



**PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN OLGULARDA
KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE ANJİYOGRFİK BULGULAR
İLE RESTENOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. İSMAİL POLAT CANBOLAT
TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ALEV ARAT ÖZKAN

İSTANBUL 2012

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tüm hocalarımın şükranlarımı sunarım.

Eğitimim süresince ve tezimin gerçekleştirilmesinde destek ve teşviklerini esirgemeyen, her zaman yapıcı katkılarda bulunan ;

Sayın Prof. Dr. Serdar Küçüköğlü'na, Prof. Dr. Zerrin Yiğit'e, Prof. Dr. Tefik Gürmen'e ve Prof. Dr. Vedat Sansoy'a, şükranlarımı sunarım.

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca tıbbi bilgilerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında ve hastane dışı konularda da desteğini yanımda hissettiğim sayın Prof. Dr. Alev Arat Özkan'a;

Asistanlık süremizi beraber tamamladığımız, her aşamada birbirimize destek olduğumuz arkadaşlarım Dr. Onur Baydar, Dr. Ümit Yaşar Sinan, Dr. Veysel Oktay ve Dr. Gürkan İmre'ye;

Bugünlere gelmemde katkısı bulunan aileme;

Hayatın her anında yanımda bulunan, her aşamada destek veren, yüzünde gülümsemeyi hiç eksik etmeyen sevgili eşim Nur Canbolat'a;

Oğluma;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İsmail Polat CANBOLAT

İÇİNDEKİLER

KONULAR	SAYFA
GİRİŞ VE AMAÇ	4
GEREÇ VE YÖNTEM	12
BULGULAR	14
TARTIŞMA	25
SONUÇ	28
KAYNAKLAR	29

GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz ve ona bağılı ölümler halen dünyada ve ülkemizde en başta gelen ölüm nedenleri olmaya devam etmektedir [1]. Tedavideki tüm ilerlemelere (trombolitik tedavi, anjiyoplasti, cerrahideki ilerlemeler, koroner yoğun bakım ünitelerinin gelişimi, antiagregan ajanlar) karşın koroner arter hastalığının (KAH) mortalite ve morbiditesinin hala yüksek olması, araştırmaların artarak devam etmesine neden olmaktadır.

Ateroskleroz, çok etmenli bir hastalıktır. Kronik inflamasyon, hastalığın başlangıcına ve ilerlemesine etki eden faktörlerden en önemlisidir [2-3]. İmmün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler. İnflamasyon, hastalığın başlangıcı ile ilerlemesinin yanı sıra plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar[4, 5].

Koroner arterlerdeki ateroskleroza ve plak oluşumuna bağılı olarak gelişen koroner arter hastalığı aterosklerotik damar hastalığının en yaygın şeklidir. KAH'da, risk faktörleri yönetimi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile hastalığın ilerlemesinin durdurabileceği gösterilmiştir. KAH'da medikal tedavi, risk faktörlerinin ve yaşam tarzı değişikliğinin sağlanmasına ek olarak mekanik tedavi yolları da mevcuttur. Koroner bypass cerrahisi ve perkutan koroner girişim bu yolların başlıcalarıdır.

Perkutan koroner girişim (PKG), KAH tedavisinde en yaygın kullanılan revaskularizasyon yöntemidir. Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti yapılırken, daha iyi girişimsel sonuçlar ve daha az komplikasyon geliştiği için günümüzde olguların %80'inden fazlasına stent uygulanmaktadır. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde bir yıl içinde yapılan PKG sayısı yaklaşık 1.5 milyondur [6-9].

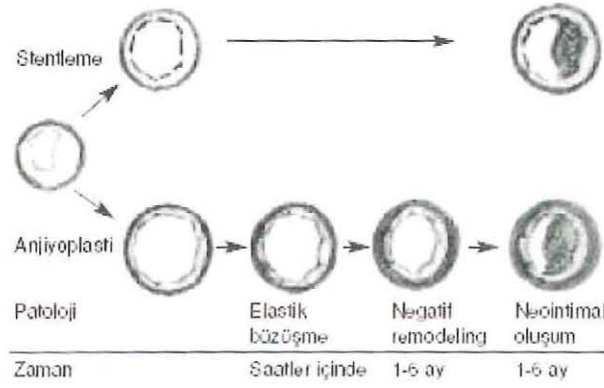
Perkutan koroner girişim sırasında maruz kalınan arteriyel zedelenmeye karşı gelişen iyileşme yanıtı olarak tanımlanan restenoz, sıklıkla stent-içi restenoz (SİR) şeklinde oluşur. Anjiyografik olarak SİR, stent içinde yada stent kenarlarından 5 mm proksimal veya distal segmentte %50'den fazla çap daralması şeklinde tanımlanmaktadır.

Balon anjiyoplasti (POBA) yapılan hastalarda %30-40 oranlarında SİR gelişmektedir[10]. Yüksek oranlarda gelişen SİR, girişimin faydasını sınırlandırması nedeni ile yeni yöntemler denenmiş ve çıplak metal stentler(ÇMS) geliştirilmiştir. POBA ve ÇMS'leri karşılaştıran ilk çalışmalarda ÇMS restenozu %20-30 oranlarında saptanmış, ancak gerçek hayatta ÇMS uygulanan hastalarda restenoz oranlarının aslında bu kadar düşük olmadığı gözlemlenmiştir[11,12]. Gerçek hayatta SİR'in ÇMS'lerin faydalarını kısıtlaması üzerine ilaç salınımlı stentler (İSS) geliştirilmiştir. Yapılan klinik araştırmalarda ilaç salınımlı stentlerin restenoz oranını %8'lere kadar indirdiği belirtilmiştir[8, 13-15]. ÇMS'lerde olduğu gibi gerçek hayatta, ilaç salınımlı stentlerde de klinik çalışmalardan daha fazla sıklıkla restenoz geliştiği saptanmıştır[16]. İlaç salınımlı stentlerin maliyet-etkinlik oranları, çıplak stentlere göre daha olumsuz olduğu yönünde araştırmalar bulunmaktadır [17,18].

PKG 'nin ve stent implantasyonunun ülkemizde ve Dünya'da her geçen gün giderek artan sıklıklara ulaşması, buna paralel olarak da restenoz insidansını da arttırmaktadır. 1992-1997 yılları arasında ülkemizde 3500 stent implantasyonu yapılmıştır. Bu rakam 1999-2002 yılları arasında 70000 stente kadar ulaşmış ve günümüzde yılda yapılan stent sayısı 30000 'lere ulaşmıştır[19]. Kayıtlarda % 25-30 restenoz olduğu göz önüne alınırsa bu durum SİR riskini araştırma ihtiyacı doğurmuştur. SİR riski yüksek olan hastalarda daha agresif medikal tedavi yapılması veya yakın takip ile SİR oranlarında düşüş sağlanması hedeflenmektedir.

Restenoz fizyopatolojisi

Restenoz, travmaya uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücrel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır. Bu süreçte, birçok vazoaktif madde ve trombojenik ve mitojenik faktörler salınır. Başlıca iki temel olay dikkat çeker; arteriyel yeniden biçimlenme ve neointimal hiperplazi (Şekil 1) [20, 21].



Şekil 1: Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi

Arteriyel yeniden biçimlenme: Aterosklerotik plak oluşumu sırasında doğal olarak pozitif biçimlenme gelişebilir. Negatif biçimlenme, balon anjiyoplasti restenozunun başlıca nedenidir[6,20,21]. Anjiyoplasti sonrasında pozitif biçimlenme de gelişebilir, ancak elastik büzüşmeden dolayı bu kazanç önemli oranda azalır. Koroner stentlerle bu olayın üstesinden gelinmesine karşın, yeniden biçimlenmenin kesin mekanizması veya bunun zedelenmeye karşı media veya adventisyanın yanıtını gösterip göstermediği bilinmemektedir [7, 21].

