

Diyabetes mellituslu hastalarda paklitaksel kaplı stentlerin klinik ve anjiyografik sonuçları

The clinical and angiographic results of paclitaxel-eluting stents in patients with diabetes mellitus

Dr. Mustafa Yurtdaş, Dr. İ. Türkay Özcan, Dr. Oben Döven, Dr. Dilek Çiçek, Dr. Ahmet Çamsarı, Dr. Eda Tokuçcu, Dr. Sabri Seyis, Dr. V. Gökhan Cin, Dr. M. Necdet Akkuş

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Amaç: Semptomatik koroner arter hastalığı nedeniyle paklitaksel kaplı stent uygulanan diyabetli hastalarda uzun dönem sonuçlar değerlendirildi.

Çalışma planı: Semptomatik koroner arter hastalığı bulguları, pozitif efor testi ve çapı ≥ 2.0 mm, %70 ve üzerinde anjiyografik lezyonu olan 200 hastaya paklitaksel kaplı stent (n=267) uygulandı. Hastalar diyabetli olan (n=68; 46 erkek, 22 kadın; ort. yaş 58.7) ve olmayanlar (n=132; 103 erkek, 29 kadın; ort. yaş 56.5) olarak iki grupta incelendi. Koroner anjiyografiler stent uygulamasından ortalama 12.1 ± 5.1 ay sonra tekrarlandı ve hastalar ortalama 15.4 ± 6.4 ay takip edildi. Majör kardiyak olaylar, akut miyokard infarktüsü (AMİ), ölüm gelişimi ve yeniden girişim yapılması olarak tanımlandı.

Bulgular: Diyabet grubunda, işlem öncesi değerlendirilen referans damar çapı daha düşük; bifurkasyon lezyonlarının ve uzun lezyonların sayısı ve stent uzunluğu daha fazlaydı ($p < 0.05$). Diğer kantitatif ölçümlerde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Takip süresince hiçbir hastada ölüm gözlenmedi. Majör kardiyak olaylar açısından diyabetli olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla %5.9 ve 3.8; $p > 0.05$): Bu oranlar AMİ için sırasıyla %1.5 ve %0.8, kararlı angina pectoris gelişimi için %2.9 ve %2.3; perkütan koroner girişim için %2.9 ve %2.3; cerrahi revaskülarizasyon için %1.5 ve %0.8 idi. İnsülin ve oral antidiyabetik kullanan diyabetli hastalar arasında majör kardiyak olay açısından anlamlı farklılık görülmedi.

Sonuç: Diyabetli hastalarda paklitaksel kaplı stentlerin, darlık ve majör kardiyak olay oranını azaltmada diyabetik olmayan hastalardaki kadar etkili ve güvenli olduğu gözlemlendi.

Anahtar sözcükler: Koroner anjiyografi; koroner hastalık; koroner darlık; diyabetes mellitus; paklitaksel/terapötik kullanım; stent.

Objectives: We evaluated the long-term results of paclitaxel-eluting stents in diabetic patients with symptomatic coronary artery disease (CAD).

Study design: A total of 200 patients with symptomatic CAD, a positive treadmill test, and angiographically confirmed lesions (≥ 2 mm and $\geq 70\%$) underwent paclitaxel-eluting stent implantation (n=267). The patients were assessed in two groups depending on the presence (n=68; 46 men, 22 women; mean age 58.7 years) or absence (n=132; 103 men, 29 women; mean age 56.5 years) of diabetes. Coronary angiographies were repeated after a mean of 12.1 ± 5.1 months following implantation. The mean follow-up was 15.4 ± 6.4 months. Major cardiac events included acute myocardial infarction (AMI), death, and a subsequent intervention.

Results: The diabetic group presented with smaller pre-procedure reference vessel diameters, a greater number of bifurcations, long lesions, and long stents ($p < 0.05$). Other quantitative measurements did not differ significantly. Mortality did not occur during the follow-up period. Major cardiac events did not differ significantly between patients with (5.9%) and without (3.8%) diabetes ($p > 0.05$). The incidences of AMI (1.5% vs 0.8%), recurrent angina pectoris (2.9% vs 2.3%), percutaneous angioplasty (2.9% vs 2.3%), and surgical revascularization (1.5% vs 0.8%) were not different in the diabetic and nondiabetic groups, respectively ($p > 0.05$). Major cardiac events were similar in diabetic patients receiving insulin or oral antidiabetic agents.

