

İNTRAKORONER BRAKİTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA UZUN DÖNEM KLİNİK SONUÇLAR: YEDİ YILLIK TAKİP

Dr. Orhan Doğdu, Dr. Mehmet Güngör Kaya, Dr. Özgür Günebakmaz, Dr. Mikail Yarlıoğlues, Dr. Ali Doğan, Dr. Tuğrul İnanç, Dr. Nihat Kalay, Dr. İdris Ardiç, Dr. Bahadır Şarlı, Dr. Emrullah Başar

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

Stent kullanımı sonrası meydana gelen yoğun neointimal proliferasyon sebebiyle stent içi restenoz görülmektedir. İntrakoronar lokal radyasyon tedavisi proliferasyon cevabını yavaşlatmakta, böylece restenozların rekürrensini ve revaskülarizasyon ihtiyacını azaltmaktadır. Çalışmamızın amacı; intrakoronar brakiterapi uygulanan hastalarda uzun dönem klinik sonuçları araştırmaktır.

Ocak 2000- Ağustos 2001 tarihleri arasında kliniğimizde stent içi restenozu ve de novo lezyonları olan ve intrakoronar brakiterapi uygulanan 30 hasta çalışmaya alındı. De novo grubunda 16 hasta (%53) ve yaş ortalaması: 61.3 ± 8.6 , stent içi restenozu olan grupta ise 14 hasta (%47) ve yaş ortalaması: 58.0 ± 10.5 idi. Hastaların hastane içi ve uzun dönem takipte klinik sonuçları incelenildi.

Hastaların 21'i erkek ve yaş ortalaması 60.2 ± 9.4 yıl (sınırlar, 42-78) idi. Ortalama 7 yıllık takip döneminde 12 hastaya (%40) yeniden revaskülarizasyon (9 hastaya perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTKA) ve 3 hastaya koroner arter

bypass greftleme (KABG) işlemi yapıldı. 12 hasta akut koroner sendrom (5 hasta akut miyokard infarktüsü ve 7 hasta ST yükselmesiz miyokard infarktüsü ve kararsız anjina pektoris) nedeniyle hastaneye yatırıldı. Uzun dönem takipte 6 hastada (%20) mortalite izlendi. Kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ise 3 hastada (%10) izlendi. Geri kalan 3 hasta ise serebrovasküler olay, akciğer kanseri ve kronik böbrek yetmezliği nedeni ile kaybedildi.

Stent içi restenozları önlemede ve denovo lezyonların tedavisinde büyük beklentiler olan intrakoronar brakiterapi işlemi beklenen başarıyı yakalayamamıştır. Uzun dönem takipli klinik çalışmamız da gösterdiğimiz yüksek revaskülarizasyon ihtiyacı ve mortalite bu bilgiyi desteklemektedir.

Anahtar kelimer: İntrakoronar brakiterapi, De novo lezyon, Stent içi restenoz, Revaskülarizasyon

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2009;13:85-91)

GİRİŞ

Günümüzde anjioplasti ve stent gibi revaskülarizasyon işlemleri yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu yöntemler erken dönemde başarılı olmalarına rağmen geç dönemde meydana gelen restenoz halen bu girişimlerin etkinliklerini kısıtlayan en önemli neden olarak yerini korumaktadır^{1,2}. Son yıllarda koroner girişim uygulamalarının %70-80'inde stent kullanılmaktadır³. Stent uygulanan hastalarda yaklaşık %10-30'unda stent restenozu görülmektedir^{4,5}. Bu nedenle

araştırmacılar restenozun önlenmesi için yeni yöntemler üzerinde çalışmaktadırlar.