Neointimal hiperplazi: Balon travmasıyla aterosklerotik plak kırılır; trombosit adezyonu ve aktivasyonu uyarılır. Aktifleşen trombositlerden tromboksan A₂, serotonin ve trombosit-kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenler salınır. Bu mitojenler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarır[6, 20-22]. Düz kas hücrelerinde, c-fos, fos B, jun-B ve jun-D gibi mitojenik proto-onkogen düzeyleri artar ve hücreler kontraktıl fonksiyonu yerine sentez işlevi görürler[6,20]. Normalde G₀ fazında olan düz kas hücrelerinin %20 ile %40'ı üç gün içinde hücre siklusüne girer. Bu hücreler, ayrıca, CD-44, ürokinaz-plazminojen aktivatör reseptör, alfa integrin, değiştirici büyüme faktörü, MDC-9 gibi promigratuvar proteinleri salarlar[6, 20, 21]. Sonuç olarak, aktifleşen düz kas hücreleri hem çoğalır hem de intimaya göç ederler. Ayrıca, hücre-dışı matriks ve kollajen sentezini de artırmak suretiyle neointima gelişmesine neden olurlar[6, 20, 21]. Adventisyadaki miyofibroblastlar da intimaya göçedebilirler[20]. Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur; çünkü, sağlam endotelden salınan nitrik oksit düz kas hücre büyümesini önler[6, 20].

Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal oluşum/hiperplazi SİR'nin başlıca nedenidir[6, 20, 21]. Neointima gelişim hızı altıncı aya kadar yüksektir; sonrasında ise altı ay ile üç yıl arasında yavaşlar. Anjiyoplasti restenozu ile karşılaştırıldığında, SİR lezyon örneklerinde hücre sayısı çok olmasına karşın genelde hiposellülerdir[23]. Stent sonrası neointimal oluşum, mediyal yırtıkla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler, derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler[24]. Dolayısıyla, proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir reaksiyon olması da muhtemeldir[21]. Primer plaklara kıyasla, restenotik lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır[21]. Bundan dolayı, SİR'nin önlenmesinde, hem hücre çoğalmasını hem de matriks sentezini önleyecek bir yöntem daha yararlı gibi görünmektedir. Stentleme sırasında, plağın lezyona yakın segmentlere aksiyal hareketi de neointimal oluşuma katkıda bulunabilir.

Elastik büzüşme: Koroner arterlerin iç ve dış elastik membranlarında bol miktarda elastik lif vardır. Balonun şişirilmesiyle gerilen bu lifler, balonun söndürülmesini izleyen saniyeler veya dakikalar içinde büzüşür ve lümen alanında %40'a varan kayba yol açarlar. Ancak, stentler aşırı gerilmeye bağlı gelişen bu fenomeni önemli oranda azalmıştır[6, 20, 21].

Trombüs organizasyonu: Perkütan koroner girişim endotelde bozulmaya ve mediyal diseksiyona yol açar. Kollajen, von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subintimal içeriğin açığa çıkması trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır. Fibrin ve trombositler stent stratları üzerinde birikir. SİR yerinde fibrin ve trombositlerin, neointimal oluşum ve aşırı neovaskülarizasyonla ilişkisi, mural trombüs organizasyonunun restenoza katkıda bulunabileceğini gösterir[21]. Özellikle diyabetik olgularda trombüs gelişimi daha belirgindir[6].

İnflamasyonun rezolüsyonu: Hayvan modellerinde, zedelenmeye yanıt olarak, lümeden trombüse doğru mononükleer hücre açısından zengin bir inflamasyon izlenmiştir. Bu hücrelerden, trombüs erimesine veya remodelinge yol açan birçok fibrinolitik enzim salgınır. Stentleme sırasında mediyal zedelenme olması durumlarında, SİR ile inflamasyon ve lipid içeriğin penetrasyonu arasında yakın ilişki bildirilmiştir[21, 24]. Bazı

inflamatuvar hücreler (sıklıkla makrofajlar) SİR'nin bütün evrelerinde bulduklarından[21], inflamasyonun rezolüsyonu restenozda önemli bir rol oynar.

Restenoz belirteçleri

Restenozu öngörmek için pek çok faktör ileri sürülmüştür. Bunlardan kabul görenler Tablo 1'de özetlenmiştir[6, 20, 21, 25, 26]. Hastaya ait faktörlerin en önemlisi diyabet varlığıdır;[6, 7, 20, 21, 25-27] çünkü, diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir[27]. Diyabetli hasta grubu, uygulanan perkütan girişimlerin sonuçları da göz önünde bulundurularak özel bir grup olarak ele alınmaktadır. Perkütan koroner girişim sonrası dokuz yıllık takipte diyabeti olanlarda mortalite %35 olarak gerçekleşmişken, diyabeti olmayanlarda bu oran %17 olarak bulunmuştur; yani, diyabet varlığı PKG sonrası mortalite açısından iki kat yüksek riske işaret etmektedir[28]. Ek olarak, çıplak stent kullanılan PKG sonrasında, diyabet restenoz için bağımsız bir öngördürücüdür[26]. Diyabetli hastalarda, uzun ve küçük damarlardaki restenoz oranı %49'a yaklaşmaktadır. Diyabet birçok mekanizma ile neointimal proliferasyona zemin hazırlamaktadır. Bunlar hiperinsülinemi, endotel disfonksiyonu, artmış trombosit aktivasyonu, inflamasyon ve PDGF (platelet-derived growth factor) gibi büyüme faktörlerinin varlığı gibi mekanizmalardır. Yine de, diyabetlilerdeki artmış restenozun kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim reseptöründe DD polimorfizmi, glikoprotein IIIa PIA1/PIA2, plazminojen aktivatör-inhibitör-1, haptoglobin 2/2, ürokinaz-plazminojen aktivatör ve doku faktörü gibi genetik faktörler de restenozda rol oynamaktadır[6, 20].

Daha küçük damar çapı varlığında restenoz sıklığının neden arttığına dair bir kaç hipotez olmakla birlikte kesin bir mekanizma üzerinde fikir birliği yoktur. Balon/damar oranının artışına bağlı olarak damar hasar artışı ve neointimal proliferasyonun hızlanması Serruys ve ark. tarafından bir mekanizma olarak belirtilmiştir[29]. Elezi ve ark.yaptıkları 2602 hastayı kapsayan çalışmalarında bu ilişkiyi gösterememişlerdir[30]. Hoffmann ve

ark., plak yükünün fazla olduğu damarlarda restenoz sıklığının fazla olduğunu göstermişlerdir[31]. Küçük damarlarda plak yükünün fazla olması daha çok beklendiğinden, küçük damarlarda restenoz sıklığının fazla olması bu mekanizmayla da açıklanabilmektedir.

İlaç salınımlı stentler, restenozu önlemek için geliştirilmiştir[8,14,15]. SİR'i azaltmasına rağmen tam olarak önleyemediği görülmüştür. 6. aydan sonra antiproliferatif etkinin devam etmemesine bağlı olarak intimal hiperplazi gelişmektedir[34]. Çıplak stentlerde gelişen klasik inflamasyonun aksine eozinofillerin yönlendirdiği allerjik inflamasyonun, İSS'lerde stent restenozuna neden olduğu gösterilmiştir[32]. Eozinofillerin yönlendirdiği allerjik inflamasyon, yine İSS'lerde stent trombozuna yol açabilmektedir[33,34]. İSS'lerde ilaç yapısı ile restenoz sıklıkları değişiklik göstermektedir. Won-Jang Kim ve ark. everolimus salınımlı stentlerin sirolimus salınımlı stentlerden daha fazla restenozu önlediklerini belirtmişlerdir[35].