Conclusion: Our data favor the effective and safe use of paclitaxel-eluting stents in diabetic patients with respect to comparably low rates of restenosis and major cardiac events.

Key words: Coronary angiography; coronary disease; coronary restenosis; diabetes mellitus; paclitaxel/therapeutic use; stents.

Geliş tarihi: 23.12.2005 Kabul tarihi: 13.04.2006

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Yurtdaş, Batman Devlet Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, 72070 Batman.
Tel: 0488 - 221 14 42 - 44 Faks: 0488 - 221 14 48 e-posta: mustafayurtdas@yahoo.com

Diyabetes mellitus kardiyovasküler sistem hastalıkları için önemli bir risk faktörü olmanın ötesinde, koroner arter hastalığı (KAH) eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.^[1] Diyabetli hastalarda kardiyovasküler nedenli ölümler diyabetli olmayanlardan üç kat fazladır. Benzer şekilde, hem perkütan koroner girişimlerin hem de koroner arter cerrahisinin sonuçları diyabetlilerde daha kötüdür.^[2-5] Perkütan koroner girişimlerin %25 kadarı diyabetli hastalara uygulanmaktadır.^[6] Diyabetli olmayanlarla karşılaştırıldığında, yüksek yeniden darlık ve geç dönemde hedef damar tıkanıklığı oranları nedeniyle diyabetli hastalarda balon anjiyoplasti sonrası prognoz daha kötüdür.^[7,8] Diyabetli hastalarda tek başına balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında, koroner stentleme ile yeniden darlık oluşumu ve hedef damar revaskülarizasyonu oranları daha düşük olmasına karşın, diyabetli hastalarda stent içi tekrarlayan darlığın sıklığı ve ciddiyeti diyabetli olmayanlardan daha yüksektir ve semptomatik iyileşme için sıklıkla baypas greftleme gerekmektedir.^[9-13] *De novo* koroner lezyonlar için hem paklitaksel hem de sirolimus kaplı stentlerin kullanılmasından sonra, arteriyel hasar bölgesinde klinik ve anjiyografik olarak yeniden darlık oranlarının azaldığı gösterilmiştir.^[14-16] Diyabetli hastalarda ise ilaç kaplı stentlerin sonuçları hakkında bilgi azdır.

Bu çalışmada, kliniğimize semptomatik KAH nedeniyle başvuran diyabetli hastalarda paklitaksel kaplı stentin uzun dönem sonuçlarını araştırmayı ve diyabetli olmayan hastaların sonuçlarıyla karşılaştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Mart 2003-Kasım 2005 tarihleri arasında KAH nedeniyle paklitaksel kaplı stent uy-

gulanan 200 hasta (267 stent) (148 erkek, 52 kadın; ort. yaş 57.3±9.8; dağılım 32-82) ileriye dönük olarak değerlendirildi. Diyabet, "başvuru sırasında hastanın insülin veya oral antidiyabetik ilaç ile tedavi ediliyor olması veya açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl, tokluk kan şekerinin ≥ 200 mg/dl olması" şeklinde tanımlandı. Buna göre, olguların 68'i diyabetli hasta olarak değerlendirildi. Diyabeti olmayanların sayısı ise 132 idi (Tablo 1). Semptomatik koroner arter hastalığı belirti ve bulguları, pozitif efor testi ve çapı ≥ 2.0 mm, ≥ 70 anjiyografik lezyonu olan hastalara stent uygulandı. Koroner anjiyografiler stent uygulamasından ortalama 12.1±5.1 ay sonra tekrarlandı ve hastalar ortalama 15.4±6.4 ay takip edildi.

