T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

ÜÇÜNCÜ NESİL YAPISAL OLARAK EŞDEĞER ULTRA İNCE STRUTLI BİYOERİYEBİLİR POLİMERLİ SİROLİMUS VE EVEROLİMUS SALINIMLI STENTLERİN KISA VE UZUN DÖNEM KLİNİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ahmet Ceyhun Cebeci

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

ÜÇÜNCÜ NESİL YAPISAL OLARAK EŞDEĞER ULTRA İNCE STRUTLI BİYOERİYEBİLİR POLİMERLİ SİROLİMUS VE EVEROLİMUS SALINIMLI STENTLERİN KISA VE UZUN DÖNEM KLİNİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ahmet Ceyhun Cebeci

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Barış Yaylak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Cumhuriyetimizin kurucusu, ulu önderimiz *Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ü* sonsuz saygı ve özlemle anıyor; vatanımızın bağımsızlığı ve geleceği uğruna canlarını feda eden tüm şehitlerimize ve kahraman gazilerimize en derin saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Güzide kurumumuzun kuruluşuna öncülük ederek bugün de hâlâ ülkemize büyük ve kalıcı hizmetler sunmaya devam eden, Türk kalp cerrahisine büyük katkılar sunan merhum *Prof. Dr. Siyami Ersek'i* saygı ve şükranla anıyorum.

Hastane başhekimimiz sayın *Prof. Dr. Cevdet Uğur Koçoğulları'na,*

Asistanlık eğitimim boyunca kendisinden çok değerli bilgi, beceri ve tecrübeler edindiğim, sorunlarımızla yakından ilgilenen kardiyoloji eğitim ve idari sorumlumuz, saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Sait Terzi'ye*,

Çalışmanın her aşamasında bilgi ve deneyimini benimle paylaşan; vaktini ayıran; mesleki ve akademik anlamda kendisinden çok değerli kazanımlar edindiğim; asistanlığımın ilk günlerinden itibaren samimi desteğini her zaman hissettiğim; birlikte geçirdiğimiz nöbetler, yaptığımız öğretici vakalar ve keyifli sohbetlerle gelişimime büyük katkı sağlayan; invaziv alandaki eğitimim boyunca sabırla yol göstererek uygulama becerisi kazanmama destek olan kıymetli ağabeyim, tez danışmanım, hocam *Doç. Dr. Barış Yaylak'a,*

Mesleki bilgi ve becerilerim adına kendilerinden çok şey öğrendiğim; birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum; engin bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım; asistan eğitimine verdikleri önem ve sağladıkları sayısız öğrenme fırsatlarıyla yetişmeme büyük katkı sunan kıymetli ağabeylerim, hocalarım *Prof. Dr. Mehmet Baran Karataş, Doç. Dr. Gündüz Durmuş, Doç. Dr. Ali Nazmi Çalık, Prof. Dr. Tolga Onuk, Doç. Dr. Ahmet Zengin, Doç. Dr. Göktuğ Savaş'a,*

Tezimin yazılması sürecinde verilerin istatistiğinin ve grafiklerin yapılmasında desteğini esirgemeyen değerli ağabeyim, hocam *Doç. Dr. Fuat Polat'a,*

Asistanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok fazla bilgi, beceri ve tecrübeler edindiğim, değerli hocalarım *Prof. Dr. Kadir Gürkan, Prof. Dr. Neşe Çam, Prof. Dr. Osman Bolca, Prof. Dr. Şennur Ünal Dayı, Prof. Dr. Can Yücel Karabay, Prof. Dr. Barış Güngör, Prof. Dr. Özlem Yıldırımtürk, Prof. Dr. Nazmiye Özbilgin, Prof. Dr. Nurşen Keleş, Prof. Dr. Şükrü Akyüz, Prof. Dr. Ahmet Taha Alper, Prof. Dr. Kazım*

Serhan Özcan, Prof. Dr. Göktürk İpek, Prof. Dr. Şükrü Aksoy, Doç. Dr. Mehmet Eren, Doç. Dr. Selçuk Yazıcı, Doç. Dr. Mert İlker Hayıroğlu, Doç. Dr. Altuğ Ösken, Doç. Dr. İlhan İlker Avcı, Doç. Dr. Mustafa Azmi Sungur, Doç. Dr. Gönül Zeren, Doç. Dr. Mehmet Fatih Yılmaz, Doç. Dr. Barış Şimşek, Doç. Dr. Aycan Esen Zencirci, Doç. Dr. Ufuk Sadık Ceylan, Doç. Dr. Aysun Erdem Yaman, Doç. Dr. Lale Dinç Asarcıklı, Doç. Dr. Nizamettin Selçuk Yelgeç, Doç. Dr. Yalçın Velibey, Doç. Dr. Esra Poyraz, Uz. Dr. Mehmet Erdinç Arıkan, Uz. Dr. Fatma Can, Uz. Dr. Osman Uzman, Uz. Dr. Erkan Kahraman, Uz. Dr. Dilaver Öz, Uz. Dr. Can Baba Arın, Uz. Dr. Yusuf Sinan Aydın, Uz. Dr. Koray Kalenderoğlu, Uz. Dr. Koray Demir, Uz. Dr. Tülay Bayram Gürkan, Uz. Dr. Kıvılcım Özden, Uz. Dr. Bilal Çakır, Uz. Dr. Ayça Gümüşdağ, Uz. Dr. Furkan Durak, Uz. Dr. Aylin Şafak Arslanhan, Uz. Dr. Edibe Betül Körklü olmak üzere tüm kardiyoloji eğitim görevlisi ve uzmanlarına,

Kalp ve Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji, Yoğun Bakım, Çocuk Kardiyolojisi ve Radyoloji öğretim üyeleri, uzman ve asistanlarına,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve hayat boyu yerleri ayrı olacak ağabeylerim, kıdemlilerim *Uzm. Dr. Semih Eren ve Uzm. Dr. Cahit Coşkun*'a,

Hayat boyu kalbimde yerleri ayrı olacak, çalışma arkadaşından öte dost olarak gördüğüm, uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan hep keyif aldığım *Dr. Furkan Fatih Yücedağ, Dr. Murat Gökalp, Dr. Hikmet Kadıoğlu, Dr. Alihan Ayata, Dr. Baran Yılmaz* başta olmak üzere eğlenmeyi de çalışmayı da fazlasıyla bilen, yorucu mesleğimizi zevkle yapmamı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım, işlerini her daim özveriyle yapan değerli hemşire ve sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan, bana her koşulda destek olan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, rahmetli babam *Zekeriyya Cebeci*, sevgili annem *Meryem Cebeci,* ablam *Özlem Cebeci*' ye,

Uzun süredir hayatımda olan zorlu TUS sınavı süreçleri olsun, yorucu ve bol nöbetli asistanlık hayatım boyunca olsun her zaman desteklerini ve sevgisini hissetiğim eşim *Dt. Tuğba Cebeci* ve ailemize yeni katılan kızım *İpek Cebeci'ye*

Sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Ahmet Ceyhun Cebeci

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI 3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji 3
2.1.2. Risk Faktörleri 3
2.1.3. Ateroskleroz Patofizyolojisi ve Koroner Arter Hastalığı Gelişimi . 4
2.1.4. Kronik Koroner Sendrom 11
2.1.5. Akut Koroner Sendrom 11
2.1.6. Önleme ve Tedavi 12
2.2. PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM 13
2.2.1. Tarihçe 13
2.2.2. Stent İmplantasyonunu Takiben Gelişen Biyolojik Süreçler ve Komplikasyonlar 15
2.2.2.1. Arteriyel İyileşme 15
2.2.2.2. Stent İçi Restenoz (ISR) 15
2.2.2.3. Stent Trombozu (ST) 16
2.2.3 Koroner Stentlerin Evrimi ve Özellikleri 16
2.3. mTOR İNHİBİTÖRLERİ: SİROLİMUS VE EVEROLİMUSUN FARMAKOKİNETİK, FARMAKODİNAMİK VE HÜCRESEL MEKANİZMALARI 19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 22
3.1. ETİK KURUL ONAYI 22
3.2. ÇALIŞMA GRUBU 22
3.2.1. Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri 22

3.2.2. Verilerin Elde Edilmesi 22
3.2.3. Değerlendirilen Parametreler 23
3.2.4. Stent Özellikleri 24
3.2.5. Klinik Sonlanım Noktaları 24
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 24
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇ 44
7. KAYNAKÇA 45

KISALTMALAR

AKS : Akut Koroner Sendrom

AKVH : Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

BMS : Bare Metal Stent (Çıplak Metal Stent)

BP–DES : Biodegradable Polymer Drug Eluting Stent (Biyoeriyebilir Polimerli İlaç Salınımlı Stent)

BP–EES : Biodegradable Polymer Everolimus Eluting Stent (Biyoeriyebilir Polimerli Everolimus Salınımlı Stent)

BP–SES : Biodegradable Polymer Sirolimus Eluting Stent (Biyoeriyebilir Polimerli Sirolimus Salınımlı Stent)

CABG : Coronary Artery Bypass Grafting (Koroner Arter Bypass Greftleme)

CITLR : Clinically Indicated Target Lesion Revascularization (Klinik Endike Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu)

DES : Drug Eluting Stent (İlaç Salınımlı Stent)

DP–DES : Durable Polymer Drug Eluting Stent (Kalıcı Polimerli İlaç Salınımlı Stent)

DP–EES : Durable Polymer Everolimus Eluting Stent (Kalıcı Polimerli Everolimus Salınımlı Stent)

DP–PES : Durable Polymer Paclitaxel Eluting Stent (Kalıcı Polimerli Paklitaksel Salınımlı Stent)

DP–ZES : Durable Polymer Zotarolimus Eluting Stent (Kalıcı Polimerli Zotarolimus Salınımlı Stent)

eGFR : estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)

ESC : European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)

ISR : In-Stent Restenosis (Stent İçi Restenoz)

İKH : İskemik Kalp Hastalığı

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KKS : Kronik Koroner Sendrom

LAD : Left Anterior Descending Artery (Sol Ön İnen Arter)

LDL	**:** Low Density Lipoprotein **(**Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
LMCA	**:** Left Main Coronary Artery (Sol Ana Koroner Arter)
LVEF	**:** Left Ventricular Ejection Fraction (Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu)
MI	**:** Myocardial Infarction (Miyokart Enfarktüsü)
mTOR	**:** Mammalian Target of Rapamycin (Memelilerde Rapamisinin Hedef Proteini)
NON-STEMI	**:** Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (ST Segment Yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü)
PF–DES	**:** Polymer Free Drug Eluting Stent (Polimersiz İlaç Salınımlı Stent)
PKG	**:** Perkütan Koroner Girişim
POBA	**:** Plain Old Balloon Angioplasty (Sadece Balon Anjiyoplasti)
ST	**:** Stent Trombozu
STEMI	**:** ST-Elevation Myocardial Infarction (ST Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü)
TIMI	**:** Thrombolysis In Myocardial Infarction
TLF	**:** Target Lesion Failure (Hedef Lezyon Başarısızlığı)
TLR	**:** Target Lesion Revascularization (Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu)
TVF	**:** Target Vessel Failure (Hedef Damar Başarızlığı)
TVMI	**:** Target Vessel Myocardial Infarction (Hedef Damar Miyokart Enfarktüsü)
USAP	**:** Unstable Angina Pectoris (Stabil Olmayan Anjina Pektoris)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Stent Tiplerine Göre Hastaların Başlangıç Klinik ve Demografik Özellikleri 26

Tablo 2: Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizinde Hasta Özelliklerinin Uzun Dönem Stent Trombozu (ST), Stent İçi Restenozu (ISR) ve Klinik Endike Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu (CITLR) Üzerindeki Etkisi...30

Tablo 3: Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizinde Hasta Özelliklerinin Uzun Dönem Stent Trombozu (ST), Stent İçi Restenozu (ISR) ve Klinik Endike Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu (CITLR) Üzerindeki Etkisi..31

Tablo 4: Stent Tipine Göre Hastane İçi ve Uzun Dönem İzlemdeki Olumsuz Klinik Sonlanımlar 32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Stent Trombozu (ST) ve Stent İçi Restenozu (ISR) Kaplan–Meier Analizi ile Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi 33
Şekil 2: Stent Trombozu (ST) Açısından Kaplan–Meier Analizi 34
Şekil 3: Stent İçi Restenozu (ISR) Açısından Kaplan–Meier Analizi.....34
Şekil 4: Klinik Endike Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu (CITLR) Açısından Kaplan–Meier Analizi.....35
Şekil 5: Hedef Damar Miyokart Enfarktüsü (TVMI) Açısından Kaplan–Meier Analizi.....35
Şekil 6: Kardiyak Ölüm Açısından Kaplan–Meier Analizi 35
Şekil 7: Toplam Ölüm Açısından Kaplan–Meier Analizi 36
Şekil 8: Hedef Lezyon Başarısızlığı (TLF) Açısından Kaplan–Meier Analizi 36

ÖZET

Amaç: Modern üçüncü nesil, ultra ince strutlu ve biyoeriyebilir polimerli ilaç salınımlı stentlerin (BP–DES) gerçek yaşam performansını değerlendirmek, güncel perkütan koroner girişim (PKG) pratiğinde önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Bu çalışma, akut koroner sendrom (AKS) veya kronik koroner sendrom (KKS) tanısı almış, primer veya elektif PKG uygulanan hastalarda modern üçüncü nesil, ultra ince strutlı ve biyoeriyebilir polimerli aynı stent platformuna sahip sirolimus salınımlı stentler (BP–SES) ile everolimus salınımlı stentlerin (BP–EES) hastane içi ve uzun dönem klinik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlamıştır. Bire bir aynı yapısal özelliklere sahip olmalarına karşın yalnızca salınan ilacın farklı olması, iki platform arasındaki olası klinik ayrışmanın ilaç biyolojisine özgü mekanizmalar üzerinden ortaya çıkıp çıkmadığının incelenmesini bilimsel açıdan değerli kılmaktadır. Bu bağlamda çalışma, güncel ilaç salınımlı stent (DES) teknolojilerinin etkinlik ve güvenlik profillerini değerlendirmeye yönelik özgün bir yaklaşım sunmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif, tek merkezli, gözlemsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Nisan 2020 – Ocak 2024 tarihleri arasında bire bir aynı platformlu ultra ince strutlı BP–SES ve BP–EES implantasyonu yapılan 1300 hasta değerlendirildikten sonra dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri doğrultusunda toplam 983 hasta çalışma popülasyonuna alınmıştır. Hastaların 596'sına BP–SES, 387'sine BP–EES implante edilmiştir. Demografik veriler, klinik özellikler, laboratuvar sonuçları, anjiyografik bulgular, işlem detayları ve takip verileri hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Primer klinik sonlanım noktası hedef lezyon başarısızlığı (TLF) olarak belirlenmiş; hedef damar miyokart enfarktüsü (TVMI), klinik endike hedef lezyon revaskülarizasyonu (CITLR), kardiyak ölüm ve sekonder klinik sonlanımlar stent trombozu (ST) ve stent içi restenozu (ISR) ayrıca değerlendirilmiştir. Değişkenlerin öngördürücü etkileri çok değişkenli Cox ve lojistik regresyon analizleri ile incelenmiştir.

Bulgular: Her iki grubun takip süreleri benzer olup (BP–SES 33.5 ± 11.6 ay, BP–EES 29.9 ± 8.1 ay), tüm çalışma popülasyonunun ortalama takip süresi 31.2 ± 13.8

ay olarak hesaplanmıştır ($p = 0.27$). Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 58.2 ± 10.3 yıl olup BP–EES grubunda yaş anlamlı olarak daha ileri bulunmuştur ($p < 0.01$). Hipertansiyon, BP–SES grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda izlenmiştir ($p < 0.01$); diyabet, hiperlipidemi ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.77$, $p = 0.94$, $p = 0.12$). Kronik böbrek hastalığı, BP–EES grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve daha düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değerleriyle anlamlı olarak uyumlu saptanmıştır ($p = 0.04$, $p = 0.01$). BP–SES grubunda ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) oranı anlamlı daha yüksektir ($p < 0.01$). Ayrıca BP–SES grubunda lökosit ve nötrofil değerleri anlamlı daha yüksek ($p < 0.01$, $p < 0.01$), toplam stent uzunluğu anlamlı daha fazla ($p = 0.01$), trombüs yükü ve postdilatasyon ihtiyacı anlamlı daha fazla izlenmiştir ($p < 0.01$, $p = 0.02$). Kalsifikasyon, tortüozite ve diseksiyon oranları benzer bulunmuştur. ($p = 0.12$, $p = 0.36$, $p = 0.74$). Uzun dönem klinik sonuçlar incelendiğinde, ST (%7.0 – %3.6; $p < 0.01$) ve ISR (%12.4 – %8.8; $p < 0.01$) oranlarının BP–SES grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. CITLR**,** BP–SES grubunda %11.4 – %7.2 oranlarıyla anlamlı daha yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.01$). Buna karşın TVMI ($p = 0.31$) ve kardiyak ölüm ($p = 0.49$) açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu nedenle kompozit sonlanım TLF, iki stent arasında benzer bulunmuştur (BP–SES %16.3, BP–EES %13.4; $p = 0.27$). Çok değişkenli analizlerde diyabet ve stent konumlandırma paterni ST, ISR ve CITLR için ortak olarak bağımsız güçlü belirleyiciler olarak saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma, yapısal olarak aynı platformu paylaşan iki modern üçüncü nesil DES arasında gözlenen klinik ayrışmanın, esas olarak salınan ilacın biyolojik etkileriyle ilişkili mekanizmalar üzerinden ortaya çıktığını göstermektedir. BP–SES grubunda ST, ISR ve özellikle CITLR oranlarının anlamlı daha yüksek bulunması bu ilaçla ilişkili farklılaşmayı desteklerken, TVMI, kardiyak ölüm ve TLF açısından anlamlı fark izlenmemesi majör klinik sonlanımların benzerliğini ortaya koymuştur. Çok değişkenli analizlerde diyabet ve stent konumlandırma paterninin, diğer anlamlı belirleyicilere ek olarak ST, ISR ve CITLR'nin üçünde de ortak biçimde güçlü bağımsız belirleyiciler olarak ortaya çıkması; klinik sonuçların hem stentten salınan

farklı ilaçların etkilerinden hem de hasta profili ile lezyon ve işlemsel özelliklerin etkileşiminden anlamlı ölçüde etkilendiğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Everolimus, İlaç Salınımlı Stent, Koroner Arter Hastalığı, Perkütan Koroner Girişim, Sirolimus

ABSTRACT

COMPARISON OF SHORT AND LONG TERM CLINICAL OUTCOMES OF THIRD-GENERATION STRUCTURALLY EQUIVALENT ULTRA-THIN STRUT BIORESORBABLE POLYMER SIROLIMUS AND EVEROLIMUS ELUTING STENTS

Objective: Evaluating the real-world performance of modern third-generation, ultra-thin strut, biodegradable-polymer drug-eluting stents (BP–DES) constitutes an important area of investigation in contemporary percutaneous coronary intervention (PCI) practice. This study aimed to compare the in-hospital and long-term clinical outcomes of sirolimus-eluting stents (BP–SES) and everolimus-eluting stents (BP–EES), both of which share the same modern third-generation, ultra-thin strut, biodegradable-polymer stent platform, in patients diagnosed with acute coronary syndrome (ACS) or chronic coronary syndrome (CCS) who underwent primary or elective PCI. Although these stents have identical structural characteristics, the difference in the eluted drug makes it scientifically valuable to examine whether any potential clinical divergence between the two platforms emerges through mechanisms specific to drug biology. In this context, the study provides a distinctive approach to evaluating the efficacy and safety profiles of contemporary drug-eluting stent (DES) technologies.

Materials and Methods: This study was designed as a retrospective, single-center, observational investigation. After evaluating 1300 patients who underwent implantation of identical-platform, ultrathin-strut BP-SES or BP-EES between April 2020 and January 2024, a total of 983 patients were included in the study population in accordance with the predefined inclusion and exclusion criteria. BP-SES was implanted in 596 patients, while BP-EES was implanted in 387 patients. Demographic data, clinical characteristics, laboratory results, angiographic findings, procedural details, and follow-up information were obtained from the hospital information management system. The primary clinical endpoint was defined as target lesion failure (TLF); target vessel myocardial infarction (TVMI), clinically indicated target lesion

revascularization (CITLR), cardiac mortality, and the secondary endpoints of stent thrombosis (ST) and in-stent restenosis (ISR) were also evaluated. The predictive effects of variables were examined using multivariable Cox and logistic regression analyses.

Results: The follow-up durations were similar between the two groups (BP–SES 33.5 ± 11.6 months, BP–EES 29.9 ± 8.1 months), with a mean follow-up period of 31.2 ± 13.8 months for the entire study population ($p = 0.27$). The mean age of the study cohort was 58.2 ± 10.3 years, and age was significantly higher in the BP–EES group ($p < 0.01$). Hypertension was observed at a significantly higher rate in the BP–SES group ($p < 0.01$), whereas no significant differences were found between the groups with respect to diabetes, hyperlipidemia, or smoking status ($p = 0.77$, $p = 0.94$, $p = 0.12$, respectively). Chronic kidney disease was significantly more common in the BP–EES group and was consistent with significantly lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) values ($p = 0.04$, $p = 0.01$). The rate of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) was significantly higher in the BP–SES group ($p < 0.01$). Additionally, leukocyte and neutrophil counts were significantly higher in the BP–SES group ($p < 0.01$, $p < 0.01$), total stent length was significantly greater ($p = 0.01$), and thrombus burden and the need for postdilatation were significantly more frequent ($p < 0.01$, $p = 0.02$). The rates of calcification, tortuosity, and dissection were comparable between the groups ($p = 0.12$, $p = 0.36$, $p = 0.74$). In the evaluation of long-term clinical outcomes, rates of ST (7.0% vs. 3.6%; $p < 0.01$) and ISR (12.4% vs. 8.8%; $p < 0.01$) were significantly higher in the BP–SES group. CITLR was also significantly higher in the BP–SES group (11.4% vs. 7.2%; $p < 0.01$). In contrast, no significant differences were observed between the two groups in terms of TVMI ($p = 0.31$) or cardiac mortality ($p = 0.49$). Consequently, the composite endpoint TLF was similar between the two stent types (BP–SES 16.3%, BP–EES 13.4%; $p = 0.27$). Multivariable analyses identified diabetes and stent positioning pattern as strong independent predictors commonly associated with ST, ISR, and CITLR.