Tablo 1: Restenozu öngörmede etkili faktörler

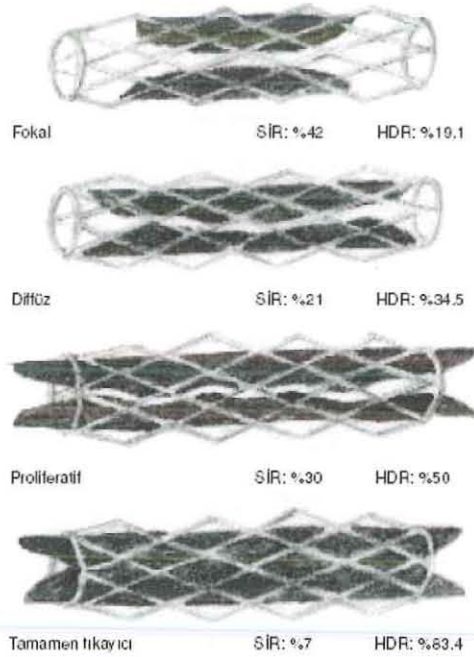
İnflamasyon	Klasik İnflamasyon Allerjik İnflamasyon*
Hasta özellikleri	Genetik predispozisyon Klinik özellikler (akut koroner sendrom, DM, renal yetersizlik)
Mekanik	Lezyon özellikleri (lezyon uzunluğu, kompleksitesi, damar çapı) İşlem özellikleri (stent malpozisyonu, stent kırılması, stent az/fazla açılması,)
Stent yapısı	Metal platform Polimer yapısı* İlaç yapısı*

* İlaç salınımlı stentlerde SİR gelişimi ile ilgili faktörler

Stent-içi restenoz sınıflaması

Günümüzde, SİR sınıflamasında en çok kullanılan, Mehran ve ark.[36] tarafından önerilen ve restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine dayanan sınıflamadır. Dört tip SİR tanımlanmaktadır: (Şekil 2)

- Fokal (uzunluk <10 mm)
- Diffüz (uzunluk >10 mm)
- Proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk >10 mm)
- Tıkayıcı



Şekil 2: Stent içi restenoz sınıflaması, sınıflaması ve hedef damar revaskülarizasyon (HDR) oranı

Ayrıca, fokal SİR, stentle lezyon ilişkisine göre A'dan D'ye doğru dört altgruba ayrılır. Hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR), SİR'nin tipiyle yakından ilişkili olduğundan, bu sınıflama prognostik önem taşır. İlaç kaplı stentlerin kullanıma girmesiyle diffüz SİR'den ziyade fokal SİR oranı artmaktadır[37, 38].

Restenozu önlemede farmakolojik tedavi

Restenozu önlemek için, düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden pek çok ilaç denenmiş, fakat sonuçlar başarılı olmamıştır. Anjiyotensin II inhibisyonu[39], silastazol[40, 41], trapidilin[42] ve tromboksan A2 blokajı[43] yararlı bulunmamıştır. Ancak, silastazolun diyabetiklerde etkili olduğu görülmüştür[40, 41]. Yeni olarak, tranilast[44] ve amlodipin[45] de plasebodan üstün bulunmamıştır.

Primer ve sekonder korunmada etkili olan statinler restenozu azaltmadaki etkileri tartışmalıdır. Serruys ve ark. balon anjiyoplasti yapılan olgularda statin kullanımının restenozu engellemede etkili olmadığını bildirmişlerdir[46]. Iwata ve ark. akut koroner sendrom nedeni ile perkütan koroner girişim yapılan olgularda statin kullanımı ile restenoz progresyonunu engellediğini saptamışlardır[47].

Omega-3 yağ asitleri de faydasız bulunmuştur[48].

Oksidatif stres de neointimal hiperplazi gelişiminde rol oynayabilir. Bu mantıkla araştırılan antioksidan özelliklere sahip karvedilolun restenozu önlemediği gösterilmiştir[49]. Yine, vitamin C, E ile beta karotenin olumlu etkisi gösterilememiştir[50]. Ancak, anjiyoplasti yapılanlarda, SİR oranı açısından probukol plasebodan (%11'e %27, p=0.009) üstün bulunmuştur[50]. QT aralığında uzama probukol kullanımını önlemiştir. Folik asit, vitamin B12, ve pridoksin kombinasyonu da SİR'yi önlememiştir[51]. Akut koroner sendrom tablosunda, düşük molekül ağırlıklı heparin ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri akut stent trombozu riskini azaltırlar. Ancak, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri[46] ve uzun süreli heparin kullanımı (3 ay) SİR'i azaltmamıştır[52, 53]. Benzer olarak, hirudin de restenozu önlemede yararlı bulunmamıştır[54].

Bu çalışmada kliniğimizde perkütan koroner girişim yapılan hastalarda stent restenozuna etki eden klinik, anjiyografik ve biyokimyasal parametrelerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma planlandıktan sonra etik kurul onayı alındı. Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü kateter laboratuvarında (Ekim 2007-Nisan 2008 ve Ocak 2011-Nisan 2012 tarihleri arasında) perkütan koroner girişim(PKG) uygulanmış, çıplak stent uygulanan hastalarda 6. ay, ilaç kaplı stent uygulanan hastalarda 9. ay kontrol koroner anjiyografisi yapılmış hastaların alınması planlandı. Toplam 566 hasta dosyası incelendi. 181 hasta kontrol anjiyografisi olmadığı için, 46 hasta POBA yapıldığı için ve 20 hasta koroner bypass greftine işlem yapıldığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 319 hastadan bilgilendirilmiş onam örneği alındıktan sonra hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Eksik olan veriler, hastalara telefonla ulaşılarak tamamlandı. Hastalara ait klinik veriler, girişim endikasyonu, demografik özellikler, anjiyografik bulgular kaydedildi. Yatışları sırasında bakılan rutin biyokimyasal parametreleri (BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, lipid profili, hs-CRP, Serum Amyloid-A (SAA) ve hemogram) dosya ve laboratuvar kayıtlarından elde edildi. MDRD formülü $[(186 \times \text{serum kreatinin}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times \text{cinsiyet}(\text{kadınsa } 0,742; \text{erkekse } 1)) \times \text{ırk}(\text{siyahsa } 1,21; \text{siyah olmayan } 1)]$ kullanılarak eGFR hesaplandı.

Çıplak stent uygulanmış hastalarda işlemden sonra 6.ay ve ilaç kaplı stent uygulanmış hastalarda işlemden sonra 9.ay kontrol anjiyografileri değerlendirilerek restenoz gelişen hastalar saptandı. Stent içinde veya stentin 5 mm distal ve proksimalindeki segment içinde %50 ve üzerinde darlık gelişmiş olması restenoz olarak kabul edildi.

Sonuca muhtemel etkisi olabilecek demografik, klinik, anjiyografik ve biyokimyasal özellikler (yaş, cinsiyet, sigara, diabetes mellitus tip-II, İKH aile öyküsü, kreatinin değerleri, hs-CRP, SAA değerleri, hipertansiyon, hiperlipidemi, stent implante edilen damar, stentin çap ve uzunluğu, işlem sonrası son çap, işlem sonrası akım) incelenerek bu veriler tablo haline getirilip istatistik çalışması yapıldı. Yıllara göre farklılığı değerlendirmek amacıyla 2007-2008 yılları ile 2011-2012 yılları arasındaki bulgular karşılaştırıldı. İşlem sonrası TIMI-2 akım sadece 2 hastada olduğu için istatistik verilere katkıda bulunmayacağı düşünülerek istatistik

değerlendirilmeye katılmamıştır. Hastalar restenoz varlığına göre iki gruba ayrılarak karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca başvuru şekli, stent türüne göre altgruplar oluşturularak bu gruplar da restenoz açısından değerlendirildi.

