



**T.C.  
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STENT RESTENOZU VE HEDEF LEZYON  
REVASKÜLARİZASYONA ETKİ EDEN  
FAKTÖRLER**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayla IRAK**

**ANKARA-2013**



**T.C.  
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STENT RESTENOZU VE HEDEF LEZYON  
REVASKÜLARİZASYONA ETKİ EDEN  
FAKTÖRLER**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayla IRAK**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Beyhan ERYONUCU**

**ANKARA-2013**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana iş ahlakı ve disiplini kazandıran, sabır ve hoşgörü gösteren sayın hocam Prof. Dr. Beyhan Eryonucu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bana sabır ve hoşgörü gösteren sayın hocalarım Doç. Dr. Yusuf Selçoki 'ye, Yrd. Doç. Dr. Aslı Atar'a, Yrd. Doç. Dr. Özgül Malçok Gürel'e, Yrd. Doç. Dr. Aydın Karanfil'e teşekkür ederim. Tezin hazırlanması sırasında çok yordduğum sayın Yrd. Doç. Dr. Bora Demirçelik'e ayrıca teşekkür ederim. İstatistik bilgisini esirgemeyen Dr. Hakkı Yılmaz'a teşekkürü borç bilirim. Bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim hastanemizin tüm kıymetli hocalarına teşekkürlerimi sunarım.

Sayın kıdemlilerim; Dr. Makbule Nur Yıldırım, Dr. Ömer Ç. Yılmaz, Dr. Okan Er'e bilgi, tecrübe ve yardımlarını benden esirgemedikleri için teşekkür ederim. Asistanlık süresince üzerime en çok hakkı geçen sayın kıdemlilerim Dr. Abdullah Güven'e ve Dr. İbrahim Aydın'a teşekkür ederim. Birlikte çalışmaktan zevk duyduğum sevgili Dr. Mahmut Güneş'e, Dr. Fadime Bozduman'a ve Dr. Kemal Yahyalar'a teşekkür ederim.

Mesai sırasında bana yardım ve hoşgörülerini eksik etmeyen kıymetli koroner anjiyografi ekibimize ve hastanemizin bütün değerli personeline teşekkür ederim.

Hekimlik mesleğini ve Kardiyoloji branşını seçmeme vesile olan, öğrencilik ve asistanlık hayatımda beni her zaman motive eden, her türlü sıkıntılı ve mutlu anımda yanımda olan sevgili büyük babam ve sevgili büyük anneme, bugünlere gelmemde maddi ve manevi desteğini esirgemeyen canım annem ve babama, duaları ile yanımda olan kardeşlerime, hayatımı sevgisi ve merhameti ile güzelleştiren, desteğini hiç eksik etmeyen sevgili eşime, hayatımın neşesi biricik kızıma teşekkür ederim.

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Koroner arter hastalığı tedavisinde stentler en çok uygulanan tedavi yöntemidir. İlaç salımlı ve çıplak metal stentlerin birbirine üstünlüğünü araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Birçok çalışma, seçici kriterler kapsamında yapıldığı için gerçek şartları ve klinik sonuçları temsil etmemektedir. Biz çalışmamızda; kliniğimizde 6 ay üzerinde takip edilen Haziran 2007-Ağustos 2011 tarihleri arasında stent implantasyonu yapılmış tüm hastaları inceleyerek gerçek klinik sonuçları yansıtmaya çalıştık. Amacımız kliniğimizde tüm endikasyonlarla çeşitli markalardaki stentlerin uygulandığı hasta grubunda stent tipine göre restenoz ve hedef lezyon revaskülarizasyon sıklığını tespit etmek ve klinik, anjiyografik ve işleme ilişkili değişkenlerin bu sıklığa olan etkisini değerlendirmektir.

**METOD:** Stent uygulanan ardı ardına 805 hasta arşiv kayıtlarından retrospektif olarak incelenmiştir. Hedef lezyona ait kantitatif anjiyografik parametreler özel bilgisayar programı yardımı ile işlem öncesi, işlem sonrası ve kontrol anjiyografi sırasında hesaplandı. Sürekli değişkenlerdeki farklılıkları belirlemek için *Student' s t* testi ya da *Mann-Whitney* testi; kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için ki-kare testi uygulandı. Anjiyografik restenoz, klinik restenoz ve hedef damar revaskülarizasyonu ile ilişkili prediktörleri belirlemek için Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı.

**BULGULAR:** Takip süresi 6 ay üzerinde olan 374 hasta ve bu hastalarda 523 lezyon çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda 294 (%56,2) adet ÇMS ve 229 (%43,8) adet İSS stent implantasyonu yapılmıştır. Ortalama yaş 61.51 ( $\pm$  10.51) yıl idi. Ortalama takip süresi 20 $\pm$ 13 ay idi. 301 lezyon ortalama 14 $\pm$ 11 ay sonra koroner

anjiyografi ile değerlendirildi. Çalışmamızda ilaç salınımlı stentlerde anjiyografik restenoz oranı %13 iken, çıplak metal stentlerde restenoz oranı %34 saptanmıştır ( $p<0,001$ ). İlaç salınımlı stentlerde klinik restenoz oranı %13 iken, çıplak kaplı stentlerde restenoz oranı %23 saptanmıştır ( $p<0,001$ ). HDR ve HLR ıplak metal stent grubunda sırası ile %20,7 ve %16,7, ilaç salınımlı stentlerde ise %12,7,%5,7 saptanmıştır ( $p=0,006$ ,  $p=0,001$ ). Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiz sonucunda anjiyografik restenozu ile ilişkili risk faktörleri MS, predilatasyon uygulanması, stent çapıdır ( $p<0,001$ ,  $p=0,017$ ,  $p=0,012$ ). Klinik restenozu ile ilişkili risk faktörleri MS, predilatasyon uygulanması, girişim öncesi referans damar çapı, girişim öncesi lezyon uzunluğu ve HPL'dir ( $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,014$ ,  $p=0,038$ ,  $p=0,005$ ). Hedef lezyon revaskularizasyonu ile ilişkili risk faktörleri MS ve predilatasyon uygulanmasıdır ( $p<0,001$ ,  $p=0,004$ ).

**SONUÇ:** Restenoz ve HLR ilişkili en önemli risk faktörü olarak MS implantasyonu saptanmıştır. Stent seçiminde ilk tercih ilaç salınımlı stent olmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** İSS, MS, anjiyografik restenoz, klinik restenoz, hedef lezyon revaskularizasyonu.

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Stenting is the most widely performed procedure for the treatment of coronary arter disease. Many studies have investigated the superiority of one another about drug-eluting and bare metal stents. Many studies do not represent real conditions and clinic outcomes that they have been applied for the selective criteria. We tried to reflect real clinical outcomes in our study, reviewing all patients with stent implantation that followed over six months from June 2007 to August 2011 in our clinic. Our aim is to evaluate the frequency of stent restenosis and target lesion revascularization in patients with various brands of stents in all indications in our clinic and to identify the effect of clinical, angiographic, and procedure-related variables about this frequency, according to the type of stent.

**METHOD:** 805 consecutive patients with stents were evaluated from our registry retrospectively. The quantitative angiographic parameters of target lesions were examined with the help of a quantitative coronary analysis software at pre-procedure, post-procedure and at the time of kontrol CAG. Differences between groups were compared using Student t test, Mann-Whitney test, chi-square test for continuous and categorical variables, respectively. A multiple logistic regression analysis was used to identify independent predictor of angiographic or clinic restenosis and target lesion revascularization.

**RESULTS:** 374 patients who have followed up over 6 months and 523 lesions in these patients were included in the study. There were 294 (56,2%) BMS and 229 (43,8%) ISS implanted in the study. The mean age was 61.51 ( $\pm$  10.51) years. Mean follow-up time was 20 $\pm$ 13 months. 301 lesions were evaluated by coronary angiography

after mean 14±11 months. In our study, angiographic restenosis rate in drug-eluting stents group is 13%, in contrast to, the restenosis rate in BMS group was 34% ( $p < 0.001$ ). Clinic restenosis rate in drug-eluting stents group was 13%, in contrast to, the restenosis rate in BMS group was 23% ( $p < 0.001$ ). TLR and TVR rates in BMS group were 20.7% and 16.7%, respectively, in contrast to, TLR and TVR rate in DES group were 12.7%, 5.7%, respectively ( $p=0.006$ ,  $p=0.001$ ). As a result of Multivariate logistic regression analysis; BMS, predilatation, stent diameter were independent predictors for angiographic restenosis ( $p < 0.001$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.012$ ). BMS, predilatation, pre-procedure reference vessel diameter, pre-procedure lesion length and hyperlipidemia were independent predictors for clinic restenosis ( $p < 0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.014$ ,  $p=0.038$ ,  $p=0.005$ ). BMS, predilatation were independent predictors for target lesion revascularization ( $p < 0.001$ ,  $p=0.004$ ).

**CONCLUSION:** The most important risk factor associated with restenosis and HLR was BMS implantation. DES should be the first choice in the selection of stent.

**Keywords:** DES, BMS, angiographic restenosis, clinic restenosis, target lesion revascularization.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Epidemiyoloji .....	3
2.2. Patofizyoloji .....	3
2.3. Risk Faktörleri.....	5
2.4. Perkütan Koroner Girişim .....	5
2.4.1. Kararlı Anjina Pektorisinde PKG Endikasyonları .....	6
2.4.2. ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsünde PKG Endikasyonları.....	7
2.4.3. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsünde PKG Endikasyonları.....	8
2.4.4. Balon Anjiyoplasti .....	9
2.4.5. Koroner Stentler .....	10
2.4.5.1. İlaç salımlı stentler .....	11
2.4.5.1.1. İlaç kaplı stent polimeri .....	12
2.4.5.2. İlaç salımlı stent etken maddesi.....	12
2.4.5.2. Stent yerleştirme tekniği.....	13
2.4.5.3. Stent işleminde medikal tedavi.....	15
2.5. Stent Trombozu .....	15
2.5.1. Tanım .....	15
2.6. Restenoz .....	17
2.6.1. Tanım .....	17
2.6.2. Restenoz Fizyopatolojisi .....	18
2.6.3. Stent İçi Restenoz İçin Predispozan Faktörler .....	20
2.6.4. Restenoz Kliniği.....	21



2.6.5. Restenoz Tedavisi .....	21
3. GEREÇ-YÖNTEM .....	23
3.1. Hasta Grubu.....	23
3.2. Tanımlar .....	23
3.3. İstatistiksel Analiz .....	25
4. BULGULAR.....	27
4.1. Stent Tipine Göre Hastalardaki Klinik, Anjiyografik ve İşleme İlişkili Değişkenler .....	27
4.2. Stent Tipine Göre Major Kardiyak Olay, Stent Trombozu ve Restenoz Sıklık Oranları .....	30
4.3. Anjiyografik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Klinik, Lezyon ve İşlem ile İlişkili Değişkenler .....	32
4.4. Klinik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Klinik, Lezyon ve İşlem ile İlişkili Değişkenler .....	35
4.5. HLR Uygulanan ve Uygulanmayan Gruplarda Klinik, Lezyon ve İşlem ile İlişkili Değişkenler .....	39
4.6. Anjiyografik Restenozu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi .....	41
4.7. Klinik Restenozu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi.....	42
4.7. Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi .....	43
5. TARTIŞMA .....	45
5.1. Çalışmanın Sınırlayıcıları.....	52
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	53
8. KAYNAKLAR .....	55

## KISALTMALAR

AHA	: <i>American Heart Journal</i>
AKS	: Akut koroner sendrom
ARC	: <i>The Academic Research Consortium</i>
Cx	: Sirkumfleks koroner arter
CCS	: <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
ÇMS	: Çıplak metal stent
ESC	: <i>European Society of Cardiology</i> - Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
FDA	: Food and Drug Administration - Amerikan Gıda ve İlaç dairesi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HDR	: Hedef damar revaskülarizasyonu
HLP	: Hiperlipidemi
HLR	: Hedef lezyon revaskülarizasyonu
İSS	: İlaç salınımlı stent
İM	: İntermediate
GÖMLU	: Girişim öncesi minium lezyon uzunluğu
GÖMDÇ	: Girişim öncesi minimum damar çapı
GÖRDÇ	: Girişim öncesi referans damar çapı
GSMDÇ	: Girişim sonrası minimum damar çapı
KABG	: Koroner arter by pass greftleme
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KKH	: Koroner kalp hastalığı
LAD	: Sol ön inen arter

LDL	: Low density lipoprotein- Düşük dansiteli lipoprotein
LIMA	: Sol internal mammarian arter
LMCA	: Sol ana koroner arter
MOKO	: Major olumsuz kardiyovasküler olay
Mİ	: Miyokard infarktüsü
NSTEMİ	: Non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
OM	: Optus magrin
PAH	: Periferik arter hastalığı
PKG	: Perkütan koroner girişim,
PTKA	: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti
RCA	: Sağ koroner arter
ST	: Stent trombozu
STEMİ	: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
SVG	: Safen ven grefti
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Ortaya Çıkış Zamanına Göre Stent Trombozu Sınıflaması .....	16
Tablo 2. ACC/AHA Sınıflamasına Göre Lezyon Tipleri .....	24
Tablo 3. Hastaların Temel Klinik Özellikleri.....	28
Tablo 4. Hastaların Lezyon ve İşlem Özellikleri .....	29
Tablo 5. Stent Tipine Göre Major Kardiyak Olay, Stent Trombozu ve Restenoz Sıklık Oranları .....	31
Tablo 6. Takipte Revaskülarizasyon Gereksinim Sıklığı.....	31
Tablo 7. Gruplarda 1.yıl, 2.yıl ve 3. yıl Major Kardiyak Olay Sıklık Oranları .....	32
Tablo 8. Anjiyografik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Lezyon ve İşlem Özellikleri.....	34
Tablo 9. Anjiyografik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Temel Klinik Özellikleri.....	35
Tablo 10. Klinik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Temel Klinik Özellikleri .....	36
Tablo 11. Klinik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Lezyon ve İşlem Özellikleri.....	38
Tablo 12. HLR Uygulanan ve Uygulanmayan Gruplarda Temel Klinik Özellikleri .....	39
Tablo 13. HLR Uygulanan ve Uygulanmayan Gruplarda Lezyon ve İşlem Özellikleri .....	40
Tablo 14. Anjiyografik Restenozu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon .....	41

Tablo 15. Klinik Restenozu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi .....	43
Tablo 16. Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi .....	44

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalıkları tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Son 30 yıl içinde perkütan koroner girişimler koroner ateroskleroz tedavisinde en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Cerrahi tedaviye alternatif önemli bir tedavi modalitesi olmuştur.