Restenoz, travmaya uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücrel olayları içeren iyileşme cevabı olarak bilinen neointimal hiperplazidir^{6,7}. Restenozun önlenmesi için yapılan farmakolojik girişimler yeteri kadar başarılı olamamıştır. Bu nedenle araştırmacılar intrakoronar brakiterapi çalışmaları ile iyonize radyasyonun restenoz üzerine etkileri üzerinde yoğunlaşmışlardır. İntrakoronar brakiterapi ile yapılan araştırmalarda özellikle, 6. ayda neointimal formasyonu azalttığı ve negatif remodelinge yol açtığı gösterilmiştir⁸⁻¹². İntrakoronar brakiterapi tedavisi sonrası kullanılan aspirin ve klopidogrel erken tromboz oluşum insidansını azaltmasına rağmen, geç trombotik olaylar görülmesi tamamen engellenememiştir. Brakiterapinin uzun dönem etkinliğini

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet Güngör KAYA
Erciyes Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,
KAYSERİ
Tel:0352 4374937/ 27792
Fax:0352 4373408
e-mail: drmgkaya@yahoo.com
Geliş Tarihi:18.03.2009
Kabul Tarihi:22.05.2009

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri (n:30)

| | n=30 |
|-------------------------------------|------------|
| Yaş (yıl) | 60.2±9.4 |
| Cins (E / K) | 21 / 9 |
| Stent içi restenoz, n | 14 (%47) |
| Denova lezyon, n | 16 (%53) |
| Kardiyovasküler risk faktörü | |
| Diyabet | 5 (%17) |
| Hipertansiyon | 8 (%27) |
| Sigara kullanımı | 14 (%47) |
| Hiperlipidemi | 17 (%57) |
| Lezyon lokalizasyonu | |
| Sol ön inen arter | 12 (%40) |
| Sol sirkumfleks arter | 7 (%23) |
| Sağ koroner arter | 9 (%30) |
| Safen greft | 2 (%7) |
| Lezyon uzunluğu | |
| Denova | 11.68±5.18 |
| Stent içi restenoz | 15.14±8.92 |
| Lezyon genişliği | |
| Denova | 2.96±0.49 |
| Stent içi restenoz | 3.01±0.35 |
| Lezyon tipi | |
| A | 5 (%17) |
| B1 | 12 (%40) |
| B2 | 7 (%23) |
| C | 6 (%20) |
| Restenoz yüzdesi | |
| %50-70 | 4 (%13) |
| %70-90 | 14 (%47) |
| %90-99 | 5 (%17) |
| %99 (subtotal oklüzyon) | 3 (%10) |
| %100 (total) | 4 (%13) |
| İşlem öncesi TIMI skoru | |
| 0 | 2 (%7) |
| 1 | 2 (%7) |
| 2 | 12 (%40) |
| 3 | 14 (%47) |

TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

gösteren sınırlı sayıda veri mevcuttur.

Çalışmamızın amacı; stent implantasyonu sonrası geç dönemde stent içi restenozu olan ve denovo lezyonlara sahip olgularda uygulanan intrakoroner brakiterapinin uzun dönem klinik sonuçları ve mortalite üzerine olan etkisini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Üniversitemiz Kardiyoloji Kliniğinde, Ocak 2000-Ağustos 2001 tarihleri arasında stent içi restenoz ve de novo lezyonlar nedeniyle intrakoroner brakiterapi uygulanan 43 olgu incelendi. Mayıs 2008 de hastaların dosyaları incelenerek ve telefon ile hastalara ulaşılarak bilgiler toplandı. Otuz hastaya ulaşılabildi.

Bu olgulardan 14'ü stent içi restenoz ve 16'sı ise de novo lezyonlara sahipti. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylere çalışma konusunda bilgi verildi ve çalışma için üniversitemizin etik kurulundan onay formu alındı.

Hastalar yaş, cinsiyet, risk faktörleri (diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımı), koroner arterlerdeki kritik lezyonların lokalizasyonu, işlem öncesi lezyon uzunluğu ve genişliği, lezyon tipi, lezyonun darlık yüzdesi ve işlem öncesi TIMI akım açısından değerlendirildi. Hastaların intrakoroner brakiterapi yapılan dönemdeki koroner anjiyografi raporları ve yapılan işlemin detayları incelendi.