İstatistik

Hastaların demografik özellikleri için verilerin aritmetik ortalamaları alındı ve standart sapmaları hesaplandı (ort \pm std). Kategorik değişkenlerin birbirilerine göre dağılımlarını kıkare (chi square), Mann-Whitney veya Fisher's exact test ile değerlendirildi. Herhangi bir iki alt başlığa sahip özelliklerin nicel değişkenler açısından ortalamaları bağımsız gruplar için T testi ile kıyaslandı (independent samples t test). İki nicel özelliğin birbiriyle ilişkisi pearson correlation coefficient – korelasyon katsayısı – ile analiz edildi. Çok değişkenli istatistiksel yöntem olarak sonuç değişkenin var/yok biçiminde kategorik olduğu binary logistic regression modeli uygulandı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık seviyesi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 15,0 istatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 37-84 yaş aralığında (ort. 57,68±10,06), 251 erkek (%78,3), 68 kadın (%21,7) olmak üzere toplam 319 hasta alınmıştır. Hastaların genel özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Doksandokuz hastada(%31) anjiyografik restenoz saptanmış, 220 (%69) hastada restenoz saptanmamıştır.

Tablo 2: Çalışma Grubu Genel Özellikleri

Yaş (Ort.)	57,68±10,06
Cinsiyet (K/E)	68/251 (%21,3/%78,7)
Hipertansiyon	178 (%55,8)
Hiperlipidemi	216 (%67,7)
D. Mellitus	92 (%28,8)
KAH öyküsü	139 (%43,6)
Aile Öyküsü	91 (%28,5)
Sigara	170 (%53,3)
İlk Girişim Kliniği (Kararlı AP/ AKS)	216(%67,7)/103(%32,3)
Restenoz	99 (%31)
İlaç Salınlı Stent	83 (%26)

Hastaların %43,6'sında bilinen KAH öyküsü, %55,8'inde hipertansiyon, %67,7'sinde hiperlipidemi, %28,8'inde DM mevcuttu. Aile öyküsü hastaların %28,5'inde, sigara kullanımı %53,3'ünde mevcuttu. İkiyüzonaltı hastada (%67,7) kararlı angina pectoris tanısı ile, 103 hastada ise (%32,3) akut koroner sendrom tanısı ile işlem yapılmıştı. Hastaların 83'ünde (%26) ilaç salınlı stent (İSS) kullanılmıştı. Tüm çalışma grubunda 99 hastada (%31) SİR saptandı. Hastaların biyokimyasal özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Çalışma grubumuzun anjiyografik özelliklerine baktığımızda 132 hastada LAD ve yandallarına, 77 hastada Cx ve yandallarına, 107 hastada RCA ve yandallarına girişim yapılmıştır. Ortalama stent çapı, stent son çapı, stent uzunluğu ve girişim yapılan damarlar ve sıklıkları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 3:Çalışma Grubu Biyokimyasal Özellikler

Hematokrit(%)	41,64±4,69
Rdw	12,64±1,22
Beyaz Hücre Sayısı (10 ³ mm ³)	8,72±2,89
Nötrofil(10 ³ mm ³)	5,78±2,77
Lenfosit(10 ³ mm ³)	2,18±0,82
Monosit(10 ³ mm ³)	0,50±0,22
Trombosit(10 ³ mm ³)	245,26±73,21
MPV(fL)	9,10±1,14
eGFR (mL/dk)	84,27±17,99
SAA (mg/L)	35,22±50,27
hs-CRP(mg/L) (N:57)	6,30±7,01

Tablo 4: Çalışma Grubu Anjiyografik Özellikler

Stent çapı (mm)	2,92±0,35
Stent son çapı (mm)	3,27±0,44
Stent uzunluğu (mm)	20,02±5,95
İlaç Salımlı Stent (N)	83 (%26,6)
LAD ve yandalları (N)	132 (%41,6)
Cx ve yandalları (N)	77 (%24,3)
RCA ve yandalları (N)	107 (%33,8)

Demografik özelliklere göre restenoz sıklığı Tablo 5'te verildi. Kadın hastaların %23,5'inde, erkek hastaların %33,1'inde, hipertansiyonlu hastaların %28,1'inde, hiperlipidemili hastaların %25,5'inde, kararlı angina pectoris kliniği ile başvuran hastaların %34,3'ünde, akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hastaların %24,2'sinde SİR gelişmiştir. SİR çıplak stent kullanılan hastaların %33,6'sında, İSS kullanılan hastaların %26,5'inde gelişmiştir.

Tablo 5: Demografik Özellikler ve Restenoz Sıklığı

Cinsiyet (K/E)	16/83 (%23,5/%33,1)
Hipertansiyon	50(%28,1)
Hiperlipidemi	55(%25,5)
D. Mellitus	29(%31,5)
KAH öyküsü	41(%29,5)
Sigara	62(%36,5)
İlk Girişim Kliniği (Kararlı AP/ AKS)	74(%34,3)/25(%24,2)
Çıplak stent/İSS	77(%33,6)/22(%26,5)

Tablo 6: Demografik Özelliklerin Restenoz ile İlişkisi

	Restenoz (+) N: 99	Restenoz(-) N: 220	p
Yaş (Ortalama)	58,25±10,75	57,42±9,75	0,494
Cinsiyet (K)	16 (%16,2)	52 (%23,6)	0,132
Hiperlipidemi	55 (%55,6)	161 (%73,2)	0,002
Diabetes Mellitus	29 (%29,3)	63 (%28,6)	0,905
Hipertansiyon	50 (%50,5)	128 (%58,2)	0,202
Sigara	62 (%62,6)	108 (%49,3)	0,028

SİR gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri Tablo 6'da belirtilmiştir. Ortalama yaş, hipertansiyon, DM ve aile öyküsü sıklığı bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sigara kullanımı restenoz olan grupta anlamlı olarak daha fazladır (p= 0,028). Hiperlipidemi olan hastalarda restenoz anlamlı olarak daha az saptandı (p=0,002).

Tablo 7: Biyokimyasal Özelliklerin Restenoz ile İlişkisi

	Restenoz (+)	Restenoz(-)	p
Hematokrit (%)	40,97±3,98	41,84±4,87	0,327
Beyaz Hücre Sayısı (10 ³ mm ³)	8,87±3,17	8,68±2,81	0,719
Monosit (10 ³ mm ³)	0,54±0,29	0,49±0,19	0,3
N/L oranı	2,33 (median)	2,25 (median)	0,566
Trombosit Sayısı (10 ³ mm ³)	252,50±76,04	243,12±72,54	0,501
MPV (fL)	8,91±1,16	9,15±1,13	0,275
GFR(ml/dL)	82,55±18,05	85,02±17,96	0,273
SAA (mg/L)	18,9 (median)	28 (median)	0,834

Tablo 7’de biyokimyasal parametreler ile restenoz arasındaki ilişki belirtilmiştir. Hemokrit, beyaz hücre sayısı, nötrofilin lenfosit oranı(N/L oranı), monosit, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi(MPV), eGFR ve SAA değerleri açısından SİR gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8: Anjiyografik Özellikler ve Restenoz

	Restenoz (+)	Restenoz (-)	p
İlgili damar (N)			
LAD ve yandalları	44	88	0,465
CX ve yandalları	19	58	
RCA ve yandalları	36	71	
Stent uzunluğu (mm)	18(median) 20,35±5,96	18(median) 19,86±5,96	0,5
Stent çapı (mm)	2,75(median) 2,89±0,35	2,75(median) 2,93±0,39	0,499
Stent son çap (mm)	3,22±0,39	3,30±0,46	0,501
İlaç Salınımlı Stent (N)	22 (%22,2)	61 (%28,6)	0,233

Tablo 8’de SIR olan ve olmayan alt grupların anjiyografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Stent uzunluğu ve stent çapında dağılım genişliği fazla olduğu için median değerler verilmiştir. İlgili damar, stent uzunluğu, stent çapı açısından fark saptanmadı. Son çap, restenoz olmayan grupta daha yüksek saptansa da anlamlılığa ulaşmadı.

