

**T.C**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STENT İMPLANTASYONU ÖNCESİ ÖLÇÜLEN PLAK  
YÜKÜNÜN RESTENOZA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. AHMET YANIK**

**SAMSUN - 2012**



**T.C**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STENT İMPLANTASYONU ÖNCESİ ÖLÇÜLEN PLAK  
YÜKÜNÜN RESTENOZA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. AHMET YANIK**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. SABRİ DEMİRCAN**

**SAMSUN - 2012**

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen Kardiyoloji A.D. Öğretim üyesi hocalarıma, tezimin her aŐamasında destek ve yardımları için tez hocam Doç. Dr. Sabri DEMİRCAN'a, veri toplama aŐamasında yardımcı olan Erdoğan YAŐAR ve Dr. Göksel DAĐAŐAN'a teşekkür ederim.

Desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eŐime ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan anneme, babama ve abime teşekkür ederim.

**Dr. Ahmet YANIK**

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ateroskleroz	4
2.1.1. Aterosklerozun Histopatolojisi	5
2.1.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri	8
2.1.2.1 Yaş	9
2.1.2.2. Cinsiyet	9
2.1.2.3. Aile Öyküsü	9
2.1.2.4. Sigara	10
2.1.2.5. Hipertansiyon	10
2.1.2.6. Diabetes Mellitus	10
2.1.2.7. Dislipidemi	11
2.2. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi	12
2.2.1. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Uygulama Metodu	12
2.2.1.1. Sol Koroner Arterin Koroner Anjiyografi	13
2.2.1.2. Sağ Koroner Arterin Anjiyografisi	13
2.2.2. Koroner Lezyonun Değerlendirilmesi	13
2.2.2.1. İntravasküler Ultrason	15
2.2.2.2. Optik Koherans Tomografi	16
2.2.3. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Komplikasyonları	17
2.2.4. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Kontrendikasyonları	18

<b>2.3. Perkutan Koroner Girişimler</b>	<b>19</b>
<b>2.3.1. İntrakoroner Stentler</b>	<b>19</b>
<b>2.3.1.1. Stent Tipleri</b>	<b>20</b>
<b>2.3.1.2. Endikasyonlar</b>	<b>21</b>
<b>2.3.1.3. Stent Yerleştirme Tekniği</b>	<b>23</b>
<b>2.3.1.4. Stent İşleminde Medikal Tedavi</b>	<b>24</b>
<b>2.3.1.5. Stent Yerleştirme Esnasında Meydana Gelen     Komplikasyonlar</b>	<b>25</b>
<b>2.4. Stent Restenozu</b>	<b>27</b>
<b>2.4.1. Stent Restenozunun Ortaya Çıkış Zamanı</b>	<b>31</b>
<b>2.4.2. Stent Restenozunun Klinik Tablosu</b>	<b>32</b>
<b>2.4.3. Stent Restenozu Gelişimini Belirleyici Etkenler</b>	<b>32</b>
<b>2.4.4. Stent Restenozunu Önlemeye Yönelik Girişimler</b>	<b>35</b>
<b>2.4.4.1 Farmakolojik Tedavi</b>	<b>36</b>
<b>2.4.5. Stent Restenozu Tedavisi</b>	<b>36</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>40</b>
<b>3.1. Hasta Seçimi</b>	<b>40</b>
<b>3.2. Anjiyografik İnceleme ve Plak Yükünün Değerlendirilmesi</b>	<b>40</b>
<b>3.3. İstatistiksel Yöntemler</b>	<b>42</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>43</b>
<b>4.1. Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması</b>	<b>43</b>
<b>4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması</b>	<b>44</b>
<b>4.3. Anjiyografik Özelliklerin Karşılaştırılması</b>	<b>45</b>
<b>4.4. Stent Öncesi Plak Alanı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi</b>	<b>48</b>
<b>4.5. Restenozla İlişkili Faktörlerin Analizi</b>	<b>48</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>50</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>57</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>58</b>

<b>TABLO DİZİNİ</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1: Lipid düzeylerinin sınıflandırılması</b>	<b>11</b>
<b>Tablo 2: Konvansiyonel koroner anjiyografinin riskleri</b>	<b>17</b>
<b>Tablo 3: Stent stenozu prediktörleri</b>	<b>35</b>
<b>Tablo 4: Hastalara ait temel özellikler</b>	<b>44</b>
<b>Tablo 5: Her 2 grup arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması</b>	<b>45</b>
<b>Tablo 6: Restenoz olan ve olmayan hastaların anjiyografik özelliklerinin karşılaştırılması</b>	<b>47</b>
<b>Tablo 7: Her 2 yöntem ile bakılan ortalama plak alanı ölçümleri</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 8: Restenozla ilişkili faktörlerin logistic regresyon analizi</b>	<b>49</b>

<b>Şekil 1: Koroner aterosklerotik plağın oluşumu, ilerlemesi ve komplikasyonu</b>	<b>7</b>
<b>Şekil 2: Koroner anjiyografide önemli bir darlık saptanmayan hastada yapılan IVUS görüntülemesinde saptanan plaklar</b>	<b>15</b>
<b>Şekil 3: Stent restenozu saptanan bir hastada IVUS ve OCT görüntüsü</b>	<b>16</b>
<b>Şekil 4: Stent implantasyonu işlemi</b>	<b>21</b>
<b>Şekil 5: Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi</b>	<b>28</b>
<b>Şekil 6: QCA yöntemi ile plak alanı hesaplaması</b>	<b>41</b>
<b>Şekil 7: İmage J programı ile plak alanı hesaplaması</b>	<b>42</b>

## **KISALTMALAR**

<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>ACIP</b>	Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot
<b>ACT</b>	Aktive edilmiş koagülasyon zamanı
<b>ADE</b>	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>BARI</b>	Bypass Anjioplasty Revascularization Investigation
<b>BENESTENT</b>	Belgian Netherland Stent Study
<b>bFGF</b>	Temel fibroblast büyüme faktörü
<b>Cx</b>	Circumflex arter
<b>ÇMS</b>	Çıplak Metal Stent
<b>F</b>	French
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FLARE</b>	Fluvastatin Angioplasty Restenosis
<b>HDL</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>IVUS</b>	İntravasküler Ultrason
<b>İSS</b>	İlaç Salımlı Stent
<b>KABG</b>	Koroner arter bypass greftleme
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>LAD</b>	Sol ön inen koroner arter
<b>LDL</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NCEP</b>	National Cholesterol Education Program
<b>OCT</b>	Optik Koherans Tomografi
<b>PAMI</b>	Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
<b>PKG</b>	Perkutan koroner girişim
<b>PTKA</b>	Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti
<b>RCA</b>	Sağ koroner arter
<b>REST</b>	Restenosis Stent Study
<b>SAVED</b>	Saphenous Vein Graft De Novo
<b>SICCO</b>	Stenting in Chronic Coronary Occlusion