Conclusion: This study demonstrates that the clinical divergence observed between two modern third-generation DES sharing an identical structural platform

arises primarily through mechanisms related to the biological effects of the eluted drug. The significantly higher rates of ST, ISR, and particularly CITLR in the BP–SES group support this drug-related differentiation, whereas the absence of significant differences in TVMI, cardiac mortality, and TLF indicates comparable major clinical outcomes. The finding that diabetes and stent positioning pattern emerged as strong independent predictors commonly associated with ST, ISR, and CITLR—alongside other significant determinants—in multivariable analyses suggests that clinical outcomes are meaningfully influenced both by the differential effects of the drugs eluted from the stents and by the interaction of patient profile with lesion and procedural characteristics.

Keywords: Coronary Artery Disease, Drug Eluting Stent, Everolimus, Percutaneous Coronary Intervention, Sirolimus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmekte olup, perkütan koroner girişimler (PKG) modern tedavinin temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir. İlaç salınımlı stentlerin (DES) geliştirilmesi, stent trombozu (ST) ve stent içi restenoz (ISR) gibi istenmeyen klinik sonuçların azaltılmasında önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur. Özellikle üçüncü nesil DES teknolojilerinde; ultra ince strut yapıları**,** biyoeriyebilir polimer kaplamalar ve farmakolojik ajanların kontrollü salınım profilleri, damar iyileşmesi ve uzun dönem klinik başarı açısından belirleyici unsurlar hâline gelmiştir. Bu bağlamda, ultra ince strutlı biyoeriyebilir polimerli sirolimus salınımlı stentler (BP–SES) ile biyoeriyebilir polimerli everolimus salınımlı stentler (BP–EES), güncel klinik uygulamada öne çıkan iki modern DES platformudur. Her iki stent de bire bir benzer yapısal özelliklere sahip olmasına rağmen, salınan farmakolojik ajanların endotelyal iyileşme, inflamasyon, damar duvarı biyolojisi ve geç dönem sonuçlar üzerindeki farklı etkileri, klinik açıdan önemli ayrışmalara neden olabilmektedir.

Preklinik düzeyde, aynı stent platformu üzerinde farklı rapamisin türevlerinin salındığı hayvan modelleri kullanılarak yapılan karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar, ilaçlara bağlı olarak vasküler iyileşme süreçleri, fibrin birikimi ve endotelyal yeniden yapılanma gibi temel parametrelerde oluşan farklılıkları incelemiş ve farklı ilaçların biyolojik etkilerinin aynı platform üzerinde doğrudan değerlendirilebildiğini göstermiştir. Literatürde bu tür karşılaştırmaları içeren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda ise çoğu karşılaştırma, farklı stent platformları ile birlikte polimer ve ilaç kombinasyonlarını içermektedir; bu nedenle yalnızca ilacın farklı olduğu büyük ölçekli klinik çalışmalar nispeten sınırlıdır. Bazı çalışmalarda aynı metal platform kullanılarak farklı polimer veya ilaç düzenlemeleri ile randomize kollar oluşturulmuş ve platform üzerinde çeşitli kaplama ve ilaç varyasyonları test edilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda da aynı platformda paklitaksel ve rapamisin türevleri karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte, sirolimus ve everolimus ikilisinin yalnızca ilaç değişikliğine dayalı, büyük ölçekli ve çok merkezli klinik denemeleri literatürde sınırlıdır. Bu bilgiler ışığında, modern üçüncü nesil DES'lerde klinik sonuçları etkileyebilen başlıca bileşenler strut kalınlığı, polimer özellikleri ve

salınan ilacın özellikleri olarak öne çıkmaktadır; bu değişkenlerdeki farklılıklar ISR, erken ve geç ST, vasküler iyileşme dinamikleri ve endotelizasyon süreçlerini etkileyebilir. İnce strutlu stentlerin damar duvarına daha az travma uyguladığı ve daha hızlı vasküler iyileşmeye katkı sağladığı, biyoeriyebilir polimerlerin ise geç dönemde inflamatuvar yükü azaltarak güvenlik profilini olumlu yönde etkilediği literatürde gösterilmiştir. Bu nedenle, platform, metal alaşım, strut kalınlığı ve polimer özelliklerinin tamamen aynı olduğu BP–SES ve BP–EES stentlerinin karşılaştırılması, ortaya çıkabilecek klinik ayrışmanın yalnızca salınan ilacın biyolojik etkilerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını incelemeyi bilimsel açıdan özgün ve değerli kılmaktadır. Sirolimus ve everolimusun antiproliferatif potansiyeli, lipofilisitesi, hedef hücre penetrasyonu, bağlanma afinitesi ve memelilerde rapamisinin hedef proteini (mTOR) inhibisyon düzeyleri gibi farmakodinamik farklılıkları teorik olarak neointimal iyileşme, geç lümen kaybı ve uzun dönem güvenlik profili üzerinde değişken klinik etkiler yaratabilir. Bu nedenle çalışmamızda, primer ve elektif PKG uygulanan geniş hasta grubunda, platform ve polimer etkileri sabit tutulduğunda yalnızca ilaca özgü biyolojik farklılıkların hastane içi ve uzun dönem klinik sonuçlara yansıyıp yansımadığını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı (KAH), aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (AKVH) spektrumunun koroner arterleri tutan alt formudur ve süreç miyokardiyal iskemi ile belirginleştiğinde iskemik kalp hastalığı (İKH) olarak adlandırılır. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Enflamatuvar özellik gösteren aterosklerotik bir süreç sonucunda gelişen KAH, koroner arterlerdeki ateroskleroz veya aterosklerotik daralmalar neticesinde ortaya çıkar. Klinik olarak asemptomatik seyirden stabil anjina pektorise, stabil olmayan anjina pektorise (USAP), miyokart enfarktüsüne (MI) ve ani kardiyak ölüme kadar uzanan bir yelpazede kendini gösterebilir. İKH, bu süreçlerin klinik olarak belirginleşmiş formu olup dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Yaklaşık 126 milyon kişiyi (100.000'de 1.655) etkilediği ve dünya nüfusunun yaklaşık %1,72'sine karşılık geldiği bildirilmektedir. Küresel ölçekte her yıl yaklaşık dokuz milyon ölümün İKH'ye bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Hastalık erkeklerde daha yüksek prevalans göstermekte, çoğunlukla dördüncü dekatta ortaya çıkmakta ve yaşla birlikte insidansı belirgin biçimde artmaktadır. Ayrıca İKH'nin küresel prevalansında artış eğilimi devam etmekte olup, 2030 yılına kadar 100.000'de 1.845'in üzerine çıkması beklenmektedir. Doğu Avrupa ise halen en yüksek prevalans oranlarının görüldüğü bölgeler arasındadır (1,2).

2.1.2. Risk Faktörleri

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda kardiyovasküler hastalıkların klinik fenotipinin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Mendelyen bozuklukları arasında yer alan ailesel hiperkolesterolemi, KAH için iyi tanımlanmış bir genetik risk faktörüdür. Hiperkolesterolemi; düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör geninde, apolipoprotein B100 geninin lipit bağlayıcı bölgesinde veya proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) geninde meydana gelen mutasyonlara bağlı gelişen monogenik bir hastalıktır. Ayrıca genom çapında ilişki analizleri, 9p21.3 kromozom

bölgesinin KAH ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu bildirmiştir. KAH gelişiminde yaş, cinsiyet ve aile öyküsü gibi değiştirilemeyen risk faktörleri önemli rol oynarken; geniş epidemiyolojik araştırmalar sigara kullanımı, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyonu hastalığın başlıca değiştirilebilir risk faktörleri olarak tanımlamıştır (1).

2.1.3. Ateroskleroz Patofizyolojisi ve Koroner Arter Hastalığı Gelişimi

Ateroskleroz, büyük arterlerin enflamatuar bir hastalığı olup, kardiyovasküler hastalıkların ve inmenin başlıca nedenidir (3); belirli arterlerde intimal inflamasyon, nekroz, fibrozis ve kalsifikasyon yoluyla plak oluşumuna yol açan, lipoprotein kaynaklı bir hastalıktır. (4) Ateroskleroz, özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) formundaki apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin kandaki konsantrasyonundaki artış ile ilişkilendirilir ve bu artış hastalığın en yaygın oluşum nedeni olarak kabul edilir. Bununla birlikte, LDL düzeyleri normal veya düşük olan bireylerde dahi ateroskleroz gelişebilmesi, patogenezde LDL dışındaki risk faktörlerinin de önemli rol oynadığını göstermektedir. Öte yandan, son derece düşük LDL düzeylerine sahip bireylerde ise diğer risk faktörleri bulunsa bile klinik olarak belirgin ateroskleroz gelişiminin oldukça nadir olması, LDL'nin süreçteki merkezi önemini desteklemektedir (5–7).

Ana patofizyolojik mekanizmaların, hastalar arasındaki etiyolojik farklılıklardan bağımsız olarak benzer olduğu kabul edilmekle birlikte, kişiye özgü risk faktörlerinin varlığı hastalığın klinik sunumunda belirgin farklılıklara yol açmaktadır (4). Örneğin sigara kullanımı, stabil anjina pektorise kıyasla MI riskinde daha belirgin bir artış ile ilişkilendirilmiştir (8). Hipertansiyon ise özellikle inme gelişimi açısından son derece güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (9). Öte yandan sigara kullanımı ve diyabetes mellitus, periferik damar hastalığı gelişiminde gözlenen artmış riskin büyük bir kısmından sorumlu görünmektedir (10). Ayrıca LDL düzeylerinin, KAH'a kıyasla inme ve periferik damar hastalığı açısından daha sınırlı bir rol oynadığı belirtilmektedir (4).

Ateroskleroz, arteriyel sistemde belirli bölgeleri tutma eğiliminde olan çok odaklı bir hastalıktır. Plak oluşumu için düşük veya dalgalı endotel shear stresi olan bölgeler, arter dallanma noktalarının yakınları ve iç kıvrımları en duyarlı yerlerdir. Abdominal aorta, koroner arterler, iliyofemoral arterler ve karotis bifurkasyonları

genellikle en çok etkilenen bölgeler arasında yer almaktadır. Aterosklerozun gelişiminden önce, bu bölgelerde endotel dönüşümü ve gen ekspresyonunda değişiklikler meydana gelmektedir; bu değişiklikler subendotelyal dendritik hücrelerin varlığı ve adaptif intimal kalınlaşma ile ilişkilidir. Bu bölgelerde adaptif intimal kalınlaşmalar doğumdan sonra spontan olarak gelişir ve alttaki medyanın kalınlığına kadar ulaşabilir. Bu kalınlaşmalar, başlangıç lezyonlarının gelişimi için bir zemin sağlayabilir ve ilerleme hızı diğer arteriyel bölgelerden daha yüksek seyretmektedir (11–14). LDL'ler, arteriyel intimada birikerek oksidasyon ve agregasyon yoluyla yapısal olarak değişime uğrar ve bu süreç aterosklerozun gelişiminde temel bir basamak olarak kabul edilir (15). Değişime uğramış LDL partikülleri ve bunlardan türeyen okside lipid bileşenleri, sırasıyla doğuştan ve kazanılmış bağışıklık yanıtının kronik uyarıcıları olarak işlev görür. Bu lipid türevleri, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerini adezyon molekülleri, kemotaktik faktörler ile makrofaj koloni uyarıcı faktörü ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörü gibi büyüme faktörlerini salgılamaya teşvik eder. Böylece bu faktörler, monositlerdeki reseptörlerle etkileşime girerek bu hücrelerin damar duvarına yerleşimini, göçünü ve makrofaj ile dendritik hücrelere farklılaşmasını uyarırlar (16,17). LDL'nin intimal proteoglikanlara bağlanması ise hastalığın başlangıcı için kritik bir adımdır ve adaptif intimal kalınlaşmaların ateroskleroza yatkınlığını açıklamaktadır. Hastalık ilerledikçe, endotel daha geçirgen hale gelir ve plak içindeki lipoprotein bağlanma moleküllerinin oluşumları, LDL'yi tutma yeteneğini daha da artırır (18,19). Lezyon bölgesine göç eden makrofajlar, farklı fenotiplere dönüşerek aterosklerotik süreç boyunca çok sayıda biyolojik etki gösterirler. Proinflamatuar sitokinler, çeşitli enzimler ve reaktif oksijen türevleri salgılayan makrofaj alt tipleri, hem yeni hücre birikimlerini hem de LDL partiküllerinin modifikasyonunu artırarak lezyon progresyonunu hızlandırırlar (20). Adaptif bağışıklık sistemi de bu sürece katkıda bulunur; modifiye LDL ve aterosklerozla ilişkili otoantijenlerin tanınması ve çeşitli bağışıklık hücrelerinin lezyondaki etkinliğini artırır (16). Hem makrofajlar hem de dendritik hücreler, dolaşımdaki lipoproteinlerden türeyen lipidlerin başlıca birikim alanları olarak işlev görür ve tam olarak aydınlatılamamış mekanizmalar aracılığıyla köpük hücrelerine farklılaşırlar (21). Köpük hücreler, okside LDL'nin çöpçü reseptörler aracılığıyla alımını, ekstraselüler litik kompartmanlarda biriken LDL komplekslerinden serbest

kolesterolün hidrolizini ve bozulmamış LDL ya da lipoprotein kalıntılarının doğrudan tutulmasını veya bu süreçlerin kombinasyonunu gerçekleştirirler (22–24). Düz kas hücreleri de lipid alımı gerçekleştirmekte ve buna benzer mekanizmalarla kolesterol ester damlacıklarını biriktirmektedirler (25). Bu hücrelerin görev aldığı patolojik sürecin en erken ve başlangıç lezyonlarını, arteriyel intimada sınırlı lipid birikimleri olarak ortaya çıkan yağlı noktalar ile bunların zaman içinde birleşmesiyle oluşan yağlı çizgiler oluşturmaktadır. Bu erken lezyonlar, oluşumlarını tetikleyen uyarıcıların ortadan kalkması durumunda tamamen geri dönüşümlü kabul edilmektedir. Yağlı noktalar bazı fetal aortalarda ve yaşamın ilk altı ayında bebeklerde gözlenebilmekte olup, bu durum muhtemelen annenin risk faktörlerini yansıtmaktadır; ancak bu yapıların sıklığı ilerleyen yıllarda belirgin biçimde azalmaktadır. Ergenlik döneminde ise yağlı çizgiler, çoğu bireyde koroner arterler ve aortanın ateroskleroza duyarlı bölgelerinde yeniden ortaya çıkmaktadır (26,27). Birçok yağlı çizgi ilerleme göstermeden gerilerken, özellikle ateroskleroza yatkın bölgelerde ortaya çıkan bazı lezyonlar progresyon göstererek daha ileri aterosklerotik yapılara dönüşebilir. Bu ilerleyici dönüşümün temel belirleyicisi, intimada aselüler lipid açısından zengin materyalin birikmesidir. Daha küçük lipid havuzları, intimanın normal yapısını belirgin biçimde bozmaksızın öncelikle köpük hücre tabakalarının altında gözlenir ve bu tip erken lezyonlar patolojik intimal kalınlaşma olarak adlandırılır (4, 28–30). Bazı patolojik intimal kalınlaşmalarda ise izole lipid havuzları, makrofajların invazyonu ve artan inflamatuar aktivite sonucu birleşerek lipid açısından zengin nekrotik çekirdekler oluşturur. Bu süreç, intimanın normal mimarisinin geri dönüşümsüz bir şekilde bozulmasına ve lipidler ile hücresel artıklardan oluşan, hücre dışı matriks içermeyen bir karışımın ortaya çıkmasına yol açar (30). Nekrotik bir çekirdeğin varlığı durumunda lezyon fibroaterom olarak tanımlanır (4). Köpük hücreleri ile düz kas hücrelerinin apoptozu ve bunu izleyen ikincil nekrozu, nekrotik çekirdek oluşumunun temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (31,32). Nekrotik çekirdeğin kimyasal bileşimi, farklı lipid kaynaklarının bu yapının oluşumuna önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu kaynaklar arasında, LDL' den doğrudan kolesterol esterlerinin birikimi ile plak içi kanamalar sonucunda lezyona sızan ve serbest kolesterol açısından zengin eritrosit membranları yer almaktadır. Ayrıca, makrofaj aracılı biriken LDL birikiminin ekstrasellüler hidrolizi de nekrotik çekirdekte

saptanan yüksek serbest kolesterol içeriğinin oluşumuna katkıda bulunabilir (33–35). Nekrozun hangi lezyonlarda gelişeceği tam olarak bilinmemekle birlikte, klinik gözlemler bazı ipuçları sunmaktadır. Örneğin erkekler ve kadınlar yaşamın erken dönemlerinde benzer miktarda koroner yağlı çizgi geliştirirken, otuz yaşına gelindiğinde erkeklerde belirgin biçimde daha fazla ilerleyici aterosklerotik lezyon görüldüğü bildirilmektedir (36). Yeni oluşan damarlar, esas olarak adventisyal vasa vasorumdan köken alarak ilerleyici aterosklerotik lezyonların tabanına doğru büyür ve monositler ile bağışıklık hücreleri için alternatif bir giriş yolu sunar (37). Ancak plak içerisinde gelişen bu yeni damarlar destekleyici hücrelerden yoksundur ve son derece kırılgandır; bu durum, plazma proteinleri ve eritrositlerin lokal olarak damar dışına sızmasına yol açar (38). Bu tür plak içi kanamalar, fibroateromlarda yaygın olup nekrotik çekirdeği genişletebilir ve inflamasyonu artırabilir (33,39).

Lezyonların bağ dokusu başlangıçta normal arteriyel intima ya da adaptif intimal kalınlaşmaya benzer bir yapı gösterirken, zamanla bu gevşek fibroselüler doku kolajen açısından zengin fibröz doku ile yer değiştirir ve giderek genişler. Bu fibröz doku çoğu ilerleyici plakta baskın bileşen haline gelir (40). Nekrotik çekirdek ile plağın lüminal yüzeyi arasında yer alan bu dokular, yüksek miktarda tip I kolajen içeren fibröz matristen oluşmaktadır. Fibröz matrisin kollajen, elastin ve proteoglikan bileşenleri esas olarak düz kas hücreleri tarafından sentezlenir ve lezyonel düz kas hücrelerinin bu sekretuar kapasitesi, çok fonksiyonlu fenotipleri ile ilişkili kabul edilmektedir (4).

İleri aterosklerotik lezyonların bir diğer karakteristik bileşeni ise kalsifikasyondur. Kalsifikasyonlar progresif lezyonlarda yaygın olup yaşla birlikte artış gösterir. Apoptotik hücreler, ekstraselüler matris ve nekrotik çekirdek materyali mikroskobik kalsiyum granülleri için birer başlangıç odağı oluşturabilir; bu granüller zamanla genişleyerek daha büyük kalsiyum birikintilerine ve plaklara dönüşebilir (41,42).

Aterogenez sürecinde damar duvarı, plak büyümesini bir süre telafi edebilmek amacıyla lümen çapını koruyacak biçimde yeniden şekillenme eğilimindedir; bu mekanizma genişleyici (pozitif) yeniden şekillenme olarak adlandırılır. Ancak bu kapasitenin aşılmasıyla plak hacmindeki artış, lokal damar segmentinin daralmasına

yol açan daraltıcı (negatif) yeniden şekillenme ile sonuçlanır. Klinik olarak anlamlı darlık oluşumu, bu iki sürecin tek başına veya birlikte görülmesiyle gelişebilir (43,44).

Aterosklerotik plakların büyük bir bölümü uzun süre asemptomatik kalırken, bir kısmı zamanla hemodinamik olarak anlamlı darlık oluşturarak stabil anjina pektorise, daha az bir kısmı ise plak rüptürü veya erozyonu sonucu akut tromboz gelişimine ve akut koroner sendroma (AKS) neden olabilmektedir. Aterosklerotik sürecin zaman içinde ilerlemesi, damar lümeninin daralmasına ve plağın stabilitesinin bozulmasına yol açarak çeşitli klinik tablolara zemin hazırlar. Bu durum, koroner arterlerde miyokardiyal iskemiye bağlı olarak KAH'ın; serebral dolaşımın etkilenmesiyle iskemik inmenin ve alt ekstremite kan akımının azalması sonucu periferik arter hastalığının ortaya çıkmasına neden olabilir. Klinik spektrumun kardiyovasküler sistemdeki en yaygın yansıması ise stabil anjina pektoris ve AKS'leri içeren KAH'dır (4). Ateroskleroz, koroner kan akımını hemodinamik olarak anlamlı düzeyde azaltarak stabil anjina pektoris gelişimine yol açabilir; ancak miyokartta skar oluşumu olmadıkça bu durum genellikle ölümcül seyretmez. Buna karşılık, oluşmuş bir miyokart skarı ventriküler aritmiler için bir substrat oluşturarak ani kardiyak ölüm riskini artırabilir. AKS ise çoğunlukla aterosklerotik plak üzerinde gelişen rüptür veya erozyona bağlı lümen trombüsü ile ortaya çıkar ve bu tabloya plak içine ani kanama ile eşlik eden ya da etmeyen vazospazm eşlik edebilir (45). Plak yırtılması, koroner trombozun en sık görülen mekanizmasıdır (45,46). Plak rüptürü sırasında fibrotik kepteki yapısal bir defekt, yüksek trombojenik içerikteki nekrotik çekirdeğin dolaşımla doğrudan temas etmesine neden olur ve bu durum hızla trombüs oluşumunu tetikler (4).