Çok değişkenli analizde restenoz riskini arttırdığı literatürde bildirilmiş olan faktörler ve kendi çalışmamızda tek değişkenli analizde restenoza etkili olduğunu bulduğumuz sigarayı inceledik. Sadece sigara kullanımını, çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı saptadık (Tablo 9).

Tablo 9: Çok Değişkenli Analiz

	OR (%95 CI)	p
Yaş	0,989-1,047	0,219
DM	0,595-1,953	0,806
Sigara	1,164-3,6	0,013
İSS kullanımı	0,378-1,366	0,313
Stent çapı	0,377-1,533	0,444
Stent uzunluğu	0,969-1,06	0,564
SAA	0,993-1,004	0,556

KARARLI AP'Lİ HASTALARIN ALT GRUP ANALİZİ:

Hasta grubumuzun büyük çoğunluğunu oluşturan kararlı AP'li hasta alt grubunda yapılan analizde demografik özelliklerden açısından restenoz olan ve olmayan gruplara arasında fark saptanmadı. Sigara kullanan hastalarda SİR'i anlamlı olarak fazla saptadık (p=0,037). Yine hiperlipidemi varlığı genel grupta olduğu gibi SİR gelişmeyen grupta anlamlı olarak fazla saptandı (p=0,006) (Tablo 10).

Tablo 10: Kararlı Angina Pektoris Alt Grubunda Demografik Özellikler

	Restenoz (+) N: 74	Restenoz(-) N: 142	p
Yaş (Ortalama)	58,76±10,69	57,66±9,30	0,437
Cinsiyet (K/E)	12/62	34/108	0,188
Hiperlipidemi	32 (%43,2)	89 (%62,7)	0,006
Diabetes Mellitus	19 (%25,7)	45 (%31,7)	0,358
Hipertansiyon	39 (%52,7)	87 (%61,3)	0,226
Sigara	47 (%63,5)	69 (%48,6)	0,037

Tablo 11'de kararlı AP'li hastalarda SİR varlığına göre biyokimyasal özellikler verilmiştir .Hematokrit, beyaz hücre sayısı, nötrofilin restenoza oranı, monosit sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, eGFR, SAA açısından fark saptanmamıştır.

Kararlı AP alt grubunda anjiyografik parametrelerle restenoz ilişkisi Tablo12'de verilmiştir. Stent son çapı ve İSS kullanımı SİR gelişmeyen grupta fazla yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel fark bulunmamıştır. Stent uzunluğu restenoz grubunda daha yüksek bulunmuştur (p=0,05).

Tablo 11: Kararlı AP'li Hastalar Altgrubunda Biyokimyasal Özellikler ve Restenoz

	Restenoz (+)	Restenoz(-)	p
Hematokrit (%)	40,35±2,80	41,45±4,91	0,483
Beyaz Hücre Sayısı(10 ³ mm ³)	7,73±2,00	8,02±1,91	0,660
Monosit(10 ³ mm ³)	0,57±0,17	0,49±0,19	0,272
N/L oranı	2,05±0,86	2,47±1,23	0,292
Trombosit Sayısı(10 ³ mm ³)	240,64±112,18	243,13±76,88	0,926
MPV (fL)	8,34±0,92	8,94±1,14	0,113
eGFR (ml/dk)	83,48±18,45	84,93±19,34	0,609
SAA (mg/L)	17 (median)	26,4 (median)	0,724

Tablo 12: Kararlı AP'li Hastalarda Anjiyografik Özellikler ile Restenoz Arasındaki İlişki

	Restenoz (+)	Restenoz (-)	p
İlgili damar (N)			
LAD ve yandalları	31	57	0,904
CX ve yandalları	17	33	
RCA ve yandalları	26	51	
Stent uzunluğu (mm)	21,26±5,82	19,66±5,64	0,05
Stent çapı (mm)	2,94±0,35	2,99±0,40	0,384
Stent son çap (mm)	3,26±0,39	3,36±0,46	0,09
İlaç Salımlı Stent (N)	16(%21,6)	46(%32,9)	0,085

AKS'Lİ HASTALARIN ALT GRUP ANALİZİ:

AKS'li hastaların demografik özellikleri ve restenoz arasındaki ilişkileri Tablo 13'te özetlenmiştir. Yaş, cinsiyet, hiperlipidemi, hipertansiyon, DM, sigara kullanımı açısından restenoz olan ve olmayan gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 13: Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Demografik Verilerle Restenoz Arasındaki İlişki

	Restenoz (+) N: 74	Restenoz(-) N: 142	p
Yaş (Ortalama)	56,76±11,04	56,97±10,57	0,931
Cinsiyet (K/E)	4/21	18/60	0,452
Hiperlipidemi	23 (%92)	72 (%92,3)	0,960
Diabetes Mellitus	10 (%40)	18 (%23,1)	0,098
Hipertansiyon	11 (%44)	41 (%52,6)	0,456
Sigara	15 (%60)	39 (%50,6)	0,037

AKS'li hastalarda biyokimyasal özellikler açısından restenoz olan ve olmayan gruplarda fark görülmemiştir (Tablo 14).

AKS'li hastalarda anjiyografik özellikler restenoz açısından değerlendirilmiş, Cx arter ve yandallarına yapılan girişimlerde restenoz sıklığının anlamlı olarak daha düşük olduğu (p=0,048) görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 14: Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Biyokimyasal Özellikler ile Restenoz Arasındaki İlişki

	Restenoz (+)	Restenoz(-)	p
Hematokrit (%)	41,24±4,43	42,07±4,87	0,453
Beyaz Hücre Sayısı(10 ³ mm ³)	9,38±3,48	9,05±3,16	0,658
Monosit(10 ³ mm ³)	0,52±0,33	0,49±0,20	0,555
N/L oranı	3,98±3,65	3,49±2,52	0,454
Trombosit Sayısı(10 ³ mm ³)	257,72±55,64	243,03±70,48	0,344
MPV (fL)	9,16±1,18	9,27±1,12	0,690
eGFR (ml/dk)	80,08±17,03	85,17±15,31	0,164
SAA (mg/L)	58,87±50,61	58,18±62,33	0,963

Tablo 15: Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Anjiyografik Özellikler ile Restenoz Arasındaki İlişki

	Restenoz (+)	Restenoz (-)	p
İlgili damar (N)			
LAD ve yandalları	13	31	0,048
CX ve yandalları	2	25	
RCA ve yandalları	10	20	
Stent uzunluğu (mm)	17,68±5,67	20,25±6,55	0,084
Stent çapı (mm)	2,77±0,33	2,81±0,36	0,589
Stent son çap (mm)	3,10±0,36	3,17±0,43	0,480
İlaç Salımlı Stent (N)	6(%24)	15(%20,5)	0,717

STENT TÜRÜ ALT GRUP ANALİZİ:

Kullanılan stent türüne göre alt grup analizi yapıldığında (Tablo 16) demografik özellikler açısından restenoz olan ve olmayan gruplar arasında herhangi bir farklılık saptamadık. Aynı grupta anjiyografik özellikler karşılaştırıldığında LAD ve yandallarına yapılan girişimlerde ilaç salınlı stent kullanımı anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,035$). İSS grubunda stent uzunluğu ÇMS grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0,001$). Stent çapı ve son çapı, ilaç salınlı stent grubunda anlamlı olarak daha az idi ($p<0,001$) (Tablo 17).