Koroner anjiyografi femoral yaklaşımla standart Judkins tekniğiyle yapıldı. Koroner arterler sol ve sağ oblik planlar, kraniyal ve kaudal açılarla görüntülendi. Koroner anjiyografi sırasında kontrast madde olarak iomeprol (Imeron 400, Bracco, Sp A, Milano, İtalya) ve iopromid (Ultravist 370, Schering AG, Almanya) kullanıldı ve her pozisyonda 6-8 ml kontrast madde manuel olarak verildi. Stentin boyu anjiyografik arteriyel çap göz önüne alınarak seçildi; çapı 2.25-3.5 mm, boyu 8-32 mm arasında değişen stentler (TAXUS stent, Boston Scientific Corp., Galway, İrlanda) kullanıldı. Dilatasyonda yüksek basınç tekniği kullanıldı. Girişiminin görsel deneyimi ve B2, C sınıf lezyonların ağırlığına bağlı olarak, predilatasyon ile veya doğrudan stentleme teknikleri seçildi. Stentlemeden önce ya da sonra rotablatör, lazer veya diğer debulking cihazları ya da intrakoroner radyasyon tedavisi gibi ek teknikler kullanılmadı. Hedef lezyonun tüm uzunluğunca açılması için veya diseksiyon gelişmesi durumunda birden fazla stent uygulandı. Kalan darlığın %30'dan az olduğu ve TIMI akımın ≥ 2 olduğu durumlarda işlem başarılı olarak kabul edildi.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

	Diyabetli olanlar (n=68) (Ort. yaş 58.7±8.4)		Diyabetli olmayanlar (n=132) (Ort. yaş 56.5±10.4)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet (Erkek)	46	67.7	103	78.0	>0.05
Hipertansiyon	48	70.6	71	53.8	0.022
Hiperlipidemi	38	55.9	53	40.2	0.034
Sigara	34	50.0	71	53.8	>0.05
Aile öyküsü	23	33.9	57	43.2	>0.05
Klinik tanı					
Kararlı angina	34	50.0	50	37.9	>0.05
Kararsız angina	16	23.5	39	29.6	>0.05
Akut miyokard infarktüsü	18	26.5	43	32.6	>0.05
Önceki anjiyoplasti	8	11.8	16	12.1	>0.05
Koroner arter baypas greftleme	7	10.3	11	8.3	>0.05

Girişim sırasında hastalara intraarteryel 10 bin ünite fraksiyone olmayan heparin (Liquemine, Roche, İsviçre) uygulandı. İşlemden 24 saat önce 300 mg klopidogrel ile yükleme yapılmasından sonra (Plavix 75 mg, Bristol-Myers Squibb/Sanofi, Fransa), hastalar en az dokuz ay 75 mg/gün klopidogrel kullandı. Tüm hastalar çalışma süresince 300 mg aspirin (Coraspin, Bayer, Türkiye) aldı. Akut koroner sendromlu ve koroner anjiyografide intrakoroner trombüsü olan hastalara rutin olarak glikoprotein IIb/IIIa blokeri tirofiban (Aggrastat, Merck & Co., Inc., New Jersey, ABD) uygulandı. Ayrıca, hastalara endikasyona göre ve uygun dozlarda beta-bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, kalsiyum kanal blokeri, nitrat ve statin de verildi.

İlk 48 saat içinde, 48 saat-30 gün arasında ve ilk 30 günden sonra oluşan stent tıkanmaları sırasıyla akut, subakut ve geç dönem tıkanma olarak kabul edildi. Kantitatif koroner anjiyografik ölçümler (version 1900, İsrail, Medcon Telemedicine Technology, Inc. Whippany, ABD) işlemlerle ilişkili olmayan iki deneyimli girişimci kardiyolog tarafından yapıldı. En yüksek dilatasyonun sağlanması için, ihtiyaç görüldüğü durumlarda intrakoroner isosorbid dinitrat uygulandı. Minimal lümen çapı, referans çap, % çap stenozu ve geç lümen kaybı (late loss) ölçüldü. Yüzde çap stenozu, “100 x [1-(minimal lümen çapı/referans çap)]” formülüyle hesaplandı. Geç lümen kaybı, stent uygulaması bitimindeki ile takipteki minimal lümen çapları farkı olarak tanımlandı. Kantitatif koroner anjiyografik analizler her hasta için tekrarlandı. Stent içi darlık, takipteki stent veya stentlerde %50’den fazla çap daralması olarak tanımlandı.