Hastalar işlem sırasında ve işlem sonrası hastanede yatış sürecinde oluşan hastane içi olaylar, yedi yıllık takipte görülen kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı morbidite ve mortalite açısından incelendi. En az 30 dakika süren göğüs ağrısı, yeni gelişen patolojik Q dalgası ve CK-MB izoenziminin en az iki ölçümde normal sınırının üzerinde bulunması kriterlerinden ikisi olan hastalara miyokard infarktüsü (MI) tanısı konuldu.

Tüm hastalara intrakoroner brakiterapi işlemi sonrası 300 mg aspirin ve 75 mg klopidogrel verildi. İşlem sırasında tüm hastalara intraarteriyel olarak 5000 IU heparin uygulandı. Hastalardan taburculuk sonrası göğüs ağrısı olan, kardiyak enzim değerlerinde artış olan ve/veya EKG değişikliği olup koroner anjiyografi yapılanlar değerlendirmeye alındı. Tüm hastaneye yatışlar ve yatış sebepleri kayıtlardan incelendi.

BULGULAR

Hastaların klinik, demografik ve anjiyografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 21'i erkek ve yaş ortalaması 60.2±9.4 yıl (sınırlar, 42-78) idi. Beş hastada (%17) diabetes mellitus, 8 hastada (%27) hipertansiyon, 17 hastada (%57) hiperlipidemi tanısı vardı ve 14 hasta (%47) sigara kullanmaktaydı. Stent içi restenoz ve denovo lezyonların damar çapının %50 nin üzerinde olması kritik olarak değerlendirildiğinde damar lokalizasyonun 9 hastada (%30) sağ koroner arter, 12 hastada (%40) sol ön inen arter, 7 hastada (%23) sol sirkumfleks arter ve 2 hastada (%7) safen greft olduğu belirlendi.

İşlem öncesi lezyon özelliklerine bakıldığında ortalama lezyon uzunluğu denovo grubunda ortalama 11.6±5.1 mm ve stent içi restenoz grubunda ortalama 15.1±8.9 idi. Lezyon genişliği de novo grubunda ortalama 2.96±0.49 mm ve stent içi restenoz

Tablo 2: Hastalarda takip döneminde izlenen major kardiyovasküler olaylar

| | Toplam | Denova grubu n:16 | Stent içi restenoz grubu n:14 | P |
|----------------------------------|----------|----------------------|----------------------------------|-------|
| Hastane içi olay | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) | - |
| Yeniden revaskülarizasyon | | | | |
| PTKA | 9 (%30) | 6 (%37.5) | 3 (%21.4) | 0.338 |
| KABG | 3 (%10) | 1 (%6.25) | 2 (%14.2) | 0.464 |
| 7 yıllık olay | | | | |
| AKS | 12 (%40) | 6 (%37.5) | 6 (%42.8) | 0.529 |
| NSTEMİ + KAP | 7 (%23) | 3 (%18.8) | 4 (%28.5) | 0.526 |
| AMI | 5 (%17) | 3 (%18.8) | 2 (%14.2) | 0.743 |
| SVO | 1 (%3) | 1 (%6.25) | 0 (%0) | 0.341 |
| Ölüm | | | | |
| KVS | 3 (%10) | 2 (%12.5) | 1 (%7.1) | 0.626 |
| SVO | 1 (%3) | 1 (%6.3) | 0 (%0) | 0.341 |
| Diğer | 2 (%7) | 1 (%6.3) | 1 (%7.1) | 0.922 |
| Total mortalite | 6 (%20) | 4 (%25) | 2 (%14.2) | 0.464 |

AKS: Akut koroner sendrom, AMİ: Akut miyokard infarktüsü, PTKA: Perkütan translüminal koroner anjioplasti, KABG: Koroner arter by-pass greftleme, SVO: Serebrovasküler olay, NSTEMİ: ST yükselmesiz miyokard infarktüsü, KAP: Kararsız anjina pektoris, KVS: Kardiyovasküler sebepler

grubunda ise ortalama 3.01 ± 0.35 olarak hesaplandı. Lezyon tiplerine göre değerlendirildiğinde 5 hastada (%17) tip A, 12 hastada (%40) tip B1, 7 hastada (%23) tip B2 ve 6 hastada ise (%20) tip C lezyon olduğu belirlendi. Lezyon ciddiyetine göre değerlendirildiğinde ise, %50-70 oranında lezyonu olan 4 hasta (%13), %70-90 olan 14 hasta (%47), %90-99 olan 7 hasta (%17), subtotal oklüzyon (%99) olan 3 hasta (%10) ve total (%100) olan 4 hasta (%13) olduğu belirlendi.