Tablo 16: Stent Türüne Göre Demografik Özelliklerin Sıklıkları

	Çıplak Stent	İlaç Salınlı Stent	p
Yaş (Ortalama)	57,83±9,85	56,84±10,26	0,494
Cinsiyet (K/E)	52/177	13/70	0,176
Hiperlipidemi	156 (%68,1)	54 (%65,1)	0,610
Diabetes Mellitus	62 (%27,1)	29 (%34,9)	0,177
Hipertansiyon	125 (%54,6)	48 (%57,8)	0,610
Sigara	128 (%56,1)	40 (%48,2)	0,214

Tablo 17: Stent Türüne Göre Anjiyografik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Çıplak Stent	İSS	p
İlgili damar (N)			
LAD ve yandalları	84	45	0,035
CX ve yandalları	57	18	
RCA ve yandalları	87	20	
Stent uzunluğu (mm)	19,18±5,81	22,33±5,77	<0,001
Stent çapı (mm)	2,97±0,38	2,76±0,35	<0,001
Stent son çap (mm)	3,33±0,43	3,10±0,42	<0,001

YILLARA BÖLÜNmüş ALT GRUPLARIN ANALİZİ:

Tablo 18: Yıllara Bölünmüş Alt Grupların Karşılaştırılması

	2007-2008	2011-2012	p
Cinsiyet (K)	21,90%	20,80%	0,807
HT	55,30%	56,30%	0,871
DM	26,90%	30,80%	0,457
Sigara	60,60%	46,20%	0,01
İlaç Salınlı Stent	20%	33,60%	0,008
İlk Başvuru Kliniği (AKS)	20,60%	60,40%	0,001
Stent çapı	3,04±0,35	2,78±0,37	0,001
Stent uzunluğu	20,52±5,85	19,49±6,06	0,129
eGFR	85,91±19,20	82,72±16,69	0,122
Restenoz	38,80%	23,30%	0,003

Yıllara bölünmüş alt gruplar karşılaştırıldığında tek değişkenli analizde sigara kullanımı, ilk başvuru kliniği, stent çapı, restenoz gelişimi arasında anlamlı farklılık saptadık (Tablo 18). İSS kullanımı II. Dönemde daha sık, restenoz oranı daha düşüktü. Tek değişkenli analizde farklılık gösteren parametreler çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde sadece girişim yapılan yılın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaştığını saptadık (Tablo 19).

Tablo 19: Çok Değişkenli Analizde Dönemsel Etkinin Değerlendirilmesi

	%95 CI	p
PKG yılı	1,185-3,817	0,011
İlk Başvuru Kliniği	0,568-1,752	0,993
DM	0,664-2,058	0,589
Sigara	0,967-2,732	0,067
İSS kullanımı	0,404-1,309	0,288
Stent çapı	0,248-1,054	0,069

TARTIŞMA

Perkütan koroner girişimle stent implante edilen ve 6-9. aylarda kontrol anjiyografisi yapılmış olan 319 hastanın klinik, anjiyografik ve biyokimyasal parametrelerinin retrospektif olarak değerlendirildiği tek merkezli bu çalışmada restenoz sıklığı %31 olarak saptandı. Hastaların yaklaşık %26'sında ilaç kaplı stent kullanılmış olan bu karışık grupta İSS alt grubunda restenoz oranı %26,6 iken ÇMS grubunda % 36,5 idi. Bu oranlar genel olarak literatür verileriyle uyumlu idi. Ülkemize ait kesin veri bulunmamakla birlikte 1995-1996 yılları arasında yine kliniğimizde yapılmış olan bir çalışmada, ÇMS'de %27,9 restenoz sıklığı olarak bildirilmiştir[55]. Çalışmamızda dikkati çeken her ne kadar İSS grubunda ÇMS grubuna göre restenoz oranı daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmasıdır. Bunda İSS kullanılan hasta grubumuzda, SİR'i attırdığı gösterilmiş olan diabet sıklığının istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha fazla olması ve yine restenoza etkili olduğu literatürde bildirilmiş olan damar çapı, stent uzunluğu ve son çap gibi anjiyografik parametrelerin bu grupta daha olumsuz bir profil sergilemesi rol oynamış olabilir. Bunda kuşkusuz ülkemizde uygulanan sağlık politikası ve SGK uygulamalarına paralel ve zorunlu olarak kurumumuzda da restenoz riski yüksek olan (küçük çap, uzun lezyon, kompleks girişim) hastalarda İSS kullanılması etkili olmuş ve restenoz oranı basit lezyonlardakinden farklı olarak çift haneli rakamlarda bulunmuştur. Ancak çalışmanın retrospektif olması nedeniyle lezyon kompleksitesi analize dahil edilememiştir.

Klinik özelliklerin etkisi: Kadın cinsiyet restenoz açısından olumsuz bir faktör olarak belirtilse de çalışmamızda kadın hastalarda restenoz sıklığı erkeklere göre daha düşük bulunmuş ancak restenoz olan ve olmayan grupların cinsiyet dağılımları açısından fark saptanmamıştır(56). Tek değişkenli analizde restenoz grubunda sigara kullanımının daha yüksek buna karşın hiperlipideminin daha az sıklıkta bulunması dikkat çekicidir. Sigara kullanımının, endotel disfonksiyonu [57, 58], inflamasyonun artışı [59], trombosit fonksiyon bozukluğu üzerinden açıklanan etki mekanizmaları ile kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı bilinmektedir.

Kaya ve ark. nötrofilin lenfositlere oranının çıplak stentlerde restenozu öngörmesi üzerine yaptıkları araştırmada, sigara kullanan hastalarda stent restenozunun daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir[60].Çalışmamızda girişim öncesi sigara kullanımını restenoz grubunda yüksek bulunmasına karşın retrospektif olan çalışmada hastaların, kontrol anjiyografisi yapılan dönemde sigara kullanmaya devam edip etmedikleri yönünde bilginiz bulunmamaktadır. Sigara kullanım öyküsü mü yoksa hastaların sigara kullanmaya devam etmeleri mi SİR üzerine etkili olduğunu göstermek mümkün olmamıştır. Hiperlipidemisi olan hastalarda restenozun daha az görülmesi ve yine restenoz grubunda hiperlipidemi sıklığının daha düşük bulunması çelişki gibi gözükse de bu hiperlipidemi nedeniyle kullanılan statinlerin neointimal doku proliferasyonunu azaltıcı etkisine bağlı olabilir[61].

Biokimyasal parametreler açısından restenoz olan ve olmayan grup arasında fark bulamadık oysa literatürde kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda SİR gelişim riski daha yüksek olarak bildirilmiştir[62]. Nötrofilin lenfosit oranı yüksek olan hastalarda SİR gelişiminin artmış olduğu Kaya ve ark.yaptığı çalışmada bildirilmiştir[60]. Çalışmamızda bu ilişkiyi saptayamamızın nedeni nötrofilin lenfosit oranında ortalama değerler üzerinden restenoz etkisini araştırmamız, belirli değer aralıkları ve bu aralıklarda SİR sıklığına bakmamamız olabilir.