<b>STEMI</b>	ST elevasyonlu myokard infarktüsü
<b>STRESS</b>	Stent Restenosis Study
<b>QCA</b>	Kantitatif Koroner Anjiografi
<b>TEKHARF</b>	Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı
<b>TIMI</b>	Thrombolysis In Myocardial Infarction
<b>TLR</b>	Hedef lezyon revaskülarizasyonu
<b>TVR</b>	Hedef damar revaskülarizasyonu

## ÖZET

**Amaç:** Günümüzde koroner arter hastalığının tedavisinde intrakoroner stentler oldukça sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Ancak, ilk 6 ay içerisinde çıplak metal stentlerde %20-%25, ilaç salınımlı stentlerde %5-%10 oranında görülebilen stent restenozu hastaların takibinde karşılaşılan en ciddi problemdir. Biz bu çalışmamızda stent restenozu gelişimine etkili olan klinik, biyokimyasal ve anjiyografik işlemle ilgili faktörler yanında kantitatif koroner anjiyografi (QCA) ve Image J programı ile stent implantasyonu öncesi bakılan plak alanının restenoz gelişiminde etkisinin olup olmadığını araştırdık.

**Yöntem:** Çalışmamıza, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü Koroner Anjiyografi Ünitesinde Mart 2008 – Temmuz 2011 tarihleri arasında yapılan koroner anjiyografik incelemeler sırasında saptanan stent restenozu olan ve olmayan hastalar alındı. Bu hastaların retrospektif olarak veri tabanındaki önceki kayıtları incelendi. Stent implantasyonu kliniğimizde yapılmayan hastalar, dosya bilgilerine ulaşamayan hastalar ve stent trombozu ile başvuran hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Hastaların plak alanı ölçümleri kantitatif koroner anjiyografi (QCA) ve Image J programı ile ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uyan toplam 121 hastada 164 intrakoroner stent retrospektif olarak incelendi. Bu stentlerden 77 tanesi stent stenozu olan (%47) ve 87 tanesi stent stenozu olmayan (%53) olarak iki gruba ayrıldı. Stent restenozu olan hastaların ortalama yaşı  $57,5 \pm 11$  iken, stent restenozu olmayan hastaların ortalama yaşı  $58,6 \pm 11$  saptandı. Her 2 grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistikî olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Hastaların temel demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde; hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsünün mevcut olması ile iki grup arasında anlamlı fark saptanırken ( $p < 0,05$ ), diyabet varlığı ve sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Hastaların aldığı medikal tedavileri bakımından restenoz gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında statin kullanımı açısından anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Stent restenozu saptanan hasta grubunda HDL değerleri daha düşük saptandı ( $p < 0,05$ ). Lezyon tipi kötü olan hastalarda restenoz gelişme riski daha fazla bulundu ( $p < 0,01$ ). Kantitatif olarak bakılan plak alanında her 2 grup arasında istatistikî olarak

anlamlı fark saptanmazken ( $p>0,05$ ), Image J ile bakılan plak alanında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Çoklu regresyon analizinde restenozu belirlemede etkili faktörler olarak; hipertansiyon öyküsü (OR:4,49;  $p<0,05$ ), statin tedavisi kullanmama (OR:4,52;  $p<0,05$ ), HDL düzeyi (OR:0,95,  $p<0,05$ ), lezyon tipinin kötü olması ( $p<0,05$ ) ve Image J ile ölçülen plak alanı (OR:1,11;  $p<0,05$ ) bulunmuştur.

**Sonuç:** Hipertansiyon, statin tedavisi kullanmama, HDL düzeyinin düşük olması, lezyon tipinin kötü olması ve Image J programı ile ölçülen plak alanının yüksek olması stent restenozunu belirlemede en önemli faktörlerdir. Image J programı plak alanını değerlendirmede kullanılabilir bir yöntemdir.

**Anahtar sözcükler:** HDL, hipertansiyon, lezyon tipi, plak alanı, statin, stent restenozu

## ABSTRACT

**Objectives:** Currently, intracoronary stents are frequently used treatment modality in the management of coronary artery disease. However, stent restenosis which can be seen at 20 to 25% with bare metal stents and 5 to 10% with drug eluting stents is the most serious problem in these patients. In the present study, we sought to evaluate the clinical, biochemical and angiographic factors contributing to stent restenosis and whether the plaque area estimated with quantitative coronary angiography (QCA) or Image J program before stent implantation is associated with stent restenosis.

**Methods:** We studied the patients who underwent coronary angiography in the coronary angiography unit of the Ondokuz Mayıs University Cardiology Department between March 2008 and July 2011. The registry of these patients in the database was examined retrospectively. The patients whose stents were not implanted in our department, the patients with missing data and the ones presenting with stent thrombosis were excluded. The plaque area was estimated with quantitative coronary angiography (QCA) and Image J program.

**Results:** One hundred sixty four intracoronary stents of 121 patients were examined retrospectively. Seventy seven stents with stent stenosis (%47) and 87 stents without stent stenosis (%53) were the two groups. The mean age of the groups was  $57,5 \pm 11$  years and  $58,6 \pm 11$  years, respectively. Age and gender were similar in the groups ( $p > 0.05$ ). In terms of baseline demographic and clinical characteristics, hypertension and hyperlipidemia were significantly more often in the patients with stent restenosis ( $p < 0.05$ ), whereas the presence of diabetes mellitus and smoking were similar in both groups ( $p > 0.05$ ). In terms of medical treatment, statin usage was significantly different in the groups ( $p < 0.05$ ). HDL level was lower in the patients with stent restenosis ( $p < 0.05$ ). The risk of occurrence of restenosis appeared higher in the patients with complex lesions ( $p < 0.01$ ). The plaque area estimated quantitatively was not significantly different between the groups ( $p > 0.05$ ), whereas the plaque area estimated with Image J program was significantly different ( $p < 0.05$ ). In the multiple regression analysis, the factors associated with restenosis

were hypertension (OR:4.49,  $p<0.05$ ), the lack of statin therapy (OR:4.52,  $p<0.05$ ), low levels of HDL (OR:0.95,  $p<0.05$ ), complex lesions ( $p<0.05$ ) and the plaque area estimated with Image J program (OR:1.11,  $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Hypertension, lack of statin therapy, low levels of HDL, complex lesions and plaque area estimated with Image J programme were the most important factors contributing to stent restenosis in our study. In addition, Image J program seems to be a confidential method to estimate the plaque area.

**Keywords:** HDL, hypertension, lesion type, plaque area, statin, stent restenosis.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Özellikle gelişmiş ülkelerde hastalığın artan sıklığı ve sağlık harcamalarının büyük bölümünü oluşturması dikkatleri KAH üzerine çekmiştir. Dünya Sağlık Teşkilatı'nın verilerine göre 2000 yılında gelişmiş ülkelerde meydana gelen ölümlerin %48,6'sı kalp damar hastalıklarından kaynaklanmaktadır (1). KAH tanı ve tedavisinde son yıllardaki kaydedilen gelişmelere rağmen ülkemizde ve sanayileşmiş toplumlarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.