İşlem öncesi TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) skoru değerlendirildiğinde: 2 hastada (%7) TIMI-0, 2 hastada (%7) TIMI-1, 12 hastada (%40) TIMI-2 ve 14 hastada ise (%47) TIMI-3 akım olduğu bulundu.

Hastalar hastane içi dönemde ve yedi yıllık takip döneminde yeniden revaskülarizasyon, kardiyovasküler olay, serebrovasküler hastalık ve mortalite açısından takip edildiler (Tablo 2). Tüm hastalara başarılı brakiterapi işlemi yapılmış olup hiçbirinde diseksiyon gözlenmemiştir. İşlem sırasında ve işlem sonrası hastanede yatış sürecinde oluşabilecek hastane içi olaylar açısından incelendiğinde (Akut MI, serebrovasküler hastalık ve ölüm) herhangi bir olayın görülmediği kaydedildi.

Yedi yıllık takip döneminde 12 hastaya (%40) yeniden revaskülarizasyon işlemi yapıldı. Revaskülarizasyon yapılan hastaların 9'una (%30) perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTKA) ve 3'üne (%10) koroner arter by-pass greft (KABG) işlemi yapıldı. Bir hastada işlemden bir ay sonra akut stent trombozuna bağlı akut miyokard infarktüsü

(AMI) gelişmesi nedeniyle primer PTKA işlemi yapıldı. Bu hastanın klopidogrel tedavisini bırakması nedeniyle AMİ geçirdiği belirlendi. Diğer bir hastaya 5 ay sonra göğüs ağrısı şikayetiyle başvurmuş olup akut koroner sendrom (AKS) nedeniyle yapılan koroner anjiyografi sonrası KABG uygulandı. Üç hastaya ise ortalama iki yıl sonra stent içi restenoz nedeniyle PTKA işlemi yapıldı. Diğer revaskülarizasyon işlemi yapılan hastaların ilk dört yıl hastaneye yatışı olmadı.

Yedi yıllık takip döneminde, 12 hasta (%40) akut koroner sendrom (5 hasta akut miyokard infarktüsü, 7 hasta ise ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve kararsız anjina pektoris (KAP)) ve bir hasta serebrovasküler hastalık (SVO) nedeniyle hastaneye yatırıldı. NSTEMİ ve KAP tanısıyla hastaneye yatırılan 7 hastanın 5'ine PTKA, 2'sine KABG işlemi yapıldı. Akut miyokard infarktüsü ile başvuran 5 hastanın tamamına primer invaziv işlem yapıldı. İntrakoronar brakiterapi işleminden yaklaşık 4 yıl sonra bir hasta serebrovasküler hastalık tanısıyla hastaneye yatırıldı ve hasta kaybedildi.

Tüm nedenlere bağlı ölüm uzun dönem takipte 6 hastada (%20) izlendi. Stent içi restenoz olan grupta 2 hasta (%14.2), denova lezyonu olan grupta ise 4 hasta (%25) kaybedildi. Bu ölümler, 3 hastada kardiyovasküler (%10), 1 hastada (%3) serebrovasküler olay ve 2 hastada (%7) ise diğer (akciğer kanseri ve kronik böbrek yetmezliği) nedenlerden dolayı olmuştu. Kardiyovasküler nedenlerle kaybedilen 3 hastanın (%10) tamamı akut miyokard infarktüsü nedeniyle kaybedilmiştir. Bu 3 hastadan

biri ilk yıl içinde, diğer iki hasta işlemde 5 yıl sonra kaybedilmiştir.