Dünya çapında yapılan otopsi çalışmalarının yakın tarihli bir derlemesinde, ölümcül koroner olayların büyük çoğunluğunda koroner trombüs saptandığı bildirilmiştir. MI ile hayatını kaybeden olguların %79'unda, ani koroner ölüm vakalarının ise %65'inde trombüs tespit edilmiştir. Bu oran, altmış yaş üzerindeki bireylerde %77'ye kadar çıkarken, altmış yaş altındaki olgularda %64 olarak bildirilmiştir. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde trombüs varlığı erkeklerde %76, kadınlarda ise %55 oranında saptanmıştır. Coğrafi bölgelere göre yapılan analizde ise ölümcül trombüs saptanma oranı Avrupa'da %72, ABD'de %68 ve Asya'da %81 olarak rapor edilmiştir (47). Plak rüptürü, MI geçirip hayatta kalan bireylerde trombüs

oluşumunun en sık sebebidir (48). Plak rüptürü, genellikle fibröz kepin en ince olduğu ve köpük hücre infiltrasyonun en belirgin şekilde izlendiği bölgelerde meydana gelir. Eksantrik plaklarda, en zayıf nokta genellikle kep kenarı veya omuz bölgesidir ve son derece ince fibrotik kepler yırtılma açısından yüksek risk taşır (46). Fibrotik kepin incelmesi, muhtemelen iki eş zamanlı mekanizmayı içermektedir. Bunlardan biri, fibrotik kepteki düz kas hücrelerinin kademeli kaybıdır. Yırtılmış kepler, sağlam keplere göre daha az düz kas hücresi ve daha az kollajen içermekte olup, yırtılma yerinde genellikle düz kas hücreleri bulunmamaktadır. Aynı zamanda, infiltrasyon yapan makrofajlar, kollajen açısından zengin kep matrisini yıkıma uğratmaktadırlar (49,50). İnce bir kepin yırtılması ve trombüs oluşumu spontan olarak meydana gelebilse de, çoğu vakada fiziksel veya duygusal stresin ani artışı son tetikleyici etkeni oluşturabilir. Tetikleyiciler arasında fiziksel ve cinsel aktivite, öfke, kaygı, iş stresi, depremler, savaş ve terör saldırıları, sıcaklık değişimleri, enfeksiyonlar ve kokain kullanımı bulunmaktadır (51). Ayrıca sirkadiyen ritmin biyolojik etkileri ve günlük aktivitelerdeki değişiklikler nedeniyle AKS başlangıcı sıklıkla sabah saatlerinde görülmektedir (52). Bu tetikleyici yollar sempatik aktivasyonu artırarak kalp hızı ve kan basıncında yükselmeye, koagülabilitede ve trombosit reaktivitesinde artışa yol açmakta ve zaten zayıf olan kepler üzerinde rüptürü kolaylaştırarak belirgin trombotik yanıtı tetikleyebilmektedir (51–53). Yırtılma olmaksızın trombüs oluşumuna yol açan mekanizma, yani plak erozyonu, ateroskleroz araştırmalarında hâlen en önemli çözülememiş konulardan biri olmaya devam etmektedir. Plak erozyonunda, trombüsün altında genellikle yüzey endoteli bulunmamakla birlikte, alttaki plağın belirgin morfolojik özellikleri henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Ani kalp ölümüne yol açan eroziv ve tromboze plaklar, genellikle minimal düzeyde kalsifikasyon gösterir, sıklıkla negatif yeniden şekillenme ile ilişkilidir ve rüptüre plaklara kıyasla daha az inflamatuvar özellik taşır (29,54). Vazospazm ve endotelyal hasar, erozyonla ilişkili trombozun en olası tetikleyici mekanizmaları arasında kabul edilmektedir (55). Bu hipotezle uyumlu olarak, plak erozyonu lezyonları genellikle sağlam iç ve dış elastik laminalara, iyi gelişmiş bir medya tabakasına ve kontraktil özellik gösteren düz kas hücrelerine sahipken; rüptüre plaklarda iç elastik laminanın sıklıkla bozulduğu ve alttaki medya tabakasının ise ince ve düzensiz bir yapı sergilediği bildirilmektedir (56). Rüptüre veya erozyona uğramış plaklardaki gelişen trombotik yanıtın büyüklüğü

oldukça değişkendir ve çoğu vakada büyük, lümeni tamamen tıkayan ve hayatı tehdit eden trombüs oluşumu görülmez. Plak rüptürü ile klinik belirtilerin ortaya çıkışı arasındaki zaman ilişkisi ise, rüptürün sık olarak asemptomatik gerçekleşmesi ve trombotik sürecin öngörülemez doğası nedeniyle kesin biçimde değerlendirilememektedir. Trombüs içerisinde yer yer gözlenen plak parçacıkları, rüptürün hemen ardından yoğun trombozun meydana geldiğini düşündürmektedir. Bazı olgularda ise trombotik yanıt daha dinamik bir seyir izlemekte; genellikle vazospazma eşlik eden tromboz ve tromboliz süreçleri eşzamanlı olarak gerçekleşmekte, bu durum aralıklı kan akımına ve günler içinde tabakalı trombüs oluşumuna yol açmaktadır. (4) İyileşmiş plak rüptürünü gösteren özellikler, birçok koroner plakta, özellikle de kronik yüksek dereceli stenoz oluşturanlarda görülür (57). Bu plaklarda sıklıkla birkaç iyileşmiş rüptür yeri mevcuttur ve iyileşmiş rüptürlerin sayısı, stenozun şiddeti ile korelasyon göstermektedir (58). Bu bulgular; asemptomatik plak rüptürleri ve erozyonların, plak büyümesi ve kronik stenoz oluşumu için önemli olduğunu göstermektedir. (4)

Klinik uygulamada aterosklerotik sürecin şiddetini ve ilerleme riskini gösteren güvenilir, ölçülebilir parametrelerin tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Bu tür parametreler, risk tahmininde ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde rehberlik edebilecek olanaklar sunar. Bu kapsamda kullanılan temel kavramlar arasında plak yükü, plak aktivitesi ve plak hassasiyeti yer alır. Plak yükü, plakların hücresel bileşimi ve aktivitesinden bağımsız olarak, tüm arteriyel sistemde veya belirli bir damar yatağında aterosklerozun yaygınlığının bir ölçüsüdür. Plak hacmi, lezyonlarla kaplı arteriyel yüzey veya buna bağlı bazı göstergelerle ölçülebilir. Örnek olarak bilgisayarlı tomografi ile belirlenen koroner kalsiyum skoru, karotis ultrasonunda ölçülen intima-media kalınlığı ve plak alanı ya da periferik damar hastalığı için kullanılan ayak bileği-kol basıncı indeksi sayılabilir (4). Hastalık ya da plak aktivitesi, noninvaziv görüntüleme teknikleri ve plazma biyobelirteçleri aracılığıyla güvenilir biçimde ölçülebilirse, bu durum hastalığın altta yatan mekanizmalarının anlaşılması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemli bir kaynak oluşturabilir. Ancak, plak aktivitesi kavramı karmaşık olup çoğunlukla inflamasyonla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, intimal nekroz, anjiyogenez ve plak içi kanama gibi diğer patobiyolojik süreçlerin de plak aktivitesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Hassas

plakların karakteristik özelliklerini tanımlamak, tromboza neden olabilecek plakları tahmin etmek ve bu plakların oluşum mekanizmalarını anlamak açısından büyük önem taşımaktadır. Trombozun varlığı ile AKS arasındaki farklar, çoğu yırtılma ve erozyonun kısa vadede asemptomatik olabileceğini göstermektedir. Hassas plaklar, yırtılma veya erozyon gibi mekanizmalara bağlı olarak yüksek tromboz riski taşıyan plakları tanımlar. Yırtılmaya yatkın tipik bir plak, büyük bir nekrotik çekirdek ve belirgin makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir. Yırtılmış plakların özellikleri arasında büyük boyut, yeni damar oluşumu ve plak kanaması gibi faktörler yer almaktadır (4).

2.1.4. Kronik Koroner Sendrom

Kronik koroner sendrom (KKS), koroner arterler ve mikrosirkülasyonda ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel bozukluklara bağlı olarak gelişen, uzun süreli ve genellikle dalgalı seyir gösteren klinik tabloları kapsar. Bu bozukluklar, çoğu zaman efor, duygusal stres veya diğer tetikleyici durumlarda miyokardiyal oksijen talebi ile koroner kan akımı arasındaki geçici ve geri dönüşlü dengesizliğe yol açarak iskemiye neden olur. Ortaya çıkan iskemi; anjina pektoris, göğüs rahatsızlığı, dispne gibi semptomlarla kendini gösterebileceği gibi tamamen asemptomatik de seyredebilir. KKS, uzun süre stabil seyredebilse de hastalık çoğu olguda ilerleyicidir ve süreç, herhangi bir zamanda AKS gelişimiyle destabilize olabilir (59).

2.1.5. Akut Koroner Sendrom

AKS, yakın dönemde klinik semptom veya bulgularında değişiklik gösteren hastaları kapsayan ve on iki derivasyonlu elektrokardiyogram bulguları ile kardiyak troponin düzeylerindeki değişikliklere bakılmaksızın değerlendirilen bir klinik sendromlar spektrumudur. AKS; klinik bulgular, elektrokardiyografik veriler ve yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin düzeyleri temel alınarak; USAP, ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NON-STEMI) ve ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) olmak üzere farklı klinik tablolar şeklinde sınıflandırılır (60).

2.1.6. Önleme ve Tedavi

Klinik olarak sağlıklı görünen bireylerde sistematik kardiyovasküler risk değerlendirilmesi, kırk yaşın üzerindeki erkekler ve elli yaşın üzerindeki kadınlar için önerilmektedir. Bunun yanı sıra kardiyovasküler hastalık öyküsü, ailevi hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite veya kardiyovasküler riski artıran diğer komorbiditeleri bulunan bireylerde global risk hesaplamasının yapılması kılavuzlar tarafından güçlü şekilde tavsiye edilmektedir. Buna göre yetmiş yaş altındaki erişkinlerde on yıllık fatal ve fatal olmayan olay riskinin SCORE2 (Systematic Coronary and Cardiovascular Risk Evaluation 2) ile, yetmiş yaş ve üzerindeki bireylerde ise SCORE2-OP (Systematic Coronary and Cardiovascular Risk Evaluation 2 – Older Persons) ile hesaplanması önerilmektedir. Elde edilen risk düzeyi doğrultusunda, özellikle yüksek ve çok yüksek risk grubunda yer alan bireylerde tedavi yoğunluğunun kademeli olarak artırılması, risk faktörlerinin agresif biçimde yönetilmesi ve hastaya özgü bir tedavi stratejisinin benimsenmesi temel yaklaşımdır. Yoğun risk azaltımı; sigaranın tamamen bırakılması, akdeniz tipi beslenme, kilo kontrolü ve düzenli fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı önerilerinin yanı sıra, risk düzeyi ve komorbiditelere göre uygun farmakolojik tedavilerin uygulanmasını içerir. LDL kolesterolün düşürülmesi koruyucu tedavinin merkezinde yer almakta olup, yüksek etkinlikli statinler birinci basamak tedavi olarak önerilir. Kan basıncının hedef değerlerde tutulması, diyabet ve glisemik kontrolün sağlanması, obezitenin yönetimi ve gerektiğinde antitrombotik tedavilerin kullanılması, hem primer hem de sekonder koruma açısından kritik bileşenlerdir. Bu çok yönlü yaklaşımın yalnızca aterosklerotik hastalık progresyonunu yavaşlatmadığını, aynı zamanda uzun dönem kardiyovasküler mortaliteyi de anlamlı düzeyde azalttığı vurgulanmaktadır (61).

KAH'ın girişimsel tedavisi, semptom kontrolünü sağlamak, iskemiyi azaltmak ve yüksek riskli anatomilerin prognozunu iyileştirmek amacıyla uygulanır. Stabil koroner hastalıkta temel yaklaşım optimal medikal tedavi olmakla birlikte, buna rağmen semptomları devam eden veya invaziv/noninvaziv testlerle belirgin iskemisi gösterilen hastalarda PKG etkili bir seçenektir. AKS varlığında ise zamanında girişimsel tedavi kritik bir müdahaledir; STEMI'de primer PKG standart tedavi yaklaşımı olup mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilmesi önerilir.

NON-STEMI'de ise risk sınıflaması doğrultusunda erken invaziv strateji tercih edilir ve lezyon morfolojisine göre uygun stentleme yöntemi uygulanır. Sol ana koroner (LMCA) hastalığı, üç damar hastalığı, diyabet eşlik eden yaygın koroner arter hastalığı veya kompleks lezyon anatomilerinde koroner arter bypass greftleme (CABG), uzun dönem mortalite ve yeniden girişim oranları açısından daha üstün olduğundan öncelikli bir revaskülarizasyon yöntemi olarak değerlendirilir. PKG ve CABG arasında seçim yapılırken klinik durum, iskemik yük, anatomik kompleksite (örneğin SYNTAX skoru), eşlik eden komorbiditeler ve kalp ekibi değerlendirmesi birlikte göz önünde bulundurulur. Her iki yöntemde de amaç, miyokardiyal perfüzyonu yeniden sağlayarak semptomları kontrol altına almak, iskemiyi azaltmak ve uzun dönem sonuçları iyileştirmektir (59,60,62).

2.2. PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM

2.2.1. Tarihçe

Son altmış yıl içerisinde miyokardiyal revaskülarizasyon alanı, girişimsel kardiyolojinin ortaya çıkışı ve gelişimi sayesinde önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Bu gelişmeler; CABG'ye kıyasla, PKG'nin İKH'nin tedavisinde başlıca müdahale yöntemi olarak kabul edilmesini sağlamıştır. PKG' nin tarihsel sürecinin erken dönemlerinde, Sven Seldinger 1953 yılında güvenli ve tekrarlanabilir bir perkütan arter ponksiyonu tekniği geliştirmiştir. Mason Sones ise 1958 yılında bir aortografi sırasında istemsiz biçimde gerçekleştirilen ilk koroner anjiyografinin uygulayıcısı olmuştur (63,64). Andreas Grüntzig, 16 Eylül 1977 tarihinde Zürih'te insanlarda gerçekleştirilen ilk koroner balon anjiyoplasti ile PKG 'nin öncüsü olmuştur (65). Otuz sekiz yaşındaki bir hastada proksimal sol ön inen arter (LAD) darlığını tedavi etmek için çift lümenli balon kateter kullanan Grüntzig, böylece sadece balon anjiyoplasti (POBA) olarak bilinen yöntemin öncülüğünü yapmıştır (66). Balon anjiyoplasti kateteri, lezyonun daha etkin geçilmesini sağlamak ve yönlendirmeyi kolaylaştırmak amacıyla çeşitli evrimlerden geçmiştir. Tekniğin geliştirilmesi, önce over-the-wire kateterlerin, ardından Tassilo Bonzel ve Paul Yock tarafından tasarlanan monorail sisteminin geliştirilmesine öncülük etmiştir (67). Buna karşın, POBA yöntemi başlangıçtaki yüksek ilgiye rağmen çeşitli ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Travmatik damar diseksiyonuna bağlı bu komplikasyonlar akut damar tıkanması (%8–15) ve erken elastik recoil (%5–10) olarak görülmüştür, bunların sonucunda acil tekrar dilatasyon veya CABG gerekmiştir. Müdahale sonrası dönemde ise damar travmasına bağlı neointimal proliferasyon ve negatif remodelleme, altı aylık izlemde %20–30 oranında restenoz gelişmesine yol açmış ve bu durum yeni anjiyoplasti girişimleri veya bypass cerrahisi gerektirmiştir (68,69). POBA' ya özgü akut komplikasyonların giderilmesi amacıyla, bu dönemin ardından stent teknolojileri geliştirilmiştir. Jacques Puel, Mart 1986'da Fransa'nın Toulouse kentinde insanlarda ilk kez çıplak metal stent (BMS) kullanılarak gerçekleştirilen anjiyoplasti uygulamasını rapor etmiştir. Palmaz-Schatz modeli BMS implantasyonu ile yapılan PKG, iki önemli klinik çalışmada POBA' ya kıyasla belirgin üstünlük göstermiştir (70,71). Ani damar tıkanma oranı belirgin şekilde azalmış olsa da, başlıca kısıtlılıklar olarak antikoagülan tedavilere rağmen %20'ye varan oranlarda görülen akut ve subakut ST olmuştur. Bu ciddi komplikasyon, BMS implantasyonunu takiben antikoagülan tedavi yerine tiklopidin ve aspirin kombinasyonundan oluşan çift antiplatelet tedavi protokolünün uygulanmaya başlanmasıyla önemli ölçüde azaltılmıştır (72). Bununla birlikte, stentlerin koroner arterin media tabakasında barotravmaya neden olması nedeniyle, ISR önemli bir sorun olmaya devam etmiştir. Klinik olarak anlamlı ISR oranlarının, 6–9 aylık takip süresince %20–30 düzeylerinde seyrettiği bildirilmiştir (69). Bu komplikasyonun üstesinden gelmek amacıyla, DES'lerin geliştirilmesine kadar geçen süreçte çeşitli tasarımlar, genişleme mekanizmaları ve altın kaplama gibi farklı yüzey kaplamaları ile yardımcı tedavi yaklaşımları denenmiştir. DES'ler, stent iskeletini lokal antiproliferatif, antiinflamatuar ve antirestenotik ilaçların salınım aracı olarak kullanılmak üzere tasarlanmıştır (66). Buna karşın, DES'lerin klinik uygulamaya girmesinden sadece birkaç yıl sonra, 2006 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kongresinde sunulan iki bağımsız meta-analiz, DES kullanımının potansiyel olarak mortalite riskini artırabileceğini ortaya koymuştur (73,74). Söz konusu ESC fırtınası olarak adlandırılan olay, dünya genelinde ciddi endişeler yaratmış ve bu koroner stentlerin güvenlik profilinin kapsamlı bir biçimde yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır (75). Çalışmalar, ilaç salınım kinetiği, polimer biyouyumluluğu ve stent strut kalınlığının, uzun dönem stent etkinliği ve güvenliği ile ilişkili sonuçlar üzerinde doğrudan etkili olduğunu göstermiştir (76). Bu bulgular, daha dayanıklı platform

materyalleri, polimer kaynaklı hipersensitivite reaksiyonlarının azaltılması ve yüksek etkinliğe sahip ilaç formülasyonları ile karakterize yeni nesil DES tasarımlarının geliştirilmesine yön vermiştir (77).

2.2.2. Stent İmplantasyonunu Takiben Gelişen Biyolojik Süreçler ve Komplikasyonlar

2.2.2.1. Arteriyel İyileşme

Her ne kadar anjiyoplastinin temel amacı koroner anatomiyi yeniden yapılandırmak ve laminer kan akışını sağlamak olsa da, bu işlem kaçınılmaz olarak endotelyal yapıda mekanik bir hasara neden olur ve bir dizi inflamatuvar yanıtı tetikler. Koroner stent ise yabancı bir cisim olarak, arter duvarındaki düz kas hücrelerinin göçü ve proliferasyonu ile kemokin ve sitokinlerin aktivasyonu sonucunda gelişen iyileşme süreci kapsamında neointimal doku oluşumunu indükler (78). Her ne kadar DES'ler hücresel proliferasyonu ve neointimal hiperplaziyi sınırlamak amacıyla tasarlanmış olsa da, polimer kaplamaların kalıcılığı iyileşme sürecinin bozulmasına, kronik inflamasyona ve lokal hipersensitivite reaksiyonlarına yol açmıştır (77). Teorik olarak, stent strutlarının tamamen fonksiyonel bir endotel ile kaplanması beklenir. Ancak, strut materyalleri iyileşme sürecinin farklı aşamalarında hücresel infiltrasyon ve fibrin pıhtı oluşumu aracılığıyla inflamasyonu tetikler. Sonuç olarak, intima kalınlaşması ISR veya ST gelişimine neden olabilir (79).

2.2.2.2. Stent İçi Restenoz (ISR)

Stent içi restenoz (ISR), stentlenen arter segmentinin, mekanik travma ve yabancı materyale karşı aşırı bir koroner iyileşme yanıtı olarak, damar lümeninin kesit alanının %50'sinden fazlasının progresif daralması ile karakterize edilen bir durumdur (80). Erken fazda, endotelyal hücreler hasar görmüş durumdadır; bu durum, plateletlerin aktivasyonu ve agregasyonunu, dolaşımdaki lökositlerin infiltrasyonunu ve büyüme faktörleri ile sitokinlerin salınımını tetikler. Koroner lümeni daraltan farklı mekanizmalar bulunsa da, en belirgin süreç, düz kas hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu ile ortaya çıkan neointimal hiperplazidir (81,82). Bu süreç, stent implantasyonunu takiben ilk yıl içinde belirgin hâle gelir (83,84). Uzun dönemde ise

proteoglikan-kollajen matriksin birikimi daha belirgin bir rol oynar. Diğer önemli ancak nadir görülen mekanizma ise, özellikle stent implantasyonunu takiben iki yıl sonrasında gelişen neoaterosklerozdur (81). Gerçekte, bu süreç büyük ölçüde endotelyal disfonksiyon ve polimer bileşenlerine karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonuna bağlıdır ve anevrizma oluşumu ile geç dönem stent malappozisyonu ile ilişkilendirilebilir; bu durum ise stent yüzeyi ile plateletler arasındaki akış bozukluğunu daha da şiddetlendirir (85).