1977 yılında *Andreas Gruentzig* tarafından ilk perkütan translüminal koroner anjiyoplasti uygulandı. Tıkayıcı lezyonun en dar yerinde şişirilen bir balon yardımı ile koroner plak parçalanarak lümeninde açıklık sağlandı. PTKA sonrası olası komplikasyonlar ise acil koroner arter, bypass greftleme gerektiren akut tıkanma ve geç dönemde yeniden daralmadır. Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti sonrası yüksek restenoz oranları izlenmesi nedeniyle koroner stentler geliştirilmiştir. Koroner stentler daralan damar segmentlerine yerleştirilen, damar lümeninin genişlemesini ve açık kalmasını sağlayan, lüminal iskelet görevi gören metalik yapıda maddelerdir. 1986 yılında stentlerin klinik uygulamaya girmesi ile PTKA sonrası gelişen akut tıkanma, diseksiyon, restenoz oranlarında önemli ölçüde azalma sağlanmıştır. BENESTENT ve STRESS gibi randomize çalışmalarda PTKA'ya kıyasla intrakoroner stent yerleştirilmesinin %30-50 oranında restenozu azalttığı gösterilmiştir. Ancak stentlerde %20-35 oranında restenoz gelişmesi stentlerin başarısını sınırlandırmıştır. Stent içi restenoz daha önemli bir problem haline gelmiştir. Uzun dönemde neointimal hiperplazi ve buna bağlı yeniden daralma sorununa çözüm bulmak amacı ile ilaç salımlı stentler geliştirilmiştir. İSS' ler restenoz oranlarını %10'un altına geriletmiştir. Hedef lezyon revaskularizasyon sıklığında ciddi oranda azalma sağlayan İSS'ler stent trombozu riskinde artışa neden olmuştur.

İlaç salınlımlı ve çıplak metal stentlerin birbirine üstünlüğünü araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Birçok alışma, seçici kriterler kapsamında yapıldığı için gerçek Şartları ve klinik sonuçları temsil etmemektedir. Biz alışmamızda; kliniğimize Haziran 2007- Ağıustos 2011 tarihleri arasında stent uygulanan 6 ay üzerinde takip edilen tüm hastaları inceleyerek gerçek klinik sonuçları yansıtmaya çalıştık. Amacımız kliniğimize tüm endikasyonlarla çeşitli markalardaki stentlerin uygulandığı hasta grubunda stent tipine göre restenoz ve hedef lezyon revaskularizasyon sıklığını tespit etmek ve klinik, anjiyografik ve işleme ilişkili değişkenlerin bu sıklığa olan etkisini değerlendirmektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epidemiyoloji**

21. yüzyılın başlangıcında gelişmiş ülkelerde ölümlerin yaklaşık yarısı ve gelişmekte olan ülkelerde ise %25'inden sorumludur. Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre 2020 yılında koroner arter hastalığı ölüm ve sakatlık nedeni olarak birinci sırada yer alacaktır (1). Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF(Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, ülkemizde 2 milyon KAH hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin kişinin koroner arter hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. Yılda 90-100 bin kadar Koroner arter hastalığı olan kişi sayısı artmaktadır (2-3).

### **2.2. Patofizyoloji**

KAH'de altta yatan en önemli mekanizma aterosklerozdur. Ateroskleroz, arter intimasında kandan giren aterojenik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan karmaşık, inflamatuvar ve fibroproliferatif bir olaydır (4). Patogeneizde temel basamağı endotel disfonksiyonu ve inflamasyon oluşturmaktadır. Normal sağlıklı endotel anti-inflamatuvar, anti-trombotik ve vazodilatör özelliklere sahiptir. Böylece tromboz ve lökosit diapedezi engellenmiş olur. Ancak proaterojenik faktörler endotelin bu özelliklerini yitirmesine, yani endotel disfonksiyonuna sebep olurlar. Sağlıklı endotel yapısının temel faktörü olan nitrik oksitin azalması, endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma ve proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinde artışa sebep olur. Aktive olan endotel, lökositleri bağlamaya yarayan adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve lenfomonositer hücrelerin bölgeye göçü başlar (4). Aterosklerozun öncül lezyonu olan



yağlı çizgilenmeyi oluşturan köpük hücreleridir. Damar intimasına g ettikten sonra makrofaja dönüşen monosit hücrelerinin düşük dansiteli lipoproteini fagosite etmesi sonucu köpük hücreleri oluşmaktadır (5). Endotel hücreleri, köpük hücreleri ve diğer inflamatuvar hücreler sitokinleri ve büyüme faktörleri salgılayarak, damar duvarına inflamatuvar hücre göçünü arttırlar (6). İNFLAMATUVAR uyarılar sonrası düz kas hücreleri intimaya ger ve kollajen sentezleyen bir fenotipe bürünür. Aynı sırada proteolitik enzimler trombojenik nekrotik bir çekirdek oluşturur. Salgılanan sitokinlerle devam eden inflamasyon ve sentez sonucunda plak büyümeye ve lümende obstrüksiyona yol açacaktır (7). Aterosklerotik plak büyüdükçe, bu damar duvarının, lüminal açıklığını korumak için kompensatuvar olarak genişlemesi sonucunda (pozitif yeniden şekillenme), plak yükü artsa dahi damarda tıkanıklık derecesi artmayabilir. Damar çapındaki yeniden şekillenmeden matriks metalloproteinaz isimli bir grup enzimin sorumlu olduğu düşünülmektedir (8).

Aterosklerotik plak içindeki inflamatuvar hücreler ve salgıladıkları sitokinler aynı zamanda plak yırtılması ve trombüs gelişiminde de aktif rol oynarlar (9). Makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazların etkisi ile incelen ve zayıflayan fibroz kapsüle, plağın luminal yüzeyinden geçen kan akımının yarattığı gerilim eklendiğinde akut plak rüptürü görülebilir.

Nikotin kullanımı, aşırı fiziksel stres ve psikolojik stres gibi hazırlayıcı faktörler de aterosklerotik plakların rüptüründe rol almaktadır. %70'ten daha az obstrüktif olan plakların rüptüre olması daha muhtemeldir. Bunun nedeni bu plakların daha yüksek lipid içermesine, daha ince fibroz kapsüle sahip olmasına ve gerilim kuvvetlerinin daha etkin olduğu belirgin omuz bölgelerinin varlığı ile birlikte konfigurasyonun daha

düzensiz olmasına bağlı olabilir (10). Plak, stabilitesini koruyarak büyürse zamanla anginaya yol açan darlıklara neden olur.

### **2.3. Risk Faktörleri**

Koroner arter hastalığı risk faktörleri, ilk defa *Framingham* Kalp Çalışması ile 1948 yılında ortaya çıkmıştır. Koroner arter hastalığı patofizyolojisinde, primer bir lipid hastalığı ile beraber diğer önemli risk faktörlerinin de rol oynadığı bildirilmiştir. Risk faktörleri arasında modifiye edilemeyen yaş, erkek cinsiyet, ailede prematür kalp hastalığı öyküsünün bulunması sayılabilir. Majör modifiye edilebilen risk faktörlerinden yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol, hipertansiyon, sigara içimi, obezite ve diyabetes mellitus sayılabilir. Sedanter hayat, psikolojik stres gibi risk faktörleri ise minör risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Yeni risk faktörlerinden bazıları ise, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, homosistein, Lp(a) ve düşük dansiteli lipoprotein partikülleridir (11).

### **2.4. Perkütan Koroner Girişim**

Son 30 yıldır perkütan koroner girişim KAH tedavisinde kullanılan en yaygın revaskülarizasyon prosedürüdür (12). Dünyada bir yıl içinde yapılan PKG sayısı yaklaşık 1,5 milyondur (13).

### **2.4.1. Kararlı Anjina Pektoriste PKG Endikasyonları**

*American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC)* tarafından kararlı anjina pektorisde PKG endikasyonları aşağıda gösterilmiştir: (14)

#### **Sınıf I**

1. Ani kalp ölümünden dönen, bilinen ya da olası anjina pektorisli hastaları.

#### **Sınıf II a**

1. İnvazif olmayan testlerle tanısı kesinleşmemiş, kesin tanı konmasının yararının, koroner anjiografinin risk ve maliyetinden fazla olan hastalar.

2. Özürlülük, sakatlık ya da ileri obezite nedeniyle invazif olmayan testlerin uygulanamadığı hastalar.

3. İş gerekçesiyle kesin tanı gereken hastalar.

4. Semptomların başlama yaşının genç olması, invazif olmayan test sonuçlarından ya da klinik verilerden miyokard iskemisinin nedeni olarak ateroskleroz dışı neden düşünülüyorsa (koroner arter anomalisi, primer koroner arter diseksiyonu, radyasyona bağlı vaskülopati).

5. Koroner arter spazmından şüphelenilen ve provakatif testin gerekebileceği hastalar.

6. Test öncesi sol ana koroner ya da 3 damar hastalığı şüphesi yüksek olan hastalar.

#### **Sınıf II b**

1. Göğüs ağrısı nedeniyle tekrar tekrar hastaneye yatırılan kesin tanının gerekli olduğuna karar verilen hastalar.

2. Kesin tanı konmasını ısrarla isteyen ve KAH olasılığı düşükten fazla olan hastalar.

### **Sınıf III**

1. Ciddi bir komorbiditesi olan, koroner anjiyografi riskinin yararından fazla olan hastalar.

2. Kesin tanı konmasını ısrarla isteyen ve KAH olasılığı düşük olan hastalar.

### **2.4.2. ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsünde PKG Endikasyonları**

Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2010 yılında yayınlanan kılavuzda ST elevasyonsuz miyokard infarktüsünde PKG endikasyonları aşağıda gösterilmiştir: (15)

#### **Sınıf I**

GRACE skoru >140 veya en az bir yüksek risk kriteri.

• Tekrarlayan semptomlar.

• Stres testinde indüklenebilir iskemi.

• GRACE skoru >140 olan veya birden fazla yüksek risk kriteri olan hastalarda erken invazif strateji (<24 saat) endikedir.

• GRACE skoru <140 olan veya birden fazla sayıda yüksek risk kriteri bulunmayan, ama tekrarlayan semptomları veya stresle indüklenebilir iskemisi olan hastalarda geç invazif strateji (72 saat içinde) endikedir.

### **Sınıf II a**

Çok yüksek iskemik risk taşıyan (kalp yetersizliği, aritmiler veya hemodinamik instabilite ile birlikte dirençli anjina) hastalarda, acil koroner anjiyografi düşünülmelidir (<2 saat).

### **Sınıf III**

- Genel riski düşük.
- İnvazif tanı veya girişim açısından özellikle yüksek risk taşıyanlar.

### **2.4.3. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsünde PKG Endikasyonları**

Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2010 yılında yayınlanan kılavuzda ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde PKG endikasyonları aşağıda gösterilmiştir: (15)

#### **Sınıf I**

• Primer PKG 12 saatten daha kısa süredir göğüs ağrısı ve devam eden ST segment yükselmesi veya daha önce gösterilmemiş olan sol dal bloğu olan hastalarda mümkün olduğu kadar çabuk veya ne olursa olsun ilk tıbbi temastan sonra ilk 2 saat içinde tavsiye edilir.

• Başarılı fibrinoliz (göğüs ağrısı ve ST segment yükselmesinin kaybolması) ve sonrasında rutin hızlı PKG endikedir.

#### **Sınıf II a**

• 12 saatin üzerinde göğüs ağrısı ve devam eden ST segment yükselmesi veya daha önce gösterilmemiş olan sol dal bloğu olan hastalarda mümkün olduğu kadar çabuk tavsiye edilir.

- Fibrinolizin başarısız olduğu hastalarda kurtarıcı PKG düşünölmelidir.

### **Sınıf II b**

- 12 saat üzerinde ve 24 saatin altında devam eden ST segment yükselmesi veya daha önce gösterilmemiş olan sol dal bloğu olan hastalarda düşünölebilir.

### **Sınıf III**

- Tam gelişmiş Q dalgalı Mİ olan hastalarda ve daha fazla iskemi belirtilerinin bulunmadığı hastalarda veya enfarktla ilişkili bölgede canlılık kanıtının olmadığı hastalarda tavsiye edilmez.

#### **2.4.4. Balon Anjiyoplasti**

Perkütan koroner girişim, koroner arter darlıklarının mekanik olarak açılmasını sağlayan bir tedavi yöntemidir. Koroner anjiyoplasti ilk defa *Andreas Grüentzing* tarafından 1977 yılında uygulanmıştır (16). Femoral, brakial veya radyal arterden girilen kateter girişim yapılması istenilen koroner arterin ostiumuna yerleştirilir. Lezyon ince kılavuz telle geçildikten sonra, aynı tel üzerinden ilerletilen balon lezyon hizasında şişirilir. İşlem sırasında ateromatöz plak rüptüre olur ve intima ile mediada fissürler oluşur. Vakaların büyük çoğunluğunda girişim femoral arterden olmakta olup, lokal anestezi altında yapılmaktadır. Daha önceden koroner sineanjiyografi ile belirlenen darlıkta spazm faktörünün bulunup bulunmadığını araştırmak için intravenöz nitrogliserin verilmektedir (16). Balon basınç kontrollü pompa veya el enjektörü ile şişirilir. 15-60 saniye sonra söndürölür. Bu şişirme ve söndürme işlemi gerekirse tekrarlanır. Basınç ölçümleri yapıp anjiyografi işlemi tekrarlandıktan sonra işleme son verilir. Dilatasyon kateterinin geri çekilmesinden sonra opak madde verilerek tekrar

anjyografi yapılır ve başlangıçtaki koroner anjyografi görüntüleri ile karşılaştırılır (16).

#### **2.4.5. Koroner Stentler**

1990'lı yıllarda intravasküler bir protez olan stentler geliştirilmiştir. Kullanımları ile girişimsel kardiyojinin önemli sorunlarına çözüm getiren stentler, teknolojinin de gelişimiyle değişik tasarım ve üretim aşamalarından geçirilmektedir. Günümüzde yüzlerce stent tipi bulunmaktadır. Temel maddesi metal olan stentlerin değişik tasarım, imalat ve yerleştirme şekilleri mevcut olup bu özellikler dikkate alınarak çok farklı yöntemlerden sınıflamalar yapılabilir. Stentlerde metal olarak çoğunlukla paslanmaz medikal çelik dışında nitinol, tantalum, platiniridyum, nikel alaşımları gibi farklı metaller de kullanılmaktadır. Piyasadaki stentlerin oran olarak en büyük kısmı (316 L) paslanmaz çelikten imal edilmektedir (17). İlk olarak 1986 yılında uygulamaya giren çıplak metal stentler PTKA ile ortaya çıkan ani tıkanma (akut tromboz), elastik büzülme (elastik *recoil*), intima tabakasının yırtılması gibi sorunları ortadan kaldırmıştır. Ancak beraberinde yan dal tıkanması, stent embolisi, stent trombozu gibi sorunları getirmiştir. Restenoz oranları PTKA ile karşılaştırıldığında azalmakla birlikte tamamen ortadan kaldırılamamıştır. Başarılı PTKA tanımlamak için kullanılan *TIMI* III akım ve lezyon derecesinin %50'nin altına inmesi stent uygulaması ile daha aşağı çekilmiştir. İdeal olarak %0 rezidü lezyon derecesi hedeflenmiştir (18). Teknikteki ilerlemeler, daha etkin antiplatelet ajanlarının kullanımı, kıvrımlı lezyonlardan daha kolay geçen ve yerleştirilmesi daha kolay ikinci kuşak stentlerin varlığı nedeniyle stent uygulamaları PKG'nin en önemli bölümünü oluşturmaktadır (19).