Ülkemizde KAH ile ilgili olarak yapılan tek ciddi çalışma TEKHARF çalışmasıdır (2). Bu çalışmaya göre ülkemizde 1,6 milyon kalp hastası bulunmaktadır. Yılda 90-100 bin yeni KAH olan olguyla genişlemekte ve yılda 130 bin kişi KAH'dan kaybedilmektedir. TEKHARF çalışması verilerine göre de ülkemizde meydana gelen ölümlerin en önemli sebebi KAH'dır ve tüm ölümlerin %43'ünden sorumludur (3).

Süreç içinde birincil ve ikincil korunma gündemdeki yerini almış, bunun yanı sıra çok sayıda ilaç ve diğer tedavi yöntemleri ile ilgili araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Cerrahi tedavi yöntemi ile karşılaştırıldığında katetere dayalı tedavi yöntemleri ise özellikle son 25–30 yılda çok aşama kaydetmiş ve neredeyse cerrahi tedavinin de önüne geçmiştir. KAH tedavisinde perkutan koroner girişim (PKG), ilk kez 1970'lerin sonunda Andreas Gruentzig tarafından balon anjiyoplasti adı altında başlatılmıştır (4). Balon anjiyoplasti sonrası saptanan yüksek restenoz oranları yeni arayışlara neden olmuş ve koroner stentler keşfedilmiştir.

1990'lı yıllarda intravasküler bir protez olan stentler geliştirilmiştir. Kullanımları ile girişimsel kardiyolojinin önemli sorunlarına çözüm getiren stentler teknolojinin de gelişimiyle değişik tasarım ve üretim aşamalarından geçirilmektedir. Günümüzde kullanımda olan yüzlerce stent tipi bulunmaktadır (5).

1994'te yayınlanan BENESTENT ve STRESS çalışmalarında restenoz oranlarının çok düşük bulunması, o yıllarda stent kullanımını teşvik eden nedenlerden biri olmuştur. KAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan intrakoroner stent uygulamasının en önemli sorunu %20–30 oranında görülen stent restenozudur (6).

BARI (Bypass Anjioplasty Revascularization Investigation) çalışmasında çok damar hastalığında koroner arter by-pass greft uygulaması (KABG) ile perkütan

translüminal koroner anjioplasti (PTKA) karşılaştırılmış ve 5 yıllık sağkalımda iki grup arasında fark saptanmamıştır (7).

ARTS I çalışmasında ise çok damar hastalığında çıplak metal stentler ( ÇMS ) ile KABG uygulaması karşılaştırılmış ve 5 yıl sonunda inme, ölüm ve miyokard infarktüsü iki grup arasında benzer bulunmuştur (8). BARI ve ARTS çalışmalarında PKG gruplarında tekrar revaskülarizasyon daha fazla gerçekleşmiş olmasına rağmen mortalite açısından fark olmaması yeni klinik araştırmalara cesaretle başlanmasını sağlamıştır. Perkütan koroner girişimlerin cerrahinin yerini alabileceği fikri daha yeni katetere dayalı tedavi yöntemlerinin kullanıma girmesini beraberinde getirmiştir.

Ülkemizde ve dünyada koroner arter hastalığının tedavisinde, koroner stent implantasyonu primer tedavi yöntemi olarak beklenenin de üzerinde giderek artan sıklıkla uygulanmaktadır. İntrakoroner stent 2002 yılında ülkemizde 21.625 hastada, 25.251 lezyona uygulanmıştır. 2001 yılında Avrupa ülkelerinde 480.720 hastaya stent uygulanmıştır. Ülkemizde 2002 yılı için koroner anjiyoplasti işlemlerinde stent konulma oranı % 68 dir. Avrupa ülkelerinde ise % 79'un üzerindedir (9).

Kullanılan malzemelerdeki gelişmeler ve işlemsel başarı oranlarındaki artışa rağmen uygulanan perkutan koroner girişimlerde en büyük sorun olan restenozda buna paralel bir iyileşme ne yazık ki sağlanamamıştır. Özellikle son yıllarda stentler intrakoroner girişimlerin büyük çoğunluğunda kullanılır hale gelmişlerdir. Stent sonrası restenoz gelişme oranı balon anjiyoplastiye göre daha düşük olmakla birlikte tedavisi daha güç olan restenoz tipi ile karşı karşıya kalınmaktadır.

Restenoz halen koroner stentlemede bir numaralı problem olmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmaların genel değerlendirmesinde, hasta özellikleri ve lezyon karakterine göre değişebilmekle birlikte, stent kullanımı sonrası ortalama %25 oranında restenoz geliştiği gözlenmektedir (10 ).

İSS'lerin 2003 yılında kullanılmaya başlamasıyla stent içi restenoz ve hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) oranında ÇMS'le kıyaslandığında dramatik şekilde düşüş izlenmiştir. ÇMS'lerle karşılaştırıldığında ilaç salınımlı stent (İSS)'lerin restenoz oranlarını ve bununla ilişkili olarak tekrarlayan revaskülarizasyon işlem sayısını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir ve buna bağlı olarak İSS'lerin kullanımı artmıştır (5,11). RAVEL çalışmasında İSS'e göre randomize edilmiş hastalarda bir yıllık takip sürecinde restenoz oranı ÇMS grubuyla kıyaslandığında %29'a karşı %5,8 saptanmıştır (12).

Restenoz gelişiminde etkili olduğu düşünölen birçok faktör tanımlanmıştır (13,14,15,16). Bu faktörlerin arasında; ileri yaş, hastada diabet öyküsü olması, uzun lezyon, küçük damar çapı ve kötü lezyon tipi sayılabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda işlem öncesi plak yükü restenoz prediktörü olarak tanımlanmıştır (17,18). Ancak plak yükünün restenozla ilişkisini açıklayan mekanizmalar net değildir. Plak yükünün restenoz ile ilişkili olduğunun bulunmasından sonra, plak materyalinin azaltılarak yok edilmesinin restenozu da azaltabileceği düşünölmüş ancak umulan sonuçlar alınamamıştır. Plak yükünü azaltıcı teknikler olarak debulking ve atarektomi gibi yöntemler kullanılmış ancak restenozu azaltmada başarılı olunamamıştır (134). Yapılan çalışmalarda direkt stentleme ve balon dilatasyonu sonrasında stentleme karşılaştırılmış ve restenoz açısından bir fark bulunamamıştır (133).

Biz bu çalışmamızda stent restenozu gelişimine etkili olan klinik, biyokimyasal ve anjiyografik işlemle ilgili faktörler yanında kantitatif koroner anjiyografi (QCA) ve Image J programı ile stent implantasyonu öncesi bakılan plak alanının restenoz gelişiminde etkisinin olup olmadığını araştırdık. Bu çalışmada kendi klinik verilerimiz ışığında restenozla ilişkili faktörlerin belirlenmesinin yanında, farklı alanlarda kullanılan Image J yazılımının kardiyoloji pratiğinde kullanılabilirliği ve belirlediği plak yükünün restenozu öngörmedeki değeri araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin, intima ve mediya tabakasında önce endotel fonksiyon bozuklukları ile başlayan ve daha sonra aterosklerotik plak gelişimi ile devam eden yaygın yapısal hastalığıdır (19). En sık koroner arterler, aort, iliofemoral arterler, karotis tutulurken daha düşük sıklıkla intrakraniyel arterler de tutulmaktadır. Epikardiyal koroner arterlerin vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler (20).

Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve enflamatuar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (21). Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakalarında hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki mediya tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum mediya tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve mediyal düz kas hücrelerinin birçoğunun intimaya göç etmiş olduğu gerçeğine bağlı olabilir. Mediyal atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Ancak son dönemden önce bile, mediyada remodeling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Sonuç olarak arter ciddi ateroskleroz olmasına rağmen anjiyografik değerlendirmede normal görünebilir. Bu durum aterosklerozun anjiyografik olarak değerlendirilmesinde önemli bir problem oluşturur. Genel olarak anjiyografide bir plak görüldüğünde bunun yeni bir plak değil, "buz dağının görünen kısmı" olduğu düşünülür.

Ateroskleroz arterleri düzenli bir şekilde tutmaz, fokal bir hastalıktır. Hastalığın fokal olma özelliği, ateroskleroz gelişmesi açısından hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi risk faktörlerinin sistemik olması ve arteriyal sistemin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle uyum içinde etki etmesi gerektiğini açık bir şekilde göstermektedir. Bu lokal faktörlerden biri kan akımı tarafından oluşturulan shear strestir. Aterosklerotik plaklar arteriyal sistemde tesadüfi olarak gelişmezler. Daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Bu durum lipoproteinlerin transendotelial

difüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında subendotelyal matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir (22).

Aterosklerozun klinik semptomları plak gelişimi ve büyümesinden daha çok oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir. Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi nadiren kan akımını önemli ölçüde sınırlayacak derecede büyük lezyonlara neden olur. Bu durumda bile koroner arterlerde plağın yavaş oluşumu küçük kollateral damarların oluşması için yeterli zaman sağlamış olur. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız anjina vakalarında plaklar hemen her zaman rüptüre olmuş lezyonlar üzerinde trombüs oluşumuna bağlanırlar. Bilinen koroner kalp hastalığı olan hastalarda ateroskleroz tedavisi primer olarak plak stabilizasyonu üzerinde odaklanmalıdır. Lipid düşürücü ilaç kullanılan çalışmalardan elde edilen deneyimler plak stabilizasyonunun kardiyovasküler olayların azalmasından sorumlu major bir faktör olabileceğini de göstermektedir (23).

Bozulmuş endotel yapısı ve inflamasyon aterosklerotik olayın başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtta meydana gelir (24).

Normal sağlıklı endotel anti-inflamatuvar, anti-trombotik ve vazodilatatör özelliklere sahiptir. Böylece tromboz ve lökosit diapedezi engellenmiş olur. Ancak proaterojenik faktörler endotelin bu özelliklerini kaybetmesine ve sonucunda 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 (25,26,27).

### **2.1.1.Aterosklerozun Histopatolojisi**

Uzun yıllar boyunca yapılan incelemeler ışığında üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir:

- Yağlı çizgilenmeler
- Fibröz plaklar
- Komplike lezyonlar

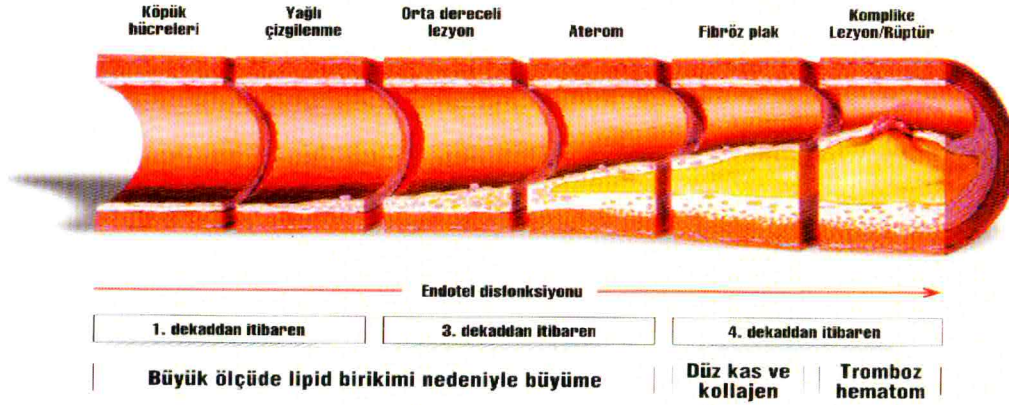
Yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipit damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşur. Lipit damlacıkları, spesifik bir temizleyici reseptör ailesi tarafından alınan, okside olmuş veya toplanmış LDL'den kaynaklanan kolesterol esterlerinden oluşur. Makroskopik olarak kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür (28). Aterosklerozun öncül lezyonu olan yağlı çizgilenmeyi oluşturan köpük hücreleri hiperlipidemi ile inflamasyon arasındaki ilişkinin bir diğer kanıtıdır. Damar intimasına göç ettikten sonra makrofaja dönüşen monosit hücrelerinin LDL'yi fagosite etmesi sonucu köpük hücreleri oluşmaktadır (29). Endotel hücreleri, köpük hücreleri ve diğer inflamatuvar hücreler, salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla damar duvarına inflamatuvar hücre göçünü artırırlar (30). Yağlı çizgilenmeden stenotik bir lezyona gidiş düz kas hücre migrasyonu ve kollajen sentezini içeren daha karmaşık bir süreçtir. İnflamatuvar uyarılarla birlikte düz kas hücresi intimaya göç eder ve kollajen sentezleyen bir fenotipe dönüşür. Bir yandan kollajen sentezlenirken diğer yandan ortamda bulunan proteolitik enzimler mevcut kollajeni yıkar ve trombojenik açıdan zengin nekrotik bir çekirdek oluşur. Salgılanmaya devam eden sitokinlerle devam eden inflamasyon ve sentez sonucunda plak büyümeye ve lümeninde obstrüksiyona yol açmaya başlayacaktır. Bu nokta klinikte anginanın ortaya çıktığı ve aterosklerozun belirti vermeye başladığı noktadır (21, 31).

Aterosklerotik plak büyüdükçe, damar duvarının lümen açıklığını korumak için kompansatuvar olarak genişlemesi sonucu (pozitif yeniden şekillenme) plak yükü artsa dahi damarda tıkanıklık derecesi artmayabilir. Bu da anjiyografik olarak, ciddi daralma olarak nitelendirilmeyen birçok darlığın plak yükünün çok fazla olabileceğini gösterir. Damar çapındaki yeniden şekillenmeden matriks metalloproteinaz isimli bir grup enzimin sorumlu olduğu düşünülmektedir (32).