2.2.2.3. Stent Trombozu (ST)

Stent içi restenoz (ISR) yavaş bir süreçle gelişirken, ST ise stentlenen koroner arterin stent segmenti içinde veya yakınında oluşan bir trombüs tarafından ani olarak tıkanmasıdır. Görece nadir görülmesine karşın, ST ciddi bir komplikasyon olup yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir ve bilinen KAH bulunan hastalarda tüm MI olgularının yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır (86,87). Oluş zamanına göre sınıflandırma şu şekildedir: Erken tromboz, PKG'den sonraki ilk otuz gün içinde meydana gelir; bu dönem akut, yani PKG'den sonraki ilk yirmi dört saat içinde gelişen trombozlar ile subakut, yani yirmi dört saat ile otuz gün arasında ortaya çıkan trombozlar olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Geç tromboz, PKG'den sonraki otuz bir ile üç yüz altmış beş gün arasında, çok geç tromboz ise bir yıldan sonra ortaya çıkar (80). ST'ye yol açan mekanizmalar hasta, lezyon, işlem ve cihazla ilişkili faktörleri içerir. Özellikle diabetes mellitus, malignite, kalp yetmezliği gibi klinik risk faktörleri ve iki stent tekniği ile tedavi edilen bifurkasyon lezyonları, kompleks lezyonlar, küçük damar çapı, işlem sonrası TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction)* akımının üçten küçük olması gibi tablolar ST'nin iyi tanımlanmış prognostik göstergeleri arasında yer almaktadır (88,89).

2.2.3. Koroner Stentlerin Evrimi ve Özellikleri

Son yıllarda stent tasarımlarındaki gelişmeler, esas olarak stentin iletilebilirliğini artırmaya, radyal dayanıklılığını güçlendirmeye, strut kalınlığını azaltmaya ve yan dallara erişimi kolaylaştırmaya odaklanmıştır. Ancak bu tasarımsal iyileştirmeler, stentin özellikle balon ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan longitidunal kuvvetlere karşı direnç kapasitesinin azalmasına ve yapısal bütünlüğünün

korunmasında zayıflamaya yol açmıştır (90,91). Radyal dayanıklılık; strut genişliği ve kalınlığı, kullanılan alaşımın türü ve stentin yapısal tasarımı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. İki temel stent mimarisi bulunmaktadır ve her biri kendine özgü avantajlar ile dezavantajlara sahiptir: tüm kenarlarından bağlantılı olan kapalı hücreli stentler ve tüm kenarlarından bağlantılı olmayan açık hücreli stentler. Kapalı hücreli tasarım daha yüksek radyal kuvvet ve daha fazla plak kavraması sağlarken, günümüzde çoğu DES'te tercih edilen açık hücreli tasarım ise artan esneklik sayesinde stentin iletilebilirliğini ve yan dallara erişimini önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır (77).

DES üç temel bileşenden oluşur: stent platformu, polimer kaplama ve antiproliferatif ilaç.

İlk nesil DES'ler; demir, nikel ve kromdan oluşan paslanmaz çelik alaşımlarından üretilmiş olup, göreceli olarak daha kalın yapıya sahip olup zaman zaman alerjik reaksiyonlarla ilişkilendirilmekteydi. Bu sınırlılıkların aşılması ve güvenliğin artırılması amacıyla, kobalt–krom ve platin–krom esaslı yeni metal alaşımlar, daha yeni nesil stentlerde kullanılmaya başlanmıştır. Stent yüzeyine tek ya da çok katmanlı polimer tabakalar uygulanabilir. En altta yer alan adezyon tabakası, polimerin stent platformuna tutunmasını sağlarken; bunun üzerine yerleştirilen tabaka, antiproliferatif ilacın doğrudan arter duvarına veya dolaylı olarak kan dolaşımına salınmasını sağlar. Salınan ilaç daha sonra arter duvarı tarafından emilerek etki gösterir. Bazı tasarımlarda, bu yapıların üzerine eklenen üçüncü bir tabaka, ilaç salınımını kontrol ederek antiproliferatif etkinin süresini uzatır ve tedavi edici etkinliğin devamlılığını sağlar. İlk nesil DES' lerin çoğunda kalıcı polimer kaplamalar kullanılmıştır. Ancak bu kaplamaların, uzun vadede inflamatuvar reaksiyonlarla ilişkili olabileceği ve bazı durumlarda tromboz gelişimine yol açabileceği gösterilmiştir. Polimerden salınan ilaç, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engelleyerek, stent içinde ve çevresindeki neointimal dokunun aşırı büyümesini sınırlar. Neointimal hiperplazinin büyük ölçüde inflamasyon kaynaklı olması nedeniyle, genellikle immünsüpresif ve antiproliferatif ilaçlar kullanılmaktadır. Özellikle polimer kaplı stentlerde, immünsüpresif etkinin, ST veya geç dönem ISR'yi tetikleyen hipersensitivite reaksiyonlarını baskılaması kritik öneme sahiptir (77). Birinci nesil kalıcı polimerli ilaç salınımlı stentler (DP-DES), mTOR inhibitörü olan sirolimus ve paklitaksel gibi antiproliferatif ilaç salınımını sağlayacak

biçimde tasarlanmıştır (92,93). Bununla birlikte, birinci nesil DP-DES implante edilen hastalarda ST oranlarının devam etmesi nedeniyle, kısa süre sonra ikinci nesil DP-DES geliştirilmiştir. İkinci nesil DP-DES' lerde, klinik sonuçları daha da iyileştirmek amacıyla daha ince polimer kaplamalar, daha ince stent strutları ve everolimus ile zotarolimus gibi yeni antiproliferatif ilaçlar kullanılmıştır. Sonuç olarak, birinci ve ikinci nesil DP-DES implante edilen hastalarda, BMS' lere kıyasla geç ve çok geç stent trombozu oranlarının yüksekliği, polimerlerin damarın iyileşmesini geciktirme ve neoateroskleroz gelişimine katkı sağlama ile ilişkili olduğunu göstermiştir (92). Bu durum, biyoeriyebilir polimerli ilaç salınımlı stent (BP-DES) ve polimersiz ilaç salınımlı stent (PF-DES) gibi yeni DES teknolojilerinin geliştirilmesine yol açmıştır (92,94). Kullanılan polimer kaplamalar veya antiproliferatif ilaç türlerinin yanı sıra, diğer temel tasarım unsurları da koroner stentlerin etkinliğini etkilemektedir (95). DP-DES'lerde kullanılan kalıcı polimerler, hastalarda geç endotelizasyon, neoateroskleroz ve geç/çok geç ST gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, alternatif bir yaklaşım olarak BP-DES'ler geliştirilmiştir. BP-DES'lerde yer alan polimerler, zamanla doğal olarak parçalanırken ilaç salınımını sürdürür; nihayetinde stent BMS durumuna indirgenir. BP-DES'in temel mantığı, polimer varlığının kademeli olarak azalmasının polimere bağlı kronik inflamasyon, neoateroskleroz ve geç/çok geç ST riskini azaltırken, PKG sonrası endotelizasyon ve damar iyileşmesini desteklemesidir (92,94). BP-DES, DP-DES'e alternatif olarak geliştirilmişken, PF-DES de BP-DES ile benzer amaçlarla geliştirilmiştir; bunlar arasında inflamasyonun, neoaterosklerozun ve geç/çok geç ST'nin azaltılması ile endotelizasyon ve arteriyel iyileşmenin desteklenmesi yer almaktadır. Adından da anlaşılacağı üzere, PF-DES' lerde, metal çekirdek üzerindeki polimer kaplamaların yerine alternatif ilaç salınım yöntemleri kullanılmaktadır. Temel hedef, polimerlerin sağladığı çok sayıda işlevi yani ilacın stabilize edilmesi veya stente bağlanmasını sürdürürken, aynı zamanda stent içinde biyouyumluluğu korumaktır (94,96). BP-DES ve PF-DES gibi temel stent tasarımı alt tiplerinin dışında, son dönemde geliştirilen birçok stent, genellikle biyomimetik özellikler olarak tanımlanan belirli niteliklere sahiptir. Bu özellikler, stentlerin biyouyumluluğunu artırmakta ve implantasyon sonrasında ISR ile ST gibi komplikasyonların görülme olasılığını azaltmaktadır (97). Bu tür komplikasyonların azaltılmasındaki temel hedeflerden biri, stent yüzeyinin endotelizasyonunun

iyileştirilmesidir (97,98). Bunu sağlamak amacıyla, stentlere kazandırılan bazı özellikler arasında trombosit aktivasyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu azaltan, ayrıca endotel hücre migrasyonunu hızlandıran özellikler yer almaktadır (99).

2.3. mTOR İNHİBİTÖRLERİ: SİROLİMUS VE EVEROLİMUSUN FARMAKOKİNETİK, FARMAKODİNAMİK VE HÜCRESEL MEKANİZMALARI

Sirolimus ve everolimus, mTOR aracılı hücresel sinyalizasyonu selektif olarak inhibe eden ve yapısal benzerlik taşıyan rapamisin türevleridir. Doğal kökenli ilk mTOR inhibitörü olan sirolimus, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileriyle tanımlanmışken; kimyasal olarak modifiye edilmiş analoğu olan everolimus; daha iyi çözünürlük, daha yüksek biyoyararlanım ve daha kısa yarı ömür gibi farmakokinetik özellikleri nedeniyle sirolimustan klinik düzeyde ayrışan bir profil sunmaktadır. Her iki ilaç CYP3A4 üzerinden metabolize edilmekte ve P-glikoprotein substratı olarak taşınmakta olup, bu özellikler belirli klinik koşullarda ilaç düzeyi değişkenliklerinin iki ajan arasında farklı yansımalar oluşturabilmesine yol açabilmektedir. Everolimusun daha kısa yarı ömür ve daha öngörülebilir biyoyararlanım profili, bu açıdan özellikle dikkat çekmektedir. Her iki molekül de FKBP12'ye bağlanarak mTORC1 üzerinden hücre büyümesi, protein sentezi ve hücre döngüsünü düzenleyen yolakları inhibe eder. Bu mekanizma; lenfosit proliferasyonunu, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu ve bazı tümöral büyümeleri baskılayan temel farmakodinamik etkiyi oluşturur. Bununla birlikte hücre içi dağılım, doku penetrasyonu ve metabolit paternlerindeki farklılıklar, iki ajan arasında ek biyolojik ve klinik ayrışmalara neden olabilmektedir. Bu farklılıkların bazı preklinik modellerde antiproliferatif potense değişkenlik olarak yansıdığı da bildirilmiştir (100,101). Bazı preklinik ve laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda everolimusun sirolimusa kıyasla daha güçlü antiproliferatif etki gösterdiği bildirilmiştir; örneğin, telomeraz ekspresyonunu baskılayarak düz kas hücresi proliferasyonunu inhibe etmesiyle ve HLA I-antikor ile uyarılan endotel hücrelerinde mTORC2 ve ERK1/2 sinyal yollarını inhibe ederek (102,103).

Ayrıca sirolimus ve everolimus, inflamatuvar yanıtı ve lenfosit proliferasyonunu baskılayan belirgin immünomodülatör etkilere sahiptir. Ancak laboratuvar ortamında elde edilen veriler, everolimusun özellikle TNF-α ile uyarılmış

sitokin salınımı ve nötrofil endotel etkileşimlerinin inhibisyonunda sirolimusa kıyasla daha güçlü bir etki gösterebildiğini ortaya koymuştur. Klinik düzeyde ise mTOR inhibitörlerinin, kalsinörin inhibitörü bazlı rejimlere göre çeşitli immünolojik avantajlar sağlayabildiği; tedavi seçiminin ise ajanlara özgü profil ve yan etki farklılıklarıyla şekillendiği bildirilmektedir. Nötrofiller, memelilerde en yaygın lökosit alt grubu olup, IL-1α/β, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-16 gibi proinflamatuvar sitokinler, TGF-α ve VEGF gibi proinflamatuvar/anjiyojenik faktörler ile IL-1RA, IL-4, IL-10 ve TGF-β gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımı aracılığıyla inflamasyonda merkezi rol oynarlar. İmmünsüpresif ilaçlar, terapötik faydalarına rağmen, beklenmedik proinflamatuvar etkiler nedeniyle inflamasyonu artırabilir. Bu bağlamda, farklı immünsüpresif ajanların insan nötrofillerinin inflamatuvar yanıtları üzerindeki etkileri vücuttan izole edilen canlı hücreler üzerinde yapılan çalışmalarda değerlendirildi. Bazal koşullarda, mTOR inhibitörleri olan sirolimus ve everolimus, IL-8 ve VEGF salınımını belirgin şekilde azaltırlarken, IL-1RA salgılanımını koruyarak en güçlü antiinflamatuvar etkiyi gösterdiler. TNF-α ile uyarılmış nötrofillerde ise everolimus ön tedavisi, hem IL-8 hem de VEGF salınımını azaltmakla kalmayıp, IL-1RA üretimini iki kat artırdı; bu etki, diğer immünsüpresif ilaçlarla kombinasyon halinde de devam etti. Ayrıca, sirolimus ve everolimus, TNF-α kaynaklı nötrofil adezyonunu hem insan endotel hücrelerine hem de ekstraselüler matrise etkili şekilde engelledi. Bu bulgular, mTOR inhibitörlerinin belirgin antiinflamatuvar profiline işaret etmekte olup, özellikle everolimusun nötrofil aracılı inflamatuvar yanıtların modülasyonunda etkinliğini vurgulamaktadır (104).

mTOR inhibitörleri olan sirolimus ve everolimus, organ nakillerinde kalsinörin inhibitörleri ile kombinasyon halinde immünsüpresif ajanlar olarak kullanılmasının yanı sıra, proliferasyon sinyal inhibitörleri olarak DES'ler üzerine kaplanmakta ve kanser tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Everolimus molekülündeki C-40 hidroksietil grubu, ilaç hedef protein etkileşimlerinde sirolimusa kıyasla belirgin farklılıklar yaratmakta ve özellikle mTORC2 ile etkileşimde çok daha yüksek bir potansiyel göstermektedir; bu mekanistik farklılık, mTORC2 aracılı sinyal yolaklarının düzenlenmesinde ve hücresel proliferasyon ile hayatta kalma sinyallerinin modülasyonunda doğrudan rol oynayarak, mTOR inhibitörlerinin farmakolojik etkinlik profilinin genişlemesine katkıda bulunur. Everolimus, sirolimusa kıyasla

kalsinörin inhibitörlerinin nöronal ve böbrek hücre metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerini antagonize etme potansiyeline sahip olup, mitokondriyal oksidasyonu uyarabilir ve vasküler inflamasyonu sirolimusa göre daha güçlü şekilde azaltabilir (105).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, retrospektif ve tek merkezli bir gözlemsel araştırma olarak tasarlandı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Komisyonu tarafından kurum izni alındı. Ardından, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.02.2025 tarihli toplantısında etik onay (karar no: 25/133) verildi. Araştırma, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun şekilde yürütüldü.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

3.2.1. Dahil Edilme Ve Hariç Tutulma Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üzerindeki yetişkin hastalar,
- AKS veya KKS tanılarıyla başvuran ve primer veya elektif PKG sırasında ultra ince strutlı BP–SES veya ultra ince strutlı BP–EES implantasyonu yapılan hastalar.

Hariç tutulma kriterleri:

- Kronik total oklüzyonların varlığı,
- Aşırı kalsifik lezyonlarda aterektomi gereksinimi,
- Koroner bypass greftlerinde darlık,
- İlaç salınımlı stent içi restenoz öyküsü,
- Yaşam beklentisi bir yıldan kısa olan hastalar.

Bu kriterler doğrultusunda 1300 hasta değerlendirildikten sonra toplam 983 hasta çalışma popülasyonuna dahil edildi.

3.2.2. Verilerin Elde Edilmesi

Çalışmanın verileri retrospektif olarak, hastanenin Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS), PACS görüntü arşivleme sistemi, epikriz belgeleri, laboratuvar sonuç ekranları ve işlem raporları kullanılarak elde edildi.

Her hastanın koroner anjiyografi görüntüleri tek tek incelendi.

- Lezyon uzunluğu ve darlık dereceleri, PACS platformunda iki boyutlu görünümlerde manuel ölçüm yöntemleri (cetvel benzeri) kullanılarak değerlendirildi.
- Kalsifikasyon derecesi operatör değerlendirmesine göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç sınıfta puanlandı.
- Lezyonun akut veya kronik karakteri klinik başvuru ve anjiyografik bulguların birlikte yorumlanmasıyla belirlendi.

Laboratuvar verileri HBYS kayıtlarından alınarak kaydedildi.

Hastaların tıbbi öyküsü, önceki girişimsel işlemleri ve takip bilgileri epikriz kayıtları ve kontrol anjiyografileri üzerinden tamamlandı.

Ortalama takip süresi 31.2 ± 13.8 ay olarak hesaplandı.

3.2.3. Değerlendirilen Parametreler

Anjiyografik Parametreler

- Lezyon uzunluğu
- Darlık derecesi
- Kalsifikasyon düzeyi (hafif–orta–şiddetli)
- Lezyonun akut/kronik karakteri
- Stent çapı ve uzunluğu

Laboratuvar Parametreleri

- Kreatinin
- Üre
- AST, ALT
- LDL ve HDL kolesterol
- CRP
- Lökosit
- Hemoglobin
- Platelet
- Troponin

Tıbbi Geçmiş

- Kronik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp yetmezliği)

- Önceki KAH öyküsü
- Önceki PKG veya CABG

3.2.4. Stent Özellikleri

Çalışmada değerlendirilen her iki ultra ince yapılı platform, kobalt-krom iskelet üzerinde PLLA ve PLGA polimerleri aracılığıyla ilaç salınımı yapan, biyouyumlu ve yaklaşık 2 ay içerisinde biyolojik olarak parçalanabilen biyopolimer kaplamaya sahiptir. Her iki stentte de ilaç ve polimer yalnızca abluminal yüzeye uygulanmıştır.

- Ultra ince BP–SES: Sirolimus salınımı yapan bu platformun strut kalınlığı 65 μm'dir.
- Ultra ince BP–EES: Everolimus salınımı yapan bu platformun strut kalınlığı 50 μm'dir.

3.2.5. Klinik Sonlanım Noktaları

Çalışmanın primer klinik sonlanım noktası hedef lezyon başarısızlığı (TLF) olarak belirlendi. TLF üç bileşenin birleşiminden oluştu: hedef damar miyokart enfarktüsü (TVMI), klinik endike hedef lezyon revaskülarizasyonu (CITLR), kardiyak ölüm. Sekonder klinik sonlanım noktaları ST, ISR ve bireysel bileşenlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi (TVMI, CITLR, kardiyak ölüm)

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS yazılımı kullanılarak analiz edildi (Sürüm 25.0, IBM SPSS Inc., Chicago, IL, ABD). Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler ise medyan ve interquartile range (IQR) değerleri ile raporlandı.

İki stent grubu arasındaki karşılaştırmalarda;

- Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde Student-t testi,
- Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerde Mann–Whitney U testi,
- Kategorik değişkenlerde ise Ki-kare testi veya uygun olduğunda Fisher'ın Kesin Testi kullanıldı.

Takip süresi boyunca ST, ISR, TVMI, CITLR ve TLF gibi klinik uç noktaların insidansları Kaplan–Meier yöntemi ile hesaplandı ve iki stent grubu arasındaki farklar Log-rank testi ile değerlendirildi.

Uzun dönem klinik sonuçların öngördürücüleri için Cox regresyon analizleri yapıldı. Öncelikle her bir değişken için tek değişkenli Cox regresyon analizi gerçekleştirildi. Tek değişkenli analizde $p < 0.05$ olan değişkenler ve klinik olarak anlamlı olduğu bilinen değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline alındı. Çok değişkenli analizde sonuçlar hazard ratio (HR) ve %95 güven aralıkları (GA) ile raporlandı.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya nisan 2020 ile ocak 2024 tarihleri arasında ultra ince strutlı BP–DES implantasyonu yapılan toplam 983 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 596'sına ultra ince strutlı BP–SES, 387'sine ise ultra ince strutlı BP–EES implante edilmiştir. Stent tiplerine göre hastaların başlangıç klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı şekilde sunulmuştur.

