

## Kanıtı dayalı bilim/ Paklitaksel salan stentlerin restenoz üzerine etkisi

### *Evidence-based science/ The effect of paclitaxel-eluting stents on restenosis*

Sayın Editör,

Derginizde yayınlanmış olan bir makalenin (1) maalesef eksikleri, yanlışları ve yetersiz kanıtları olan iddiaları bulunmaktadır. Maddelersek;

1- Zorunda değiller ama şu muhakkak ki biz birbirimize değer vermezsek üçüncü bir kimsenin bize değer vermesini de bekleyemeyiz. Türk dergilerini SCI gibi listelerde görmek istiyorsak onlara atıfta bulunmak zorundayız. Benzer konuyla ilgili Türk dergilerinde yüzün üstünde yayına rastlamak mümkünken bir tanesine bile atıfta bulunulmamış olması üzücüdür. Umarım kendi yayınlarının akibeti de öyle olmasını hiç arzu etmem.

2- Paklitaksel'in, etken maddesinin üretim yeri neresidir?

3- IVUS'un üretim yeri, markası vs. nedir?

4- Rasgele seçilen stentlerde paklitaksel miktarı ölçülmüş; ama kaç stent de ölçmüşler? Bu rasgele miktardaki stent sayısı grubun tamamının yeterliliğini belirleyecek ölçüde midir?

5- Bu bir ilacın etkinliğinin araştırıldığı çalışma ise bu ilaca ait farmakokinetik-dinamik-etkinlik-yan etki gibi tüm faktörler de değerlendirilmesi yararlı olurdu:

a- İster intrakoronere örneklem, isterse koroner sinüs ağzına doğru sağ atriyumdan en azından haftalık örneklemelerle ilacın hakikaten düzenli salınmakta olduğunu kanıtlamalıydılar. Bununla da kalmayıp, ötenazi sonrası stentler çıkarılmalı ve ilaç düzeyleri tekrar ölçülmeliydi.

b- İlacın etkileri bu şekilde de çalışılmalı, sadece böbrek, akciğer ve kemik iliğine olan etkileri değil, periarteriyel dokudaki miyokard üzerindeki etkileri de incelenmeliydi. Hayvanların preoperatif ve postoperatif hemodinamik verileri özellikle de aritmi açısından olmak üzere araştırılmalı ve yazıda sunulmalıydı.

6- LITA'nın uzun dönem yüksek açık kalım oranında LAD'ye yapılmış olmasının da rolü vardır, sağ koronere yapılsa aynı oranda sonuç elde edilmeyebilir (2). Bu nedenle aynı grup içinde hem sağ koronere, hem de sol sisteme stent koyup bu grupları homojenmiş kabul etmek tartışılır.

7- Çalışmanın en büyük ve kabul edilemez yanı histopatolojik hiçbir araştırma yapılmamış olmasıdır:

a- Acaba tıkanıklıkların olduğu vakalarda sebep, işlemin uygulanışına ait veya stent mekanik travmasına ait anlık trombozun organizasyonu vs. midir; yoksa hakikaten düz kas hücrelerinde, intimada bir artış vs. mi vardır?

b- LAD'si %100 tıkanan kontrol gurubu olgusunda acaba diseksiyon ya da bir mekanik tıkanma mı olmuştur? Zaten %100 tıkanmanın olduğu bir damara IVUS ile de girmemişler tıkalı denilip bırakılmış. Dolayısıyla bu denek aslında IVUS ile kontrol edi-

lememiştir. Eğer ki bu vaka stent restenozu harici bir nedenle tıkanmışsa -ki bunu ancak patoloji söyleyebilirdi- o zaman bu vakayı dışlarsanız. Tablo 1'den, geride kalan vakalar zaten birbirlerine yakın yüzdelerdir.

8- Histopatolojik çalışmanın yapılmadığı bir restenoz çalışmasında ilaç değerlendirilmesi yapılamaz ve o ilaca ait kesin hükümlerle konuşulamaz. Bu yüzden bu çalışmanın başlığı olayı tam yansıtmamaktadır.

9- "Sınırlılıklar" bölümündeki "...histopatolojik inceleme yapılamamasıdır." cümlesindeki "yapılamamasıdır." doğru bir gramer kullanımı değildir ve kimi okuyucunun yanlış düşünmesine de yol açabilir. Daha doğru ifade "yapılmamasıdır." olmalıdır, zira istenseydi yapılabilirdi.