Aterosklerotik plak içindeki inflamatuvar hücreler ve salgıladıkları sitokinler sadece plağın oluşumu ve büyümesine sebebiyet vermezler. Aynı zamanda plak yırtılması ve trombüs gelişiminde de aktif rol oynarlar (33). Yırtılma potansiyeli yüksek olan plaklar (hassas plak) fibröz başlığın ince, lipid çekirdeğin büyük ve inflamatuvar hücrelerin yoğun olduğu plaklardır. Plağın stabilitesi ekstraselüler matriks elemanları ile lipid çekirdek ve inflamatuvar hücreler tarafından salınan sitokinler arasındaki dengeye bağlı olarak değişir (34). Plak stabilitesini koruyarak büyürse zamanla anginaya yol açan darlıklara neden olabilir. Damar lümeninde %50'den fazla daralma olması durumunda anginal semptomlar gelişebilir. Bu darlıkların oluşturduğu

iskemiye ortadan kaldıran yöntem, perkütan koroner girişim ya da koroner by-pass yoluyla kan akımının artırılmasıdır. Bu yöntemlerle stabil koroner arter hastalarında semptomlar giderilmekle beraber mortaliteyi azaltıcı etki gözlenmez (35).

## Ateroskleroz Gelişimi



**Şekil 1:** Koroner aterosklerotik plağın oluşumu, ilerlemesi ve komplikasyonu

Koroner aterosklerotik plakların gelişimi stabil değildir, her yağlı çizgilenme ileri lezyona dönüşmez ancak bir kısmının ileri lezyonlara değiştiği gösterilmiştir. AHA damar lezyonları komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran bir sınıflama öne sürmüştür (36).

- **Tip I lezyon:** En erken lezyondur. Minör lipit birikimleri ve seyrek makrofaq köpük hücreleri ile karakterizedir.
- **Tip II lezyon:** Makrofaq köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuştur.
- **Tip III lezyon:** Tip II ve Tip IV arasında ara lezyondur. Tip II'den ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipit depozitlerinin varlığıdır.
- **Tip IV lezyon:** Bu grupta ekstrasellüler lipit miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolestererol depozit havuzu oluşmuştur. Lipit çekirdeği, enflamatuar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından

kaplanmıştır. Tip IV lezyonlar genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen IVUS, MRG, MSCT vb ile bu lezyonların tanınması önemli olacaktır.

- **Tip V lezyon:** Lipit çekirdeğini kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Kollajen çoğu zaman tip V lezyonların önde gelen özelliğidir. Tip V lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür, bu nedenle arterde remodeling ile kompanzasyon gerçekleşemez ve sonuçta lümen daralır.
- **Tip VI:** Trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Bu lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendoteliyal fibröz dokuda fissürler, erozyon ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Tip VI lezyon gelişmesi klinik semptomlar olmaksızın gerçekleşebilir.
- **Tip VII ve VIII** lezyonlar lipit içermeyen veya az miktarda lipit içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip VII lezyonlar ) veya ön planda kollajenden oluşan (Tip VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir. Tip VIII lezyonlar tip IV, tip V lezyonlara göre daha stabildir.

### 2.1.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Bugüne dek yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda KAH'na yol açan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörlerini değiştirmenin başta yüksek risk altındakiler olmak üzere Kardiyovasküler Hastalık (KVH) mortalitesini ve morbiditesini azalttığı gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı çok faktörlü olduğundan bireyin bütün risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi önem taşır.

Koroner kalp hastalığının günümüzde kabul edilen önemli risk faktörleri şunlardır (37):

- Yaş (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$  veya erken menopoz)
- Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
- Sigara kullanma
- Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)

- Hiperkolesterolemi (total kolesterol  $\geq 200$  mg/dl, LDL-kolesterol  $\geq 130$  mg/dl)
- Düşük HDL-kolesterol değeri (<40 mg/dl)
- Diabetes mellitus

### **2.1.2.1. Yaş**

Yaş KAH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür. Erkeklerde ve kadınlarda yaşla birlikte aterosklerotik KAH insidansı ve mortalitesi artmaktadır. Erkeklerde  $\geq 45$  yaş, kadınlarda ise  $\geq 55$  yaş üstünde olmak koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (37). TEKHARF çalışmasında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak her yaşın koroner kalp hastalığı olasılığını erkekte %6.1, kadında %6.6 yükselttiği gösterilmiştir (38). Yaş her ne kadar güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olsa da, yaşın KAH riskine bağımsız katkısı kolesterol düzeyine bağımlıdır. Ortalama serum total kolesterol düzeylerinin 150 mg/dL olduğu toplumlarda aterosklerotik olaylar yaşlılarda bile seyrekir (39).

### **2.1.2.2. Cinsiyet**

Her iki cinsiyette risk faktörleri aynı olmasına rağmen ateroskleroz erkeklerde daha sık görülür ve kadın cinsiyete göre daha erken yaşlarda başlar. 60 yaşından sonra her 2 cinsiyette de KAH ölümlerin başlıca nedeni olmaktadır. Premenopozal dönemde kadınlarda östrojen koruyucu bir faktör olarak kabul edilir. Menopozla birlikte LDL kolesterol düzeyleri artmaya başlar. HDL kolesterol düzeylerinde ise artma durur veya biraz düşer.

### **2.1.2.3. Aile öyküsü**

Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce ve birinci derece bayan akrabalarda 65 yaşından önce koroner arter hastalığı varlığı; koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilir (37).

#### **2.1.2.4. Sigara Kullanımı**

Sigara kullanımı koroner arter hastalığı açısından önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Pasif sigara içiciliği, sağlıklı genç sigara içmeyenler arasında bile koroner dolaşımda endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (40). Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (41).

Sigara kullanımı kan basıncı artışı, sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkileri ve miyokardın oksijen temininin azalmasının yanında aterotrombozu da çeşitli mekanizmalar ile etkilemektedir. Aterosklerotik sürecin hızlanmasına ilaveten uzun süreli sigara içimi LDL oksidasyonunu artırır ve endotele bağlı koroner arter vazodilatasyonunu bozar (42). TEKHARF çalışmasında Türkiye'de sigara kullanımı verilerinde; erkeklerin %55,9'unun, kadınların %15,3'ünün sigara kullanmakta olduğunu göstermektedir.

#### **2.1.2.5. Hipertansiyon**

Hipertansiyon koroner arter hastalığı için önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı hipertansif kişilerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazla görülür (43). Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme re-infarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır (44). Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır.

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığını oluşturan mekanizmalar arasında, sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksekliği yanında, endotel disfonksiyonu, anjiyotensin II aktivitesinin artışı, lipoprotein(a) yüksekliği vardır. Yüksek-normal kan basıncı olanlarda bile kardiyovasküler hastalık riski yüksektir (45).