Tek değişkenli analizde anjiyografik parametreler açısından da iki grup arasında fark saptamadık. Çok değişkenli analizde ise sadece sigara kullanımını restenozun bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur. Literatürde restenoz belirteci olarak bildirilen diyabet, damar çapı, stent uzunluğu gibi faktörler çalışmamızda anlamlı bulunmamıştır.

Başvuru kliniğinin etkisi: Hastaların önemli bir bölümünü oluşturan kararlı AP alt grubu incelendiğinde yine restenoz grubunda sigara kullanımının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Genel gruba paralel olarak bu alt grupta da restenoz olmayan grupta hiperlipidemi daha sıktır. Bu grupta anjiyografik parametrelerden stent uzunluğu da restenoz olanlarda daha fazla bulunmuştur. AKS ile başvuran hastalarda ise hiperlipidemi açısından fark saptanmamış yine sigara kullanımını restenoz grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu grupta CX girişimlerinde restenoz sıklığı diğer hedef damarlardan(RCA ve LAD) daha düşük bulunmuştur. Literatürde LAD ye girişim restenoz açısından daha riskli olarak verilmektedir[63].

Stent türünün etkisi: Çalışmada ilaç kaplı stent grubunda ÇMS grubuna göre damar çapı, ve son çapın daha düşük buna karşın stent uzunluğunun daha fazla olduğu görülmüştür ki literatürde restenoz belirteci olarak verilen bu parametreler İSS grubunda restenozun her ne kadar daha düşük olsa da ÇMS grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmamış olmasına neden olmuş olabilirler. Bu veriler kurumumuzda seçici olarak önplanda restenoz riski daha yüksek olan hastalara İSS kullanıldığının da göstergesidir. Yine aynı mantıkla daha geniş alanı sulayan dolayısıyla daha önemli olduğu düşünülen LAD lezyonlarında İSS'nin diğer damarlara oranla daha sık kullanıldığı görülmektedir.

Girişim yapılan yılın etkisi: Başvuru yapılan 2007-2008 yılları ile 2011-2012 yılları arasındaki girişimlerde restenoz sıklıklarını karşılaştırdığımızda, 2007-2008 yılları arasında yapılan PKG'lerde restenoz anlamlı olarak yüksek saptadık. II. Dönemde İSS kullanımını daha sık, AKS girişimleri daha fazla ve damar çapı daha düşüktü. Çok değişkenli analize "farklı dönemler" ek parametre olarak sokulduğunda en önemli restenoz belirteci olduğu görülmüştür. İki dönemde kullanılan gerek İSS gerekse ÇMS markaları farklılık göstermektedir. Bulgular dönemsel farkın altında yatan en önemli faktörün değişik marka stentlerden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu da hem İSS hem ÇMS gruplarında teorik olarak benzer olması gereken etkinlik/güvenlik profillerinin gerçekte böyle olmadığı izlenimini vermektedir. Bu bulgularımız stent seçimlerinde geniş çaplı çalışmalarda etkinlikleri kanıtlanmış olanların tercih edilmesinin önemini desteklemektedir.

SONUÇ

Genel olarak, restenoz oranlarımız literatür verileri ile uyumludur. Restenoz oranlarında görülen dönemsel farklılık gerek ÇMS, gerekse İSS'de farklı markaların kullanımından kaynaklandığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization :*The Global Burden of Disease: 2004 Update*. Geneva, World Health Organization, 2008
2. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22.
3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868–874
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
5. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
6. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:183-93.
7. Ong AT, Aoki J, McFadden EP, Serruys PW. Classification and current treatment options of in-stent restenosis. Present status and future perspectives. *Herz* 2004;29:187-94.
8. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46–e215
9. Riley RF, Don CW, Powell W, et al. Trends in Coronary Revascularization in the United States from 2001–2009: recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:193–7.
10. Holmes DR, Vliestra RE, Smith HC, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute *Am J Cardiol* 1984;53:77C–81C
11. Randomized Comparison of Coronary Stent Implantation and Balloon Angioplasty in the Treatment of De Novo Coronary Artery Lesions (START) A Four-Year Follow-up Amadeo Betriu, Monica Masotti, Antoni Serra, Joaquin Alonso, Francisco FernándeZ-Avile's, Federico Gimeno, Thierry Colman, Javier Zueco, Juan L. Delcan, Eulogio Garcí'a, José' Calabuig *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 34, No. 5, 1999 0735-1097/99
12. An angiographic evaluation of restenosis rate at a six-month follow-up of patients with ST-elevation myocardial infarction submitted to primary percutaneous coronary intervention C. Giglioli, S. Valente, M. Margheri,

M. Comeglio, M. Chiostrì, S.M. Romano, E. Saletti, M. Falai, T. Chechi, G.F. Gensini. *The Lancet*, Volume 366, Issue 9489, Pages 921 - 929, 10 September 2005

13. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
14. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-23.
15. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
16. Sangiorgi GM, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Antoniucci D, Grube E, Di Mario C, Reimers B, Tamburino C, Cosgrave J, Colombo A. Appraising the effectiveness and safety of paclitaxel-eluting stents in over 1,000 very high-risk patients: overall results of the Taxus in Real-life Usage Evaluation (TRUE) registry. *EuroIntervention*. 2007 Nov;3(3):333-9.
17. Neyt M, Van Brabandt H, Devriese S, De Laet C. Cost-effectiveness analyses of drug eluting stents versus bare metal stents: a systematic review of the literature. *Health Policy*. 2009 Jul;91(2):107-20 10.1016
18. Christoph Kaiser, Hans Peter Brunner-La Rocca, Peter T Buser, Piero O Bonetti, Stefan Osswald, André Linka, Alain Bernheim, Andreas Zutter, Michael Zellweger, Leticia Grize, Matthias E Pfisterer Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET) *Lancet*, Volume 366, Issue 9489, Pages 921 - 929
19. Aytikin V, Ömürlü K, Kozan Ö, Payzın S, Sancaktar O, Özmen F. Türkiye'de invaziv kardiyoloji: 2002 yılı sonuçları. *Türk Girişimsel Kard Derg* 2004;8:57-69.
20. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med* 2003;115:547-53.
21. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003;89:218-24.

22. Pakala R, Willerson JT, Benedict CR. Effect of serotonin, thromboxane A₂, and specific receptor antagonists on vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 1997;96:2280-6.
23. Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, Rhodes J, Fuster V, Fallon JT. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol* 1999;84:462-6.
24. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99: 44-52.
25. El-Omar MM, Dangas G, Iakovou I, Mehran R. Update on in-stent restenosis. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001;3: 296-305.
26. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2082-9.
27. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:584-9
28. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94:1818-25
29. Serruys PW, Foley DP, Kirkeeide RL, King SB III. Restenosis revisited: Insights provided by quantitative coronary angiography. *Am Heart J*.1993;126:1243-1267
30. Shpend Elezi, Adnan Kastrati, Franz-Josef Neumann, Martin Hadamitzky, Josef Dirschinger and Albert Schömig. Vessel Size and Long-Term Outcome After Coronary Stent Placement. *Circulation*. 1998;98:1875-1880
31. Hoffman R, Mintz GS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Wu H, Leon MB. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:43-49
32. Park DW, Hong MK, Mintz GS, et al. Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late "catch-up" phenomenon from ASPECT study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2432-9.

33. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. Vascular responses to drug-eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler ThrombVasc Biol* 2007;27:1500-10
34. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202
35. Won-Jang Kim, MD, PhD*; Seung-Whan Lee, MD, PhD*; Seong-Wook Park, MD, PhD; Young-Hak Kim, MD, PhD; Sung-Cheol Yun, PhD; Jong-Young Lee, MD; Duk-Woo Park, MD, PhD; Soo-Jin Kang, MD, PhD; Cheol Whan Lee, MD, PhD; Jae-Hwan Lee, MD, PhD; Si Wan Choi, MD, PhD; In-Whan Seong, MD, PhD; Bong-Ki Lee, MD, PhD; Nae-Hee Lee, MD, PhD; Yoon Haeng Cho, MD, PhD; Won-Yong Shin, MD, PhD; Seung-Jin Lee, MD, PhD; Se-Whan Lee, MD, PhD; Min-Su Hyon, MD, PhD; Duk-Won Bang, MD, PhD; Woo-Jung Park, MD, PhD; Hyun-Sook Kim, MD, PhD; Jei Keon Chae, MD, PhD; Keun Lee, MD, PhD; Hoon-Ki Park, MD, PhD; Chang-Bum Park, MD; Sang-Gon Lee, MD, PhD; Min-Kyu Kim, MD, PhD; Kyoung-Ha Park, MD, PhD; Young-Jin Choi, MD, PhD; Sang-Sig Cheong, MD, PhD; Tae-Hyun Yang, MD, PhD; Jae-Sik Jang, MD, PhD; Sung Ho Her, MD, PhD; Seung-Jung Park, MD, PhD on behalf of the ESSENCE-DIABETES Study Investigators Randomized Comparison of Everolimus-Eluting Stent Versus Sirolimus-Eluting Stent Implantation for De Novo Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes Mellitus (ESSENCE-DIABETES). *Circulation*. 2011;124:886-892
36. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-8.
37. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *ACC Current Journal Review* Volume 12, Issue 6, November-December 2003, Page 4
38. Antonio Colombo, Dejan Orlic, Goran Stankovic, Nicola Corvaja, Vassilis Spanos, Matteo Montorfano, Francesco Liistro, Mauro Carlino, Flavio Airoldi, Alaide Chieffo, Carlo Di Mario. Preliminary Observations Regarding Angiographic Pattern of Restenosis After Rapamycin-Eluting Stent Implantation. *Circulation*. 2003;107:2178-2180

39. Thibaud Meurice, Christophe Bauters, Xavier Hermant, Valérie Codron, Eric VanBelle, Eugène P Mc Fadden, Jean-Marc Lablanche, Michel E Bertrand, Philippe Amouyel. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, Volume 357, 1321 - 1324
40. Seong-Wook Park, Cheol Whan Lee, Hyun-Sook Kim, Nae-Hee Lee, Deuk Young Nah, Myeong-Ki Hong, Jae-Joong Kim, Seung-Jung Park. Effects of *cilostazol* on angiographic restenosis after coronary stent placement. *Am j cardiol*, Volume 86, Issue 5, Pages 499-503.
41. Weintraub WS, Foster J, Culler SD, Becker ER, Parker K, Zhang Z, Kolm P, Douglas JS Jr. Methods for the economic and quality of life supplement to the *cilostazol* for RESTenosis (CREST) trial. *J Invasive Cardiol*. 2004 May;16(5):257-9.
42. Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, de Feyter PJ. The TRAPIST Study. A multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 2001 Oct;22(20):1938-47.
43. Serruys PW, Rutsch W, Heyndrickx GR, Danchin N, Mast EG, Wijns W, Rensing BJ, Vos J, Stibbe J. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A2-receptor blockade. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane-Antagonism Study (CARPORT)*. *Circulation*. 1991 Oct;84(4):1568-80.
44. Holmes D, Fitzgerald P, Goldberg S, LaBlanche J, Lincoff AM, Savage M, Serruys PW, Willerson J, Granett JR, Chan R, Shusterman NH, Poland M. The PRESTO (Prevention of restenosis with tranilast and its outcomes) protocol: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2000 Jan;139(1 Pt 1):23-31.
45. Jørgensen B, Simonsen S, Endresen K, Forfang K, Vatne K, Hansen J, Webb J, Buller C, Goulet G, Erikssen J, Thaulow E. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):592-9.
46. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, Branzi A, Shepherd J, Suryapranata H, de Feyter PJ, Melkert R, van Es GA, Pfister PJ. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of

- the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J*. 1999 Jan;20(1):58-69.
47. Iwata A, Miura S, Shirai K, Kawamura A, Tomita S, Matsuo Y, Zhang B, Nishikawa H, Kumagai K, Matsuo K, Saku Lower level of low-density lipoprotein cholesterol by statin prevents progression of coronary restenosis after successful stenting in acute myocardial infarction. . *Intern Med*. 2006;45(15):885-90. Epub 2006 Sep 1.
 48. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study. *Coronary Angioplasty Restenosis Trial*. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1619-26.
 49. Serruys PW, Foley DP, Höfling B, Puel J, Glogar HD, Seabra-Gomes R, Goicolea J, Coste P, Rutsch W, Katus H, Bonnier H, Wijns W, Betriu A, Hauf-Zachariou U, van Swijndregt EM, Melkert R, Simon R. Carvedilol for prevention of restenosis after directional coronary atherectomy : final results of the European carvedilol atherectomy restenosis (EUROCARE) trial. *Circulation*. 2000 Apr 4;101(13):1512-8.
 50. Tardif JC, Côté G, Lespérance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, Bilodeau L, Nattel S, de Guise P. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probucol Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Aug 7;337(6):365-72.
 51. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med*. 2001 Nov 29;345(22):1593-600.
 52. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 28;346(13):957-66.
 53. Gimple LW, Herrmann HC, Winniford M, Mammen E. Usefulness of subcutaneous low molecular weight heparin (ardeparin) for reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1999 Jun 1;83(11):1524-9.
 54. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, Rutsch W, Bode C, Laarman GJ, van Dijk R, van den Bos AA, Umans VA, Fox KA, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1995 Sep 21;333(12):757-63.

55. İtrakoroner Stent İmplantasyonu: Altı Aylık Sonuçlar, Stent Restenozuna Etki Eden Faktörler Intracoronary Stent Implantation: Six Months Results, Predictors of Stent Restenosis Doç. Dr. Tefvik GÜRMEK, Uz. Dr. Erhan BABALIK, Uz. Dr. Murat GÜLBARAN, Prof. Dr. Servet ÖZTÜRK, Prof. Dr. Muzaffer ÖZTÜRK *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 1998; 26:408-415
56. Goldberg SL, Loussararian A, DeGregorio J, Di Mario C, Albiero R, Colombo A. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 15;37(4):1019-25
57. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.
58. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117-1119
59. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 1998;14: 1129 - 1139.
60. Osman Turak, Fırat Ozcan, Ahmet Isleyen, Derya Tok, Erdogan Sokmen, Eyup Buyukkaya, Sinan Aydogdu, Mahmut Akpek, and Mehmet G. Kaya Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio to Predict Bare-Metal Stent Restenosis. *Am J Cardiol*. 2012 Nov 15;110(10):1405-10
61. Effect of Statin Therapy on Restenosis After Coronary Stent Implantation Dirk H. Walter, MD, Volker Scha"chinger, MD, Mathias Elsner, MD, Stefan Mach, BSc, Wolfgang Auch-Schwelk, MD, and Andreas M. Zeiher, MD *Am J Cardiol* 2000;85:962-968
62. Azar RR, Prpic R, Ho KK, Kiernan FJ, Shubrooks SJ Jr, Baim DS, et al. Impact of end-stage renal disease on clinical and angiographic outcomes after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2000; 86:485-489.
63. Predictive Factors of Restenosis After Coronary Stent Placement FREE Adnan Kastrati, MD; Albert Schömig, MD; Shpend Elezi, MD; Helmut Schühlen, MD; Josef Dirschinger, MD; Martin Hadamitzky, MD; Anne Wehinger, MD; Jörg Hausleiter, MD; Hanna Walter, MD; Franz-Josef Neumann, MD *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1428-1436