Tablo 1: Stent Tiplerine Göre Hastaların Başlangıç Klinik ve Demografik Özellikleri

Hasta Özellikleri	Tüm Hastalar (n=983)	Ultra ince-strut BP–SES (n=596)	Ultra ince-strut BP–EES (n=387)	Genel p Değeri
Takip Süresi (ay)	31.2±13.8	33.5±11.6	29.9±8.1	0.27
Yaş (yıl)	58.2±10.3	57.5±10.1	59.3±10.6	<0.01
Cinsiyet (Erkek)	795(80.9)	478 (80.2)	317 (81.9)	0.51
Hiperlipidemi	339 (34.5)	205 (34.4)	134 (34.6)	0.94
Diabetes Mellitus	416 (42.3)	250 (41.9)	166 (42.9)	0.77
Hipertansiyon	672 (68.4)	428 (71.8)	244 (63.0)	<0.01
Atrial Fibrilasyon	39 (4.0)	26 (4.4)	13 (3.4)	0.43
Kalp Yetmezliği	119 (12.1)	66 (11.1)	53 (13.7)	0.22
Kronik Böbrek Hastalığı	100 (10.2)	51 (8.6)	49 (12.7)	0.04
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	22 (2.2)	17 (2.9)	5 (1.3)	0.11
Sigara Kullanımı	485 (49.3)	306 (51.3)	179 (46.3)	0.12
Başvuru Anında Tanı				
Stabil Anjina Pektoris	294 (29.9)	166 (27.9)	128 (33.1)	0.22
NSTEMI	391 (39.8)	221 (37.0)	170 (43.9)	0.13
STEMI	298 (30.3)	209 (35.1)	89 (23.0)	<0.01
WBC (10^3/μL)	9.9±3.7	10.2±3.7	9.4±3.6	<0.01
Nötrofil (10^3/μL)	6.8±3.6	7.1±3.7	6.3±3.5	<0.01
Lenfosit (10^3/μL)	2.3±1.9	2.2±0.9	2.4±0.8	0.16
Platelet (10^3/μL)	248.3±68.9	250.8±64.4	244.4±62.8	0.13
Hemoglobin (g/dL)	13.8±1.8	13.9±1.8	13.5±1.9	0.01
eGFR (mL/min/1.73m^2)	87.3±19.8	88.7±19.2	85.1±20.5	0.01
LDL (mg/dL)	95 (67-125)	97 (68-128)	93 (66-123)	0.37
HDL (mg/dL)	39.2±9.8	39.3±9.9	38.9±9.7	0.45
Trigliserit (mg/dL)	149 (104-215)	147 (106-214)	181 (104-216)	0.77
ASA	979 (99.7)	594 (99.7)	385 (99.5)	

P2Y12 inhibitörleri				
Klopidogrel	606 (61.6)	374 (62.8)	232 (59.9)	0.23
Tikagrelor	278 (28.3)	163 (27.3)	115 (29.7)	0.72
Prasugrel	99 (10.1)	59 (9.9)	40 (10.3)	0.11
Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörü	66(6.7)	46 (7.7)	20 (5.2)	0.12
ACEI/ARB	655 (66.6)	417 (70.0)	238 (61.5)	0.02
Beta Blokör	677 (68.9)	425 (71.3)	252 (61.1)	0.04
Statin	979 (99.7)	595 (99.8)	384 (99.2)	0.91
Warfarin	13 (1.3)	8 (1.3)	5 (1.3)	0.95
NOAC	31 (3.2)	22 (3.7)	9 (2.3)	0.23
LVEF (%)	50.2±9.8	50.0±9.6	50.5±10.1	0.36
Hafif Derecenin Üzerindeki Kapak Yetersizliği				
Mitral Yetersizliği	77 (7.8)	40 (6.7)	37 (9.6)	0.14
Aort Yetersizliği	17 (1.7)	9 (1.5)	8 (2.1)	0.77
Triküspit Yetersizliği	35 (3.6)	15 (2.5)	20 (5.2)	0.07
Stent çapı (mm)	2.8±0.3	2.8±0.3	2.9±0.4	0.31
Toplam Stent Uzunluğu (mm)	19.7±6.3	20.81±6.7	18.0±7.4	0.01
Külprit Koroner Arter				
LMCA	31 (3.2)	23 (3.9)	8 (2.1)	0.31
LAD	444 (45.2)	266 (44.6)	178 (46.0)	0.72
CX	246 (25.0)	143 (24.0)	103 (26.6)	0.76
RCA	262 (26.6)	164 (27.5)	98 (25.3)	0.22
Bifurkasyon Stentleme	20 (2.0)	11 (1.8)	9 (2.3)	0.60
Belirgin Trombüs Yükü TIMI 0-1 Akım	305 (31.0)	211 (35.4)	94 (24.3)	<0.01
Sorumlu Lezyonda Kalsifikasyon	95 (9.7)	65 (10.9)	30 (7.8)	0.12
Sorumlu Lezyonda Diseksiyon	21 (2.1)	12 (2.0)	9 (2.3)	0.74
Sorumlu Lezyon Bölgesinde Tortüozite	26 (2.6)	18 (3.0)	8 (2.1)	0.36
Postdilatasyon	222 (22.6)	154 (25.8)	68 (17.6)	0.02
Stent Konumlandırma Paterni				
Yalnızca Kritik Darlığı Stentleme	393 (40.0)	239 (40.1)	154 (39.8)	0.16
Lezyonun Öncesinde veya Sonrasında %50'nin Üzerindeki Tüm Plakları Stentleme	64 (6.5)	40 (6.7)	24 (6.2)	0.43
Lezyonun Öncesinde veya Sonrasında %50'nin Altındaki Tüm Plakları Stentleme	526 (53.5)	317 (53.2)	209 (54.0)	0.78

ACEI: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptor blokörü, ASA: Asetil-salisilik asit, BP–EES: Biyoeriyebilir polimerli everolimus salınımlı stent, BP–SES: Biyoeriyebilir polimerli sirolimus salınımlı stent, CX: Sirkumfleks arter, e-GFR: Tahmini glomerular filtrasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LAD: Sol ön inen arter, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, LMCA: Sol ana koroner arter, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, NOAC: K vitamini dışı oral antikoagülanlar, NSTEMI: ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü, RCA: Sağ koroner arter, STEMI: ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü, TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction WBC: Lökosit

Her iki gruptaki takip süreleri benzer olup, BP–SES grubunda 33.5 ± 11.6 ay, BP–EES grubunda 29.9 ± 8.1 ay olarak izlenmiş; tüm çalışma popülasyonunun ortalama takip süresi ise 31.2 ± 13.8 ay olarak kaydedilmiştir ($p = 0.27$). Takip sürelerinin yakın olması, uzun dönem sonlanımların değerlendirilmesinde zaman temelli farklılıkların sonuçlar üzerinde ek bir etki oluşturmasını engelleyen önemli bir avantaj sağlamıştır. Demografik özellikler incelendiğinde çalışma popülasyonunun ortalama yaşının 58.2 ± 10.3 yıl olduğu ve BP–EES grubunda yaşın anlamlı olarak daha ileri bulunduğu görülmüştür ($p < 0.01$). Cinsiyet dağılımı gruplar arasında homojen olup tüm popülasyonun yaklaşık %81'i erkeklerden oluşmaktadır ($p = 0.51$). Hipertansiyon BP–SES grubunda daha yüksek bir oranda izlenmiş ve anlamlı fark göstermiştir ($p < 0.01$)**.** Buna karşın diyabet, hiperlipidemi ve sigara kullanımı gibi diğer majör kardiyovasküler risk faktörlerinin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p = 0.77$, $p = 0.94$, $p = 0.12$)**.** Kronik böbrek hastalığı ise BP–EES grubunda anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta izlenmiş ($p = 0.04$) ve bu bulgu aynı gruptaki daha düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değerleriyle uyumlu bulunmuştur.

Başvuru şekli ve klinik durum analiz edildiğinde, tüm popülasyonun yaklaşık üçte birinin STEMI tanısı ile başvurduğu ve STEMI oranının BP–SES grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır ($p < 0.01$). Bu durum, BP–SES grubunun daha akut, yüksek riskli hasta grubu ve daha inflamatuvar bir klinik tabloyu yansıttığını düşündürmektedir. Nitekim laboratuvar incelemeleri incelendiğinde BP–SES grubunda lökosit ve nötrofil değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüş ($p < 0.01$, $p < 0.01$) ve bu bulgular akut koroner sendrom fizyopatolojisi ile uyumlu bulunmuştur. BP–EES grubunda hemoglobin düzeylerinin ve eGFR değerlerinin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p = 0.01$, $p = 0.01$).

Farmakolojik tedavilerin dağılımı incelendiğinde her iki grubun neredeyse tamamının ASA aldığı, klopidogrel, tikagrelor ve prasugrel kullanım oranlarının iki gruba benzer şekilde dağılması, P2Y12 inhibitörleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını ve bu açıdan tedavi dengesinin korunduğunu göstermiştir ($p = 0.23$, $p = 0.72$, $p = 0.11$). Bununla birlikte BP–SES grubunda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) / anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB) ve beta

blokör kullanımının istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulunması, iki grup arasında belirgin bir farklılık olduğunu göstermiştir ($p = 0.02$, $p = 0.04$). Statin kullanımı her iki grupta da oldukça yüksek düzeyde olup, tedavinin neredeyse tüm hastalarda uygulandığı görülmüştür ($p = 0.91$).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) her iki grupta da benzer düzeylerde seyretmiş ve LVEF açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p = 0.36$).

Anjiyografik bulgular değerlendirildiğinde, hastaların en sık işlem yapılan koroner arterinin LAD olduğu ve bu dağılımın gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür ($p = 0.72$). Stent çapı BP–SES ve BP–EES arasında benzer olmakla birlikte ($p = 0.31$), toplam stent uzunluğunun BP–SES grubunda daha uzun olması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.01$). Ayrıca BP–SES grubunda yüksek trombüs yükünün daha sık izlenmesi ve postdilatasyon ihtiyacının daha fazla olması anlamlı görülmüştür ($p < 0.01$, $p = 0.02$). Buna karşın kalsifikasyon, diseksiyon ve tortüozite oranları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0.12$, $p = 0.74$, $p = 0.36$). Stent konumlandırma paterni incelendiğinde, yalnızca kritik darlığın stentlendiği, lezyonun proksimal ve distalindeki %50'nin üzerinde plak yükü bulunan tüm segmentlerin de stentlendiği ve %50'nin altında plak yükü bulunan tüm segmentlerin de stentlendiği üç farklı yerleşim paterninin dağılımı değerlendirildi; bu üç patern açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p = 0.16$, $p = 0.43$, $p = 0.78$).

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde tüm hasta özelliklerinin uzun dönem ST, ISR ve CITLR üzerindeki etkileri Tablo 2'de sunulmuş; bu analizde $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli modele aktarılmış ve söz konusu üç sonlanım için elde edilen çok değişkenli sonuçlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2: Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizinde Hasta Özelliklerinin Uzun Dönem Stent Trombozu (ST), Stent İçi Restenozu (ISR) ve Klinik Endike Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu (CITLR) Üzerindeki Etkisi

Hasta Özellikleri	Tek Değişkenli Analiz					
	Stent Trombozu (ST)		Stent İçi Restenozu (ISR)		Klinik Endike Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu (CITLR)	
	HR	P value	HR	P value	HR	P value
Yaş (yıl)	0.999	0.94	0.982	0.07	0.969	0.85
Cinsiyet (Erkek)	0.625	0.22	0.755	0.27	0.994	0.38
Hiperlipidemi	0.959	0.87	1.314	0.11	1.311	**0.02**
Diabetes Mellitus	1.607	**0.05**	1.647	**<0.01**	1.256	**0.05**
Hipertansiyon	0.832	0.48	0.965	0.85	0.973	0.83
Atrial Fibrilasyon	0.426	0.49	0.375	0.51	5.696	**0.03**
Kalp Yetmezliği	0.683	0.44	0.675	0.27	0.751	0.24
Kronik Böbrek Hastalığı	0.432	0.13	1.046	0.89	1.016	0.95
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	1.113	0.87	0.362	0.18	1.076	0.84
Sigara Kullanımı	1.810	**0.02**	1.360	0.10	0.950	0.67
Başvuru Anında Tanı	1.295	0.66	0.925	0.85	0.723	0.18
Nötrofil	0.998	0.96	0.955	0.13	1.021	0.27
Lenfosit	1.010	0.93	0.865	0.14	0.998	0.97
Platelet	0.999	0.73	0.999	0.65	1.000	0.88
Hemoglobin	0.949	0.46	1.023	0.68	1.112	**<0.01**
eGFR	0.891	0.17	0.761	0.26	0.641	0.34
LDL	1.127	0.31	1.225	0.44	1.219	0.72
Tikagrelor	0.105	**0.05**	0.045	**<0.01**	0.466	0.36
Prasugrel	0.035	**0.03**	0.037	**<0.01**	0.478	0.42
Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörü	0.891	0.82	1.107	0.79	0.908	0.69
Statin	0.443	0.80	2.461	0.66	0.611	0.54
Warfarin	1.007	0.98	1.001	0.96	0.107	0.07
NOAC	3.674	0.17	0.393	0.50	0.781	0.72
LVEF (%)	1.009	0.61	0.996	0.76	1.007	0.38
Mitral Yetersizliği	7.222	0.19	1.724	0.22	1.339	**0.03**
Aort Yetersizliği	3.693	0.31	1.187	0.50	0.837	0.29
Triküspit Yetersizliği	0.960	0.88	1.362	0.44	1.102	0.48
Stent Çapı	2.295	0.33	1.133	0.86	0.566	0.25
Toplam Stent Uzunluğu	1.004	0.81	1.002	0.86	1.007	0.50
Külprit Koroner Arter	0.689	0.27	0.781	0.17	0.882	0.24

Bifurkasyon Stentleme	1.121	0.89	2.778	**0.01**	1.739	0.07
Belirgin Trombüs Yükü TIMI 0-1 Akım	1.259	0.49	0.912	0.73	0.932	0.66
Sorumlu Lezyonda Kalsifikasyon	3.701	**<0.01**	1.918	**0.02**	0.958	0.84
Sorumlu Lezyonda Diseksiyon	0.824	0.80	1.357	0.58	0.712	0.44
Sorumlu Lezyon Bölgesinde Tortüozite	1.132	0.90	1.349	0.73	0.529	0.31
Postdilatasyon	0.832	0.47	0.982	0.92	1.006	0.96
Stent Konumlandırma Paterni	8.324	**<0.01**	12.190	**<0.01**	8.722	**<0.01**

CITLR: Klinik endike hedef lezyon revaskülarizasyonu, e-GFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HR: Hazard ratio, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, NOAC: K vitamini dışı oral antikoagülanlar, TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

Tablo 3: Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizinde Hasta Özelliklerinin Uzun Dönem Stent Trombozu (ST), Stent Restenozu (ISR) ve Klinik Endike Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu (CITLR) Üzerindeki Etkisi

Hasta Özellikleri	**Çok Değişkenli Analiz**		
	Stent Trombozu (ST)		
	HR	**95%CI**	**P value**
Diabetes Mellitus	1.674	1.056-2.652	0.03
Sigara Kullanımı	2.020	1.232-3.312	<0.01
Tikagrelor	2.462	1.208-4.871	0.01
Prasugrel	0.911	0.187-4.431	0.91
Sorumlu Lezyonda Kalsifikasyon	5.677	2.991-10.776	<0.01
Stent Konumlandırma Paterni	9.939	3.443-28.691	<0.01
Hasta Özellikleri	**Stent İçi Restenozu (ISR)**		
	HR	**95%CI**	**P value**
Diabetes Mellitus	1.439	1.027-2.016	0.04
Tikagrelor	0.905	0.595-1.583	0.91
Prasugrel	0.692	0.469-3.134	0.69
Bifurkasyon Stentleme	2.497	0.968-6.442	0.06
Sorumlu Lezyonda Kalsifikasyon	2.460	1.376-4.399	<0.01
Stent Konumlandırma Paterni	6.290	2.305-17.166	<0.01
Hasta Özellikleri	**Klinik Endike Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu (CITLR)**		
	HR	**95%CI**	**P value**
Hiperlipidemi	1.387	1.012-1.900	0.04
Diabetes Mellitus	1.380	1.015-1.876	0.04
Atrial Fibrilasyon	0.578	0.256-1.308	0.19
Hemoglobin	0.989	0.630-1.348	0.81
Mitral Yetersizliği	1.079	0.515-2.262	0.77
Stent Konumlandırma Paterni	12.287	5.593-26.993	<0.01

Çok değişkenli analiz sonucunda, ST riskinin diyabet varlığında 1.6 kat ($p = 0.03$), sigara kullanımında 2 kat ($p < 0.01$), tikagrelor kullanımında 2.4 kat ($p = 0.01$), lezyon kalsifikasyonunda 5.6 kat ($p < 0.01$) ve stent konumlandırma paternine bağlı 9.9 kat ($p < 0.01$) anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. ISR riski diyabet varlığında 1.4 kat ($p = 0.04$), lezyon kalsifikasyonunda 2.4 kat ($p < 0.01$) ve stent konumlandırma paternine bağlı 6.2 kat ($p < 0.01$) anlamlı olarak artış göstermiştir. CITLR riski, hiperlipidemi varlığında 1.3 kat ($p = 0.04$), diyabet varlığında 1.3 kat ($p = 0.04$) ve stent konumlandırma paternine bağlı 12.2 kat ($p < 0.01$) anlamlı olarak artmıştır.

Her iki stent grubunun hastane içi ve uzun dönem izlemdeki olumsuz klinik sonlanım oranları Tablo 4'de ayrıntılı biçimde gösterilmiştir.

Tablo 4: Stent Tipine Göre Hastane İçi ve Uzun Dönem İzlemdeki Olumsuz Klinik Sonlanımlar

Klinik Sonlanımlar (Hastane İçi)	**Tüm Hastalar (n=983)**	**Ultra ince-strut BP–SES (n=596)**	**Ultra ince-strut BP–EES (n=387)**	**Genel p Değeri**
Kardiyak Ölüm	30 (3.1)	24 (4.0)	6 (1.6)	0.03
Toplam Ölüm	38 (3.9)	28 (4.7)	10 (2.6)	0.09
Stent Trombozu (ST)	21 (2.1)	16 (2.7)	5 (1.3)	0.04
(Tüm İzlem Süresi)	**Tüm Hastalar (n=983)**	**Ultra ince-strut BP–SES (n=596)**	**Ultra ince-strut BP–EES (n=387)**	**Genel p Değeri**
Stent Trombozu (ST)	56 (5.7)	42 (7.0)	14 (3.6)	<0.01
Stent İçi Restenozu (ISR)	108 (10.9)	74 (12.4)	34 (8.8)	<0.01
TLF	149 (15.1)	97 (16.3)	52 (13.4)	0.27
TVMI	89 (9.0)	58 (9.7)	31 (8.0)	0.31
CITLR	96 (9.7)	68 (11.4)	28 (7.2)	<0.01
Kardiyak Ölüm	49 (5.0)	32 (5.4)	17 (4.4)	0.49
Toplam Ölüm	72 (7.3)	48 (8.1)	24 (6.2)	0.28

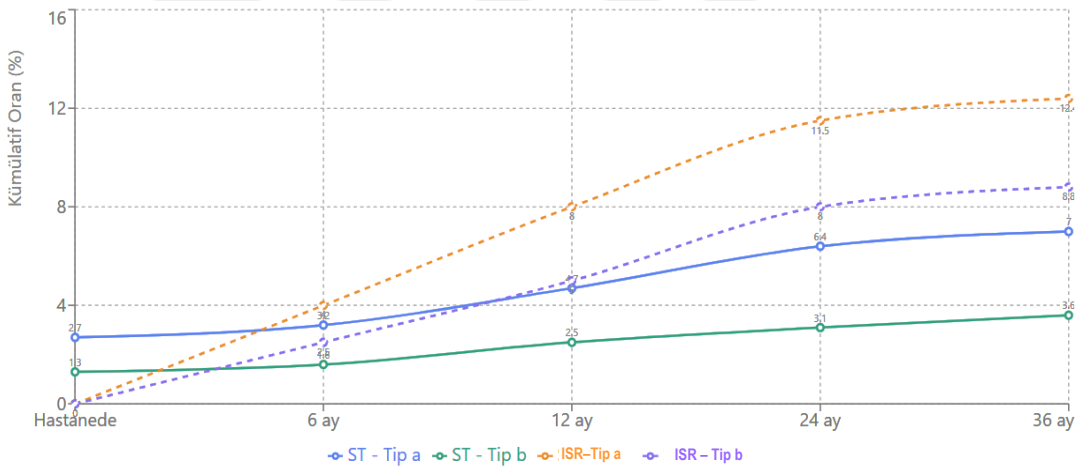
BP–EES: Biyoeriyebilir polimerli everolimus salınımlı stent, BP–SES: Biyoeriyebilir polimerli sirolimus salınımlı stent, CITLR: Klinik endike hedef lezyon revaskülarizasyonu, TLF: Hedef damar başarısızlığı, TVMI: Hedef damar miyokart enfarktüsü

BP–SES, BP–EES ile karşılaştırıldığında, hastane içi ST %2.7 ile %1.3 oranında (p = 0.04) ve hastane içi kardiyak ölüm %4 ile %1.6 oranında (p = 0.03) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Uzun dönem takipte ST, BP–SES grubunda %7 ile %3.6 oranında (p < 0.01) ve ISR, %12.4 ile %8.8 oranında (p < 0.01) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

CITLR, BP–SES grubunda %11.4 ile %7.2 oranında (p < 0.01) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, TVMI ve uzun dönem kardiyak ölüm gruplar arasında benzer saptanmış (p = 0.31, p = 0.49) ve primer sonlanım noktası TLF de BP–SES ve BP–EES gruplarında benzer bulunmuştur (%16.3 – %13.4, p = 0.27).

Bu bulgular, olay-zaman ilişkisini daha ayrıntılı olarak ortaya koymak amacıyla Kaplan–Meier eğrileri üzerinden de değerlendirildi (Şekil 1–Şekil 8).