#### **2.1.2.6. Diabetes Mellitus**

Toplumumuzda prevalansı kaygı verici biçimde artma eğiliminde olan bir risk faktörüdür. Diyabetik olgularda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülmektedir. Diyabet özellikle kadınlarda yaş ve menapozdan bağımsız olarak koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır. Koroner arter hastalığı sıklığı diyabetik erkeklerde 2 kat

kadınlarda 4 kat daha fazladır. Miyokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olgularda hastane içi mortalitenin diyabeti olmayanlara göre %50 daha fazla ve 2 yıllık mortalitenin 2 kat sık olduğu saptanmıştır (47).

Diyabetik olgulardaki kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışında koroner arter hastalığının yaygınlığı, koagulasyon ve fibrinoliz bozuklukları, trombosit fonksiyon bozuklukları rol oynamaktadır. Ayrıca hiperglisemi, glikozilasyon son ürünlerinin damar duvarında birikimini arttırarak doğrudan toksik etki göstermekte ve endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (37).

### 2.1.2.7. Dislipidemi

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Trigliserid yüksekliğinde benzer etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca düşük HDL kolesterol koroner kalp hastalığı riskinin güçlü bir göstergesidir. NCEP (National Cholesterol Education Program) III'ün belirtmiş olduğu üzere total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri için normal değerler Tablo 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (136)

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
<b>Optimal</b>		<100	
<b>Normal</b>	<200	100-129	< 150
<b>Sınırdan yüksek</b>	200-239	130-159	150-199
<b>Yüksek</b>	≥240	160-189	200-500
<b>Çok yüksek</b>		≥190	>500

## 2.2. KONVANSİYONEL KORONER ANJİYOĞRAFI

Koronere anjiyografi, aterosklerotik koroner arter hastalığına bağı olarak gelişen arteriyal darlıkların tespitinde altın standart tanı yöntemidir ve medikal tedavi, perkütan koroner girişim, koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisi gibi tedavilerin seçiminde en güvenilir anatomik bilgiyi sağlar. İşlemin amacı hem doğal hem de cerrahi bypass greftleri dahil olmak üzere tüm koroner damarları incelemek ve koroner anatomiyi ayrıntılı olarak ortaya koymaktır. Bununla birlikte koroner anjiyografi sadece damar lümenini görüntüleyebilir. Endotel yüzeyi, plak içeriği, damar duvarı ve koroner akım fiziyojisi hakkında bilgi vermez.

1958 yılında Cleveland Clinic'te ilk kez Dr.Sones ve arkadaşları tarafından uygulandıktan sonra kardiyovasküler alanda en sık kullanılan invazif işlem durumuna gelmiştir. Koroner arterlerin içerisine direkt olarak radyopak maddenin injekte edilmesi ve elde edilen radyografik görüntülerin 35 mm sinefilm üzerine ya da dijital olarak kaydedilmesi ile uygulanır. 1959'dan sonra koroner anjiyografi metodunda ciddi gelişmeler olmuştur. Geniş çaplı (8F) kalın duvarlı kateterlerin yerini daha küçük (5F-6F) yüksek akım kateterleri almıştır. Azaltılmış kılıf boyutları, koroner anjiyografi ile aynı gün ayağa kalkma ve taburculuğa izin vermektedir. Koroner anjiyografi komplikasyon oranları kardiyak kateterizasyona giden hastaların daha iyi takibi ile büyük oranda azalmıştır (46).

### 2.2.1. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Uygulama Metodu

Koronere anjiyografide vasküler giriş yeri hekimin ve hastanın tercihi, antikoagülasyon durumu, periferik damar hastalığı gibi çeşitli faktörlere göre seçilir. Giriş yeri olarak sıklıkla sağ veya daha seyrek olarak sol femoral arter seçilir. Ayrıca radyal ve brakial arterler de kullanılabilir. Selektif koroner anjiyografi için 4–8 French (F) çaplarında çeşitli kateterler kullanılabilir. En çok kullanılan kateterler 4 veya 5 F çapında Judkins kateterlerdir. Ayrıca gerekli durumlarda Amplatz ve çok amaçlı (multipurpose) kateterler de kullanılabilir.

### 2.2.1.1. Sol Koroner Arterin Anjiyografisi

Sol koroner arterin görüntülenmesinde genel olarak standart 4.0 Judkins kateter kullanılır. Dilate asendan aortu olan hastalarda 4.5 ya da 5.0 sol Judkins kateter tercih edilebilir. Sol koroner arterin kanülasyonunda kateter manipülasyon gereksinimi minimaldir. J uçlu 0.035 inç ya da 0.038 inç tel aort kapak seviyesine gönderilir ve Judkins kateterin ucu sol koroner ostiyumuna doğru mümkün olan en aşağı seviyeye yerleştirilir. Kılavuz tel geriye çekilerek, basınç yolu bağlanır ve bir test enjeksiyonu yapılır. Normalde kateter ostiyuma yerleşmiş ya da hemen altında olabilir. İkinci durumda hafifçe kateterin geriye çekilmesi ucunun yerleşmesine izin verir. Hastadan derin bir nefes almasını istemek her iki koroner ostiyumu daha horizontal bir konuma getirerek yerleşmeyi kolaylaştırır. Yerleşme sonrası 2–3 saniye içerisinde verilen 6–8 ml kontrast madde ile çeşitli pozisyonlarda sol koroner arter anjiyografisi yapılabilir.

### 2.2.1.2. Sağ Koroner Arterin Anjiyografisi

Sağ koroner arter görüntülenmesinde tercih edilen kateter 4.0 sağ Judkins kateterdir. Kateter, sol anterior oblik pozisyonda sağ koroner sinüsten yavaşça geriye doğru çekilerek ucu sağa bakacak şekilde bir çevirme hareketi ile sağ koroner ostiyuma yerleştirilir. Hastanın derin bir nefes alıp içinde tutması bu manevrayı kolaylaştırır. Yerleşme sonrası 2–3 saniye içerisinde verilen 6–8 ml kontrast madde ile çeşitli pozisyonlarda sağ koroner arter anjiyografisi yapılabilir (49).

### 2.2.2. Koroner Lezyonun Değerlendirilmesi

Koroner anjiyografinin görsel incelenmesi geleneksel olarak koroner arter darlıklarının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır (50). Koroner darlığı doğru olarak ölçmek için; damarların çaprazlanmasına bağlı olarak oluşan kesilme ve katlanmalar olmadan, damar profilden görülmelidir. Her koroner arter lezyonunu için en az iki dikey görüntüsünün alınması gereklidir. Lezyonların çoğunun lümeni ekzantrik olduğu için çok sayıda görüntü almak gerekir (51). Koroner arter lümeni sirküler ve ekzantrik olduğundan lezyon alanın stenozu çaptan daha fazladır. Çapta

%50 daralma kesitsel alanda %70' lik azalma ve çapta %70-75 lik azalma kesitsel alanda %90' lık azalmaya eşittir.

Lezyonun ana eksenine karşıdan bakılırsa lümen genişliği normale yakın görünebilir, fakat başka bir düzlemde ciddi bir darlık olduğuna dair ipucu bulunabilir, kontrastlanmayan bir bölüm olabilir (48).