#### 2.4.5.1. İlaç salınımlı stentler

Koroner stentler ile erken elastik büzülme ve kronik vasküler yeniden Şekillenme bir dereceye kadar engellense de, uzun dönemde neointimal hiperplazi ve buna bağlı yeniden daralma tümüyle engellenememektedir. Bu soruna czm bulmak amacı ile ilaç salınımlı stentler geliştirilmiştir. İSS'lere eklenen antiproliferatif biyoaktif ajanlarla, bölgesel ilaç salınımı yapılması ve bu sayede, buradaki vasküler düz kas hücre proliferasyonunun engellenmesi hedeflenmiştir. Yapılan klinik calıŐmalarda, beklendiği gibi, İSS'lerin uzun dönemde açıklık oranları CMS' lere kıyasla daha iyi bulunmuŐtur.

Sirolimus, paklitaksel, everolimus, zotarolimus, biolimus ve takrolimus stent kaplaması olarak kullanılan ilaçlara birkaç örnektir. Bu ilaçların ortak özelliği, hücre siklusunun değişik evrelerini bloke ederek antiproliferatif etki göstermeleridir. İlaç salınım kinetikleri, bu ilaçların lokal toksik etkilerinin ortaya cıkmasının önlenmesi açısından cok önemlidir. Bu nedenle ismi geçen ilaçlar stent üzerine biyolojik uygunluğu olan ve ilacın rezervuarı olarak görev yapacak polimerler ile birlikte kaplanırlar. Günümüzde ilaç salınımlı stentler restenoz sıklığında %80 oranında rölatif bir düŐüŐ saęlamıŐtır (20).

İlaç salınımlı stentler, stent platformu, ilaç rezervuarı olarak görev yapıp ilaç salınımını kontrol edecek polimer ve antiproliferatif ilaç olmak üzere üç farklı bileŐenden oluşur. Bu elementlerin her birinin özellikleri, ilaç salınımlı stentin uzun dönemdeki açıklık oranları, akut-subakut tromboz riski ve hedef damar revaskülarizasyon oranları ve benzeri diğer klinik özelliklerini belirleyecektir.



#### **2.4.5.1.1. İlaç kaplı stent polimeri**

Geçmişte denenmiş olan karbon, altın ve platin kaplı stentlerin hayal kırıcı sonuçlarından sonra, antiproliferatif bir ilacın polimer üzerinde kullanımı, restenozun önlenmesi açısından ümit verici bir alternatif olarak değerlendirilmiştir. İlacın depolanarak yavaş ve kontrollü salınımı açısından çok önemli olan bu maddelerin hiçbiri, bugün için tamamen biyolojik olarak uyumlu olmayıp hipersensitivite reaksiyonlarına sebep olabilmektedir. İSS implantasyonu sonrası erken ve geç trombozların bir kısmının sebebinin bu hipersensitivite reaksiyonları olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle ideal polimerin araştırılması halen devam etmektedir. Polimere bağlı olumsuz etkilerin giderilmesi için dayanıklı polimerler yerine biyoeriyebilir polimerlerin kullanımı denenmiştir. Biyoeriyebilir polimerler, laktik ve glikolik asitten elde edilen hidrolitik olarak stabil olmayan bağlarla bağlı maddelerdir ve zamanla aşınırlar. Bu polimerlerin klinik çalışmaları halen devam etmektedir (21).

#### **2.4.6.5.2. İlaç salınımlı stent etken maddesi**

Stentin kaplı olduğu ideal antirestenotik ajanın hem düz kas hücrelerine karşı güçlü antiproliferatif etkisi olmalı, hem de bu bölgedeki endotelin iyileşme sürecini bozmamalıdır. Bu ilaçların toksik yan etkilere yol açmaması için tedavi penceresi geniş olmalıdır. Henüz bu özelliklerin tümüne sahip bir ilaç bulunamamış olsa da İSS üzerine kaplanacak ilaç seçeneği olarak birçok farklı antiproliferatif ilaç kullanılmıştır. Bu ilaçların en önemlileri limus ailesine ait olanlardır (22). Bunlar: Sirolimus, everolimus, biolimus A9, takrolimus ve pimekrolimustur. Sirolimus, everolimus, biolimus ve zotarolimusun etki mekanizması benzer şekilde olup hücrede FKBP12 proteinine ve

bunun aracılığı ile mTOR proteinine bağlanıp, hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçişini engellemektir (22,23). Sirolimus, limus ailesinin en eski ve ilk üyesidir. Bundan sonra geliştirilen everolimusun bu ailenin diğer üyelerine olan üstünlüğünün endotelizasyonun diğerlerine kıyasla çok daha kısa sürede gerçekleşmesi olduğu öne sürülmüştür (24). Üçüncü sırada geliştirilen zotarolimus salınlı stentler ise, sirolimus üzerinde 40. pozisyonda yapılan bir değişiklik ile oluşturulmuştur. Bu ilacın doku retansiyonun daha iyi olduğu ve 1 ay içerisinde endotelizasyonun sağlandığı öne sürülmüştür. Biolimus, T hücre ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden lipofilik bir sirolimus analogudur. Takrolimus (FK 506) ise Streptomyces tsukubaensis tarafından üretilen makrolid grubu bir immunsupresan olarak sitotoksik olmayan T hücre inhibitörüdür ve hücreleri G0 veya dinlenme fazında bloke eder. Bu durumda hücreler fonksiyon görebilmekle beraber çoğalamazlar. Limus ailesinin en yeni üyesi olan pimekrolimus, mTOR proteinine bağlanmayan ve endotel hücre proliferasyonunu en az etkileyen ilaçtır. İlaç kaplı stentlerin bir diğer önemli grubu paklitaksel salınlı stentlerdir. Paklitaksel ile kullanılan polimerin parçalanabilir olup olmamasına göre birçok farklı stent grubu üretilmiştir (22).

#### **2.4.5.2. Stent yerleştirme tekniği**

Stent yerleştirme işlemi PTKA'ya benzer. PTKA işleminde olduğu gibi sıklıkla femoral arter yoluyla 6F, 7F ya da 8F kılavuz kateter dilatasyon planlanan koroner arter ostiumuna ilerletilir ve kılavuz tel bu kateterin içinden ilerletilerek lezyonun distaline geçilir. Elektif stent implantasyonu öncesinde, genellikle balon anjioplasti ile lezyonun predilatasyonu yapılır. Balon çapı, disseksiyon gibi riskleri azaltmak için referans çaptan biraz küçük tutulur. Predilatasyon balonunun tam ekspansiyonu stent

yerleştirilmesini kolaylaştırır. Predilatasyon sonrası balon kateter geri çıkartılır. *Self expandable* bir stent yerleştirilecekse; kılavuz kateterin içinden stent *delivery* sistem geçilir ve stentin lezyonu tamamen kaplayabileceği uygun pozisyon verilir. Stenti sıkıştıran kılıf geri çekilerek stent serbestleştirilir, damar içinde stentin ekspansiyonu ve kısılması tamamlanır. Balon *expandable* bir stent yerleştirilecekse üzerine stent monte edilmiş balon kateter kılavuz kateterden geçilir. Lezyonu tamamen kaplayabileceği pozisyon verildikten sonra uygun basınç ve süre ile balon şişirilip stentin ekspansiyonu sağlanır ve balon kateter geri çıkartılır. Stentin tam ekspansiyonuna, damar duvarı ile tam temas ettiğine floroskopik görüntüleme ile karar verilmelidir. Final stent çapı referans çapla eşit olmalıdır, ayrıca stent lezyonu ve mevcutsa diseksiyonu tamamen kaplamalı ve akım iyi olmalıdır. Stent tam ekspansiyon olmamışsa, geniş çaplı bir balonla veya yüksek basınçla optimal açılma sağlanabilir. Bazen uzun bir lezyon veya diseksiyonu kaplayabilmek için birden fazla stent uygulaması gerekebilir. Böyle bir durumda önce distal stent yerleştirilir. Bununla birlikte özellikle aorto-osteal lezyonlarda önce proksimal segmente stent konulması gerekir.

Optimal stent uygulaması için uygun çap (genellikle referans çaptan 0,5 mm daha geniş) ve uzunlukta stent seçilmesi, stent yüksek basınçta (genellikle >15 atm) balon dilatasyonu ile yerleştirilmesi, stent implantasyonu sırasında özellikle diseksiyon gibi lezyon bulunmaması, lezyonun tam kaplanması, anjiyografik olarak %10'un altında rezidüel stenoz kalması gerekir.

Stent yerleştirme işleminde, vasküler girişim yeri olarak radial arter de kullanılabilir. Bu tekniğin avantajları, kanama ve vasküler komplikasyon gelişme riskini ve hastanede kalış süresini azaltmasıdır (17).

### **2.4.5.3. Stent işleminde medikal tedavi**

Stent sonrası tromboz gelişmesini önlemek için ek medikal tedavi uygulanmalıdır. PKG planlanan hastaya işlemden en az 6 saat önce ve idealde önceki gün 300 mg yükleme dozunda klopidogrel ve 300 mg aspirin başlanmalıdır. Bu şartlar sağlanamadı ise işlemden en az 2 saat önce 600 mg klopidogrel verilmelidir. İşlemden sonraki gün 75 mg idame dozda devam edilmelidir. Diyabetiklerde, tekrarlayan Mİ bulunan hastalarda, erken ve geç stent trombozu gibi daha yüksek trombotik risk bulunan hastalarda 150 mg klopidogrel önerilmiştir. GPIIb-IIIa inhibitörleri sadece trombüs, yavaş akım, damar tıkanması, çok kompleks lezyonlar gibi 'kurtarıcı' durumlarda kullanılmalıdır (15).

Fraksiyone olamayan heparin güncel standart antikoagulan ilaçtır. 70-100 İU/kg i.v. bolus (GPIIb-IIIa inhibitörleri ile eş zamanlı ise 55-75 İU/kg) dozunda kullanılır ve *ACT* ile takip edilir (15).

## **2.5. Stent Trombozu**

### **2.5.1. Tanım**

Stent trombozu, stentlenmiş segmentin trombotik oklüzyonu olarak tanımlanır. Stent trombozunu düşündüren olayın kesinlik düzeyine göre kesin, muhtemel ve mümkün ST, stent trombozuna kadar geçen süreye göre erken, geç ve çok geç ST şeklinde iki farklı sınıflandırma yapılmaktadır. Kesin ST anjiyografik veya patolojik olarak doğrulanmış stent trombozudur. Anjiyografik doğrulama 5 mm uzunluğunda stent içi trombüs ile birlikte akut iskemi semptomları, elektrokardiyografide yeni değişiklik ve kardiyak enzimlerde tipik artma veya düşme durumlarından en az birinin olmasıdır. Patolojik doğrulama otopsiyle ya da trombektomide çıkartılan dokunun incelenmesiyle yeni

ST'nin doğrulanması durumudur. Muhtemel ST klinik tanıdır; ilk 30 gün içinde açıklanamayan herhangi bir ölüm veya ilk işlemde sonraki süreye bakılmaksızın herhangi bir başka açık neden olmadan ve stent trombozunun anjiyografik doğrulanması olmaksızın, yerleştirilen stent bölgesinde akut iskemi ile ilişkili herhangi bir miyokard infarktüsü oluşması durumudur. Mümkün ST stent yerleştirildikten sonra, 30.günden itibaren izleminin sonuna kadar olan sürede açıklanamayan herhangi bir ölüm şeklinde tanımlanır.

**Tablo 1.** Ortaya Çıkış Zamanına Göre Stent Trombozu Sınıflaması

<b>Akut Stent Trombozu</b>	Stent implante edildikten sonra 0-24 saat
<b>Subakut Stent Trombozu</b>	Stent implante edildikten sonra > 24 saat-30 gün
<b>Geç Stent Trombozu</b>	Stent implante edildikten sonra > 30 gün- 1 yıl
<b>Çok Geç Stent Trombozu</b>	Stent implante edildikten sonra > 1 yıl

Günümüzde perkütan koroner girişimlerde en korkulan komplikasyon erken stent trombozudur. Akut ST gelişen olgularda mortalite %20-26, subakut ST gelişen olgularda %15-48 oranında verilmektedir. ST sıklıkla implantasyonun ilk günlerinde meydana gelir. Stentlenen damar görece küçük veya iyi düzeyde kollateralize olduğunda ST asemptomatik olabilir ama çoğu hasta kararsız anjina, Mİ ya da ani ölüm ile prezente olurlar. Olguların %50'den fazlasında Mİ görülür. Stent teknolojisindeki ve stent implantasyon tekniklerindeki gelişme ile beraberinde ikili antiagregan olan asetilsalisilik asit ve klopidogrel tedavisi uygulanması erken ST sıklığını %1'in altına indirmiştir (25-26).

## 2.6. Restenoz

### 2.6.1.Tanım

Restenoz tanımı üç farklı şekilde yapılmaktadır:

- 1- Kontrol anjiyografisinde damar lümeninde %50'den fazla darlık görülmesi,
- 2- Kazanılan lümenin %50'sinden fazlasının kaybedilmesi,
- 3- İşlem sonucu %50'nin altına inen darlığın kontrolde %70 veya daha fazla darlık göstermesi.

**Klinik Restenoz:** Hedef damarın veya lezyonun tekrar revaskülarizasyonu ya da medikal tedavi gerektiren semptomların rekürrensidir (27).

**Histolojik Restenoz:** Damar lümeni içinde hücresel düzeyde oluşan ve İVUS ile belirlenebilen restenoz şeklidir.

'Agresif stent içi restenoz' olarak adlandırılan ek bir tür, orijinal lezyondan daha uzun ve/veya daha ciddi stent içi restenoz için kullanılmıştır (28).

Günümüzde, SİR sınıflamasında en çok kullanılan, Mehran ve ark. tarafından önerilen ve restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine dayanan sınıflamadır (25). Dört tip SİR tanımlanmaktadır: Fokal (uzunluk <10 mm); diffüz (uzunluk >10 mm); proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk >10 mm); tıkaçıcı. İlaç kaplı stentlerde daha çok fokal tipte restenoz görülmektedir (13,28). Sınıf derecesi arttıkça rekürren restenoz görülme sıklığı artmaktadır. HLR oranı Tip 1 SİR (fokal) 'de %18 iken, Tip 4 SİR (tıkaçıcı) %83'e yükselmektedir. HLR sıklığı, SİR derecesi yükseldikçe artmaktadır. Bu nedenle SİR tipi prognostik önem taşır (29).

Stent implantasyonu sonrası 3. ile 6. ay arası, SİR gelişiminin en sık görüldüğü periyoddur.

### **2.6.2. Restenoz Fizyopatolojisi**

Restenoz, travmaya uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücrel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır. Bu süreçte, birçok vazoaaktif madde ve trombojenik ve mitojenik faktörler salınır. Başlıca iki temel olay dikkat çeker: Arteriyel yeniden biçimlenme ve neointimal hiperplazi (13).