Stent içi restenoz grubu ve de novo grubu arasında revaskülarizasyon ihtiyacı (PTKA: %21.4'e karşılık %37.5, $p=0.338$, KABG: %14.2'ye karşılık %6.25, $p=0.464$, sırasıyla) ve 7 yıllık takipte saptanan kardiyovasüler olay açısından anlamlı bir fark bulunmadı (NSTEMI + KAP: %28.5'e karşılık %18.8, $p=0.526$, AMI: %14.2'ye karşılık %18.8, $p=0.743$, SVO: %0'a %6.25, karşılık $p=0.341$). İki grup arasında, kardiyovasküler (%7.1'e karşılık %12.5, $p=0.626$) ve total mortalite (%14.2'ye karşılık %25, $p=0.464$) değerlendirildiğinde de istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Stent implantasyonu sonrası görülen restenoz perkutan koronar revaskülarizasyon işleminin çözülmeyi bekleyen en önemli kısıtlılığıdır. Klinik çalışmalarla stent içi restenozun tedavisinde kullanılan balon anjioplasti, rotasyonel atarektomi, lazer ablasyon, tekrar stent implantasyonu gibi çeşitli yöntemler sonrası rekürrens oranının $>30\%$ olduğu bulunduktan sonra yeni tedavi stratejileri araştırılmaya başlanmıştır¹³⁻¹⁷. Radyasyon tedavisinin restenoz tedavisinde etkinliği prelinik çalışmalarla kanıtlandıktan ve klinik çalışmalarda gösterilen kısa dönem olumlu sonuçlarından sonra stent içi restenozu önlemedeki bilinen tek klinik yöntemin brakiterapi olduğu düşünölmeye başlanmıştır^{4,8,18-20}. Tüm bunlara rağmen işlemin uzun dönem etkinliğini araştıran klinik çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle kliniğimizde intrakoronar brakiterapi uygulanan hastaların yedi yıllık sonuçları değerlendirilerek uzun dönem sonuçlar hakkında faydalı olabilecek bulgulara ulaştık.

Intrakoronar brakiterapi kısmen güvenilir olduğu bilinen bir işlemdir. Nikolsky ve arkadaşlarının stent içi restenozu olan 81 hastayla yaptıkları çalışmada hastane içi kardiyak olay sıklığı %3,6 olarak belirtilmiştir²¹. Bu oran klasik PTKA ve stent işleminde literatürde bildirilen orana benzerdir^{22,23}. Araştırmamızda hastane içinde işlem sonrası hiçbir hastada ölüm, miyokard infarktüsü gibi major kardiyovasküler olay görölmemesinden dolayı intrakoronar brakiterapi işleminin güvenilir bir yöntem olduğunu rahatlıkla söyleyebiliriz. Literatüre kıyasla daha düşük bulunan bu oranın nedeninin hasta sayımızın azlığı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamıza benzer şekilde hasta sayısının nisbeten az olduğu Condado ve ark.'nın 21 hastada yaptıkları çalışmada, anstabil hastalarda bile, PTKA'ya ek olarak uygulanan braki-

terapi sonrası hastane içi kardiyak olay saptanması işlemin güvenilirliğini desteklemektedir²⁴.

Stent içi restenoz sonrası rekürrens önlemede kullanılan intrakoronar brakiterapinin etkinliği önceki klinik çalışmalarla gösterilmiştir^{4,8}. Bu çalışmalarda tekrar stenoz oranında ve klinik olaylarda brakiterapi uygulanan grupta %50'nin üzerinde azalma olduğu gösterildi. Genellikle bu çalışmalarda intrakoronar brakiterapinin etkinliği 6-12 ay değerlendirildiği halde SCRIPPS çalışmasında işlemin faydalı etkisinin 3 yıl devam ettiği gösterilmiştir²⁵. SCRIPPS çalışmasında 3 yıllık takipte klinik olay (ölüm, MI, hedef lezyon revaskülarizasyonu) oranı brakiterapi grubunda %23.1 saptanırken plasebo grubunda %55.2 görölmüş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştu ($p: 0.01$). Aynı çalışmada anjiyografik restenoz oranı da brakiterapi grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştu (%64'e karşın %33, $p < 0.05$).