Bazen bir lezyonunun ciddiyetini, özellikle yaygın hastalık söz konusu olduğunda, sadece görsel anjiyografik ölçümlerle değerlendirmek zordur. Koroner anjiyografinin, koroner dolaşımın farklı noktalarındaki darlık derecesini ölçebilme gücü lümenogram oluşumu nedeniyle önemli ölçüde kısıtlıdır, burada her darlık sağlıklı kabul edilen komşu segmente göre kıyaslanıp değerlendirilir. Ek olarak anjiyogram arter duvarı dışarıya doğru yeniden şekillenmeye uğradığında mevcut ateroskleroz plağını göstermeyebilir.

Koroner anjiyogramı yorumlamada ana sorunlardan biri darlığın ciddiyetine karar vermektir. Klinik pratikte lezyonun darlık derecesi genellikle koroner anjiyografiden görsel olarak değerlendirilir. Koroner darlık derecesinin görsel değerlendirilmesi doğru gibi görünebilirse de, ciddi oranda hekimler arası farklılık görülür. Bu değerlendirme güçlükleri uzmanlar arasında darlıkların farklı değerlendirilmesine neden olmaktadır. Birden fazla hekim tarafından değerlendirme yapılması sonuçları iyileştirmektedir. Kantitatif koroner anjiyografi (QCA) olarak bilinen, koroner görüntülerle dijitalize edilebilen, sınırları, çapları ve yatay kesit alanları hesaplanabilir bir yöntemle darlık derecesi belirlenebilir (52). QCA fazla zaman alması ve donanım gerektirmesi nedeniyle çalışmalarda kullanılmasına rağmen klinik pratikte görsel değerlendirmenin yerini tam alamamıştır. Yine ölçüm yapılacak karenin ve hangi segmentin seçileceğine karar vermek bu yeni yönteminde subjektif yönleridir. Hekimlerin darlık çapını kantitatif koroner anjiyografi ile ölçülenden yaklaşık olarak %20 daha fazla değerlendirdiği saptanmıştır (53).

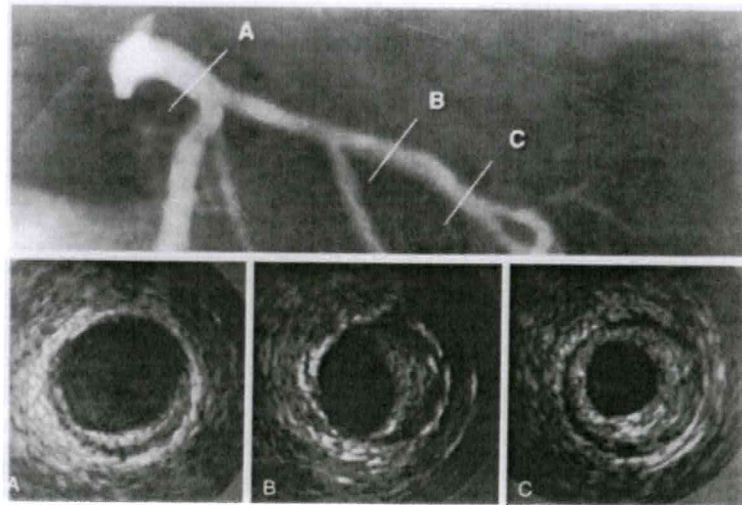
Koroner anjiyografide %50-70 arasındaki darlıkların fizyolojik önemi tek başına koroner anjiyografi ile belirlenemez. Bu durumlarda intravasküler ultrason veya doppler basınç teli gibi yöntemlerle koroner anjiyografide görülen şüpheli lezyonların ciddi olup olmadıkları değerlendirilebilir.

### 2.2.2.1. İnvasküler Ultrason ( IVUS )

Koroner anjiyografiyi tamamlayıcı bir tetkik olarak kabul edilen intravasküler ultrason (IVUS) tekniğinde, periferik arterden koroner arter sistemine iletilebilen bir kateterin ucuna yerleştirilmiş yüksek frekanslı ultrason transdüseri sayesinde lümen çapı ve alanı, arteriyel duvar yapısı, aterosklerotik plak genişliği ve darlık oluşturan lezyondaki arteriyel akım özellikleri hakkında bilgi sağlamaktadır. Tomografik bir perspektif sağlaması ve aterom plağın doğrudan görüntülenebilmesi IVUS'un değerini arttıran iki önemli özelliğidir (54).

IVUS görüntülemesine ait birçok özellik aterosklerotik koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Ultrasonun tomografik görüşü lümenin 360°'lik görüntülenmesine olanak verir. Aynı zamanda kesit görüntülerinde lümen alanının planimetrik olarak ölçek kullanmaya ihtiyaç duyulmadan ve anjiyografide olduğu gibi görüş açısı bağımlılığı olmadan ölçülebilmesi önemli bir özelliğidir (55). Konvansiyonel anjiyografi teknikleri ile aterosklerozun ciddiyetini değerlendirmenin zor olduğu yaygın hastalıklı segmentlerde, bifurkasyon noktalarında, ostiyal bölgelerde ve ekzantrik yerleşimlerde tomografik görüş açısına sahip IVUS'un avantajı büyüktür (56).

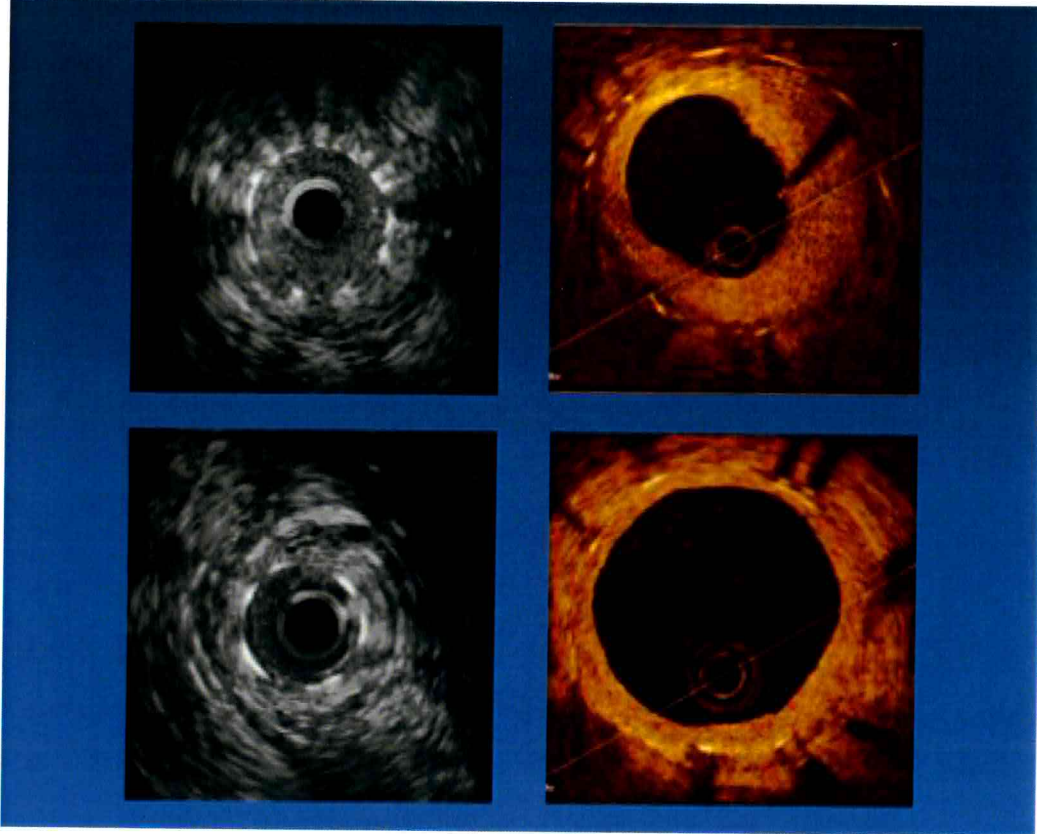
IVUS girişimsel bir teknik olmasına rağmen güvenlidir. Önemli komplikasyonlar nadir olarak görülür. Koroner spazm %2-3 oranında görülürse de koroner içi nitrogliserin kullanımı ile ortadan kalkar.