Majör kardiyak olay tanımlamasına akut miyokard infarktüsü (AMİ), ölüm ve yeniden girişim (damar ve/veya lezyon) alındı. Tekrar girişim, kararsız angina pektoris, kararlı angina pektoris, aritmi, konjestif kalp yetersizliği ve AMİ nedeniyle perkütan transluminal koroner anjiyoplasti veya baypas yapılması olarak tanımlandı.

Serum kreatin kinaz (CK) aktivitesinde normalin iki katı artış ve yeni ST segment yükselmesi ve patolojik Q dalgasının ortaya çıkması AMİ olarak değerlendirildi. Hedef damar revaskülarizasyonu ise, tekrarlayan darlık için tekrar girişim (stent uygulanan hedef bölge veya majör koroner arterin proksimal ya da distal yanında) olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, devamlı değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ile ifade edildi. Değişkenlerin normal da-

ğılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi ve hepsinin normal dağılım gösterdiği görüldü. Bu aşamadan sonra, diyabetli olan ve olmayanlarda devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için t-testi; kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm hipotez testleri iki yönlüydü. Birinci tip hata yapma olasılığı %5 olarak alındı. Hesaplamalar SPSS (versiyon 11.0) istatistik paket programı ile yapıldı.

BULGULAR

Diyabetli gruptaki 68 hastanın 18’i (%26.5) insülin, 50’si (%73.5) oral antidiyabetik ilaç kullanıyordu. Tüm hastaların girişim öncesi klinik özellikleri Tablo 1’de gösterildi. Hipertansiyon ve hiperlipideminin diyabetli grupta anlamlı derecede sıklığı dışında, klinik parametreler açısından iki grup benzerlik göstermekteydi.

İşlem yapılan 200 hastaya toplam 267 adet paklitaksel kaplı stent yerleştirildi. Diyabetli hastaların %63.2’sine (43 hasta) 61 adet, diyabetli olmayan hastaların %66.7’sine (88 hasta) 118 adet predilatasyon işlemi yapılırken ($p>0.05$), stentleme işlemi diyabetli hastaların %36.8’inde (25 hasta, 26 adet), diyabetli olmayan hastaların %33.3’ünde (44 hasta, 62 adet) doğrudan yapıldı ($p>0.05$).

Diyabetli hastaların %66.2’sine (45 hasta), diyabetli olmayan hastaların %61.4’üne (81 hasta) kontrol koroner anjiyografi yapıldı. Kontrol egzersiz testi, diyabetli hastaların %35.3’üne (24 hasta), diyabetli olmayan hastaların %34.1’ine (45 hasta) yapıldı; geri kalan hastalara telefonla ulaşılarak majör kardiyak olay sorgulandı.

Lezyon özelliklerinin kantitatif ölçümleri ve stent ölçümleri (lezyonların anjiyografik özellikleri) Tablo 2’de sunuldu. Stent yerleştirilmesinden sonraki takipte hiçbir hastada ölüm olmadı. Stent yerleştirilmesinden sonra düzensiz antiagregan ilaç kullanımına bağlı olarak, diyabetik grupta bir ve diyabetik olmayan grupta bir hastada sırasıyla üç ve dokuzuncu aylarda AMİ gelişti. Takip süresince, diyabetik grupta iki, diyabetik olmayan grupta üç hastada kararlı angina pektoris gelişti. Beş hastada anjiyografik olarak tekrarlayan darlık belirlendi. Bunların üçüne ve stent trombozu gelişen iki hastaya perkütan revaskülarizasyon uygulanırken, diğer iki hastaya cerrahi revaskülarizasyon uygulandı. Majör kardiyak olay oranları bakımından iki grup arasında fark gözlenmedi. Diyabetik olan ve olmayan gruplarda görülen majör kardiyak olaylar Tablo 3’te gösterildi. Diyabetik