10- Yöntemlerinde bazı eksiklikleri olan bu çalışmanın, araştırmacılarının çalışmaya başlamadan önceki hazırlık devresinde de tam yeterli bir dönem geçirmediklerini görülmektedir. Tartışma bölümünde iki ayrı yerde yazarlar IVUS'un kendilerinden önce hiçbir deneysel araştırmada restenozun değerlendirilmesi için kullanılmadığını iddia etmektedirler. Bu da kanıtı dayalı olmadan sundukları çalışmalarının sonuçları gibi kanıtı dayalı olmayan bir ifadedir ve eksik hazırladıklarını göstermektedir. Zira; kendilerinden iki yıl önce Robert ve arkadaşları iliyak arterine stent uyguladıkları tavşanların restenozunu IVUS ile değerlendirmişlerdir (3). Ondan da iki yıl önce, yani bizim yazarlarımızdan dört yıl önce, 2002'de, Strehblow ve arkadaşları domuzlara koroner stent yerleştirmiş ve IVUS ile stent sonrası restenozu değerlendirmişlerdir (4) ve IVUS'un bu amaçla kullanılabileceğini savunmakta olan bu yayının başlığı böyledir.

11- Araştırmacıların amacı IVUS'u savunmak idiyse bile histopatolojiyle korelasyonunu da gerekli idi.

12- "Sonuçlar" kısmında yazılan sava gelince... Evet gelecekte paklitaksel salan stentlerin aspirin gibi her hekim tarafından kabul görmüş bir şekilde bu hastalığın tedavisinde yer alacağı bir gün gelebilir. Ancak bilimsel kanıtı çok da kesin olmayan bu ve benzeri çalışmalar bana göre yeterli görünmemektedir.

Tek dileğim, bu makaleyi okumuş her AKD okuyucusunun bu mektubu da okumasıdır.

Saygılarımla

**İlker Alat**  
**Texas Heart Institute**  
**Stem Cells and Heart Failure**  
**Research Laboratory, Houston, Texas, USA**

## Kaynaklar

1. Kurşaklıoğlu H, Koz C, İyisoy A, İde T, Yıldırım V, Töre HF, et al. The effect of paclitaxel-eluting stents on restenosis. Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 18-23.
2. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Stenotic arteriosclerotic coronary artery disease. In: Kirklin JW, Barratt-Boyes BG, editors. Cardiac Surgery. Second Edition. New York: Churchill Livingstone Inc; 1993. p.285- 381.

## Yazarın yanıtı

Sayın Editör

Kanıtı dayalı bilim: emekleme döneminde klinik problemlerin çözümüne yönelik objektif ve ölçülebilir deneysel çalışmaların belirlenmesi amaçlanmıştır. Bunun sonucunda sezgisel, sistematik olmayan klinik tecrübelerin öneminin azalması sağlanmıştır (1). Takip eden dönemde ise deneysel çalışmaların sonuçlarının her zaman klinik uygulamalarda yararlı olmadığı ancak faydalı bilgiler sağladığı kabul edilmiştir (2). Genel olarak klinik uygulamalarda hekimin bilimsel araştırmalar, hastanın tercihi ve klinik çalışmalar kullanarak hasta lehine en az risk ve en yüksek kazanç olacak şekilde tedavi planlanması ve uygulanmasıdır. Sayın eleştiri sahibi meslektaşına konu başlığı hakkında katkı sağladığımı umarım. Çalışmamız deneysel olup, domuzlarda yapılmıştır.

1. Çalışmamızın kaynak alabileceği hayvanlarda ilaç kaplı stent uygulaması ile ilgili bir makalenin bulunmadığını, anahtar kelimeler de çıkan yayınların atf için yeterli bir gerekçe olamayacağı gibi içeriğinin çalışmamızdaki verilere kaynak olması gerektiğini tahmin edersiniz.

2. Çalışmamız 2001-2002 yılları arasında yapılmış olup, kullanılan paklitaksel ve ham stent metali haricindeki tüm maddeler Türkiye sınırları içerisinde işlenmiş ve üretilmiştir. Çalışmamızda kullanılan stentler NEMED-Türkiye tarafından (Ephesos stent) üretilmiştir. Üretici firma tarafından temin edilmiş olan paklitaksel, Hacettepe Üniversitesi Kimya Fakültesi polimer laboratuvarında stent yüzeyine yerleştirilmiştir.

3. IVUS markası modeli üretim yeri - CNIS III INSIGHT Boston Scientific (California-USA)

4. Çalışmamızda kullanılan toplam ilaç kaplı stent sayısı 8 olup, 3 stente de bu tür ilaç düzey çalışması yapılmıştır.

5. Çalışmamızın temel amacı paklitaksel'in restenoz üzerinde etkinliği olup, farmakokinetik, farmakodinamik ve yan etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmemiştir. Koroner sinüsten alınacak kan örneğinde ki paklitaksel düzeyi "koroner arterlere yerleştirilen paklitaksel kaplı stentlerin salınımının ne kadarının sistemik dolaşıma katıldığı" konusunu hedeflemektedir. Stentlerin hazırlanmasında kullanılan yöntem kabul görmüş bir teknik olup, makalemizde gerekli atf yapılmıştır (3). Sakrifikasyon sonrasında paklitakselin düzeyinin ölçülmesi ve ilacın çevre dokudaki etkisi çalışmamızın hedefleri arasında değildir.

