olan lezyonlar % 60 altında ve üstünde darlık derecesi olanlar olarak iki gruba ayrılmış ve dilate edilen bu iki grup lezyonlu hastalar klinik olaylar bakımından izlenerek karşılaştırılmıştır (5). İşleme bağlı yüksek enfarkt sıklığı (% 6.2 vs % 0) ve yüksek restenoz (% 29) oranına dikkat çekilerek hafif lezyonların balon anjiyoplasti ile dilate edilmemesi önerilmiştir (5) . Bir başka çalışmada %50 altında (n:29) ve üstündeki (n:32) lezyonlar dilate edilmiş ve 6 ayın sonunda önemsiz lezyonların darlık dereceleri işlem öncesi darlık derecelerine eşit hale gelmiş ve iki grup arasında 6 ay sonunda ortalama lezyon dereceleri aynı bulunmuş ve yine hemodinamik olarak önemsiz lezyonlara işlem yapılmaması önerilmiştir (7). Yakın zamanda yapılan DEFER çalışmasında da bu kez PKG için refere edilmiş ancak lezyonların hemodinamik olarak önemli olmadığı fraksiyonel akım rezervi ile gösterilen ve işlemleri ertelenen hastalarla , işlemleri yapılan hastaların 2.yıl klinik sonuçları arasında fark bulunmamış ;hatta istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da işlemleri ertelenen hastalar daha az yeni iskemik olay geçirmişlerdir (8). Retrospektif yapılan geniş hasta sayılı bir analizde stabil anginası olan ve işlem öncesi darlık dereceleri %50 altı, %50-99 ve %99dan fazla olarak ayrılan gruplar arasında bir yılın sonunda ölüm, ölümcül olmayan enfarkt sıklığı benzer bulunmuştur (6) .Bu sonuçlarla darlık derecesi önemsiz lezyonlara işlem yapılmasının yararı da zararı da kanıtlanamamaktadır.

Balon anjiyoplastinin darlık derecesinden bağımsız olarak hassas plakların stabilizasyonunda kullanılabileceğine yönelik bir çalışmada daha önce balon anjiyoplasti yapılan 300 lokalizasyon 7 yıl boyunca izlenmiştir (9). Bu lezyonlardan

yalnızca ikisi (%0.7) yeni enfarktüsden sorumlu bulunmuş öte yandan 7 yıl içinde enfarkt geçiren 249 hastanın % 99.3'ünde enfarktten sorumlu lezyon başlangıçta anjiyoplasti yapılan yerleşim dışında bir lezyondan oluşmuştur.

Sözü edilen çalışmaların tümü kararlı angina pectoris kliniğindeki hastalarda yapılmıştır. Kararsız angina pectoris kliniği olan hastalarda yapılmış prospektif bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Yaptığımız retrospektif çalışmada önemli ve önemsiz darlık derecelerine sahip plaklara yapılan girişimlerin klinik sonuçları arasında fark olmadığını saptadık. Bu sonuç, 'plak stabilizasyonu' kuramına doğrudan bilimsel bir destek sayılamaz. Eğer hemodinamik olarak önemsiz olan klinikten sorumlu lezyonu olan ve işlem yapılmayan bir hasta grubumuz olabilseydi doğrudan karşılaştırma yapılabilirdi.

Bu yöntemin yararlı olabilmesi için hassas plakların doğru saptanabilmesine ihtiyaç vardır. Bu konuda gelişmeler olmasına karşın yeterli doğruluğa henüz ulaşılamamıştır. Öte yandan hassas plakların tek başına var olmadıkları, 'hassas plak'dan ziyade çok sayıda koroner ve sistemik hassas plağa sahip olan 'hassas hasta'dan söz edilmesi daha doğrudur (10,11). Bu durumda hassas plakların önceden bilinebilmesi ve birden çok plağa işlem yapılması gerekebilecektir.

REFERANSLAR

1. Nguyen KP, Shaw RE, Myler RK et al. Does percutaneous transluminal coronary angioplasty accelerate atherosclerotic lesions?. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;21:1–6.
2. Weissberg PL, Clesham GJ, Bennett MR. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial? *Lancet* 1996;347:305–7.
3. Meier B, Ramamurthy S. Plaque sealing by coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;36:295–7.
4. Colombo A, Iakovou I. Plaque sealing—a concept waiting for support. *International Journal of Cardiovascular Interventions*, 2005, 7:72-74.
5. Ischinger T, Gruentzig AR, Hollman J et al. Should coronary arteries with less than 60% diameter stenosis be treated by angioplasty? *Circulation* 1983;68:148–54.
6. Mercadão N, Maierb W, Boersmaa E, et al. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angioplasty or coronary stenting. Implications for mechanical plaque sealing. *European Heart Journal*, 2003; 24: 541–551.

7. Hamon M, Bauters C, McFadden EP et al. Six-month quantitative angiographic follow-up of <50% diameter stenoses dilated during multilesion percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993;71:1226–9.
8. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001;103:2928–34.
9. Saito T, Date H, Taniguchi I, et al. Outcome of target sites escaping high grade (> % 70) restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1999;83:857–61.
10. Libby P. Act Local, Act Global: Inflammation and the Multiplicity of "Vulnerable" coronary Plaques *JACC* 2005 45: 1600-1602.
11. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part 1. *Circulation* 2003;108:1664 –72.