Tablo 2. Tüm hastaların anjiyografik lezyon özellikleri

	Diyabetli olanlar (n=68)			Diyabetli olmayanlar (n=132)			p
	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	
Lezyon özellikleri							
Kalsifik		29	42.7		44	33.3	>0.05
Trombotik		23	33.8		52	39.4	>0.05
Bifurkasyon		11	16.2		9	6.8	0.037
Proksimal		34	50.0		51	38.6	>0.05
Hedef koroner arter							
Sol ön inen koroner arter		35	51.5		58	43.9	>0.05
Sirkumfleks koroner arter		30	44.1		45	34.1	>0.05
Sağ koroner arter		26	38.2		56	42.4	>0.05
Lezyon uzunluğu (mm)	19.6±5.4			17.5±5.3			0.01
Stent çapı (mm)	2.77±0.32			2.85±0.31			>0.05
Stent uzunluğu (mm)	21.7±5.4			19.6±5.3			0.008
Stent sayısı (n)		87	–		180	–	>0.05
Kantitatif ölçümler							
İşlem öncesi referans çap (mm)	2.70±0.29			2.79±0.30			0.043
İşlem öncesi darlık (%)	86.3±8.0			87.9±8.8			>0.05
İşlem öncesi minimal lümen çapı (mm)	0.42±0.23			0.45±0.29			>0.05
İşlem sonrası minimal lümen çapı (mm)	2.80±0.31			2.86±0.30			>0.05
Kontrol koroner anjiyografi							
Koroner anjiyografi yapılan hasta sayısı		45	66.2		81	61.4	>0.05
Kontrol koroner anjiyografi süresi (ay)	12.0±9.7			12.8±9.1			>0.05
Referans çap (mm)	2.68±0.50			2.79±0.30			>0.05
Çap darlığı (%)	7.8±19.3			6.0±14.7			>0.05
Minimal lümen çapı (mm)	2.51±0.55			2.61±0.49			>0.05
Geç lümen kaybı (mm)	0.27±0.54			0.24±0.44			>0.05
Yeniden darlık oluşumu		2	2.9		3	2.3	>0.05

grupta insülin ve oral antidiyabetik kullanan hastalar arasında majör kardiyak olay açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 3).

TARTIŞMA

Paklitaksel salınlı stentler, koroner girişimin başarısını kısa ve uzun dönemde artırmak ve komplikasyonları azaltmak için geliştirilmiştir.^[15] Pek çok teknik ve tıbbi gelişmeler perkütan koroner girişim sonuçlarının iyileşmesine katkıda bulunmaktadır.

Diyabetli hastalarda perkütan koroner girişim ile ilgili birçok çalışmada, hedef damar revaskülarizasyonu, hedef lezyon revaskülarizasyonu, yeniden darlık oluşumu ve majör kardiyak olayların daha yüksek oranda görüldüğü ve diyabet ile bu parametreler arasında bağımsız ilişki olduğu gösterilmiştir.^[10-13,16,17] Diyabetli hastalarda damar çapının daha küçük, lezyonun daha uzun ve plak yükünün daha büyük olması, stent uygulamasından sonra daha yüksek oranlarda görülen yeniden darlık oluşumuna katkıda bulunabilir. Bunun yanında, diyabetlilerde koroner girişim sonrası göz-

Tablo 3. Diyabetik olan ve olmayan gruplarda görülen majör kardiyak olaylar

	Diyabet var (n=68)						Diyabet yok (n=132)		p
	Tüm diyabetliler		İnsülin grubu (n=18)		Oral antidiyabetik ilaç (n=50)		Sayı	Yüzde	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde			
Majör kardiyak olaylar	4	5.9	2	11.1	2	4.0	5	3.8	>0.05
Akut miyokard infarktüsü	1	1.5	–	–	1	2.0	1	0.8	>0.05
Ölüm	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hedef damar revaskülarizasyonu	3	4.4	2	11.1	1	2.0	4	3.0	>0.05
Perkütan koroner girişim	2	2.9	1	5.6	1	2.0	3	2.3	>0.05
Koroner arter baypas greftleme	1	1.5	1	5.6	–	–	1	0.8	>0.05

lenen neointimal hiperplazideki artış daha fazla geç stent içi lümen kaybına neden olmaktadır.^[18]