**Arteriyel Yeniden Biçimlenme:** Aterosklerozun başlangıç aşamasında, aterosklerotik plak olumlu vasküler yeniden şekillenme ile damarın kesitsel alanını daraltmayacak şekilde eksternal elastik membranı dışa doğru genişletir. Restenotik süreçte ise bunun tam tersi olur. Ekstrasellüler matriksteki hyalürik asidin yerini kollajen alır. Böylece adventisyal kalınlaşma ve yara kontraksiyonu ile damar duvarında olumsuz yeniden şekillenme gerçekleşir (13).

**Neointimal Hiperplazi:** Balonun travması ile aterosklerotik plak kırılır; trombosit adezyonu ve aktivasyonu uyarılır. Aktifleşen trombositlerden tromboksan A<sub>2</sub>, serotonin ve trombosit-kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenler salınır. Bu mitojenler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarır. 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. Bu hücreler ayrıca CD-44, ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör, alfa integrin, değiştirici büyüme faktörü, MDC-9 gibi promigratuvar proteinleri salar. Sonuç olarak, aktifleşen düz kas hücreleri hem çoğalır hem de intimaya göç eder. Ayrıca, hücre dışı matriks ve kollajen sentezini de artırmak

suretiyle neointima gelişmesine neden olur. Adventisyadaki miyofibroblastlar da intimaya göç edebilir. Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur çünkü sağlam endotelden salınan nitroz oksit düz kas hücre büyümesini önler. Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal oluşumu SİR'nin başlıca nedenidir. Neointima gelişim hızı altıncı aya kadar yüksektir; sonrasında ise altı ay ile üç yıl arasında yavaşlar. SİR lezyon örneklerinde hücre sayısı çok olmasına karşın genelde hiposellülerdir. Stent sonrası neointimal oluşum, mediyal yırtıkla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler, derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler. Dolayısıyla proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir reaksiyon olması da muhtemeldir. Primer plaklara kıyasla, restenotik lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır. 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 (13).

**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 elastik büzüşmeyi önemli oranda azaltır.

**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. Stent içi restenoz yerinde fibrin ve trombositlerin, neointimal oluşum ve aşırı neovaskülarizasyonla ilişkisi, mural trombüs



organizasyonunun restenoza katkıda mural trombüs organizasyonunun restenoza katkıda bulunabileceğini gösterir. Özellikle diyabetik olgularda trombüs gelişimi daha belirgindir.

**İnflamasyonun Rezolüsyonu:** Hayvan modellerinde, zedelenmeye yanıt olarak, lümeden trombüse doğru mononükleer hücre açısından zengin bir inflamasyon izlenmiştir. Bu hücrelerden, trombüs erimesine veya yeniden şekillenmeye yol açan birçok fibrinolitik enzim salınır. Stentleme sırasında mediyal zedelenme olması durumunda, SİR ile inflamasyon ve lipid içeriğinin penetrasyonu arasında yakın ilişki bildirilmiştir. Bazı inflamatuvar hücreler (sıklıkla makrofajlar) SİR'nin bütün evrelerinde bulduklarından, inflamasyonun rezolüsyonu restenozda önemli bir rol oynar (13).

### **2.6.3. Stent İçi Restenoz İçin Predispozan Faktörler**

SİR için predispozan faktörler lezyon, işlem, hasta ile ilişkili olmak üzere üçe ayrılır:

SİR için yüksek oranda risk taşıyan lezyon ve damar karakteristik özellikleri şunlardır: Kronik total oklüzyon, kalsifikasyon, tortuosite, damar büyüklüğü, LAD lezyonları, osteal yerleşimli lezyonlar, küçük damar çapı, uzun lezyon, safen ven greft lezyonları, yoğun plak yükü ve SİR öyküsü olmasıdır (30).

İşlem ilişkili faktörler total stent uzunluğu ve stent '*overlapping*'i içerir. İVUS ile ölçülen işlem sonrası minimal lümen çapı ve lümen alanı restenoz için önemli bir prediktördür (30). Stent fraktürü, yetersiz ekspansiyon, aşırı ekspansiyon, asimetric stent strat dağılımı, ilaç direnci, polimer veya ilaç hipersensitivitesi, malpozisyonu İSS restenozu ile ilişkili faktörlerdir (31).

Hastaya ait faktörlerin en önemlisi diyabet varlığıdır; çünkü diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim reseptöründe DD polimorfizmi, Anjiyotensin dönüştürücü enzim plazma aktivitesi, glikoprotein IIIa PIA1/PIA2, plazminojen aktivatör-inhibitör-1, haptoglobin 2/2, ürokinaz-plazminojen aktivatör ve doku faktörü gibi genetik faktörler de restenoz gelişiminde rol oynamaktadır (30).

#### **2.6.4. Restenoz Kliniği**

Restenoz gelişen hastalarda genellikle anginal şikayetler tekrarlar. Ayrıca asemptomatik seyredebilir. Ancak unutulmamalıdır ki ÇMS restenozu, hastaların %26-%53' de kararsız angina, %3,5-%20'sinde miyokard infarktüsü ile prezente olabilir. İSS restenozu ise %16-66 oranında kararsız angina, %1-%20 oranında Mİ ile prezente olabilir (32). Restenoz olan hastalarda uzun dönem mortalite ve hedef damar revaskülarizasyon riski artmıştır.

#### **2.6.5. Restenoz Tedavisi**

Stent içi restenoz tedavisinde lazer, rotablasyon, aterektomi ve '*cutting*' balonlarının etkisiz olduğu kanıtlanmıştır. ÇMS implantasyonu izleyen stent içi restenoz tedavisi için beta veya gamma radyasyonu uygulanan intrakoronar brakiterapi balon dilatasyonundan daha üstündür ancak geç stent tromboz riski bu uygulama ile artmıştır. Güncel olarak, intrakoronar brakiterapinin çok sınırlı bir kullanımı vardır (15). Özellikle fokal tip restenozda etkinliği gösterilmiştir (33).

Stent içi restenoz tedavisinde düz balon aniyoplasti güvenli olmasına karşın, yüksek yineleme oranları ile ilişkilidir. MS'den sonra stent içi restenozlar İSS veya KABG ile tedavi edilmektedir.

Son gelişmeler arasında ilaç salınımlı balonlar yer almaktadır. Randomize PEPCAD-III çalışmasında, de novo endikasyonlar için kobalt krom stent implantasyonu ile ilaç salınımlı balon kombinasyonu SSS'den aşağı düzeyde bulunmuştur. Bundan dolayı restenoz tedavisinde arayışlar devam etmektedir. Biyolojik olarak tam bozunabilen stentler geliştirilmektedir. Restenoz tedavisinde nanoteknoloji deneysel araştırma safhasındadır. Stent içi restenozun önlenmesi ve tedavisi için kesin öneriler henüz bulunmamaktadır (15).

### 3. GEREÇ-YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde Haziran 2007-Ağustos 2011 tarihleri arasında stent uygulanan ardı ardına 805 hasta arşiv kayıtlarından retrospektif olarak incelenmiştir. Takip süresi 6 ay üzerinde olan 374 hasta ve bu hastalardaki 523 lezyon çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, stent ve işlem bilgileri arşiv kayıtlarından elde edilmiş, anjiyografik parametreler KAG kayıtları izlenerek değerlendirilmiştir. Anjiyografik parametreler arasında lezyon uzunluğu, referans çap, lezyon tipi, girişim öncesi ve sonrası minimal damar çap, lezyon yüzdesi ve kontrol anjiyografide restenoz varlığı ve restenoz tipi değerlendirilmiştir. Anjiyografik değerlendirmelerin tümü, semikantitatif metodlar kullanılarak, koroner anjiyografi laboratuvarında bulunan *Philips* kantitatif koroner analiz programı yardımı ile yapılmıştır. Kullanılan kılavuz katater çapına göre yapılan kalibrasyondan sonra diyastol sırasında ölçümler alınmıştır. Kontrolde tüm parametreler hesaplanırken stentin 5 mm proksimal ve distalindeki segment göz önüne alınmıştır. Lezyon tipi, *American Collage of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) sınıflamasına göre belirlenmiştir.

#### 3.2.Tanımlar

**Girişim Öncesi Minimum Damar Çapı:** Stenoz içinde lümenin en dar olduğu yer olarak tanımlandı.

**Lezyon Uzunluğu:**  $\geq$ %20 darlığa sebep olan lezyon uzunluğu şeklinde tanımlandı.

**Referans Damar Çapı:** Stenotik lezyonun proksimal ve distalindeki normal lümen çapının aritmetik ortalaması olarak tanımlandı.

**Girişim Sonrası Minimum Damar Çapı:** Stent uygulanan segment içinde lümenin en dar olduğu yer olarak tanımlandı.

**Lezyon Tipi:** *American Collage of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* sınıflamasına göre belirlenmiştir (bkz. Tablo 2).

**Tablo 2.** ACC/AHA Sınıflamasına Göre Lezyon Tipleri

<b>A Tipi Lezyon</b>	<b>B Tipi Lezyon</b>	<b>C Tipi Lezyon</b>
Diskret(<10mm)	Tübüler (10-20 mm)	Diffüz (>20 mm)
Konsantrik	Eksantrik	
<45° açılı	>45° ve <90° açılı	>90° açılı
Kolay ulaşılabilir	Orta derecede tortuosite	İleri derecede tortuosite
Düzenli kontürlü	Düzensiz kontürlü	
Kalsifikasyon yok/ çok az	Orta derecede/yoğun kalsifikasyon	
Ostiumda lokalize olmayan	Ostiumda lokalize olan	
Tam tıkalı olmayan	Tam tıkalı olan (<3 ay)	Tam tıkalı olan (>3 ay)
Trombüs yok	Trombüs var	
Major yan dal tutulumu yok		Belirgin majör yan dal tutulumu olan
	Bifurkasyon lezyonu	Frajil lezyonlu dejenere venöz greft lezyonları

**Anjiyografik Restenoz:** Kontrol koroner anjiyografide stent içinde veya kenarında, bitişik 5 mmlık damar segmentindeki referans lümen çapına göre >%50 tekrar daralma

olması olarak tanımlandı. Dört tip SİR tanımlanmaktadır: Fokal (uzunluk <10 mm); diffüz (uzunluk >10 mm); proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk >10 mm); tıkaçıcı.

**Klinik Restenoz:** Perkutan koroner girişim sonrasında, tekrar koroner revaskülarizasyon ve/veya medikal tedavi gerektiren semptomların nüksetmesidir.

**Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu:** Stent ile proksimal ve distal ucundaki 5 mm'lik segmentteki anjiyografik restenoza bağlı olarak perkütan girişim veya KABG ile yapılan revaskülarizasyon olarak tanımlandı.

**Hedef Damar Revaskülarizasyonu:** Stentin bulunduğu damara yapılan revaskülarizasyondur. HLR 'yi içine kapsar.

**Hedef Damar Dışı Revaskülarizasyon:** Stent uygulanan damar dışındaki damara uygulanan revaskülarizasyon olarak tanımlandı.

**Herhangi Revaskülarizasyon:** Tüm revaskülarizasyon şekillerini kapsar.

**Major Olumsuz Kardiyak Olay (MOKO):** Tüm yeni revaskülarizasyon girişimleri, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölüm olarak belirlendi.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve *Shapiro-Wilk* testi ile incelendi. Yaş dışındaki ölçüm değerlerinin normal dağılıma uymadıkları görüldü. Tamamlayıcı istatistiklerinin gösteriminde normal dağılıma bağlı olarak ortalama±standart sapma ya da ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik –ÇAG) değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerdeki farklılıkları belirlemek için normal dağılıma bağlı olarak *Student' s t* testi ya da *Mann-Whitney* testi uygulandı. Kategorik değişkenler

arasındaki farklılıklar ki-kare testi ile araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda anjiyografik restenoz, klinik restenoz ve hedef damar revaskülarizasyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan veya klinik olarak etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda  $p < 0,25$  olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. Geriye dönük adimsal eleme yöntemi kullanılarak anjiyografik restenoz, klinik restenoz ve hedef lezyon revaskülarizasyonu üzerinde en fazla belirleyici olan risk faktörleri tespit edildi. Her bir risk faktörüne ait *odds* oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için *MS-Excel 2007* ve *SPSS for Win. Ver. 16.0* (*SPSS Inc., Chicago, IL., USA*) programları kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 90'ı (%24) kadın ve 284'ü (%76) erkek olmak üzere toplamda 374 hasta ve bu hastalardaki 523 lezyon dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 32-88 arasında değişmekte, ortalama hasta yaşı 61,51 ( $\pm 10,51$ ) yıl idi.

### 4.1. Stent Tipine Göre Hastalardaki Klinik, Anjiyografik ve İşleme İlişkili Değişkenler

Stent tipine göre hastalar temel klinik, işlem ve lezyon özellikleri açısından incelendi. Aile öyküsü, sigara kullanımı, kronik böbrek hastalığı, koroner arter damar sayısı ve başvuru sırasında NSTEMİ, *LVEF* dışında klinik özellikler gruplar arasında benzerdi ( $p=0,016$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,011$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ). Girişim öncesi lezyon uzunluğu, lezyon sınıfı, stent uzunluğu, postdilatasyon oranları, İVUS rehberliği dışında gruplar arasında lezyon ve işlem özellikleri benzerdi ( $p= p<0,001$ ,  $p=0,004$ ,  $p= p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,027$ ). Hastaların klinik, lezyon ve işlem özellikleri tablo 3 ve 4'de özetlenmiştir.