Şekil 1'de, stent trombozu (ST) ve stent içi restenozu (ISR) için elde edilen Kaplan–Meier eğrileri karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

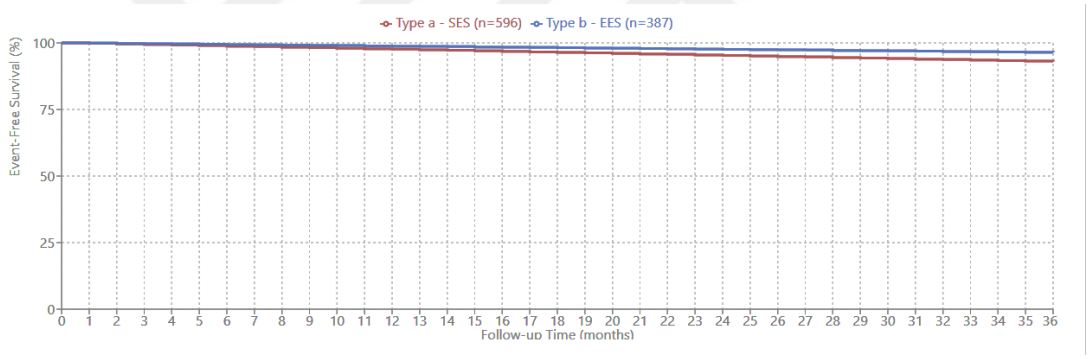


Zaman	ST Tip a	ST Tip b	ISR – Tip a	ISR – Tip b
Hastanede	2.7%	1.3%	0%	0%
6 ay	3.2%	1.6%	4%	2.5%
12 ay	4.7%	2.5%	8%	5%
24 ay	6.4%	3.1%	11.5%	8%
36 ay	7%	3.6%	12.4%	8.8%

Şekil 1: Stent Trombozu (ST) ve Stent İçi Restenozu (ISR) Kaplan–Meier Analizi İle Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

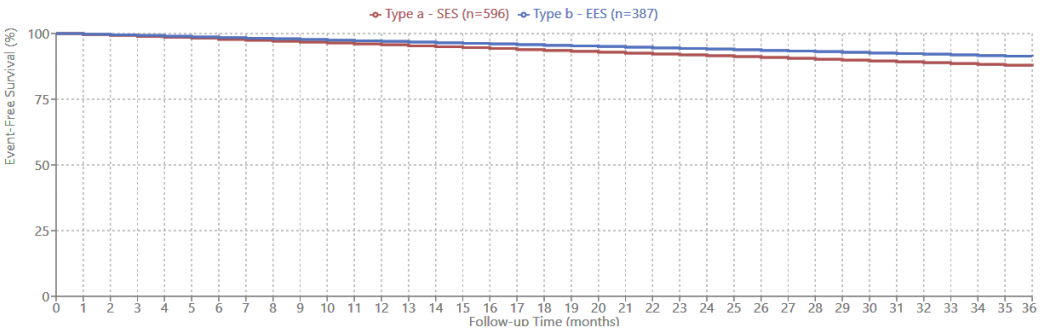
ISR: Stent içi restenozu, ST: Stent trombozu, Tip a: BP–SES: Biyoeriyebilir polimerli sirolimus salınımlı stent, Tip b: BP–EES: Biyoeriyebilir polimerli everolimus salınımlı stent

Bu Kaplan–Meier eğrisine baktığımızda, her iki stent grubunda da ST ve ISR birikiminin ilk yirmi dört aya kadar belirgin bir artış eğiliminde olduğunu, bu dönemin ardından ise eğrilerin daha yatay bir seyir izleyerek göreceli bir plato eğilimine girdiğini göstermektedir. Bununla birlikte, yirmi dört ve otuz altı ay arasında eğriler tamamen düz bir çizgi oluşturmamakta; artış hızı belirgin şekilde azalmış olsa da, düşük düzeyde yeni olay eklenmeye devam etmektedir. On iki aylık kümülatif oranlar incelendiğinde ST'nin BP–SES grubunda %4.7, BP–EES grubunda %2.5; ISR'nin ise sırasıyla %8 ve %5 olduğu görülmekte olup, uzun dönem sonunda her iki sonlanım açısından da BP–SES lehine olumsuz yönde anlamlı bir ayrışma devam etmektedir.
Bu ayrışmanın tek bir bileşenle açıklanması mümkün değildir; zira zaman içinde biriken fark, hem stentlerden salınan ilacın etkisi hem de bağımsız risk faktörlerinin katkısıyla gelişen ST ve ISR üzerinde ortaya çıkmakta ve sonuç olarak iki stent tipinin uzun dönem performansını belirlemektedir.



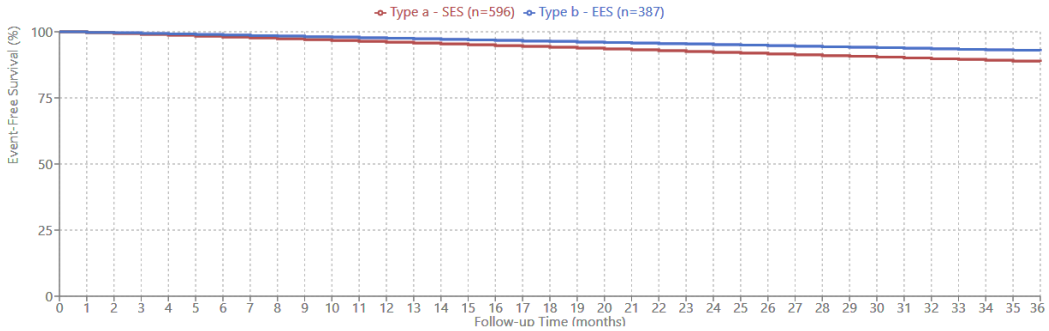
Şekil 2: Stent Trombozu (ST) Açısından Kaplan–Meier Analizi

Tip a: BP–SES: Biyoeriyebilir polimerli sirolimus salınımlı stent, Tip b: BP–EES: Biyoeriyebilir polimerli everolimus salınımlı stent



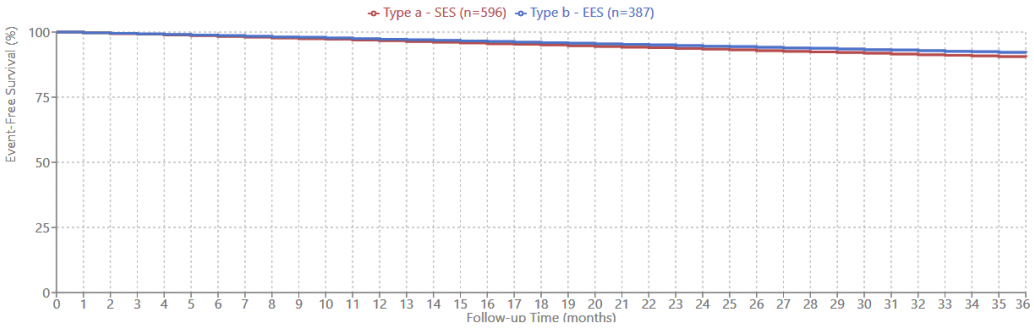
Şekil 3: Stent İçi Restenozu (ISR) Açısından Kaplan–Meier Analizi

Tip a: BP–SES: Biyoeriyebilir polimerli sirolimus salınımlı stent, Tip b: BP–EES: Biyoeriyebilir polimerli everolimus salınımlı stent



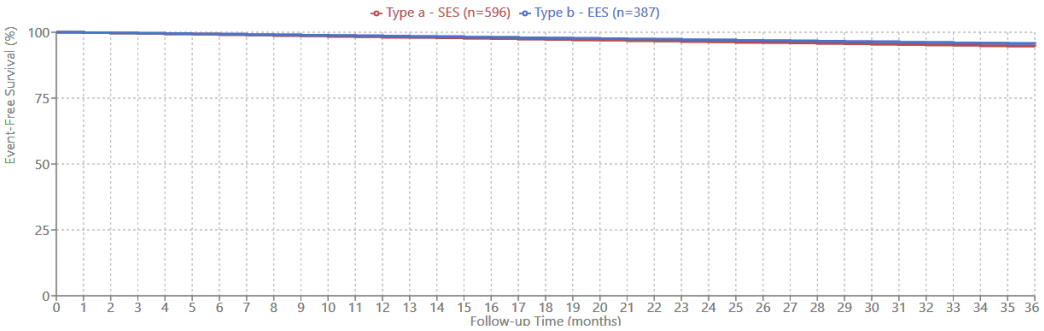
Şekil 4: Klinik Endike Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu (CITLR) Açısından Kaplan–Meier Analizi

Tip a: BP–SES: Biyoeriyebilir polimerli sirolimus salınımlı stent, Tip b: BP–EES: Biyoeriyebilir polimerli everolimus salınımlı stent



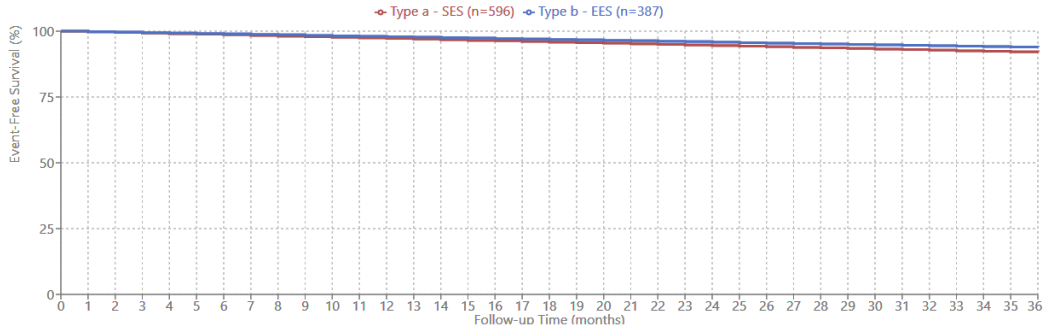
Şekil 5: Hedef Damar Miyokart Enfarktüsü (TVMI) Açısından Kaplan–Meier Analizi

Tip a: BP–SES: Biyoeriyebilir polimerli sirolimus salınımlı stent, Tip b: BP–EES: Biyoeriyebilir polimerli everolimus salınımlı stent



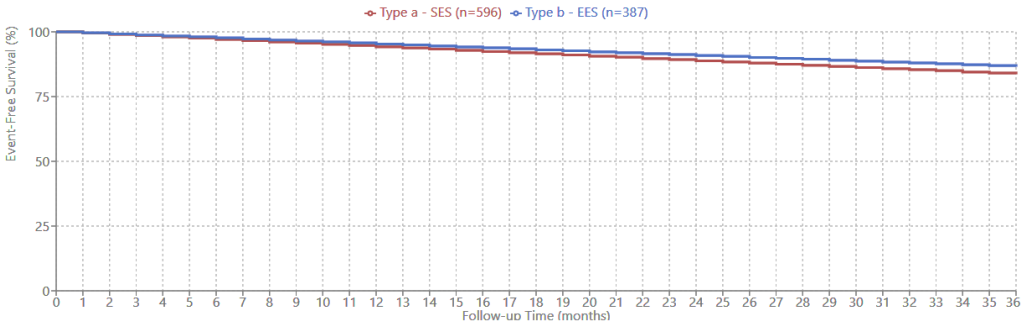
Şekil 6: Kardiyak Ölüm Açısından Kaplan–Meier Analizi

Tip a: BP–SES: Biyoeriyebilir polimerli sirolimus salınımlı stent, Tip b: BP–EES: Biyoeriyebilir polimerli everolimus salınımlı stent



Şekil 7: Toplam Ölüm Açısından Kaplan–Meier Analizi

Tip a: BP–SES: Biyoeriyebilir polimerli sirolimus salınımlı stent, Tip b: BP–EES: Biyoeriyebilir polimerli everolimus salınımlı stent



Şekil 8: Hedef Lezyon Başarısızlığı (TLF) Açısından Kaplan–Meier Analizi

Tip a: BP–SES: Biyoeriyebilir polimerli sirolimus salınımlı stent, Tip b: BP–EES: Biyoeriyebilir polimerli everolimus salınımlı stent

Kaplan–Meier eğrilerinin zaman içindeki seyri, grupların genel olarak paralel bir seyir izlediğini ortaya koymakla birlikte, yukarıda anlatıldığı üzere istatistiksel analizler bazı sonlanımlarda anlamlı farklılıkların bulunduğunu göstermiştir.

Genel olarak değerlendirildiğinde iki stent grubu klinik ve demografik özellikler açısından büyük ölçüde benzer bir popülasyonu yansıtmaktadır. Bununla birlikte, kardiyovasküler olaylar üzerinde etkili olduğu bilinen bazı değişkenlerde gözlenen anlamlı farklılıklar, klinik sonuçların yorumlanmasında dikkate alınması gereken unsurlar olarak değerlendirilmektedir. Bu değişkenlerin çok değişkenli analizlerde ayrı ayrı ele alınması ise, stent tiplerine özgü olası farkların daha sağlıklı ve güvenilir biçimde ortaya konulmasına olanak sağlamıştır.

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığının (KAH) perkütan tedavisinde kullanılan DES teknolojileri, son yıllarda hem materyal hem de polimer yapılarında kaydedilen önemli gelişmeler sayesinde belirgin bir evrim geçirmiştir. Ultra ince strutlı yeni nesil platformlar ile biyoeriyebilir polimer kaplama teknolojisinin bir araya gelmesi; üçüncü nesil DES'leri meydana getirmiş ve endotel iyileşmesinin hızlanması, geç dönem inflamatuvar yanıtın azalması ve uzun dönem güvenlik profilinin iyileşmesi gibi klinik açıdan anlamlı avantajlar sağlamıştır. Bununla birlikte güncel stent platformlarının büyük bölümü benzer yapısal özellikleri paylaşsa da, kullanılan ilaç türü, strut kalınlığı, polimer biyoeriyebilirlik, erime süresi ve ilaç salınım kinetikleri gibi farklı tasarım bileşenlerinin klinik sonuçlar üzerindeki etkisi tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu nedenle heterojen başvuru özelliklerine sahip geniş ve gerçek yaşam popülasyonlarından elde edilen veriler, çağdaş DES'lerin uzun dönem etkinlik ve güvenlik performansının değerlendirilmesi açısından özel bir önem taşımaktadır. Bu çalışma, her ikisi de ultra ince strutlı ve biyoeriyebilir polimerli sirolimus ve everolimus salınımlı modern üçüncü nesil DES platformlarının kısa ve uzun dönem klinik sonuçlarını geniş bir hasta grubunda inceleyerek, ilgili stent teknolojilerinin gerçek yaşam pratiğindeki performansını değerlendirme fırsatı sunmaktadır. Elde edilen temel klinik sonlanım noktaları, mevcut literatürdeki büyük ölçekli randomize çalışmalar ve güncel gözlemsel veri setleri ile birlikte ele alınarak aşağıda ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.

Çalışmamızda stent tiplerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarla ilişkili risk belirleyicilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen çoklu değişkenli analiz, modern DES popülasyonlarında klinik sonuçların hasta özellikleri, lezyon morfolojisi ve prosedürel yaklaşımlarla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir. Diyabetin ST riskini 1.6 kat ($p = 0.03$), ISR'yi 1.4 kat ($p = 0.04$) ve CITLR'yi 1.3 kat artırması ($p = 0.04$), diyabetik hastalarda geç iyileşme ve artmış proliferatif yanıtı bildiren mevcut literatürle uyumludur. Sigara kullanımının ST riskini yaklaşık 2 kat yükseltmesi ($p < 0.01$) de bilinen tromboza eğilimin klinik yansımasını desteklemektedir. Tikagrelor kullanımının diğer P2Y12 inhibitörlerine kıyasla ST riskini 2.4 kat artırması ($p = 0.01$) ise, potent antiagreganların genellikle daha düşük

trombotik olaylarla ilişkilendirildiğini bildiren literatürle tam olarak örtüşmeyen dikkat çekici bir bulgudur ve çalışmamızın yüksek risk profilli, gerçek yaşam özellikleri taşıyan hasta grubuna özgü bir varyasyonu yansıtıyor olabilir. Lezyon kalsifikasyonunun ST'yi 5.6 kat ($p < 0.01$) ve ISR'yi 2.4 kat ($p < 0.01$) artırması, kalsifik segmentlerdeki mekanik dezavantajları desteklemektedir. Hiperlipideminin CITLR riskini 1.3 kat artırması ($p = 0.04$), aterosklerotik progresyonla ilişkili metabolik etkileri yansıtmaktadır. En belirgin etki ise stent konumlandırma paternine bağlı izlenmiş; bu değişken ST'yi 9.9 kat ($p < 0.01$), ISR'yi 6.2 kat ($p < 0.01$) ve CITLR riskini 12.2 kat ($p < 0.01$) anlamlı biçimde artırmıştır. Bu bulgular, sadece ilaç salınımı farklı olan aynı DES platformlarında prosedürel tekniklerin klinik etkinliği etkileyebileceğini göstermektedir.

Stent konumlandırma değerlendirmesinin çalışmamızda yalnızca anjiyografiye dayanması ve IVUS/OCT gibi intravasküler görüntüleme yöntemlerinin kullanılmamış olması, lezyon morfolojisinin ayrıntılı analizini sınırlayan bir unsur olmakla birlikte, bu kısıtlılığa rağmen oluşturduğumuz sınıflamanın klinik sonlanımlarla bu denli belirgin ilişki göstermiş olması dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirilmelidir ve intravasküler görüntüleme eşliğinde yapılacak ileri çalışmalarda bu etkinin çok daha belirgin biçimde ortaya konulabileceğini düşündürmektedir.

Bu temel kardiyovasküler olay risk belirleyicilerinin ortaya konulmasının ardından, incelenen stent platformlarının uzun dönem klinik etkinliğini daha bütüncül bir çerçevede değerlendirebilmek amacıyla, çalışmamızda izlenen majör kardiyovasküler sonlanımların sonucu ve mevcut literatürdeki büyük ölçekli çalışmalarla karşılaştırılması özel bir önem taşımaktadır.

Modern DES literatüründe üçüncü nesil, ultra ince strut ve biyoeriyebilir polimer platformuna sahip iki farklı DES'in doğrudan karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmaması, araştırmamızın teknolojik açıdan büyük ölçüde benzeşen iki çağdaş stent arasındaki farkları değerlendirmesi açısından özgün bir konumda yer almasını sağlamaktadır. Her iki platformun da aynı jenerasyon tasarım özelliklerini paylaşmasına karşın yalnızca salınan ilacının farklı olması, çalışmamızda saptanan klinik ayrışmaların yapısal faktörlerden ziyade ilaç biyolojisine özgü mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çerçevede BP-SES grubunda

hem ST (%7.0 – %3.6; p < 0.01) hem de ISR'nin (%12.4 – %8.8; p < 0.01) BP-EES grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması, endotel iyileşmesi, inflamatuvar aktivite ve neointimal proliferasyon gibi ortak biyolojik süreçlerin sirolimus ve everolimus tarafından farklı biçimde modüle edilmiş olabileceğini düşündüren tutarlı bir eğilim ortaya koymuştur. Çok değişkenli analizde diyabet, lezyon kalsifikasyonu ve özellikle stent konumlandırma paterninin her iki olay için de bağımsız güçlü belirleyiciler olarak saptanması ise bu farklılaşmanın yalnızca ilaca bağlı biyolojik etkilerle değil, biyolojik iyileşme süreçlerini yavaşlatan metabolik ortam, lezyon morfolojisi ve prosedürel optimizasyon düzeyi ile birlikte şekillendiğini göstermektedir. Buna ek olarak, BP–SES grubunda STEMI oranının daha yüksek olması**,** işlem sırasında daha fazla trombüs yükü izlenmesi ve daha uzun stent kullanılması, bu grupta hem trombotik hem proliferatif komplikasyonlara yatkın daha akut ve kompleks bir klinik zeminin varlığına işaret etmektedir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, benzer teknolojiye sahip iki modern DES arasında gözlenen farklılığın, salınan ilacın biyolojik etkileri ile yüksek riskli klinik ve anatomik özelliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı söylenebilir; bu durum çalışmamızın hem bilimsel gerekçelendirme hem de gerçek yaşam pratiğine katkı açısından belirgin bir özgünlük sunmasını sağlamaktadır.

CITLR, stent uygulanan segmentte meydana gelen trombotik ya da proliferatif süreçlerin klinik olarak belirgin hâle gelmesi sonucu yeniden girişim gereksiniminin doğması şeklinde tanımlanır ve bu yönüyle ST ile ISR'nin ortak klinik yansımasını temsil eden önemli bir klinik sonlanımdır. Çalışmamızda CITLR'nin BP–SES grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunması (%11.4 – %7.2; p < 0.01), tromboz ve restenozda gözlenen eğilimle tutarlı bir şekilde, hem biyolojik iyileşme süreçlerinin ilaç salınım profiline bağlı olarak farklılaşabileceğini hem de işlem sonrası klinik gidişatı belirleyen anatomik ve sistemik faktörlerin bu iki alt mekanizma üzerinden CITLR riskini artırdığını göstermektedir. Nitekim çok değişkenli analizde hiperlipidemi, diyabet ve stent konumlandırma paterninin CITLR için bağımsız güçlü belirleyiciler olarak ortaya çıkması, bu sonlanımın patofizyolojik temelinde hem biyolojik iyileşmeyi yavaşlatan metabolik ortamın hem de prosedürel optimizasyon düzeyinin kritik rol oynadığını doğrulamaktadır. Tüm bu bileşenler birlikte değerlendirildiğinde, benzer teknolojiye sahip iki stent arasındaki CITLR

farkı, alt mekanizmaları oluşturan tromboz ve restenozdaki ayrışmanın klinik düzeydeki doğal bir uzantısı olarak ortaya çıkmakta ve stent başarısızlığının biyolojik ve prosedürel bileşenlerle birlikte şekillendiğini göstermektedir.