6. Çalışmamızda farklı damarların her iki grupta aynı sıklıkta kullanılmasının temel amacı farklı damarlardaki restenoz sıklığının araştırılmak üzere, mevcut ilaç yüklü stentin restenoz üzerindeki etkinliğini değerlendirmektir. Çalışmamızın farklı damarlar üzerinde uygulanmasının nedeni ise uygun damar segmentinin bulunmamasıdır. Makalemizin 2. ve 3. tablolarında görüldüğü gibi uygulanan tüm damarlarda restenoz bulunmaktadır. Farklı

3. Robert R, Rioufol G, Finet G, Cottin Y, Tabib A, Zeller M, et al. Experimental assessment of new stent technologies: validation of a comparative paired rabbit iliac artery study model. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2004; 70: 303-10.
4. Strehlow C, Gyongyosi M, Sperker W, Shirazi M, Windberger U, Pugatsch T, et al. Usefulness of intravascular ultrasound-guided histological measurements after stenting in porcine coronary artery. Coron Artery Dis 2002; 13: 291-4.

damarlarda restenozun değerlendirilmesi konusunda herhangi bir hayvan çalışması bulunmamıştır. Bu konuda yapılan retrospektif çalışmalarda; M-HEART çalışmasında LAD lezyonlarında % 45 restenoz gözlenirken diğer koronerlerde bu sıklığın azaldığı bildirilmiştir (4). Aynı yıllarda yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir. Son yıllarda ise gerek tecrübe artışı gerekse teknolojik gelişim tek merkezli randomize olmayan bu çalışmaların sonuçlarının aksin istikamettedir. BENSTENT-I, BENSTENT-II, MUSIC çalışmalarında farklı damarlar üzerinde restenoz sıklığının farklı olmadığı ortaya konulmuştur (5,6). Farklı damarlarda araştırma yapabilmek için denek sayısının en az 54 olması gerekmektedir.

Çalışmamızda her deneğin yalnızca 1 koroner arterine stent konulmuştur. Birden fazla arterine stent konulmamıştır. Eleştirildiği gibi aynı denekte birden fazla koronere stent konması ve homojenleştirme (?) yapılmamıştır.

7-a. Bu tip trombozların değerlendirildiği bir çalışmada domuz deneklerin insanlardan farklı olmadığı mortalitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (7). Çalışmamızda uygulanan stentlerin uygulama şekli ve oranları makalemizde bildirildiği şekilde yapılmıştır. Yöntemsel eleştiriler konusunda atf yapılan yayınların gözden geçirilmesi gerektiğine inanıyorum. Restenozun patofizyolojisi ve oluşum şekli konusunda atf yapılan makalelerin gözden geçirilmesi önerilir.

b. %100 tıkalı olan bir damar segmentinin IVUS değerlendirilmesi halen mümkün değildir.

7-8-9-10-11 nolu sorular: çalışmamızın başlangıcından itibaren histomorfometrik inceleme planlamış ve denekler bu nedenle sakrifiye edilmiştir. Ancak kesit alma için gerekli cihazların temini 8-10 ay gibi uzun bir süre almıştır. Bu süre içerisinde çalışmamız bitmiştir.. Halen deneklere ait kalpler muhafaza altında olup, bu konuda her tür desteğe açık olduğumuzu belirtmek isterim. Histomorfometrik incelemenin yapılamamasının nedeni ise; çalışma sürecinde ülkemizde metal ve dokunun iç içe olduğu patoloji preparatlarını kesebilecek bir laboratuvar bulunmadığı tespit edilmiştir. Kanada'dan getirtilen elmas bıçak ile yapılan denemelerimizde preparatların histolojik açıdan değerlendirilemeyecek kadar ciddi hasar gördüğü saptanmıştır. Hollanda'da bu konuda yetkin bir merkez belirlenerek irtibata geçilmiş, ancak 2002 yılı rakamları ile stent başına 10.000 USD maliyetin olduğu öğrenilmiştir. Çalışmamızda "ilaç kaplı stentlerin IVUS ile değerlendirilmesinin" daha önce yapılmadığı vurgulanmıştır.

Saygılarımla

**Cem Köz**  
**GATA Kardiyoloji A.D. Başkanlığı**  
**Dr. Tefik Sağlam Cad.**  
**06180 Etlik, Ankara, Türkiye**

## Kaynaklar

1. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *ACP Journal Club* 2002;136:A11-3.
2. Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DC, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. *ACP J Club* 1996;125:A14-6.
3. Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, Heller PF, Kim DW, Ware M Jr, et al. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation* 2001; 103: 2289-95.
4. Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. *The M-HEART Investigators J Am Coll Cardiol* 1991;18:647-56.
5. Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the BELgian NETHERlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. *Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. J Am Coll Cardiol* 1999;34:1067-74.
6. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, Lunn AC, Kiemeneey F, et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 1996; 93:412-22.
7. Kaluza GL, Raizner AE, Mazur W, Schulz DG, Buergler JM, Fajardo LF, et al. Long-term effects of intracoronary beta-radiation in balloon- and stent-injured porcine coronary arteries. *Circulation* 2001; 103:2108-13.