Çalışmamızda, diyabetik olmayan grup ile karşılaştırıldığında, diyabetik grupta damar çapı daha küçük, lezyonlar daha uzun idi. Bu yönüyle, diyabetli hastalar yeniden darlık oluşumu açısından bazı dezavantajlar göstermekteydi. Bununla birlikte, 12 aylık anjiyografik tekrarlayan darlık oranları ve geç lümen kayıpları iki grupta benzer bulundu. Benzer hedef damar revaskülarizasyon oranları, paklitaksel kaplı stentlerin, sıklıkla diyabete bağlı gelişen stent içi neointimal proliferasyon artışına karşı nötürleştirici etkide bulunduğunu gösterebilir. İlaç kaplı stentlerin bu güçlü antiproliferatif etkileri intravasküler ultrasonografi çalışmalarında gösterilmiştir.^[19-21]

TAXUS-II çalışmasında, implantasyondan 12 ay sonrasına kadar yavaş veya orta hızda salınım yapan polimer bazlı paklitaksel kaplı stentlerin, darlık oluşumunu azaltmada ilaç kaplı olmayan stentlerden daha üstün ve güvenli olduğu gösterilmiştir.^[22] TAXUS-IV çalışmasında, daha önce koroner girişim uygulanmayan 1314 hastada, polimer bazlı paklitaksel kaplı stent ile ilaç kaplı olmayan stent karşılaştırılmıştır. Dokuz aylık takip sonunda, paklitaksel kaplı stent grubunda anjiyografik darlık ve hedef damar revaskülarizasyonu oranlarında belirgin bir azalma elde edilmiş^[16] ve 12 ay sonunda aynı etkinin devam ettiği gösterilmiştir.^[23]

Diyabetli hastalarda yapılan TAXUS-IV çalışmasında, paklitaksel kaplı stent ile ilaç kaplı olmayan stent karşılaştırılmış, yavaş salımlı paklitaksel kaplı stentin diyabetli hastalarda darlık oluşumunu azaltmada etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir.^[24] Çalışmamızda da, kontrol koroner anjiyografiden sonra diyabetli olan ve olmayan hastalar arasında geç lümen kaybı ve çap darlığı yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca, hedef damar revaskülarizasyonu açısından diyabetli olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla %4.4 ve %3; p>0.05).

Bazı çalışmalarda, ilaç kaplı stentlerde rastlanan darlık için en önemli belirleyicilerin küçük damar çapı, işlem sonrası minimal lümen çapı, birden fazla stent kullanımı, uzun stent ve diyabet varlığı olduğu belirtilmiştir.^[25,26] Diyabetli hastalarda, paklitaksel kaplı stent uygulaması ile darlık oluşumunun %80 oranında azaldığı, stent uygulaması sonrasında diyabetli olan ve olmayan hastalarda anjiyografik darlık oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir.^[16] Çalışmamızda stent uygulamasından sonra diyabetli iki, diyabetli olmayan üç hastada anjiyografik darlık görüldü (sırasıyla %2.9

ve %2.3; p>0.05). Anjiyografik darlık gelişen hastalarda ortalama stent uzunluğu diyabetli grupta 25.3±6.1 mm, diyabetli olmayan grupta 23.0±5.0 mm idi (p>0.05).

Diyabetli hastalarda paklitaksel kaplı stent ile elde edilen olumlu sonuçlar muhtemelen birçok faktöre bağlıdır. Paklitaksel, kanser tedavisi için kullanılan güçlü antiproliferatiflerden olan taksan grubunun bir üyesidir. Ana etki mekanizması, anafaz boyunca mitoz için gerekli olan mikrotübülleri stabilize ederek alfa ve beta tubulin polimerizasyonu yapmasıdır. Bu şekilde, uzunca bir süre, düz kas hücrelerinin göçünü, çoğalmasını ve büyümesini neredeyse tamamen inhibe ederek intimal hiperplaziyi ve darlık oluşumunu önler.^[27] Paklitaksel, Ras/Raf/MAP kinazdan sonraki hücre mitogenezini düzenlediği ve bu düzenleme P13 kinaz/PKb/mTOR sinyal ileti yolundan bağımsız olduğu için, insülin direnci olan diyabetli hastalarda neointimal hiperplaziye aracılık eden yolları inhibe ederek etkili olabilir. Tüm bu etkilerden dolayı, paklitaksel diyabetli hastalarda darlık oluşumuna yol açan aktif yolları yavaşlatabilir.^[16,24]