Önceki bulgularla uyumlu olarak, ST ve ISR'nin klinik karşılığını değerlendiren TLF, üç bileşenden oluşmaktadır: TVMI**,** CITLR ve kardiyak ölüm. Çalışmamızda bu bileşenlerden yalnızca CITLR'nin anlamlı farklılık göstermesi ($p < 0.01$), buna karşın TVMI ve kardiyak ölümün gruplar arasında benzer seyretmesi ($p = 0.31$, $p = 0.49$) kompozit sonlanım olan TLF'nin de doğal olarak anlamlı bir farklılık göstermemesine yol açmıştır (BP–SES %16.3, BP–EES %13.4; $p = 0.27$). Bu sonuç, modern DES çalışmalarında majör olayların çoğunlukla stent tipinden çok hastanın temel klinik profili tarafından belirlendiğini gösteren literatürle tamamen uyumludur ve çalışmamızın önceki bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde tutarlı bir klinik çerçeve sunmaktadır. Her iki stentin de aynı ultra ince strut tasarımını ve biyoeriyebilir polimer teknolojisini paylaşması, yani platform düzeyinde yapısal olarak benzer olmaları, büyük klinik olaylarda bu özellikler kaynaklı anlamlı bir ayrışma ortaya çıkma olasılığını sınırlayan bir arka plan oluşturmaktadır. Bu durumda iki stent arasındaki temel farklılık salınan ilacın biyolojik özelliklerine indirgenmekte; ancak çalışmamızda TLF bileşenlerinin ağırlıklı olarak hasta karakteristikleri ve bağımsız risk faktörleri tarafından şekillenmesi, bu ilaç farklılığının majör klinik sonlanımlar üzerindeki etkisinin doğal olarak daha sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla CITLR'deki ayrışmaya rağmen TLF'nin iki stent arasında benzer bulunması, hem klinik hem istatistiksel açıdan mevcut literatürdeki geniş ölçekli verilerle uyumlu, öngörülebilir bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Güncel literatürde ultra ince strutlı Orsiro BP–SES ile ince strutlı Xience kalıcı polimerli everolimus salınımlı stent (DP–EES) platformlarını karşılaştıran üç prospektif randomize kontrollü çalışmada TLF primer klinik sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. BIOFLOW-V (106) çalışmasında beş yıllık takipte TLF oranlarının iki stent arasında anlamlı farklılık göstermediğini bildirilmiştir (12.3% – 15.3%; $p = 0.108$). Aynı çalışmada CITLR oranları da benzer bulunmuştur (5.9% – 7.7%; $p = 0.202$). Benzer şekilde, BIOSCIENCE (107) çalışmasında beş yıllık TLF oranlarında anlamlı bir fark saptamamış (20.2% – 18.8%; $p = 0.487$) ve CITLR oranlarının da iki grup arasında yakın seyrettiğini raporlamıştır (10.8% – 10.0%; $p =$

0.504). BIOSTEMI (108) çalışmasında ise bir yıllık TLF oranları benzer bulunmuş (4% – 6%; p = 0.986) ve CITLR açısından iki stent arasında anlamlı bir ayrışma bildirilmemiştir (1% – 3%; p = 0.949).Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, farklı strut kalınlığına, polimer özelliklerine ve ilaç salınım profiline sahip platformlar arasında dahi TLF ve CITLR gibi majör sonlanımların benzer düzeyde seyrettiği görülmektedir.

Prospektif randomize kontrollü BIORESORT (109) çalışmasında, ultra ince strutlı Orsiro BP–SES ve ince strutlı Synergy BP–EES, ayrı kollar halinde ince strutlı Resolute Integrity kalıcı polimerli zotarolimus salınımlı stent (DP-ZES) ile karşılaştırılmış ve primer klinik sonlanım noktası hedef damar başarısızlığı (TVF) olarak tanımlanmıştır. Beş yıllık takipte TVF oranları, BP–SES ile DP–ZES karşılaştırmasında benzer bulunmuş (12.7% – 14.1%; p = 0.31); benzer şekilde BP–EES ile DP–ZES karşılaştırmasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır (11.6% – 14.1%; p = 0.10). CITLR açısından değerlendirildiğinde, BP–SES ve DP–ZES karşılaştırmasında CITLR oranları birbirine oldukça yakın seyretmiştir (5.0% – 5.7%; p = 0.47); BP–EES ve DP–ZES karşılaştırmasında da bu bulgu korunmuş ve anlamlı bir ayrışma görülmemiştir (4.6% – 5.7%; p = 0.24). Bu sonuçlar, karşılaştırılan platformların biyolojik ve yapısal farklılıklarına rağmen BP–SES ve DP–ZES kolunda ilaç, polimer ve strut özelliklerinin birlikte değişmesi, BP–EES ve DP–ZES kolunda ise ilaç ve polimer yapısındaki farklılığın ön planda olmasına rağmen uzun dönem klinik sonuçların majör sonlanımlar düzeyinde büyük ölçüde benzer kaldığını göstermektedir.

Randomize kontrollü prospektif BIONYX (110) çalışmasında, ince strutlı Resolute Onyx DP-ZES ile ultra ince strutlı Orsiro BP-SES karşılaştırılmış ve primer klinik sonlanım noktası TVF olarak tanımlanmıştır. Beş yıllık takipte TVF oranları iki stent arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (%12.7 – %13.7; p = 0.51). Hedef lezyon revaskülarizasyonu (TLR) açısından da benzer sonuçlar bildirilmiştir (%5.7 – %6.8; p = 0.33). Strut kalınlığı, polimer yapısı ve salınan ilaç türü gibi üç temel tasarım bileşeninin farklı olmasına rağmen, uzun dönem sonuçların bu denli yakın seyretmesi modern DES teknolojilerinin klinik etkinlik açısından yüksek derecede yakınsadığını göstermektedir**.**

Randomize kontrollü prospektif CENTURY II (111) çalışmasında, ince strutlı Ultimaster BP–SES ile ince strutlı Xience DP–EES karşılaştırılmış ve primer klinik sonlanım noktası TLF olarak değerlendirilmiştir. Bir yıllık takipte TLF oranları iki stent arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (%4.36 – %4.91; p = 0.66). Benzer şekilde CITLR sonuçları da paralel seyretmiş ve anlamlı bir ayrışma izlenmemiştir (%4.54 – %5.64; p = 0.41). Polimer ve ilaç yapılarındaki belirgin farklara rağmen sonuçların bu denli yakın olması, iki modern platformun primer klinik sonlanım açısından benzer bir performans sunduğunu göstermektedir.

Randomize kontrollü EVOLVE II (112) çalışmasında, ince strutlı Synergy BP–EES ile ince strutlı Promus Element Plus DP–EES karşılaştırılmış ve primer klinik sonlanım noktası TLF olarak değerlendirilmiştir. Bir yıllık takipte TLF oranları iki stent arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (%6.7 – %6.5; p = 0.83). Benzer şekilde, CITLR sonuçları da paralel seyretmiş ve anlamlı bir ayrışma izlenmemiştir (%2.6 – %1.7; p = 0.21). Her iki platformun strut kalınlığı ve ilaç türünün aynı olmasına karşın yalnızca polimer yapısının farklılık göstermesi, çalışmamızda olduğu gibi tek bir tasarım bileşenindeki farklılığın klinik sonlanımlar üzerindeki etkisini izole biçimde değerlendirme olanağı sağlaması açısından dikkat çekicidir. Dahası, bizim çalışmamızda karşılaştırılan iki stentin de modern üçüncü nesil platformlara ait olmasına karşın EVOLVE II'de (112) Promus'un ikinci nesil bir stent olması, elde edilen benzer sonuçların nesil farklılığının da majör klinik sonlanımlar üzerinde sınırlı düzeyde bir etki oluşturabildiğini göstermesi bakımından ayrıca önemlidir.

SPIRIT III (113) ve COMPARE (114) çalışmalarında ince strutlı Xience DP–EES ile ince strutlı Taxus kalıcı polimerli paklitaksel salınımlı stent (DP–PES) karşılaştırılmış olup, tıpkı çalışmamızda olduğu gibi stentler arasındaki temel ayrım salınan ilacın farklılığı üzerinden şekillenmiştir. Ancak Xience'ın ikinci nesil bir stent ve Taxus'un birinci nesil bir stent olması, karşılaştırmanın birden fazla jenerasyon farkı içermesine yol açmaktadır. Bu durum, elde edilen sonuçların izole ilaç etkisini doğrudan yansıtmasını güçleştirmektedir. Buna karşın çalışmamızda karşılaştırılan her iki stent de modern üçüncü nesil stentlerdir.

Prospektif randomize kontrollü DUTCH PEERS (115) çalışmasında, ince strutlı Resolute Integrity DP–ZES ile ince strutlı Promus DP–EES karşılaştırılmış olup, tıpkı çalışmamızda olduğu gibi iki stent arasındaki temel ayrım salınan ilacın

farklılığı üzerinden şekillenmiştir. Çalışmada primer klinik sonlanım noktası olan TVF, bir yıllık takipte iki grup arasında benzer oranda izlenmiştir (%6 vs. %5; p = 0.42). Benzer şekilde CITLR oranları da anlamlı bir farklılık göstermemiştir (%2 vs. %2; p = 1.00). Dikkat çekici bir diğer nokta, DUTCH PEERS çalışmasının yayınlandığı dönemde üretici tanımına göre karşılaştırılan stentler üçüncü nesil olarak sınıflandırılmış olsa da, güncel DES sınıflamasına göre her iki stentin de ince strutlı, kalıcı polimerli ikinci nesil platformlar içinde değerlendirilmesidir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışma retrospektif tasarıma sahip olup tek merkezden elde edilen veriler üzerinden yürütülmüştür; bu durum, hasta seçimi ve klinik uygulama farklılıkları gibi gözlemsel araştırmalara özgü potansiyel yanlılıkların tamamen ortadan kaldırılamamasına neden olabilir. İkinci olarak, stent konumlandırma paternleri yalnızca anjiyografik değerlendirmeye dayanarak sınıflandırılmıştır. IVUS/OCT gibi intravasküler görüntüleme yöntemlerinin kullanılmamış olması, özellikle plak dağılımının ve buna göre stent konumlandırılmasının ayrıntılı biçimde değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Bununla birlikte, bu kısıtlılığa rağmen anjiyografik temelli sınıflamanın klinik sonlanımlarla güçlü ilişki göstermesi, yöntemin pratik kullanım açısından değerli olabileceğini düşündürmektedir. Son olarak, çalışma sadece sirolimus ve everolimus salınımlı iki üçüncü nesil DES platformunu karşılaştırdığından, bulgular diğer ilaç, polimer ve strut kalınlığı kombinasyonlarına genellenirken dikkatli yorumlanmalıdır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, biyoeriyebilir polimer kaplı ve ultra ince strut yapısına sahip üçüncü nesil iki modern DES'in, gerçek yaşam pratiğinde kısa ve uzun dönem klinik sonuçlarını doğrudan karşılaştıran nadir araştırmalardan biridir. Her iki platformun yapısal açıdan büyük ölçüde benzer olmasına karşın yalnızca salınan ilacın farklılık göstermesi, gözlenen klinik sonuçların yorumlanmasında özgün bir çerçeve sunmuştur. Bulgular, ST, ISR ve CITLR açısından sirolimus salınımlı stent aleyhine belirgin bir ayrışma olduğunu, ancak majör klinik olayları içeren kompozit sonlanım TLF'nin iki stent arasında benzer seyrettiğini ortaya koymuştur. Çok değişkenli analizlerde diyabet ve stent konumlandırma paterninin tüm ana olayları etkileyen güçlü bağımsız belirleyiciler olarak öne çıkması, klinik performansın yalnızca stent tasarımından değil, hasta profili ve prosedürel farklılıkların etkileşiminden de şekillendiğini göstermektedir. Genel olarak bu çalışma, benzer teknolojiye sahip modern DES platformları arasında salınan ilacın farklılığının yalnızca majör klinik sonuçlar üzerinde sınırlı bir ayrışma yaratabileceğini, ancak alt mekanizmalara bağlı olaylarda belirgin etkiler görülebileceğini göstermektedir. Elde edilen veriler, çağdaş DES seçiminde teknoloji benzerliğinin yanı sıra klinik ve anatomik risk profilinin dikkate alınmasının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Malakar, A. K., Choudhury, D., Halder, B., Paul, P., Uddin, A., & Chakraborty, S. (2019). A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*, *234*(10), 16812–16823. https://doi.org/10.1002/jcp.28350
2. Khan, M. A., Hashim, M. J., Mustafa, H., Baniyas, M. Y., Al Suwaidi, S. K. B. M., AlKatheeri, R., Alblooshi, F. M. K., Almatrooshi, M. E. A. H., Alzaabi, M. E. H., Al Darmaki, R. S., & Lootah, S. N. A. H. (2020). Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*, *12*(7), e9349. https://doi.org/10.7759/cureus.9349
3. Björkegren, J. L. M., & Lusis, A. J. (2022). Atherosclerosis: Recent developments. *Cell*, *185*(10), 1630–1645. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.004
4. Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R., & Falk, E. (2014). Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation research*, *114*(12), 1852–1866. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721
5. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L., & INTERHEART Study Investigators (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*, *364*(9438), 937–952. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9
6. Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., Amann, M., Anderson, H. R., Andrews, K. G., Aryee, M., Atkinson, C., Bacchus, L. J., Bahalim, A. N., Balakrishnan, K., Balmes, J., Barker-Collo, S., Baxter, A., Bell, M. L., Blore, J. D., Blyth, F., … Memish, Z. A. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*, *380*(9859), 2224–2260. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8
7. Steinberg, D., Glass, C. K., & Witztum, J. L. (2008). Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia. *Circulation*, *118*(6), 672–677. https://doi.org/10.1161/ CIRCULATIONAHA.107.753152
8. Bøttcher, M., & Falk, E. (1999). Pathology of the coronary arteries in smokers and non-smokers. *Journal of cardiovascular risk*, *6*(5), 299–302. https://doi.org/10.1177/204748739900600504
9. Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Blaha, M. J., Dai, S., Ford, E. S., Fox, C. S., Franco, S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Huffman, M. D., Judd, S. E., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., … American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2014). Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, *129*(3), e28–e292. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80

10. Fowkes, F. G., Rudan, D., Rudan, I., Aboyans, V., Denenberg, J. O., McDermott, M. M., Norman, P. E., Sampson, U. K., Williams, L. J., Mensah, G. A., & Criqui, M. H. (2013). Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet (London, England)*, *382*(9901), 1329–1340. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0
11. Wentzel, J. J., Chatzizisis, Y. S., Gijsen, F. J., Giannoglou, G. D., Feldman, C. L., & Stone, P. H. (2012). Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovascular research*, *96*(2), 234–243. https://doi.org/10.1093/cvr/cvs217
12. Stary, H. C., Blankenhorn, D. H., Chandler, A. B., Glagov, S., Insull, W., Jr, Richardson, M., Rosenfeld, M. E., Schaffer, S. A., Schwartz, C. J., & Wagner, W. D. (1992). A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, *85*(1), 391–405. https://doi.org/10.1161/01.cir.85.1.391
13. Millonig, G., Niederegger, H., Rabl, W., Hochleitner, B. W., Hoefer, D., Romani, N., & Wick, G. (2001). Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *21*(4), 503–508. https://doi.org/10.1161/01.atv.21.4.503
14. Schwartz, S. M., deBlois, D., & O'Brien, E. R. (1995). The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circulation research*, *77*(3), 445–465. https://doi.org/10.1161/01.res.77.3.445
15. Steinberg, D., & Witztum, J. L. (2010). Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *30*(12), 2311–2316. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179697
16. Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, *473*(7347), 317–325. https://doi.org/10.1038/nature10146
17. Subramanian, M., & Tabas, I. (2014). Dendritic cells in atherosclerosis. *Seminars in immunopathology*, *36*(1), 93–102. https://doi.org/10.1007/s00281-013-0400-x
18. Skålén, K., Gustafsson, M., Rydberg, E. K., Hultén, L. M., Wiklund, O., Innerarity, T. L., & Borén, J.(2002). Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. .*Nature*, *417*(6890), 750–754. https://doi.org/10.1038/nature00804
19. Tabas, I., Williams, K. J., & Borén, J. (2007). Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, *116*(16), 1832–1844. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890
20. Leitinger, N., & Schulman, I. G. (2013). Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *33*(6), 1120–1126. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300173
21. Steinberg D. (2009). The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *Journal of lipid research*, *50 Suppl*(Suppl), S376–S381. https://doi.org/10.1194/jlr.R800087-JLR200

22. Kunjathoor, V. V., Febbraio, M., Podrez, E. A., Moore, K. J., Andersson, L., Koehn, S., Rhee, J. S., Silverstein, R., Hoff, H. F., & Freeman, M. W. (2002). Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *The Journal of biological chemistry*, *277*(51), 49982–49988. https://doi.org/10.1074/jbc.M209649200
23. Haka, A. S., Grosheva, I., Chiang, E., Buxbaum, A. R., Baird, B. A., Pierini, L. M., & Maxfield, F. R. (2009). Macrophages create an acidic extracellular hydrolytic compartment to digest aggregated lipoproteins. *Molecular biology of the cell*, *20*(23), 4932–4940. https://doi.org/10.1091/mbc.e09-07-0559
24. Witztum J. L. (2005). You are right too!. *The Journal of clinical investigation*, *115*(8), 2072–2075. https://doi.org/10.1172/JCI26130
25. Katsuda, S., Boyd, H. C., Fligner, C., Ross, R., & Gown, A. M. (1992). Human atherosclerosis. III. Immunocytochemical analysis of the cell composition of lesions of young adults. *The American journal of pathology*, *140*(4), 907–914.
26. Napoli, C., D'Armiento, F. P., Mancini, F. P., Postiglione, A., Witztum, J. L., Palumbo, G., & Palinski, W. (1997). Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation*, *100*(11), 2680–2690. https://doi.org/10.1172/JCI119813
27. Stary H. C. (2000). Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *The American journal of clinical nutrition*, *72*(5 Suppl), 1297S–1306S. https://doi.org/10.1093/ajcn/72.5.1297s
28. Stary, H. C., Chandler, A. B., Glagov, S., Guyton, J. R., Insull, W., Jr, Rosenfeld, M. E., Schaffer, S. A., Schwartz, C. J., Wagner, W. D., & Wissler, R. W. (1994). A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, *89*(5), 2462–2478. https://doi.org/10.1161/01.cir.89.5.2462
29. Virmani, R., Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Farb, A., & Schwartz, S. M. (2000). Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *20*(5), 1262–1275. https://doi.org/10.1161/01.atv.20.5.1262
30. Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Nakazawa, G., & Virmani, R. (2007). Is pathologic intimal thickening the key to understanding early plaque progression in human atherosclerotic disease? *.Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *27*(5), 986–989. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.0000258865.44774.41
31. Moore, K. J., & Tabas, I. (2011). Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*, *145*(3), 341–355. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.005

32. Clarke, M. C., & Bennett, M. R. (2009). Cause or consequence: what does macrophage apoptosis do in atherosclerosis?. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *29*(2), 153–155. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179903
33. Kolodgie, F. D., Gold, H. K., Burke, A. P., Fowler, D. R., Kruth, H. S., Weber, D. K., Farb, A., Guerrero, L. J., Hayase, M., Kutys, R., Narula, J., Finn, A. V., & Virmani, R. (2003). Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *The New England journal of medicine*, *349*(24), 2316–2325. https://doi.org/10.1056/NEJMoa035655
34. Guyton J. R. (2001). Phospholipid hydrolytic enzymes in a 'cesspool' of arterial intimal lipoproteins: a mechanism for atherogenic lipid accumulation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *21*(6), 884–886. https://doi.org/10.1161/01.atv.21.6.884
35. Haka, A. S., Grosheva, I., Singh, R. K., & Maxfield, F. R. (2013). Plasmin promotes foam cell formation by increasing macrophage catabolism of aggregated low-density lipoprotein. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *33*(8), 1768–1778. https://doi.org/10. 1161/ ATVBAHA.112.301109
36. McGill, H. C., Jr, McMahan, C. A., Malcom, G. T., Oalmann, M. C., & Strong, J. P. (1997). Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *17*(1), 95–106. https://doi.org/10.1161/01.atv.17.1.95
37. Kumamoto, M., Nakashima, Y., & Sueishi, K. (1995). Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. *Human pathology*, *26*(4), 450–456. https://doi.org/10.1016/0046-8177(95)90148-5
38. Sluimer, J. C., Kolodgie, F. D., Bijnens, A. P., Maxfield, K., Pacheco, E., Kutys, B., Duimel, H., Frederik, P. M., van Hinsbergh, V. W., Virmani, R., & Daemen, M. J. (2009). Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(17), 1517–1527. https://doi.org/10.1016/ j.jacc.2008.12.056
39. Davies, M. J., & Thomas, A. (1984). Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *The New England journal of medicine*, *310*(18), 1137–1140. https://doi.org/10.1056/NEJM198405033101801
40. Kragel, A. H., Reddy, S. G., Wittes, J. T., & Roberts, W. C. (1989). Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation*, *80*(6), 1747–1756. https://doi.org/10.1161/01.cir.80.6.1747
41. Otsuka, F., Sakakura, K., Yahagi, K., Joner, M., & Virmani, R. (2014). Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed?. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *34*(4), 724–736. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302642