**Tablo 3.** Hastaların Temel Klinik Özellikleri

	<b>ÇMS(294,%56,2)</b>	<b>İSS (229,%43,8)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	61,67±10,56	61,31±10,46	p=0,740
<b>Erkek Cinsiyet</b>	77%	75%	p=0,514
<b>Aile Öyküsü</b>	13%	21%	<b>p=0,016</b>
<b>DM</b>	32%	38%	p=0,221
<b>HT</b>	70%	65%	p=0,301
<b>HPL</b>	55%	61%	p=0,174
<b>Sigara Kullanımı</b>	31%	19%	<b>p=0,004</b>
<b>Geçirilmiş Mİ</b>	14%	10%	p=0,122
<b>Geçirilmiş KABG</b>	9%	8%	p=0,902
<b>Geçirilmiş PKG</b>	15%	9%	p=0,056
<b>PAH</b>	2%	5%	p=0,158
<b>KBH</b>	7%	2%	<b>p=0,011</b>
<b>Önceki Restenoz Öyküsü</b>	3%	2%	p=0,364
<b>Başvuru sırasında STEMİ</b>	17%	15%	p=0,598
<b>Başvuru sırasında NSTEMİ</b>	18%	8%	<b>p=0,001</b>
<b>Başvuru sırasında Kararsız Angina</b>	5%	6%	p=0,661
<b>Başvuru sırasında Stabil Angina</b>	53%	57%	p=0,455
<b>Damar Sayısı</b>			<b>p=0,012</b>
<b>Tek Damar</b>	20%	31%	
<b>İki Damar</b>	31%	27%	
<b>Çok Damar</b>	48%	40%	
<b>LVEF</b>	52,13±12,17	56,16±8,28	<b>p&lt;0,001</b>

**Tablo 4.** Hastaların Lezyon ve İşlem Özellikleri

	<b>ÇMS(294,%56,2)</b>	<b>İSS(229,%43,8)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Stent Uygulanan Damar</b>			<b>p=0,095</b>
<b>RCA</b>	26%	22%	
<b>LAD</b>	43%	53%	
<b>CX</b>	21%	17%	
<b>IM</b>	1%	1%	
<b>OM</b>	4%	1%	
<b>Diagonal</b>	2%	3%	
<b>Safen</b>	0,30%	0,40%	
<b>LİMA-LAD</b>	0,00%	0,40%	
<b>LM</b>	0,70%	0,00%	
<b>PDA</b>	0,30%	0,90%	
<b>PL</b>	0,70%	0,40%	
<b>Lezyon Sınıfı</b>			<b>p=0,004</b>
<b>A tipi lezyon</b>	11,30%	8,50%	
<b>B tipi lezyon</b>	49,70%	37,00%	
<b>C tipi lezyon</b>	35,60%	51,50%	
<b>Stenoz Yüzdesi</b>	88,29±11,95	89,68±10,85	<b>p=0,347</b>
<b>Girişimin Öncesi Lezyon Uzunluğu</b>	16,30±6,29	18,96±7,33	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Girişimin Öncesi Minimum Damar Çapı</b>	0,66±0,58	0,58±0,53	<b>p=0,258</b>
<b>Girişimin Öncesi Referans Damar Çapı</b>	3,10±0,58	3,03±0,44	<b>p=0,393</b>
<b>Stent Çapı</b>	3,14±0,59	3,02±0,39	<b>p=0,065</b>
<b>Stent Uzunluğu</b>	17,38±5,50	20,41±6,86	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Girişim Sonrası Minimum Damar Çapı</b>	2,63±0,65	2,59±0,51	<b>p=0,614</b>
<b>Son Yerleştirme Basıncı</b>	14,18±2,22	13,75±2,38	<b>p=0,410</b>
<b>Predilatasyon</b>	68%	74%	<b>p=0,114</b>
<b>Postdilatasyon</b>	44%	67%	<b>p&lt;0,001</b>
<b>İşlem Sonu TIMİ skoru</b>	3	3	
<b>İVUS rehberliği</b>	0,70%	3,40%	<b>p=0,027</b>
<b>Glikoprotein Kullanımı</b>	5,50%	2,10%	<b>p=0,051</b>
<b>Rezidüel Stenoz</b>	0,10 ±1,75	0,09±1,305	<b>p=0,898</b>

## **4.2. Stent Tipine Göre Major Kardiyak Olay, Stent Trombozu ve Restenoz Sıklık Oranları**

20±13 ay takip sonucunda; stent tipine göre hastalar major kardiyak olay ve stent trombozu sıklığı açısından değerlendirildi. Ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve stent trombozu sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,076, p=0,435, p=0,469) (Tablo 5). Gruplar revaskülarizasyon gereksinimi açısından incelendiğinde çıplak metal stent grubunda; hedef damar revaskülarizasyon, hedef lezyon revaskülarizasyon, hedef damar dışı revaskülarizasyon ve herhangi revaskülarizasyon daha sıklıkla (p=0,006, p=0,001, p=0,004 ve p=0,001)(Tablo 6). 0-12.ay major kardiyak olay sonuçlarında miyokard infarktüsü, hedef damar revaskülarizasyonu, hedef lezyon revaskülarizasyonu ve herhangi revaskülarizasyon ÇMS grubunda daha sıklıkla (p=0,014, p=0,034, p=0,033, p=0,019). 12-24.ay major kardiyak olay sonuçlarında hedef damar revaskülarizasyon ÇMS grubunda daha sıklıkla saptanmıştır (p=0,014). 24-36.ay major kardiyak olay oranları benzer sıklıkta saptanmıştır (p>0,05). Gruplarda 0-12.ay, 12 -24.ay ve 24-36.ay major kardiyak olay sıklık oranları tablo 7’de özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Stent Tipine Göre Major Kardiyak Olay, Stent Trombozu ve Restenoz Sıklık Oranları

	<b>ÇMS</b>	<b>İSS</b>	<b>P değeri</b>
<b>MOKO</b>			
<b>Ölüm</b>			<b>p=0,076</b>
<b>Kardiyak Ölüm</b>	0	1	
<b>Kardiyak Dışı Ölüm</b>	3	0	
<b>Miyokard İnfarktüsü</b>	9,50%	6,10%	<b>p=0,155</b>
<b>Stent Trombozu</b>	1,70%	0,90%	<b>p=0,465</b>
<b>Akut Stent Trombozu (&lt;24 sa)</b>	1	1	
<b>Subakut Stent Trombozu (24 sa-30 gün)</b>	2	1	
<b>Geç Stent Trombozu(30 gün-12 ay)</b>	1	0	
<b>Çok Geç Stent Trombozu(&gt;12 ay)</b>	0	0	
<b>Klinik Restenoz</b>	23,60%	13,60%	<b>p=0,004</b>
<b>Anjiyografik Restenoz</b>	34%(61/178)	13%(16/123)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Anjiyografik Restenoz Tipleri</b>			<b>p=0,001</b>
<b>Tip 1 Restenoz (n)</b>	21	9	
<b>Tip 2 Restenoz (n)</b>	5	3	
<b>Tip 3 Restenoz (n)</b>	12	1	
<b>Tip 4 Restenoz (n)</b>	21	3	
<b>Tekrarlayan Restenoz (n)</b>	7	4	<b>p=0,763</b>

**Tablo 6.** Takipte Revaskülarizasyon Gereksinim Sıklığı

	<b>ÇMS</b>	<b>İSS</b>	<b>P değeri</b>
<b>Hedef Damar Revaskülarizasyonu</b>	20,70%	12,70%	<b>p=0,006</b>
<b>Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu</b>	16,70%	5,70%	<b>p=0,001</b>
<b>Hedef Damar Dışı Revaskülarizasyon</b>	25,60%	15,30%	<b>p=0,004</b>
<b>Herhangi Revaskülarizasyon</b>	34,50%	21,40%	<b>p=0,001</b>

**Tablo 7.** Gruplarda 1.yıl, 2.yıl ve 3. yıl Major Kardiyak Olay Sıklık Oranları

	ÇMS	İSS	p değeri
<b>0-12 ay MKO</b>			
Ölüm	1,10%	0,70%	p=0,578
Miyokard İnfarktüsü	8,20%	2%	<b>p=0,014</b>
HDR	21,10%	12,20%	<b>p=0,034</b>
HLR	16,50%	8,80%	<b>p=0,033</b>
Hedef Damar Dışı Revaskülarizasyon	18,20%	10,30%	p=0,097
Herhangi Revaskülarizasyon	27,20%	16,30%	<b>p=0,025</b>
<b>12-24 ay MKO</b>			
Ölüm	0	0	
Miyokard İnfarktüsü	3,90%	2%	p=0,471
HDR	10,10%	2%	<b>p=0,014</b>
HLR	7%	3%	p=0,175
Hedef Damar Dışı Revaskülarizasyon	7,20%	7,10%	p=0,674
Herhangi Revaskülarizasyon	13,70%	8,20%	p=0,197
<b>24-36 ay MKO</b>			
Ölüm	0	0	
Miyokard İnfarktüsü	9,30%	6,30%	p=0,754
HDR	4,00%	4,80%	p=0,574
HLR	1,30%	1,60%	p=0,706
Hedef Damar Dışı Revaskülarizasyon	16%	6,50%	p=0,110
Herhangi Revaskülarizasyon	18,70%	9,70%	p=0,110

#### **4.3. Anjiyografik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Klinik, Lezyon ve İşlem ile İlişkili Değişkenler**

301 lezyon farklı endikasyonlar nedeni ile ortalama 14±11 ay sonra koroner anjiyografi ile değerlendirildi. Restenoz gelişimi açısından değerlendirildiğinde ÇMS grubunda klinik ve anjiyografik restenoz daha sıklıkla (p=0,004, p=0,001). Çıplak metal stent

implantasyonu yapılan 178 lezyonda 61 (%34) restenotik lezyon, ilaç salınımlı stent implantasyonu yapılan 123 lezyonda 16 (%13) restenotik lezyon saptandı. Anjiyografik restenoz tipleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark vardı. ( $p<0,001$ ) İSS grubunda en sık tip 1 restenotik lezyon (%56) gözlenirken, ÇMS grubunda en sık tip 1 (%34) ve tip 4 restenotik lezyon (%34) gözlendi. 2 restenotik lezyonun anjiyografi görüntüleri dış merkezde kayıtlı olduğu için değerlendirilemedi. Tekrarlayan restenoz sıklığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark yoktu ( $p=0,763$ ) (Tablo 5).

Tek değişkenli incelemede lezyonlar anjiyografik özellikleri ve işlem özellikleri açısından değerlendirildiğinde girişim öncesi stenoz yüzdesi ( $p=0,023$ ), girişim öncesi minimum damar çapı ( $p=0,006$ ), girişim öncesi referans damar çapı ( $p<0,001$ ), girişim sonrası minimum damar çapı ( $p=0,004$ ), stent çapı ( $p<0,001$ ), stent uzunluğu ( $p=0,026$ ) değişkenlerinde anjiyografik restenoz gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Tablo 8'de anjiyografik restenoz gözlenen ve gözlenmeyen gruplarda lezyon ve işlem özellikleri özetlenmiştir.

Anjiyografik restenoz gözlenen ve gözlenmeyen hastalar geleneksel risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde gruplar benzerdi. Anjiyografik restenoz; önceki restenoz öyküsü ve çok damar koroner arter hastalığı bulunan hastalarda daha sıklıkla ( $p=0,011$ ,  $p=,007$ ). Anjiyografik restenoz grubunda LVEF daha düşüktü ( $p<0,001$ ). Tablo 9'da anjiyografik restenoz gözlenen ve gözlenmeyen gruplarda temel klinik özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Anjiyografik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Lezyon ve İşlem Özellikleri

	<b>Anjiyografik Restenoz(+)</b>	<b>Anjiyografik Restenoz(-)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Stenoz Yüzdesi</b>	91,29 ±10,06	89,06 ±11,34	<b>p=0,023</b>
<b>Girişimin Öncesi Lezyon Uzunluğu</b>	18,85±7,14	17,58 ±6,65	p=0,263
<b>Girişimin Öncesi Minimum Damar Çapı</b>	0,48±0,48	0,67 ±0,59	<b>p=0,006</b>
<b>Girişimin Öncesi Referans Damar Çapı</b>	2,87±0,42	3,14±0,51	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Stent Çapı</b>	2,8 ±0,42	3,14 ±0,51	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Stent Uzunluğu</b>	19,43±5,47	18,41 ±6,5	<b>p=0,026</b>
<b>Girişim Sonrası Minimum Damar Çapı</b>	2,42 ±0,5	2,67 ±0,58	<b>p=0,004</b>
<b>Son Yerleştirme Basıncı</b>	13,9±2,3	13,88±2,18	p=0,772
<b>Predilatasyon</b>	83,50%	63,20%	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Postdilatasyon</b>	64,90%	56,40%	p=0,157
<b>İşlem Sonu TIMİ skoru</b>	3	3	
<b>İVUS rehberliği</b>	1,00%	3,90%	p=0,280
<b>Glikoprotein Kullanımı</b>	6,10%	5,40%	p=0,794
<b>Rezidüel Stenoz</b>	0	0	
<b>Stent Uygulanan Damar</b>			<b>p=0,010</b>
<b>RCA</b>	24,50%	19,60%	
<b>LAD</b>	38,80%	59,30%	
<b>CX</b>	24,50%	16,20%	
<b>IM</b>	3,10%	0%	
<b>OM</b>	3,10%	2%	
<b>Diagonal</b>	2%	2,50%	
<b>Safen</b>	1%	0%	
<b>LİMA-LAD</b>	1%	0%	
<b>LM</b>	1%	0%	
<b>PL</b>	1%	0,50%	
<b>Lezyon Sınıfı</b>			<b>p=0,045</b>
<b>A tipi lezyon</b>	5,20%	13,20%	
<b>B tipi lezyon</b>	43,30%	45,60%	
<b>C tipi lezyon</b>	51,50%	41,20%	

**Tablo 9.** Anjiyografik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Temel Klinik Özellikleri

	<b>Anjiyografik Restenoz(+)</b>	<b>Anjiyografik Restenoz(-)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	59,81±9,09	61,98±10,75	P=0,136
<b>Erkek Cinsiyet</b>	82,50%	76,50%	P=0,237
<b>Aile Öyküsü</b>	15,50%	19,60%	P=0,385
<b>DM</b>	41,20%	32%	P=0,298
<b>HT</b>	67%	68,60%	P=0,743
<b>HPL</b>	67%	60,80%	P=0,480
<b>Sigara Kullanımı</b>	27,80%	27,50%	P=0,787
<b>Geçirilmiş Mİ</b>	14,40%	10,30%	P=0,295
<b>Geçirilmiş KABG</b>	14,40%	8,80%	P=0,140
<b>Geçirilmiş PTKA</b>	10,30%	9,80%	P=0,118
<b>KBH</b>	6,20%	7,40%	P=0,710
<b>Başvuru Sırasında Stabil Angina</b>	51,50%	63,70%	<b>P=0,044</b>
<b>Başvuru Sırasında AKS</b>	38,10%	29,90%	P=0,445
<b>Önceki Restenoz Öyküsü</b>	7,80%	1,80%	<b>P=0,011</b>
<b>Damar Sayısı</b>			<b>P=0,007</b>
<b>Tek Damar</b>	18,40%	24%	
<b>İki Damar</b>	22,40%	35,80%	
<b>Çok Damar</b>	59,20%	40,20%	
<b>LVEF</b>	%53,52±10,9	%54,72±10,4	<b>p&lt;0,001</b>

#### **4.4. Klinik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Klinik, Lezyon ve İşlem ile İlişkili Değişkenler**

Klinik restenoz gözlenen ve gözlenmeyen gruplar temel klinik özellikler açısından değerlendirildiğinde klinik restenoz; hiperlipidemi, geçirilmiş miyokard öyküsü, geçirilmiş KABG, periferik arter hastalığı, çok damar koroner arter hastalığı olan



hastalarda daha sık saptandı. *LVEF* yüzdesi klinik restenoz gelişen grupta daha düşüktü ( $p<0,001$ ). Tablo 10’da klinik restenoz gözlenen ve gözlenmeyen gruplarda temel klinik özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 10.** Klinik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Temel Klinik Özellikleri