Nikolsky ve arkadaşlarının stent içi restenozu olan hastalarda yaptıkları çalışmalarında ise oniki aylık takipte 29 (%34,5) hastada kardiyak olay görölmüştu. 2 hastada kardiyak ölüm, 3 hastada miyokard infarktüsü, 21 hedef damar revaskülarizasyon işlemi yapılmıştı²¹. Waksman ve ark. ve Teirstein ve ark. da bu orana benzer şekilde stent içi restenozlu hastalarda yaptıkları çalışmalarda iki yıllık takipte ikincil kardiyovasküler olay sıklığına yaklaşık % 30 saptanmışlardı^{26,27}. Bizim çalışmamızda ise yedi yıl gibi daha uzun takip döneminde stent içi restenoz grubunda 14 hastanın 5'inde (%35,7) yeniden revaskülarizasyon işlemi yapılmıştı. 6 hastada (%14,2) akut koronar sendrom, 1 hastada (%7,1) kardiyak nedenle ölüm görölmüştu. Yüzde 50 olarak bulunan bu yüksek kardiyovasküler olay sıklığının en önemli nedeninin uzun takip süresi olduğunu düşünöyoruz. Leon ve ark. stent içi restenozu olan 252 hastada yaptıkları çalışmalarında brakiterapinin 9 aylık takip sonrası yeniden revaskülarizasyon ihtiyacını azalttığı halde miyokard infarktüsünü anlamlı derecede arttırdığını (brakiterapi grubunda %13, kontrol grubunda %5) göstermişler ve bunun nedenini geç dönemde görülen stent trombozuna bağlamışlardı⁴. Geç stent trombozundaki artmanın nedeninin radyasyonun endotelizasyonda gecikmeye sebep olması veya endotel fonksiyonlarındaki etkisinden kaynaklanabileceğini ifade etmişler ve uzun dönem antiplatelet tedavi ile bu problemin aşılabilceği ve bu konuda yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmışlardı. Benzer şekilde Waksman ve ark.'da 6 aylık takipte brakiterapi grubunda geç stent trombozunun daha sık olduğunu bulmuşlardı (brakiterapi grubunda %9,1, kontrol grubun-

da %1.2). Çalışmalarında klopidogrel veya tiklopidini işlem sonrası 1 ay kullanmalarının bu sonuçta etkili olabileceğini düşünmüşler ve antiplatelet tedavinin en az 6 aya kadar uzatılmasının bu komplikasyonun önlenmesinde etkin olabileceğini bildirmişlerdi²⁸. Hastalarımızın hepsi aspirin tedavisine devam ettikleri halde klopidogrel tedavisi ortalama 1 ay kullanılmıştı. Sonuç olarak çalışmamızdaki uzun dönemdeki yüksek kardiyovasküler olay nedenlerinden birinin de geç stent trombozu ve yetersiz klopidogrel kullanımı olabileceği kanaatindeyiz.

Stent içi restenozlarda kullanılabilecek güncel yaklaşımlardan birisi ilaç kaplı stent kullanımıdır. Feres ve ark. stent içi restenozda sirolimus kaplı stent (SES) ile intravasküler brakiterapiyi karşılaştırdıkları bir çalışmada 12 aylık takipte intravasküler ultrason (IVUS) ile SES grubunda stent içi restenozu brakiterapi grubuna göre daha az bulmuşlar ve 15 aylık takipte major kardiyovasküler olay sıklığını brakiterapi grubunda anlamlı olarak daha fazla bulmuşlardı²⁹. Benzer şekilde Pohl ve ark. ve Schiele ve ark. da SES kullanımının brakiterapiye göre stent içi restenoz tedavisinde daha düşük restenoz insidansı ile daha etkin olduğunu göstermişlerdi^{30,31}. Nisbeten az hasta grubunda yapılan bu çalışmalar 384 hastanın alındığı prospektif, çok merkezli, randomize olarak düzenlenmiş SISR çalışmasında da SES kullanımının vasküler brakiterapiye göre klinik ve anjiyografik olarak daha olumlu sonuçları olduğu gerçeğinin gösterilmesiyle desteklenmiştir¹⁹.