On randomize çalışmanın alındığı bir meta-analizde, ilaç kaplı stent uygulamasından sonra stent trombozu oranı %0.6 olarak bulunmuştur.^[28] Trombus ve inflamasyon neointimal hiperplazi oluşumunda anahtar rol oynar ve ilaç kaplı stentler içinde kullanılan polimerler hafif derecedeki inflamasyonu artırabilir ve darlığa neden olabilir. İlaç kaplı stentler neointimal oluşumu sınırlamasına karşın, aynı zamanda yetersiz endotelial iyileşmeye de neden olabilirler.^[29] İlaç kaplı stentlerin trombozuyla ilişkili önemli bir risk faktörü de klopidogrel veya tiklopidin tedavisinin eksikliğidir.^[28] Çalışmamızda, diyabetli olan ve olmayan gruplarda klopidogrel ve aspirin tedavisini kesen birer hastada üç ve dokuzuncu aylarda AMİ ve geç stent trombozu gelişti (sırasıyla %1.5 ve %0.8; p>0.05).

Çalışmamızın bulguları, diyabetli hastalarda paklitaksel kaplı stent kullanılmasının darlık oluşumu ve majör kardiyak olay oranını azaltmada en az diyabetik olmayan hastalardaki kadar etkili ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Ancak, daha kesin sonuçlar elde edebilmek için daha çok sayıda hasta içeren daha uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol

- Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
2. Beatt KJ, Morgan KP, Kapur A. Revascularisation in diabetics with multivessel coronary artery disease. *Heart* 2004;90:999-1002.
 3. Dortimer AC, Shenoy PN, Shiroff RA, Leaman DM, Babb JD, Liedtke AJ, et al. Diffuse coronary artery disease in diabetic patients: fact or fiction? *Circulation* 1978;57:133-6.
 4. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59:750-5.
 5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
 6. Smith SC Jr, Faxon D, Cascio W, Schaff H, Gardner T, Jacobs A, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group VI: revascularization in diabetic patients. *Circulation* 2002;105:e165-9.
 7. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C, Perie M, Abolmaali K, Richard F, et al. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: A key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001;103:1218-24.
 8. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-89.
 9. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584-9.
 10. Ho KKL, Senerchia C, Rodriguez O, Chauhan MS, Kuntz RE. Predictors of angiographic restenosis after stenting: pooled analysis of 1,197 patients with protocol-mandated angiographic follow-up from 5 randomized stent trials. *Circulation* 1998;98 Suppl I:I362.
 11. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:651-9.
 12. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1866-73.
 13. Schofer J, Schluter M, Rau T, Hammer F, Haag N, Mathey DG. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1554-9.
 14. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:192-5.
 15. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42.
 16. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
 17. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2082-9.
 18. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:1366-9.
 19. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-11.
 20. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, 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.
 21. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song JM, Han KH, Kang DH, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). *Circulation* 2003;107:517-20.
 22. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-94.
 23. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109:1942-7.
 24. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll*

- Cardiol 2005;45:1172-9.
25. West NE, Ruygrok PN, Disco CM, Webster MW, Lindeboom WK, O'Neill WW, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 2004;109: 867-73.
26. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004;109: 476-80.
27. van der Hoeven BL, Pires NM, Warda HM, Oemrawsingh PV, van Vlijmen BJ, Quax PH, et al. Drug-eluting stents: results, promises and problems. *Int J Cardiol* 2005;99:9-17.
28. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 954-9.
29. Schwartz RS, Chronos NA, Virmani R. Preclinical restenosis models and drug-eluting stents: still important, still much to learn. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1373-85.