	<b>Klinik Restenoz(+)</b>	<b>Klinik Restenoz(-)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	60,56±9,93	61,69±10,61	$p=0,441$
<b>Erkek Cinsiyet</b>	74%	77%	$p=0,525$
<b>Aile Öyküsü</b>	17%	17%	$p=0,870$
<b>DM</b>	41%	33%	$p=0,285$
<b>HT</b>	77%	66%	$p=0,384$
<b>HPL</b>	70%	55%	<b><math>p=0,019</math></b>
<b>Sigara Kullanımı</b>	29%	25%	$p=0,576$
<b>Geçirilmiş Mİ</b>	18%	11,30%	<b><math>p=0,041</math></b>
<b>Geçirilmiş KABG</b>	14%	0,03%	<b><math>p=0,026</math></b>
<b>Geçirilmiş PTKA</b>	12%	12,90%	$p=0,992$
<b>PAH</b>	8%	2,60%	<b><math>p=0,003</math></b>
<b>KBH</b>	6%	5%	$p=0,734$
<b>Önceki Restenoz Öyküsü</b>	8%	1%	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
<b>Başyuru Sırasında Stabil Angina</b>	54%	55%	$p=0,864$
<b>Başyuru Sırasında AKS</b>	38%	35%	$P=0,936$
<b>Damar Sayısı</b>			<b><math>p=0,001</math></b>
<b>Tek Damar</b>	16%	27%	
<b>İki Damar</b>	21%	31%	
<b>Çok Damar</b>	61%	40%	
<b>LVEF</b>	51,02±10,89	54,71±10,56	<b><math>p&lt;0,001</math></b>

Klinik restenoz gözlenen ve gözlenmeyen gruplar lezyon ve işlem özellikleri açısından değerlendirildi. Girişim öncesi stenoz yüzdesi ( $p<0,001$ ), girişim öncesi minimum damar çapı ( $p=0,001$ ), girişim öncesi lezyon uzunluğu ( $p=0,003$ ), girişim öncesi referans damar çapı ( $p<0,001$ ), girişim sonrası minimum damar çapı ( $p=0,001$ ), stent çapı ( $p<0,001$ ), stent uzunluğu ( $p=0,031$ ) değişkenlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı. *AAC /AHA* lezyon sınıflamasına göre koroner arter lezyonları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ). C tipi lezyon sınıfı klinik restenoz gözlenen grupta daha sık saptandı. Tablo 11’de klinik restenoz gözlenen ve gözlenmeyen gruplarda lezyon ve işlem özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 11.** Klinik Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruplarda Lezyon ve İşlem Özellikleri

	<b>Klinik Restenoz(+)</b>	<b>Klinik Restenoz(-)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Stent Uygulanan Damar</b>			<b>p=0,056</b>
<b>RCA</b>	29,70%	23%	
<b>LAD</b>	35,60%	50,50%	
<b>CX</b>	23,80%	18,30%	
<b>IM</b>	3%	0,90%	
<b>OM</b>	3%	2,80%	
<b>Diagonal</b>	1%	0,20%	
<b>Safen</b>	1%	0%	
<b>LİMA-LAD</b>	1%	0,20%	
<b>LM</b>	1%	0,70%	
<b>PDA</b>	0	0,50%	
<b>PL</b>	1%	0,50%	
<b>Lezyon Sınıfı</b>			<b>p=0,001</b>
<b>A tipi lezyon</b>	1%	12%	
<b>B tipi lezyon</b>	39,60%	45,10%	
<b>C tipi lezyon</b>	54,50%	39,90%	
<b>Stenoz Yüzdesi</b>	91,93±10,17	88,19±11,67	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Girişimin Öncesi Lezyon Uzunluğu</b>	19,33±7,18	17,04±6,77	<b>p=0,003</b>
<b>Girişimin Öncesi Minimum Damar Çapı</b>	0,46±0,49	0,72±1,2	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Girişimin Öncesi Referans Damar Çapı</b>	2,87±0,44	3,11±0,53	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Girişim Sonrası Minimum Damar Çapı</b>	2,42±0,51	2,66±0,6	<b>p=0,001</b>
<b>Stent Çapı</b>	2,84±0,412	3,15±0,52	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Stent Uzunluğu</b>	19,95±5,84	18,44±6,4	<b>p=0,031</b>
<b>Son Yerleştirme Basıncı</b>	13,86±2,15	14,02±2,33	p=0,644
<b>Rezidüel Stenoz</b>	0	0,11±1,74	p=0,914
<b>İşlem Sonu TIMİ skoru</b>	3	3	
<b>Predilatasyon</b>	86%	66,90%	<b>p=0,001</b>
<b>Postdilatasyon</b>	58,40%	53%	p=0,322
<b>İVUS rehberliği</b>	1%	2,10%	p=0,696
<b>Glikoprotein Kullanımı</b>	5%	3,80%	p=0,581

#### 4.5. HLR Uygulanan ve Uygulanmayan Gruplarda Klinik, Lezyon ve İşlem ile İlişkili Değişkenler

HLR uygulanan ve uygulanmayan gruplar, geleneksel risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde gruplar benzerdi. Tablo 12’de HLR uygulanan ve uygulanmayan gruplarda temel klinik özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 12.** HLR Uygulanan ve Uygulanmayan Gruplarda Temel Klinik Özellikleri

	<b>HLR(+)</b>	<b>HLR(-)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	59,72±9,93	61,89±10,61	p=0,565
<b>Erkek Cinsiyet</b>	79%	76%	p=0,614
<b>Aile Öyküsü</b>	16%	16%	p=0,909
<b>DM</b>	40%	34%	p=0,331
<b>HT</b>	61%	68%	p=0,237
<b>HPL</b>	64%	57%	p=0,264
<b>Sigara Kullanımı</b>	35%	25%	p=0,091
<b>Geçirilmiş Mİ</b>	11%	12%	p=0,846
<b>Geçirilmiş KABG</b>	11%	8%	p=0,846
<b>Geçirilmiş PTKA</b>	8%	13%	p=0,218
<b>PAH</b>	5%	3%	p=0,386
<b>KBH</b>	8%	5%	p=0,313
<b>Önceki Restenoz Öyküsü</b>	10%	2%	<b>p=0,001</b>
<b>Başvuru Sırasında Stabil Angina</b>	42%	57%	<b>p=0,029</b>
<b>Başvuru Sırasında AKS</b>	48%	35%	P=0,208
<b>Damar Sayısı</b>			p=0,068
<b>Tek Damar</b>	14%	27%	
<b>İki Damar</b>	32%	29%	
<b>Çok Damar</b>	53%	43%	
<b>LVEF</b>	50,34±10,35	54,55±10,72	<b>P=0,001</b>

Tek değişkenli incelemede lezyonlar anjiyografik özellikleri ve işlem özellikleri açısından değerlendirildiğinde girişim öncesi stenoz yüzdesi (p=0,014), girişim öncesi referans damar çapı (p=0,009), stent çapı (p=0,018) değişkenlerinde hedef lezyon revaskülarizasyonu uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında anlamlı farklılık

saptandı. HLR grubunda daha yüksek oranda predilatasyon uygulanmıştı (p=0,007). Tablo 13’de HLR uygulanan ve uygulanmayan gruplarda lezyon ve işlem özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 13.** HLR Uygulanan ve Uygulanmayan Gruplarda Lezyon ve İşlem Özellikleri

	HLR(+)	HLR(-)	
<b>Stent Uygulanan Damar</b>			p=0,099
<b>RCA</b>	19%	24%	
<b>LAD</b>	42%	48,60%	
<b>CX</b>	27,40%	18,70%	
<b>IM</b>	4,80%	0,90%	
<b>OM</b>	3%	2,80%	
<b>Diagonal</b>	1,60%	2,60%	
<b>Safen</b>	0%	2%	
<b>LİMA-LAD</b>	1,60%	0%	
<b>LM</b>	1,60%	0%	
<b>PDA</b>	0	0,70%	
<b>PL</b>	1%	0,70%	
<b>Lezyon Sınıfı</b>			p=0,255
<b>A tipi lezyon</b>	4,80%	11,10%	
<b>B tipi lezyon</b>	48,40%	44,70%	
<b>C tipi lezyon</b>	46,80%	44,30%	
<b>Stenoz Yüzdesi</b>	92,82±8,68	88,13±11,72	<b>P=0,014</b>
<b>Girişimin Öncesi Lezyon Uzunluğu</b>	18,07±7,68	17,34±6,8	p=0,593
<b>Girişimin Öncesi Minimum Damar Çapı</b>	0,52±0,48	0,72±1,16	P=0,197
<b>Girişimin Öncesi Referans Damar Çapı</b>	2,9±0,47	3,09±0,52	<b>P=0,009</b>
<b>Girişim Sonrası Minimum Damar Çapı</b>	2,47±0,51	2,63±0,6	p=0,058
<b>Stent Çapı</b>	2,96±0,47	3,11±0,52	<b>P=0,018</b>
<b>Stent Uzunluğu</b>	19,95±5,33	18,61±6,45	p=0,066
<b>Son Yerleştirme Basıncı</b>	13±2	14±2,	p=0,890
<b>Rezidüel Stenoz</b>	0	0	
<b>İşlem Sonu TIMİ Skoru</b>	3	3	
<b>Predilatasyon</b>	85%	68%	<b>p=0,007</b>
<b>Postdilatasyon</b>	60,70%	52,70%	p=0,243
<b>İVUS Rehberliği</b>	1,60%	2%	p=0,664
<b>Glikoprotein Kullanımı</b>	6,50%	3,70%	p=0,297

#### 4.6. Anjiyografik Restenozu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda anjiyografik restenoz üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan ve klinik olarak çoklu değişkenli analizde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörleri (stent tipi, girişim öncesi stenoz yüzdesi, minimum damar çapı, referans damar çapı, stent çapı, stent uzunluğu, girişim sonrası minimum damar çapı, predilatasyon, postdilatasyon, cinsiyet, geçirilmiş bypass, PTKA öyküsü, başvuruda stabil angina, damar sayısı, lezyon sınıfı, LVEF, yaş ve stent uygulanan damar) çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. Buna göre anjiyografik restenoz üzerinde en fazla stent tipinin, ardından sırasıyla; stent çapı ve predilatasyonun olduğu söylenebilir. Buna göre; ilaçlı stent kullanılan gruba göre çıplak metal stent uygulanan grupta anjiyografik restenoz görülme ihtimali 4,200 kat (%95 Güven Aralığı: 2,022-8,725) daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Stent çapı arttıkça anjiyografik restenoz görülme ihtimali istatistiksel anlamlı olarak azalmaktaydı (Odds Oranı: 0,418; %95 Güven Aralığı: 0,211-0,827;  $p=0,012$ ). Predilatasyon öyküsü olmayan gruba göre predilatasyon öyküsü olan grupta anjiyografik restenoz görülme ihtimali 2,834 kat (%95 Güven Aralığı: 1,203-6,677) daha fazlaydı ( $p=0,017$ ). İstatistiksel olarak anjiyografik restenoz üzerinde anlamlı etkisi görülen tüm değişkenlere ait p değerleri tablo 14’de ifade edilmiştir.

**Tablo 14.** Anjiyografik Restenozu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon

	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		P değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Stent=ÇMS	4,2	2,022	8,725	<b>p&lt;0,001</b>
Stent Çapı	0,418	0,211	0,827	<b>P=0,012</b>
Predilatasyon	2,834	1,203	6,677	<b>P=0,017</b>

#### **4.7. Klinik Restenozu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi**

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda klinik restenoz üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan ve klinik olarak çoklu değişkenli analizde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörleri (stent tipi, girişim öncesi stenoz yüzdesi, minimum damar çapı, referans damar çapı, stent çapı, stent uzunluğu, girişim sonrası minimum damar çapı, predilatasyon, geçirilmiş bypass, damar sayısı, lezyon sınıfı, *LVEF*, stent uygulanan damar, HPL, geçirilmiş Mİ, PAH ve girişim öncesi lezyon uzunluğu) çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. Buna göre klinik restenoz üzerinde en fazla stent tipinin, ardından sırasıyla; girişim öncesi referans damar çapının, girişim öncesi lezyon uzunluğunun, predilatasyonun ve HPL öyküsünün olduğu görülmüştür. Buna göre; ilaçlı stent kullanılan gruba göre çıplak metal stent uygulanan grupta klinik restenoz görülme ihtimali 3,343 kat (%95 Güven Aralığı: 1,806-6,188) daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Girişim öncesi referans damar çapı arttıkça klinik restenoz görülme ihtimali istatistiksel anlamlı olarak azalmaktaydı (Odds Oranı: 0,388; %95 Güven Aralığı: 0,212-0,708;  $p=0,002$ ). Girişim öncesi lezyon uzunluğu arttıkça klinik restenoz görülme ihtimali istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı (Odds Oranı: 1,059; %95 Güven Aralığı: 1,017-1,102;  $p=0,005$ ). Predilatasyon öyküsü olmayan gruba göre predilatasyon öyküsü olan grupta klinik restenoz görülme ihtimali 2,718 kat (%95 Güven Aralığı: 1,228-6,018) daha fazlaydı ( $p=0,014$ ). HPL öyküsü olmayan gruba göre HPL öyküsü olan grupta klinik restenoz görülme ihtimali de 1,874 kat (%95 Güven Aralığı: 1,034-3,395) daha fazlaydı ( $p=0,038$ ). İstatistiksel olarak klinik restenoz üzerinde anlamlı etkisi görülen tüm değişkenlere ait p değerleri tablo 15’de ifade edilmiştir.

**Tablo 15.** Klinik Restenozu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		P değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Stent=ÇMS	3,343	1,806	6,188	P<0,001
Girişim Öncesi Referans Damar Çapı	0,388	0,212	0,708	p=0,002
Predilatasyon	2,718	1,228	6,018	p=0,014
Hiperlipidemi	1,874	1,034	3,395	p=0,038
Girişim Öncesi Lezyon Uzunluğu	1,059	1,017	1,102	p=0,005

#### 4.7. Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda hedef lezyon revaskülarizasyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan ve klinik olarak çoklu değişkenli analizde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörleri (stent tipi, girişim öncesi stenoz yüzdesi, minimum damar çapı, referans damar çapı, stent çapı, stent uzunluğu, girişim sonrası minimum damar çapı, predilatasyon, damar sayısı, *LVEF*, stent uygulanan damar, postdilatasyon, HT, sigara, PTKA öyküsü ve başvuruda stabil angina) çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. Buna göre hedef lezyon revaskülarizasyonu üzerinde en fazla stent tipinin ardından ise predilatasyonun etkili olduğu söylenebilir. ÇMS tipi stent kullanılan grupta hedef lezyon revaskülarizasyonu görülme ihtimali 3,516 kat (%95 Güven Aralığı: 1,845-6,700) daha fazlaydı (p<0,001). Predilatasyon öyküsü olmayan gruba göre predilatasyon öyküsü olan grupta hedef lezyon revaskülarizasyonu görülme ihtimali 2,944 kat (%95 Güven Aralığı: 1,401-6,187) daha fazlaydı (p=0,004). İstatistiksel olarak hedef lezyon revaskülarizasyonu



üzerinde anlamlı etkisi görülen tüm değişkenlere ait p değerleri tablo 16'da ifade edilmiştir.