Condado ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anstabil anjinal hastalarda de novo lezyonlarda balon anjioplastiye ek olarak uygulanan brakiterapienin etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte kontrol grubunun olmaması bu çalışmanın önemli bir eksikliği idi²⁴. Bizim çalışmamızda ise denova lezyonlara uygulanan brakiterapinin de yüksek revaskülarizasyon ihtiyacı, kardiyovasküler olay ve mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüş ve stent içi restenozu uygulanan brakiterapiyle arasında bu sonuçlar açısından fark olmadığı görülmüştür.

Stent içi restenozların meydana gelişi işlem tipi ve antiplatelet kullanımına bağlı olduğu kadar lezyonun boyutu, lezyon tipi ve bilinmeyen başka nedenlere de bağlı olabilir. Bilindiği gibi uzun ve tip B2,C lezyonlara sahip hastalarda kardiyovasküler olay sıklığı ve mortalite daha yüksek olmaktadır³². Tip C lezyonu olan 6 hastanın 4'ünde, tip A lezyona sahip 5 hastanın 1'ine yeni revaskülarizasyon işlemi yapılmıştır. Bu sonuç daha önce bilindiği gibi lezyon tipi kompleksliği arttıkça yeniden revaskülarizasyon işlemi ihtiyacının artmakta olduğu gerçeğinin braki-

terapi uygulanan hastalar için de aynı olduğunu birkez daha göstermiştir.

İntrakoronar brakiterapi stent içi restenozlarda ve de novo lezyonlarda hastane içi komplikasyon oranının düşük olması ve primer başarı oranının yüksek olması nedeniyle kullanılabilecek bir işlem gibi görünse de uzun dönemde komplikasyon ve ölüm oranının yüksek olduğunun kanıtlanması ve yapılan birçok çalışmada ilaç kaplı stent kullanımıyla daha iyi sonuçlara ulaşılması bu işlemin yaygın bir şekilde kullanımının uygun olmayacağını göstermiştir.

Sonuç olarak; stent içi restenozları önlemede ve de novo lezyonların tedavisinde büyük beklentiler olan intrakoronar brakiterapi işlemi beklenen başarıyı yakalayamamıştır. Bu nedenle ilaç salınımlı stent kullanımı restenozu önleme konusunda daha ön plana geçmiştir. Uzun dönem takipli bu çalışmamızda intrakoronar brakiterapi hastalarında bulduğumuz yüksek revaskülarizasyon ihtiyacı ve mortalite bu bilgiyi desteklemektedir. Koroner arter hastalığında gün geçtikçe stent tedavisinin kullanımının arttığı bilinen bir gerçektir. Bunun sonucunda gelecekte klinisyenlerin stent içi restenozla daha sık karşı karşıya kalacağı tartışmasız bir gerçektir. Bu da stent içi restenozu girişimsel kardiyolojinin çözmesi gereken önemli sorunlarından biri olarak yerini korumasına neden olmakta ve bu konuda ileri gelişmeleri zorunlu kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Schwartz RS. Animal models of human coronary restenosis. In Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1994:365-81.
2. Lane DM. Dramatic increase in the use of coronary stents. Am J Cardiol 1999;84:1141.
3. Bourassa MG, Detre KM, Johnston JM, Vlachos HA, Holubkov R; Investigators of the NHLBI Dynamic Registry. Effect of prior revascularization on outcome following percutaneous coronary intervention. NHLBI Dynamic Registry. European Heart Journal 2002;23:1546-55.
4. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. N Engl J Med 2001;344:250-56.
5. Al Suwaidi J, Berger P, Holmes DR. Coronary artery stents. JAMA 2000;284:1828-36.
6. Mach F. Toward new therapeutic strategies