42. Stary H. C. (2001). The development of calcium deposits in atherosclerotic lesions and their persistence after lipid regression. *The American journal of cardiology*, *88*(2A), 16E–19E. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01713-1
43. Glagov, S., Weisenberg, E., Zarins, C. K., Stankunavicius, R., & Kolettis, G. J. (1987). Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine*, *316*(22), 1371–1375. https://doi.org/10.1056/NEJM198705283162204
44. Nishioka, T., Luo, H., Eigler, N. L., Berglund, H., Kim, C. J., & Siegel, R. J. (1996). Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *Journal of the American College of Cardiology*, *27*(7), 1571–1576. https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00071-x
45. Davies M. J. (2000). The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart (British Cardiac Society)*, *83*(3), 361–366. https://doi.org/10.1136/heart.83.3.361
46. Falk, E., Shah, P. K., & Fuster, V. (1995). Coronary plaque disruption. *Circulation*, *92*(3), 657–671. https://doi.org/10.1161/01.cir.92.3.657
47. Falk, E., Nakano, M., Bentzon, J. F., Finn, A. V., & Virmani, R. (2013). Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European heart journal*, *34*(10), 719–728. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411
48. Kubo, T., Imanishi, T., Takarada, S., Kuroi, A., Ueno, S., Yamano, T., Tanimoto, T., Matsuo, Y., Masho, T., Kitabata, H., Tsuda, K., Tomobuchi, Y., & Akasaka, T. (2007). Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angioscopy. *Journal of the American College of Cardiology*, *50*(10), 933–939. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.082
49. Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Farb, A., Gold, H. K., Yuan, J., Narula, J., Finn, A. V., & Virmani, R. (2001). The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Current opinion in cardiology*, *16*(5), 285–292. https://doi.org/10.1097/00001573-200109000-00006
50. van der Wal, A. C., Becker, A. E., van der Loos, C. M., & Das, P. K. (1994). Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*, *89*(1), 36–44. https://doi.org/10.1161/01.cir.89.1.36
51. Mittleman, M. A., & Mostofsky, E. (2011). Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: preventive strategies. *Circulation*, *124*(3), 346–354. https://doi.org/10.1161/ CIRCULATIONAHA.110.968776
52. Muller, J. E., Stone, P. H., Turi, Z. G., Rutherford, J. D., Czeisler, C. A., Parker, C., Poole, W. K., Passamani, E., Roberts, R., & Robertson, T. (1985). Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*, *313*(21), 1315–1322. https://doi.org/10.1056/NEJM198511213132103

53. Martin, J. F., Kristensen, S. D., Mathur, A., Grove, E. L., & Choudry, F. A. (2012). The causal role of megakaryocyte–platelet hyperactivity in acute coronary syndromes. *Nature reviews. Cardiology*, *9*(11), 658–670. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.131
54. Kramer, M. C., Rittersma, S. Z., de Winter, R. J., Ladich, E. R., Fowler, D. R., Liang, Y. H., Kutys, R., Carter-Monroe, N., Kolodgie, F. D., van der Wal, A. C., & Virmani, R. (2010). Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *Journal of the American College of Cardiology*, *55*(2), 122–132. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.007
55. Virmani, R., Burke, A. P., Farb, A., & Kolodgie, F. D. (2006). Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*, *47*(8 Suppl), C13–C18. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.065
56. Hao, H., Gabbiani, G., Camenzind, E., Bacchetta, M., Virmani, R., & Bochaton-Piallat, M. L. (2006). Phenotypic modulation of intima and media smooth muscle cells in fatal cases of coronary artery lesion. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *26*(2), 326–332. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000199393.74656.4c
57. Mann, J., & Davies, M. J. (1999). Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart (British Cardiac Society)*, *82*(3), 265–268. https://doi.org/10.1136/hrt.82.3.265
58. Burke, A. P., Kolodgie, F. D., Farb, A., Weber, D. K., Malcom, G. T., Smialek, J., & Virmani, R. (2001). Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*, *103*(7), 934–940. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.7.934
59. Vrints, C., Andreotti, F., Koskinas, K. C., Rossello, X., Adamo, M., Ainslie, J., Banning, A. P., Budaj, A., Buechel, R. R., Chiariello, G. A., Chieffo, A., Christodorescu, R. M., Deaton, C., Doenst, T., Jones, H. W., Kunadian, V., Mehilli, J., Milojevic, M., Piek, J. J., Pugliese, F., … ESC Scientific Document Group (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*, *45*(36), 3415–3537. https://doi.org/10.1093/ eurheartj/ ehae177
60. Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A., Claeys, M. J., Dan, G. A., Dweck, M. R., Galbraith, M., Gilard, M., Hinterbuchner, L., Jankowska, E. A., Jüni, P., Kimura, T., Kunadian, V., Leosdottir, M., Lorusso, R., Pedretti, R. F. E., Rigopoulos, A. G., … ESC Scientific Document Group (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European heart journal*, *44*(38), 3720–3826. https://doi.org/10.1093/ eurheartj/ehad191
61. Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., Jankowska, E. A., … ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*, *42*(34), 3227–3337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484

62. Neumann, F. J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., Byrne, R. A., Collet, J. P., Falk, V., Head, S. J., Jüni, P., Kastrati, A., Koller, A., Kristensen, S. D., Niebauer, J., Richter, D. J., Seferovic, P. M., Sibbing, D., Stefanini, G. G., Windecker, S., … ESC Scientific Document Group (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*, *40*(2), 87–165. https://doi.org/10.1093/ eurheartj/ ehy394
63. SELDINGER S. I. (1953). Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiologica*, *39*(5), 368–376. https://doi.org/10.3109/00016925309136722
64. SONES F. M., Jr (1958). Cine-cardio-angiography. *Pediatric clinics of North America*, *5*(4), 945–979. https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)30724-6
65. Grüntzig, A. R., Senning, A., & Siegenthaler, W. E. (1979). Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The New England journal of medicine*, *301*(2), 61–68. https://doi.org/10.1056/NEJM197907123010201
66. Brami, P., Fischer, Q., Pham, V., Seret, G., Varenne, O., & Picard, F. (2023). Evolution of Coronary Stent Platforms: A Brief Overview of Currently Used Drug-Eluting Stents. *Journal of clinical medicine*, *12*(21), 6711. https://doi.org/10.3390/jcm12216711
67. Bonzel, T., Wollschläger, H., Kasper, W., Meinertz, T., & Just, H. (1987). The sliding rail system (monorail): description of a new technique for intravascular instrumentation and its application to coronary angioplasty. *Zeitschrift fur Kardiologie*, *76 Suppl 6*, 119–122.
68. Picard, F., Pighi, M., Marquis-Gravel, G., Labinaz, M., Cohen, E. A., & Tanguay, J. F. (2022). The Ongoing Saga of the Evolution of Percutaneous Coronary Intervention: From Balloon Angioplasty to Recent Innovations to Future Prospects. *The Canadian journal of cardiology*, *38*(10 Suppl1), S30–S41. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.06.019
69. McKavanagh, P., Zawadowski, G., Ahmed, N., & Kutryk, M. (2018). The evolution of coronary stents. *Expert review of cardiovascular therapy*, *16*(3), 219–228. https://doi.org/10.1080/ 14779072.2018.1435274
70. Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., & Materne, P. (1994). A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *The New England journal of medicine*, *331*(8), 489–495. https://doi.org/10.1056/NEJM199408253310801
71. Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., Schatz, R. A., Savage, M. P., Penn, I., Detre, K., Veltri, L., Ricci, D., & Nobuyoshi, M. (1994). A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *The New England journal of medicine*, *331*(8), 496–501. https://doi.org/10.1056/NEJM199408253310802
72. Schömig, A., Neumann, F. J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E. M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C., & Ulm, K. (1996). A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery

stents. *The New England journal of medicine*, *334*(17), 1084–1089. https://doi.org/10.1056/NEJM199604253341702

73. Camenzind, E., Steg, P. G., & Wijns, W. (2007). Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, *115*(11), 1440–1455. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666800
74. Nordmann, A. J., Briel, M., & Bucher, H. C. (2006). Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *European heart journal*, *27*(23), 2784–2814. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl282
75. Cook, S., & Meier, B. (2008). Have we been misled by the ESC DES firestorm?. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, *3*(5), 535–537. https://doi.org/10.4244/eijv3i5a95
76. Wessely R. (2010). New drug-eluting stent concepts. *Nature reviews. Cardiology*, *7*(4), 194–203. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.14
77. Nicolas, J., Pivato, C. A., Chiarito, M., Beerkens, F., Cao, D., & Mehran, R. (2023). Evolution of drug-eluting coronary stents: a back-and-forth journey from the bench to bedside. *Cardiovascular research*, *119*(3), 631–646. https://doi.org/10.1093/cvr/cvac105
78. Chaabane, C., Otsuka, F., Virmani, R., & Bochaton-Piallat, M. L. (2013). Biological responses in stented arteries. *Cardiovascular research*, *99*(2), 353–363. https://doi.org/10.1093/cvr/cvt115
79. Mitra, A. K., & Agrawal, D. K. (2006). In stent restenosis: bane of the stent era. *Journal of clinical pathology*, *59*(3), 232–239. https://doi.org/10.1136/jcp.2005.025742
80. Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D. J., van Es, G. A., Steg, P. G., Morel, M. A., Mauri, L., Vranckx, P., McFadden, E., Lansky, A., Hamon, M., Krucoff, M. W., Serruys, P. W., & Academic Research Consortium (2007). Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, *115*(17), 2344–2351. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
81. Nakazawa, G., Otsuka, F., Nakano, M., Vorpahl, M., Yazdani, S. K., Ladich, E., Kolodgie, F. D., Finn, A. V., & Virmani, R. (2011). The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(11), 1314–1322. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.011
82. Otsuka, F., Byrne, R. A., Yahagi, K., Mori, H., Ladich, E., Fowler, D. R., Kutys, R., Xhepa, E., Kastrati, A., Virmani, R., & Joner, M. (2015). Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *European heart journal*, *36*(32), 2147–2159. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv205
83. Serruys, P. W., Strauss, B. H., Beatt, K. J., Bertrand, M. E., Puel, J., Rickards, A. F., Meier, B., Goy, J. J., Vogt, P., & Kappenberger, L. (1991). Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *The New England journal of medicine*, *324*(1), 13–17. https://doi.org/10.1056/NEJM199101033240103
84. Schatz, R. A., Baim, D. S., Leon, M., Ellis, S. G., Goldberg, S., Hirshfeld, J. W., Cleman, M. W., Cabin, H. S., Walker, C., & Stagg, J. (1991). Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary

stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation*, *83*(1), 148–161. https://doi.org/10.1161/01.cir.83.1.148 Schatz, R. A., Baim, D. S., Leon, M., Ellis, S. G., Goldberg, S., Hirshfeld, J. W., Cleman, M. W., Cabin, H. S., Walker, C., & Stagg, J. (1991). Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation*, *83*(1), 148–161. https://doi.org/10.1161/01.cir.83.1.148

85. Virmani, R., Guagliumi, G., Farb, A., Musumeci, G., Grieco, N., Motta, T., Mihalcsik, L., Tespili, M., Valsecchi, O., & Kolodgie, F. D. (2004). Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious?. *Circulation*, *109*(6), 701–705. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000116202.41966.D4
86. Lemesle, G., Tricot, O., Meurice, T., Lallemant, R., Delomez, M., Equine, O., Lamblin, N., & Bauters, C. (2017). Incident Myocardial Infarction and Very Late Stent Thrombosis in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *69*(17), 2149–2156. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.050
87. Räber, L., Magro, M., Stefanini, G. G., Kalesan, B., van Domburg, R. T., Onuma, Y., Wenaweser, P., Daemen, J., Meier, B., Jüni, P., Serruys, P. W., & Windecker, S. (2012). Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation*, *125*(9), 1110–1121. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058560
88. Koskinas, K. C., Taniwaki, M., Rigamonti, F., Heg, D., Roffi, M., Tüller, D., Muller, O., Vuillomenet, A., Cook, S., Weilenmann, D., Kaiser, C., Jamshidi, P., Jüni, P., Windecker, S., & Pilgrim, T. (2017). Impact of patient and lesion complexity on long-term outcomes following coronary revascularization with new-generation drug-eluting stents. *American Journal of Cardiology, 119*(4), 501–507.
89. Gori, T., Polimeni, A., Indolfi, C., Räber, L., Adriaenssens, T., & Münzel, T. (2019). Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice. *Nature reviews. Cardiology*, *16*(4), 243–256. https://doi.org/10.1038/s41569-018-0118-5
90. Ormiston, J. A., Webber, B., & Webster, M. W. (2011). Stent longitudinal integrity bench insights into a clinical problem. *JACC. Cardiovascular interventions*, *4*(12), 1310–1317. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.11.002
91. Barragan, P., Garitey, V., Mouneimne, K., & Rieu, R. (2014). Longitudinal compression behaviour of coronary stents: a bench-top comparative study. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, *9*(12), 1454–1462. https://doi.org/10.4244/EIJV9I12A243
92. Omar, W. A., & Kumbhani, D. J. (2019). The Current Literature on Bioabsorbable Stents: a Review. *Current atherosclerosis reports*, *21*(12), 54. https://doi.org/10.1007/s11883-019-0816-4
93. Habib, A., & Finn, A. V. (2016). Antiproliferative Drugs for Restenosis Prevention. *Interventional cardiology clinics*, *5*(3), 321–329. https://doi.org/10.1016/j.iccl.2016.02.002
94. Torii, S., Jinnouchi, H., Sakamoto, A., Mori, H., Park, J., Amoa, F. C., Sawan, M., Sato, Y., Cornelissen, A., Kuntz, S. H., Kutyna, M., Paek, K. H., Fernandez, R., Braumann, R., Mont, E.

K., Surve, D., Romero, M. E., Kolodgie, F. D., Virmani, R., & Finn, A. V. (2020). Vascular responses to coronary calcification following implantation of newer-generation drug-eluting stents in humans: impact on healing. *European heart journal*, *41*(6), 786–796. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz850

95. Karimanasseri C. (2021). Design Considerations for Coronary Stents and their Efficacy: A Review. *Critical reviews in biomedical engineering*, *49*(4), 15–28. https://doi.org/10.1615/CritRev BiomedEng.2022040249
96. Chen, W., Habraken, T. C., Hennink, W. E., & Kok, R. J. (2015). Polymer-Free Drug-Eluting Stents: An Overview of Coating Strategies and Comparison with Polymer-Coated Drug-Eluting Stents. *Bioconjugate chemistry*, *26*(7), 1277–1288. https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00192
97. Chen, C., Yao, C., Yang, J., Luo, D., Kong, X., Chung, S. M., & Lee, I. S. (2017). Biomimetic apatite formed on cobalt-chromium alloy: A polymer-free carrier for drug eluting stent. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, *151*, 156–164. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.12.021
98. Liu, T., Hu, Y., Tan, J., Liu, S., Chen, J., Guo, X., Pan, C., & Li, X. (2017). Surface biomimetic modification with laminin-loaded heparin/poly-l-lysine nanoparticles for improving the biocompatibility. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, *71*, 929–936. https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.010
99. Yang, Z., Zhao, X., Hao, R., Tu, Q., Tian, X., Xiao, Y., Xiong, K., Wang, M., Feng, Y., Huang, N., & Pan, G. (2020). Bioclickable and mussel adhesive peptide mimics for engineering vascular stent surfaces. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *117*(28), 16127–16137. https://doi.org/10.1073/pnas.2003732117
100. MacKeigan, J. P., & Krueger, D. A. (2015). Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro-oncology*, *17*(12), 1550–1559. https://doi.org/10.1093/neuonc/nov152
101. Hartinger, J. M., Ryšánek, P., Slanař, O., & Šíma, M. (2022). Pharmacokinetic principles of dose adjustment of mTOR inhibitors in solid organ transplanted patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, *47*(9), 1362–1367. https://doi.org/10.1111/jcpt.13753
102. Jin, Y. P., Valenzuela, N. M., Ziegler, M. E., Rozengurt, E., & Reed, E. F. (2014). Everolimus inhibits anti-HLA I antibody-mediated endothelial cell signaling, migration and proliferation more potently than sirolimus. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, *14*(4), 806–819. https://doi.org/10.1111/ajt.12669
103. Aono, J., Ruiz-Rodriguez, E., Qing, H., Findeisen, H. M., Jones, K. L., Heywood, E. B., & Bruemmer, D. (2016). Telomerase Inhibition by Everolimus Suppresses Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointima Formation Through Epigenetic Gene Silencing. *JACC. Basic to translational science*, *1*(1-2), 49–60. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.01.002

104. Vitiello, D., Neagoe, P. E., Sirois, M. G., & White, M. (2015). Effect of everolimus on the immunomodulation of the human neutrophil inflammatory response and activation. *Cellular & molecular immunology*, *12*(1), 40–52. https://doi.org/10.1038/cmi.2014.24

105. Klawitter, J., Nashan, B., & Christians, U. (2015). Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. *Expert opinion on drug safety*, *14*(7), 1055–1070. https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1040388

106. Kandzari, D. E., Koolen, J. J., Doros, G., Garcia-Garcia, H. M., Bennett, J., Roguin, A., Gharib, E. G., Cutlip, D. E., Waksman, R., & BIOFLOW V Investigators (2022). Ultrathin Bioresorbable Polymer Sirolimus-Eluting Stents Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stents: BIOFLOW V Final 5-Year Outcomes. *JACC. Cardiovascular interventions*, *15*(18), 1852–1860. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.07.027

107. Pilgrim, T., Piccolo, R., Heg, D., Roffi, M., Tüller, D., Muller, O., Moarof, I., Siontis, G. C. M., Cook, S., Weilenmann, D., Kaiser, C., Cuculi, F., Hunziker, L., Eberli, F. R., Jüni, P., & Windecker, S. (2018). Ultrathin-strut, biodegradable-polymer, sirolimus-eluting stents versus thin-strut, durable-polymer, everolimus-eluting stents for percutaneous coronary revascularisation: 5-year outcomes of the BIOSCIENCE randomised trial. *Lancet (London, England)*, *392*(10149), 737–746. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31715-X

108. Iglesias, J. F., Muller, O., Heg, D., Roffi, M., Kurz, D. J., Moarof, I., Weilenmann, D., Kaiser, C., Tapponnier, M., Stortecky, S., Losdat, S., Eeckhout, E., Valgimigli, M., Odutayo, A., Zwahlen, M., Jüni, P., Windecker, S., & Pilgrim, T. (2019). Biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (BIOSTEMI): a single-blind, prospective, randomised superiority trial. *Lancet (London, England)*, *394*(10205), 1243–1253. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31877-X

109. Ploumen, E. H., Pinxterhuis, T. H., Buiten, R. A., Zocca, P., Danse, P. W., Schotborgh, C. E., Scholte, M., Gin, R. M. T. J., Somi, S., van Houwelingen, K. G., Stoel, M. G., de Man, H. A. F., Hartmann, M., Linssen, G. C. M., van der Heijden, L. C., Kok, M. M., Doggen, C. J. M., & von Birgelen, C. (2022). Final 5-Year Report of the Randomized BIO-RESORT Trial Comparing 3 Contemporary Drug-Eluting Stents in All-Comers. *Journal of the American Heart Association*, *11*(22), e026041. https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026041

110. van Vliet, D., Ploumen, E. H., Pinxterhuis, T. H., Buiten, R. A., Aminian, A., Schotborgh, C. E., Danse, P. W., Roguin, A., Anthonio, R. L., Benit, E., Zocca, P., Doggen, C. J. M., & von Birgelen, C. (2024). Final 5-year report of BIONYX comparing the thin-composite wire-strut zotarolimus-eluting stent versus ultrathin-strut sirolimus-eluting stent. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, *104*(1), 1–9. https://doi.org/10.1002/ccd.31067

111. Saito, S., Valdes-Chavarri, M., Richardt, G., Moreno, R., Iniguez Romo, A., Barbato, E., Carrie, D., Ando, K., Merkely, B., Kornowski, R., Eltchaninoff, H., James, S., Wijns, W., & CENTURY II Investigators (2014). A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable

polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *European heart journal*, *35*(30), 2021–2031. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu210

112. Kereiakes, D. J., Meredith, I. T., Windecker, S., Lee Jobe, R., Mehta, S. R., Sarembock, I. J., Feldman, R. L., Stein, B., Dubois, C., Grady, T., Saito, S., Kimura, T., Christen, T., Allocco, D. J., & Dawkins, K. D. (2015). Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial. *Circulation. Cardiovascular interventions*, *8*(4), e002372. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114. 002372
113. Gada, H., Kirtane, A. J., Newman, W., Sanz, M., Hermiller, J. B., Mahaffey, K. W., Cutlip, D. E., Sudhir, K., Hou, L., Koo, K., & Stone, G. W. (2013). 5-year results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC. Cardiovascular interventions*, *6*(12), 1263–1266. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.07.009
114. Smits, P. C., Vlachojannis, G. J., McFadden, E. P., Royaards, K. J., Wassing, J., Joesoef, K. S., van Mieghem, C., & van de Ent, M. (2015). Final 5-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice: The COMPARE Trial (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice). *JACC. Cardiovascular interventions*, *8*(9), 1157–1165. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.03.028
115. von Birgelen, C., Sen, H., Lam, M. K., Danse, P. W., Jessurun, G. A., Hautvast, R. W., van Houwelingen, G. K., Schramm, A. R., Gin, R. M., Louwerenburg, J. W., de Man, F. H., Stoel, M. G., Löwik, M. M., Linssen, G. C., Saïd, S. A., Nienhuis, M. B., Verhorst, P. M., Basalus, M. W., Doggen, C. J., & Tandjung, K. (2014). Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary intervention (DUTCH PEERS): a randomised, single-blind, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, *383*(9915), 413–423. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62037-1