**Tablo 16.** Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu Etkileyebilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		P değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
<b>Stent=ÇMS</b>	3,516	1,845	6,700	<b>P&lt;0,001</b>
<b>Predilatasyon</b>	2,944	1,401	6,187	<b>P=0,004</b>

## 5. TARTIŞMA

KAH tedavisinde stentler çok yaygın kullanılmaktadır. Yakın gelecekte stentlerin yerini alacak farklı tedavi modalitesi gözükmemektedir.

Gerçek dünya çalışmaları, kompleks hasta ve lezyon içermesi nedeni ile günlük pratiği iyi bir şekilde yansıtmaktadır. Çalışma kapsamındaki hastaların yaklaşık üçte birinde, koroner arter hastalığı öyküsü olması ve yaklaşık yarısının (%47) akut koroner sendrom tanısına sahip olması, görece yüksek riskli bir popülasyonu değerlendirdiğimizi göstermektedir. İncelenen hasta popülasyonun çoğunluğu yüksek riskli koroner lezyonlara sahipti. İSS grubunda lezyonların %45'i B tipi lezyon, %41'i C tipi lezyon; ÇMS grubunda ise lezyonların %43'i B tipi lezyon,%51'i C tipi lezyon idi.

Çalışmamızda stentler 12-16 atm basınçta yerleştirilmiş olup, işlem sonu TIMİ akım skoru vakaların hepsinde III idi. Rezidüel stenoz sadece 2 lezyonda sırası ile %20, %30 idi. Diğer lezyonlarda rezidüel stenoz yoktu. İşlem başarısının %100 olması çalışmamız için önemli bir özelliktir.

Çalışmamızda ilaç salınlı stentlerde anjiyografik restenoz oranı %13 iken, çıplak metal stentlerde restenoz oranı %34 saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Çalışmamıza benzer şekilde Takeyuki ve arkadaşlarının yaptığı 2031 hastayı içeren randomize çalışmada ÇMS grubunda anjiyografik restenoz oranı %25,1; İSS grubunda ise %13,4 saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (35).

XU Bo ve arkadaşlarının yaptığı 1633 hastayı içeren çalışmada ÇMS grubunda stent içi restenoz oranı %33 ve segment içi restenoz oranı %34,6; İSS grubunda stent içi restenoz oranı %7,7 ve segment içi restenoz oranı %11,7 saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (36).

Çalışmamızda da birçok çalışmaya uygun olarak; ilaç salınımlı stentlerin restenoz açısından çıplak metal stentlerden üstün olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda çok sayıda klinik ve işlemsel faktörün anjiyografik restenozla ilişkisi araştırılmıştır. Çok değişkenli incelemede en fazla stent tipi, daha sonra stent çapı ve predilatasyon uygulanmasının restenozla ilişkisi saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada stent tipi anjiyografik restenoz ile ilişkili risk faktörü olarak saptanmıştı. İlaçlı stent kullanılan gruba göre çıplak metal stent uygulanan grupta anjiyografik restenoz görülme ihtimali 4,2 kat (%95 Güven Aralığı: 2,022-8,725) daha fazla ( $p<0,001$ ) iken Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2,4 kat (%95 Güven Aralığı: 1.638-3.762) daha fazla idi. Çalışmamıza benzer şekilde Gürmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile Bektaşoğlu'nun çalışmasında stent çapı restenoz ile ilişkili risk faktörü olarak saptanmıştır (37-38). Çalışmamızda stent çapı artıkça restenoz oranı azalmaktadır. (Odds Oranı: 0,418; %95 Güven Aralığı: 0,211-0,827;  $p=0,012$ ). Akiyama ve arkadaşları ÇMS ile tedavi edilen 1298 hastayı içeren çalışmada 3 mm üzerindeki stent çapında restenoz hızı %19 iken, 3 mm altındaki stent çapında %32 saptandı ( $p<0,001$ ) (39). Küçük çaptaki damarlara uygulanan stentlerdeki restenoz oranları, büyük çaptaki damarlara göre belirgin derecede yüksektir. Çok değişkenli incelemede anjiyografik restenoz ile ilişkili diğer risk faktörü ise predilatasyon uygulanması saptandı. Predilatasyon uygulanmayan (direk stentleme) gruba göre predilatasyon uygulanan grupta anjiyografik restenoz görülme ihtimali 2,834 kat (%95 Güven Aralığı: 1,203-6,677) daha fazlaydı ( $p=0,017$ ). Balon ile predilatasyon arter duvarında direkt stent uygulamasına göre daha fazla travma oluşturabilir. Özellikle predilatasyon ardından uygulanan stent tam olarak balonun şişirildiği yerde açılmadığında bu olasılık daha da artar. Hayvan modellerinde predilatasyon sonrası

stent uygulamasının direkt stent yaklaşımına göre daha fazla endotelial soyulma (denudasyon) ile sonuçlandığı gösterilmiştir (40). Bunun da artmış intimal proliferasyon yanıtı oluşturduğu ve geç restenoz riskini artırdığı ileri sürülmüştür. İleri derecede proksimal tortuosite, total oklüzyon, kalsifiye lezyon, uzun lezyon, bifurkasyon lezyonu ve önemli yan dal varlığı direkt stentleme için uygun olmayan özelliklerdir (41). Çalışmamızda direkt stentleme basit lezyonlara uygulanmıştır. Çalışmamızda total oklüzyon, kalsifik lezyonlar gibi kompleks lezyonlara balon dilatasyonu sonrası stent implantasyonu yapılmıştır. Kompleks lezyonların restenoz açısından yüksek risk taşıdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (13, 42). Bu nedenle predilatasyon uygulanan grupta lezyonun karakteri ve işlemin özelliğinin restenoz gelişiminde katkısının birlikte olduğunu ileri sürebiliriz. Çalışmamızdan farklı olarak Singh ve arkadaşlarının 1312 tek damar hasta içeren çalışmasında ise DM varlığı, sigara içiciliğinin olmaması, küçük damar, lezyon uzunluğu, C tipi lezyon, osteal lezyon, anjiyoplasti öyküsü restenoz ile ilişkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (43). Girişim öncesi stenoz yüzdesi ( $p=0,023$ ), girişim öncesi minimum damar çapı ( $p=0,006$ ), girişim öncesi referans damar çapı ( $p<0,001$ ), girişim sonrası minimum damar çapı ( $p=0,004$ ), stent uzunluğu ( $p=0,026$ ), LVEF ( $p<0,001$ ), lezyon sınıfı ( $p=0,001$ ) tek değişkenli incelemede anlamlı bulunurken çok değişkenli incelemede bu durum doğrulanmamıştır. Çalışmamızda geleneksel KAH risk faktörlerinin anjiyografik restenoz ile ilişkisi gösterilememiştir. Anjiyografik restenoz gelişen grupta DM oranı restenoz gelişmeyen gruba göre daha yüksekti ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. DM, ateroskleroz ve restenoz için majör risk faktörüdür. Patogeneizde hipergliseminin neden olduğu endotel hasarı, yüksek konsantrasyonda İGF'nin vasküler düz kasta proliferatif etkisi, inflamatuvar süreçte rol oynayan İL2, İL6, TNF alfa benzer sitokinlerin aşırı üretilmesi rol

oynayabilir (30-32). Girişimsel tedavinin yanında, DM hastalarında patogeneze yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi restenoz riskini azaltabilir.

Çalışmamızda restenoz gelişen ÇMS stent grubunda 7 hastada, İSS grubunda ise 4 hastada revaskularizasyon sonrası tekrar restenoz gelişmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca restenoz gözlenen grupta; restenoz gözlenmeyen gruba göre daha önceden restenoz öyküsü daha sık saptandı. Bir çalışmada önceden restenoz öyküsü bulunmasının restenozu öngören prediktör olduğu gösterilmiştir (48). Bu bulgular bize işlem ve lezyondan bağımsız olarak bireye ait özelliklerin de restenoz gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. Bu kişilerde doku hasarına yanıt, neointimal proliferasyon süreci ile ilişkili genetik analizlerin araştırılması restenoz gelişimini aydınlatılabilir.

Çalışmamızın DM, uzun lezyon, C tipi lezyon gibi klasik anjiyografik restenoz belirteçleri öngörememesi vaka sayısının az olması ile açıklanabilir (42). Çok sayıda araştırmada stent restenozuna etki edecek klinik, anjiyografik ve işlemsel faktörler araştırılmış; farklı çalışmalarda farklı parametreler saptanmıştır (30, 42-47).

Anjiyografik restenoz tipi prognostik önem taşır. Cosgrave ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fokal tipteki restenotik lezyonlarda HLR sonrasında %18 oranında tekrar restenoz gelişirken, fokal dışı restenotik lezyonlarda ise %51 oranında tekrar restenoz gözlenmiştir (49). Uzun dönem takipte İSS grubunda revaskularizasyon ihtiyacı, ÇMS grubuna göre azalmıştır. *SIRIUS* çalışmasında restenoz grubunda %83,9 oranında fokal tipte iken ÇMS restenoz grubunda %43,1 oranında fokal tip restenoz saptanmıştır (50). *TAXUS* çalışmasında ise İSS restenoz grubunda %62,5 oranında fokal tipte iken ÇMS restenoz grubunda ise %30,8 oranında fokal tip restenoz saptanmıştır.(51) Bizim çalışmamızda da İSS grubunda fokal tip restenoz oranı %56 saptanırken, ÇMS grubunda ise %35 oranında saptandı. Birçok çalışma sonucuna uygun

olarak çalışmamızda İSS grubunda en sık görülen restenoz tipi fokal tip iken, ÇMS grubunda ise fokal dışı restenoz tipi daha sık saptandı (52).

Klinik restenoz çalışmamızda perkütan koroner girişim sonrasında, tekrar koroner revaskülarizasyon ve/veya medikal tedavi gerektiren semptomların nüksetmesi şeklinde tanımlanmıştır. Çalışmamızda; ilaç salınımlı stentlerde klinik restenoz oranı %13 iken, çıplak kaplı stentlerde restenoz oranı %23 saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Klinik restenoz anjiyografik restenozun ekivalanı değildir. Çalışmamızda anjiyografik restenoz saptananların yaklaşık üçte ikisinde klinik restenoz gelişti. 6186 hastayı içeren 6 klinik çalışmanın metaanalizinde ise anjiyografik restenoz saptananların yaklaşık yarısında klinik restenoz gelişmişti (53). Anjiyografik restenozun darlık derecesi, semptom gelişiminde belirleyecidir. %50-70 anjiyografik restenoz genellikle asemptomatik prezente olmaktadır (53).

Çalışmamızda çok sayıda klinik ve işlemsel faktörün klinik restenozla ilişkisi araştırılmıştır. Çok değişkenli analiz sonucunda, klinik restenoz üzerinde en fazla stent tipinin, ardından sırasıyla; girişim öncesi referans damar çapının, girişim öncesi lezyon uzunluğunun, predilatasyon uygulanmasının ve HPL öyküsünün olduğu görülmüştür. Buna göre; ilaçlı stent kullanılan gruba göre, çıplak metal stent uygulanan grupta klinik restenoz görülme ihtimali 3,343 kat (%95 Güven Aralığı: 1,806-6,188) daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Birçok çalışmaya benzer şekilde araştırmamızda iskemik semptomların gelişmesi açısından İSS'lerin ÇMS'ye üstünlüğü gösterilmiştir. Qiangjun Cai ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ÇMS ve İSS implante edilen hastalarda klinik restenozun bağımsız prediktörleri olarak ÇMS, bifurkasyon lezyonları, restenotik lezyonlar ve *Canadian Cardiovascular Society (CCS)* sınıf IV anginalı hastalar saptanmıştır. Stent tipi benzer şekilde klinik restenoz ile ilişkili risk faktörü olarak

saptanmıştır (54). Girişim öncesi referans damar çapı arttıkça klinik restenoz görülme ihtimali istatistiksel anlamlı olarak azalmaktaydı (Odds Oranı: 0,388; %95 Güven Aralığı: 0,212-0,708; p=0,002). Elezi ve arkadaşları 2602 hastayı referans damar çapına göre 3 eşit gruba ayırmıştı (2,8, 2,8-3,3, >3,2). Restenoz hızları referans damar çapı ile korele saptanmıştır (%38, %28, %20) (55). Bizim çalışmamızda klinik restenoz gelişen grupta ortalama referans damar çapı 2,87 iken klinik restenoz gelişmeyen grupta 3,1 idi (p<0,001). Quizhpe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDC 3 mm üzerindeki büyük damarlara stent uygulanan hastalarda gelişen klinik restenoz hızı %4,8 kadar düşük saptanmıştı (56). Referans damar çapı küçüldükçe restenoz riski artmaktadır. Birçok çalışmaya benzer şekilde, girişim öncesi lezyon uzunluğu arttıkça, klinik restenoz görülme ihtimali istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı (Odds Oranı: 1,059; %95 Güven Aralığı: 1,017-1,102; p=0,005) (57-58). HPL öyküsü olmayan gruba göre HPL öyküsü olan grupta klinik restenoz görülme ihtimali de 1,874 kat (%95 Güven Aralığı: 1,034-3,395) daha fazlaydı (p=0,038). Gürlek ve arkadaşlarının çalışmasında HPL restenoz ile ilişkili risk faktörü iken; Gül ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (59-60).

Çalışmamızda HDR ve HLR çıplak metal stent grubunda sırası ile %20,7 ve %16,7, ilaç salınımlı stentlerde ise %12,7,%5,7 saptanmıştır (p=0,006, p=0,001). De luca ve arkadaşları 11 randomize çalışmadan toplanan 6298 hastanın içeren (3980 İSS,2318 ÇMS) metaanalizde; 1201 gün takip sonrasında İSS grubunda HDR %12,7 iken, ÇMS grubunda %20,1 idi (p<0,001) (61). Bu metaanaliz sonucu ile çalışmamızın HDR oranları örtüşmüştür. Banglore ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde; 76 randomize çalışmadan toplanan 117 762 hasta ÇMS ve İSS HDR açısından karşılaştırıldığında; İSS'lerin HDR'yi %39-%69 oranında azalttığı gösterilmiştir (62).