- against neointimal formation in restenosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1699-700.
7. Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, Theisen K. Serial followup after optimized ultrasound guided deployment of Palmaz-Schatz stents. *Circulation* 1997;95:363-70.
 8. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336:1697-703.
 9. Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-71.
 10. Kleinman NSCR. Results from late-breaking clinical trials at ACCIS 2000 and ACC 2000. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:310-25.
 11. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:551-57.
 12. Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P, Teirstein PS. . Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002;105:2737-40.
 13. Baim DS, Levine MJ, Leon MB, Levine S, Ellis SG, Schatz RA. Management of restenosis with-in the Palmaz-Schatz coronary stent (the U. S. multicenter experience). *Am J Cardiol.* 1993; 71:364 -66.
 14. Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. Mechanisms of restenosis and redilatation within coronary stents: quantitative quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1166-74.
 15. Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G, Kini A, Vidhun R, Venu K, Ambrose JA, Marmur JD. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long-term results of the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1358-65.
 16. Mehran R, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Bucher TA, Popma JJ, Leon MB. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared to PTCA alone. *Circulation.* 1997;96:2183-89.
 17. Mintz GS, Mehran R, Waksman R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Treatment of in-stent restenosis. *Semin Interv Cardiol.* 1998; 3:117-21.
 18. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1491-98.
 19. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon angioplasty in swine: persistent benefit at 6-month follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1451-56.
 20. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, KingSB III. Endovascular low-dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine: a possible role for radiation therapy in restenosis prevention. *Circulation.* 1995;91:1533-1539. *N Engl J Med.* 1997;336:1697-1703.
 21. Nikolsky E, Rosenblatt E, Grenadier E, Boulos M, Roguin A, Patil C, Bernstein Z, Huber A, Ben-Zvi M, Bar-Deroma R, Markiewicz W, Beyar RA Prospective Single-Center Registry for the Use of Intracoronary Gamma Radiation in Patients With Diffuse In-Stent Restenosis
 22. King SB, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery: Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994;331:1044-50.
 23. Kornowski R, Mehran R, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Greenberg A, Mintz GS, Hong MK, Leon MB. Procedural results and late clinical outcomes following multivessel coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:420-26.
 24. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation.* 1997;96:727-32.

25. Teirstein PS, Massulo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation. Results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000;101:360-65.
26. Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Mehran R, Bui AB, Deible R, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Lindsay J. Two-year follow-up after beta and gamma intracoronary radiation therapy for patients with diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2001;88:425-28.
27. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Norman S, Tripuraneni P. . Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation* 1999;99:243-47.
28. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Leon MB Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Leon MB *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:65-68.
29. Feres F, Muñoz JS, Abizaid A, Albertal M, Mintz GS, Staico R, Centemero M, Mattos LA, Maldonado G, Tanajura LF, Chaves A, Pinto I, Abizaid AS, Seixas AC, Vaz VD, Sousa A, Sousa JE Comparison between sirolimus-eluting stents and intracoronary catheter-based beta radiation for the treatment of in-stent restenosis *Am J Cardiol*. 2005 Dec 15;96:1656-62.
30. Pohl T, Kupatt C, Steinbeck G, Boekstegers P Angiographic and clinical outcome for the treatment of in-stent restenosis with sirolimus-eluting stent compared to vascular brachytherapy *Z Kardiol*. 2005 Jun;94:405-10.
31. Schiele TM, König A, Rieber J, Erhard I, Leibig M, Theisen K, Siebert U, Klauss V Sirolimus-eluting stent implantation and beta-irradiation for the treatment of in-stent restenotic lesions: comparison of underlying mechanisms of acute gain and late loss as assessed by volumetric intravascular ultrasound. *Am Heart J*. 2005 Aug;150:351-57.
32. Kornowski R, Bhargava B, Fuchs S, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Hong MK, Kent KM, Mehran R, Stone GW, Leon MB.. Procedural results and late clinical outcomes after percutaneous interventions using long (> or = 25 mm) versus short (<20 mm) stents. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:612-18.