Birçok klinik çalışmada İSS, HDR ve HLR sıklığını anlamlı olarak azaltmıştır (61,62). İSS'lerin değerlendirildiği *REAL* çalışmasında ise HDR ve HLR sırası ile %11,3 ve %7,3 saptanmıştır. Çalışmamıza benzer sonuçlar saptanmıştır (63). *TAXUS IV* çalışmasında 9 ayda HDR oranları ÇMS ve İSS grubunda sırası ile %12,1 ve %4,7 idi ( $p>0,001$ ) (51). Muradi ve arkadaşlarının İSS'lerin değerlendirildiği 3401 lezyonu içeren bir çalışmasında ise 2 yıl sonunda HDR ve HLR sırası ile %7,2 ve %3,8 saptanmıştır. (64) Çalışmamıza göre daha düşük oranda saptanmıştı. *TAXUS* çalışmasında total oklüzyon, ciddi kalsifikasyon, ciddi tortuosite, 72 saat altındaki Akut Mİ ve sol ana koroner lezyonları dışlama kriterleri idi. Bizim çalışmamızda ise bu kriterleri olan lezyonlar da çalışmaya dahil edilmişti. Bizim çalışmamızda ÇMS grubunda lezyonların %35,6'sı ve İSS grubunda lezyonların %51,5'i C tipi lezyon idi. Akut Mİ sıklığı ise ÇMS grubunda %38, İSS grubunda ise %29 idi. Çalışmamızda daha yüksek oranda HDR ve HLR saptanması, kompleks lezyon oranının yüksek olmasına bağlandı. İSS ile tedavi edilen çok damar hastalarının değerlendirildiği *AUTAX* çalışmasında HLR %13 saptanmıştır (65). Bizim çalışmamızdan daha yüksek oranda HLR saptanmıştır.

Çalışmamızda çok sayıda klinik ve işlemsel faktörün hedef lezyon revaskülarizasyonu ile ilişkisi araştırılmıştır. Çok değişkenli analiz sonucunda, hedef lezyon revaskülarizasyonu üzerinde en fazla stent tipinin ardından ise predilatasyonun etkili olduğu belirlenmiştir. ÇMS tipi stent kullanılan grupta hedef lezyon revaskülarizasyonu görülme ihtimali 3,516 kat (%95 Güven Aralığı: 1,845-6,700) daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLR ile ilişkili risk faktörleri açılı lezyon, lezyon uzunluğu, işlem öncesi minimal lümen çapı ve ÇMS saptanmıştır ve ÇMS tipi stent kullanılan grupta hedef lezyon revaskülarizasyonu



görülme ihtimali 3,977 kat daha fazlaydı (36). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde 3,516 kat (%95 Güven Aralığı: 1,845-6,700) daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Muradi ve arkadaşlarının çalışmasında HLR ile ilişkili risk faktörleri genç yaş, DM, lezyon uzunluğunun 30 mm üzerinde olması, önceki koroner girişimi olarak saptanmıştır (64).

### **5.1. Çalışmanın Sınırlayıcıları**

Çalışmamız retrospektif olarak düzenlenmiştir. İncelenen gruplar randomize olarak çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların optimal medikal tedavi alıp almadığı değerlendirilememiştir. Bu faktörler çalışmanın kısıtlılıkları olarak yorumlanabilir.

## 7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Tüm endikasyonlarla, çeşitli markalardaki stentlerin uygulandığı hasta grubunda, stent tipine göre restenoz ve hedef lezyon revaskülarizasyon oranları diğer çalışmalarla karşılaştırılabilecek düzeyde bulundu.
2. Anjiyografik restenozu ile ilişkili risk faktörleri ÇMS, predilatasyon uygulanması, stent çapıdır.
3. Klinik restenozu ile ilişkili risk faktörleri ÇMS, predilatasyon uygulanması, girişim öncesi referans damar çapı, girişim öncesi lezyon uzunluğu ve HPL'dir.
4. Hedef lezyon revaskülarizasyonu ile ilişkili risk faktörleri ÇMS ve predilatasyon uygulanmasıdır.
5. Restenoz ve HLR ilişkili en önemli risk faktörü olarak ÇMS implantasyonu saptanmıştır.
6. Restenoz gelişimini önleyecek ileri düzeyde araştırmalara ihtiyaç vardır.

### Öneriler

1. Koroner arter hastalığı açısından primer ve sekonder korumaya yönelik sağlık politikaları geliştirilmelidir.
2. Koroner arter hastalığında perkütan tedavi bireyselleştirilmelidir.
3. Stent seçiminde öncelikli tercih İSS olmalıdır.
4. Ülkemizde stent seçimi ödeme koşullarından dolayı hasta kararına bırakılmaktadır. İlaç salınımlı stentin uygun olduğu lezyonlara; hastanın

ekonomik durumunun yetersiz olması nedeni ile MS implantasyonu yapılabilmektedir. Bu konuda gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

5. Restenoz gelişmesi açısından yüksek riskli hastalar yakın takibe alınmalıdır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Onat A, Keleş I, Aksu H ve ark. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF Çalışmasının 8 yıllık takip verileri. Türk Kardiyol Dern Arş 1999;27:8-1. 2.Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalığı prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, 2005; Yelken Basım, İstanbul: 20-27.
3. Williams KJ, Tabas I.The response to reention hypothesis of atherogenesis reinforced. Cur Opin Lipidol 1998;9:471-474.
4. Düzen İV. Çıplak metal stentler ve ilaç salımlı stentlerin Perkütan Koroner Girişim Sonrası 3.ay C-Reaktif Protein düzeyleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara 2010.
5. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, Rhee JS, Silverstein R, Hoff HF, Freeman MW. Scavenger receptors class AI/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. J Biol Chem. 2002;277:49982-8.
6. Huo Y, Weber C, Forlow SB, Sperandio M, Thatte J, Mack M, Jung S, Littman DR, Ley K. The chemokine KC, but not monocyte chemoattractant protein-1, triggers monocyte arrest on early atherosclerotic endothelium. J Clin Invest. 2001;108(9):1307-14.
7. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. N Engl J Med.1986;314(8):488-500.
8. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. Circ Res. 2002;90(3):251-62.
9. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Haft JI, Goldstein J, Rentrop KP, Gorlin R,Fuster V. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a linkbetween the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1985;6(6):1233-8.

10. Willerson JT, Cohen LS, Maseri A. Pathophysiology and Clinical Recognition, in Cardiovascular Medicine (edited by JT Willerson, JN Cohn) Churchill Livingstone 1995 page 333-365.
11. Tavlı T, Pekel N. KoronerArter Hastalığında Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2011;4(2):16-20.
12. Weintraub WS, The Pathophysiology and Burden of Restenosis, Am J Cardiol 2007; 100[suppl]:3K–9K.
13. Doğan A, Kozan Ö, Tüzün N. Stent-içi restenozun fizyopatolojisi ve tedavisi. Türk Kardiyol Dern Arşivi 2005;33(2):115-125).
14. ACC/AHA Guidelines for CABG Surgery. Am J Cardiol. Vol. 58, No. 24, 2011.
15. 2010 Avrupa Kardiyoloji Derneği Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu.
16. Cequier A, Bonan R, Crepeau J, Cote G, DeGuise P, Joly P, Lesperance J, Waters DD. Restenosis and progression of coronary atherosclerosis after coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1988;12:49-55.
17. Solak MT. Kompleks Koroner Arter Lezyonlarında İlaç Kaplı Stent Kullanımının Etkinlik ve Güvenirliği Uzmanlık tezi. 2010.
18. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, for the writing committee. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A report of the AmericanCollege of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006, 113; 156-175.
19. Holmes DR Jr, Hirshfeld J Jr, Faxon D, Vlietstra RE, Jacobs A, King SB3rd. ACC Expert Consensus document on coronary artery stents. Document of theAmerican College of Cardiology. J Am Coll Cardiol.
20. Schwartz RS, Edelman ER, Carter A, Chronos N, Rogers C, Robinson KA, Waksman R, Weinberger J, Wilensky RL, Jensen DN, Zuckerman BD, Virmani R.

- Drug-eluting stents in preclinical studies: Recommended evaluation from a consensus group. *Circulation* 2002;106(14):1867-1873.
21. Ako J, Bonneau HN, Honda Y, Fitzgerald P, ve ark. Design criteria for the Ideal Drug Eluting Stent. *Am J Cardiol* 2007;100(supp); 3M-9M.
  22. Daemen J, Serruys P. Drug eluting stent update 2007 Part I: A Survey of Current and Future Generation Drug Eluting Stents: Meaningful Advances and More of the Same? *Circulation* 2007;116:316-328.
  23. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: The development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001;104:852-855.
  24. Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Haberlin B, Schulz M. A new rapamycin derivative: Pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation* 1997;64:36-42.
  25. Windecker S, et al. Late coronary stent thrombosis. *Circulation* 2007;116:1952-1965.
  26. Dangas G, Mehran R, Abizaid AS, et al. Combination therapy with aspirin plus clopidogrel versus aspirin plus ticlopidine for prevention of subacute thrombosis after successful native coronary stenting. *Am J Cardiol* 2001;87:470-2.
  27. Oto A, Ergene O, Kozan Ö, İlkay E, Kursaklıoğlu H, Değerteki M, Aytemir K. *Girisimsel Kardiyoloji* [birinci basım] Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2007: 177-188).
  28. Mehran R, Dangas G, Abizaid A, et al. Angiographic patterns of instent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-8.
  29. Tsigkas G, Karantalis V, Hahalis G, Alexopoulos D. Stent Restenosis, Pathophysiology and Treatment Options: A 2010 Update. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 149-157).

30. Hoffmann R and Mintz GS. Coronary in-stent restenosis — predictors, treatment and prevention. *European Heart Journal* (2000) 21, 1739–1749.
31. Ajani A.E. et al. Contemporary Treatment of In-Stent Restenosis and the Incidence of Recurrent In-Stent Restenosis in the Era of Drug-Eluting Stents. *Heart, Lung and Circulation* 2007;16:269–273).
32. Dangas ve ark. İnstant Restenosis in the DES Era. *JACC Vol.56,No.23.2010:1897-907*.
33. Ateş ve ark. Stent İçi Restenoz Tedavisinde Kesici Balon Anjiyoplastisinin Etkinliği. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11: 436-40.
34. Maluenda G, Ben-Dor I, Gaglia MA Jr, Wakabayashi K, Mahmoudi M, Sardi G, Laynez-Carnicero A, Torguson R, Xue Z, Margulies AD, Suddath WO, Kent KM, Bernardo NL, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Clinical Outcomes and Treatment After Drug-Eluting Stent Failure: The Absence of Traditional Risk Factors for In-Stent Restenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:12-19.
35. Takeyuki Kubota, Tetsuya Ishikawa and Makoto Mutoh. Retrospective Comparison of the Clinical and Angiographic Outcomes of the Sirolimus-eluting Stent and the Bare-metal Stent in 2031 Nonrandomized Consecutive De Novo Native Coronary Lesions *Internal Medicine* 2011; 21:2463-2470.
36. Xu Bo ve ark. A single center investigation of bare-metal or drug-eluting stent restenosis from 1633 consecutive Chinese Han ethnic patients. *Chin Med J (Engl)*. 2006 5;119(7):533-8.
37. Gürmen T ve ark. İntrakoroner Stent İmplantasyonu: Altı Aylık Sonuçlar, Stent Restenozuna Etki Eden Faktörler. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1998;26:408-415.
38. Bektaşoğlu G. Stent Restenozuna Etki Eden Faktörler ve Akım Aracılı Dilatasyonun Rolü *Uzmanlık Tezi*, 2009.

39. Akiyama T, Mousse I, Reimers B, et al. Angiographic and clinical outcomes following coronary artery stenting of small vessels: a comparison with coronary artery stenting of large vessels: *J Am Coll Cardiol* 1998;98: 1610-B.
40. Rogers C, Karnovsky MJ, Edelman ER. Inhibition of experimental neointimal hyperplasia and thrombosis depends on the type of vascular injury and the site of drug administration. *Circulation* 1993;88: 1215-21.
41. Pentouisis D, Guerin Y, Funck F et al. Direct stent implantation without predilatation using the MultiLink stent. *Am J Cardiol* 1998;82: 1437-40.
42. Cole JH, Weintraub WS. Restenosis: Are the implications changing? *Am Heart J* 2004;147:197-9.
43. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KK, Willerson JT, Penny WF, Holmes DR Jr. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2727-31.
44. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 183–93.
45. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med* 2003; 115: 547–53.
46. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003; 89: 218–24.
47. El-Omar MM, Dangas G, Iakovou I, Mehran R. Update on in-stent restenosis. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001; 3: 296–305.
48. Bresee SJ, Jacobs AK, Garber GR, Ruocco NA Jr, Mills RM, Bergelson BA, Ryan TJ, Faxon DP. Prior restenosis predicts restenosis after coronary angioplasty of a new significant narrowing. *Am J Cardiol*. 1991 Nov1;68(11):1158-62.



49. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S et al. Comparable clinical outcomes with paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in unrestricted contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2320–2328.
50. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A et al. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *European Heart Journal* 2006; 27: 260–266.
51. Ellis SG, Stone GW, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann T, Turco M, Caputo R, Bergin PJ, Bowman TS, Baim DS. Long-term safety and efficacy with paclitaxel-eluting stents: 5-year final results of the TAXUS IV clinical trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Dec;2(12):1248-59.
52. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 30;56(23):1897-907.
53. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, Cohen DJ, Kuntz RE. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec 18;40(12):2082-9.
54. Cai Q, Skelding K, Armstrong A, et al. Predictors of long-term major adverse cardiac events and clinical restenosis following elective percutaneous coronary stenting. *Angiology* 2009; 60 (2): 141-147.
55. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schömig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation.* 1998 Nov 3;98(18):1875-80.
56. Quinzhi RA et al. Drug-eluting stents vs bare metal stents for the treatment of large coronary vessels; *Am Heart J.* 2007 Aug;154(2):373-8.
57. Mauri L, O'Malley AJ, Cutlip DE, Ho KKL, Popma JJ, et al. Effects of stent length and lesion length on coronary restenosis. *Am J Cardiol* 2004, 93: 1340–1346, A1345.

58. Kereiakes D, Linnemeier TJ, Baim DS, Kuntz R, O'Shaughnessy C, et al, Usefulness of stent length in predicting in-stent restenosis (the MULTI- LINK stent trials). *Am J Cardiol* 2000, 86: 336–341.
59. Gürlek A, Dagalp Z, Oral D, Omurlu K, Erol C, Akyol T et al. Restenosis after transluminal coronaryangioplasty: a risk factor analysis. *J Cardiovasc Risk* 1995;2:51-5.
60. Gül Ç, Yıldız M, Tatlı M, Özçelik. Koroner risk faktörlerinin koroner anjiyoplasti ve stent sonrası gelişen yeniden daralma üzerine etkileri. *TrakyaÜniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;19(2):84-88.
61. De Luca G ve ark. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2012 23;172(8):611-21.
62. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J.Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012 Jun 12;125(23):2873-91.
63. Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G ve ark. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents two-year results of the REAL (REGistro AngiopLastiche dell'Emilia Romagna) Multicenter Registry. *Circulation* 2007; 115:3181-31.
64. Muradi H, Mehra A, Okolo J, Vlachos H, Selzer F, Marroquin OC, Skelding K, Holper EM, Williams DO, Abbott JD. Clinical presentation and predictors of target vessel revascularization after drug-eluting stent implantation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2012 Nov;13(6):311-5).
65. Gyöngyösi M, Christ G, Lang I, et al. 2-year results of the AUTAX (Austrian Multivessel TAXUS-Stent) Registry beyond the SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery) study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009; 2:718 –27.