**Şekil 2:** Koroner anjiyografide önemli bir darlık saptanmayan hastada yapılan IVUS görüntülemesinde saptanan aterosklerotik plaklar.

### 2.2.2.2. Optik Koherans Tomografi (OCT)

Önceleri oftalmolojide kullanılmaya başlanan bu yöntemin teorik temeli IVUS'a benzer. Akustik dalgalar yerine bir yüzeyden yansıyan infra-red lazer ışığının yoğunluğunu ölçme prensibine dayanır. Çok yüksek rezolüsyonlu intravasküler görüntüleme olanağı sağlar. Kateter ve endoskoplara entegre edilebilen bu sistemle histolojik kesitlere eşdeğer netlikte görüntüler alma olanağı vardır. Lipid infiltrasyonu, ince fibröz kapsül, intimal fissür gibi duyarlı plak özellikleri bu yöntemle saptanabilir (57). Koroner plağın morfolojisinin değerlendirilmesi ve ince fibröz kapsülün belirlenmesinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. İntimal hiperplazinin ve lipitden zengin plağın belirlenmesinde IVUS'a üstündür.



**Şekil 3:** Stent restenozu saptanan bir hastada IVUS ve OCT görüntüsü

### 2.2.3. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Komplikasyonları

Ciddi morbidite ve mortalite insidansı düşük olmasına rağmen, koroner anjiyografi şiddetli komplikasyonlara neden olabilir ve bu yüzden işlemin faydaları mutlaka riskini karşılamalıdır. 1990 yılında Society of Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) tarafından yapılan bir araştırmada koroner anjiyografiye ait tüm majör komplikasyonların toplam riski %2'den az bulunmuştur (58).

Koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonunun komplikasyon ve riskleri Tablo 2'de sunulmuştur:

**Tablo 2:** Konvansiyonel koroner anjiyografinin riskleri

<u>Komplikasyon</u>	<u>Risk Yüzdesi (%)</u>
Mortalite	0.11
Miyokard infarktüsü	0.05
Serebrovasküler olay	0.07
Aritmi	0.38
Vasküler komplikasyonlar	0.43
Kontrast reaksiyonu	0.37
Hemodinamik komplikasyonlar	0.26
Kalp boşluklarının perforasyonu	0.03
Diğer komplikasyonlar	0.28
Toplam majör komplikasyonlar	1.70

#### 2.2.4. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Kontrendikasyonları

Koroner anjiyografinin mutlak kontrendikasyonu yoktur (59). Ortak olarak kabul edilen relatif kontrendikasyonlar şunlardır:

1. Akut böbrek yetmezliği
2. Aktif gastrointestinal kanama
3. İnfeksiyonun neden olabileceği açıklanamayan ateş
4. Tedavi edilmemiş aktif infeksiyon
5. Akut inme
6. Şiddetli, kontrol edilemeyen hipertansiyon
7. Psikolojik ya da şiddetli sistemik bir hastalığa bağlı ciddi kooperasyon eksikliği
8. Hayat beklentisini önemli derecede kısaltan ya da terapötik girişim riskini arttıran eşlik eden önemli hastalık
9. Hastanın PTKA, KABG ya da kapak replasmanı gibi belirli bir tedaviyi reddetmesi
10. Anjiyografik kontrast maddeye karşı dökümente edilmiş anafilaktik reaksiyon
11. Vasküler girişi kısıtlayan ciddi periferik damar hastalığı
12. Dekompense konjestif kalp yetersizliği ya da akut pulmoner ödem
13. Ciddi koagulopati
14. Aort kapak endokarditi

## 2.3. PERKUTAN KORONER GİRİŞİMLER

Tıkayıcı KAH tedavisinde PKG, ilk kez 1970'lerin sonunda Andreas Gruentzig tarafından balon anjiyoplasti adı altında başlatılmıştır (4). Erken dönem başarısı oldukça yüksek olan bu girişimin en büyük sıkıntısı 6 ay içerisinde %32-42 oranlarında gelişen restenoz olmuştur. Balon anjiyoplasti sonrasında gelişen restenozun, damar duvarında negatif yeniden şekillenme (eksternal elastik laminanın damarın proksimal referans bölgesine göre büzülmesi) ve neointimal proliferasyon neticesinde geliştiği gösterilmiştir (60). Balon anjiyoplasti sonrası saptanan yüksek restenoz oranları yeni arayışlara neden olmuş ve koroner stentler keşfedilmiştir (61).

### 2.3.1. İntrakoroner Stentler

Stent terimi Londralı bir diş hekimi olan Charles STENT (1807–1885) tarafından geliştirilmiş olan dental protezden gelmekte olup, günümüzde genişleyen, gerilebilen ve açılmış durumda sabit bir şekilde yerleştirilebilen tüm cihazları tanımlamaktadır (62). 1964'te Charles Dotter endavasküler metalik protezleri disseksiyonları kapatmak ve elastik büzüşmeyi engellemek amacıyla kullanmıştır.

Fakat perkütan arteriyel stent uygulaması ilk kez İsviçre'den Maass ve meslektaşları tarafından disseke aort anevrizması olan 3 hastaya kendiliğinden açılan helikal örgü stentinin implante edilmesi ile gerçekleştirilmiştir (63). İnsan koroner arterlerine ilk stent 1986'da Sigwart, Puel ve arkadaşlarınca 8 hastaya implante edilmiştir (64).

Aynı dönemde Cesare Gianturco ve Gary Roubin ilk kez balonla genişleyen çelik örgü stenti geliştirmişlerdir ve 1993'te FDA (Food and Drug Administration) onayını almışlardır (65).

1984'te Julio Palmaz çelik ve ince duvarlı, açıldığında baklava şeklinde pencereleri oluşan balonlu stenti dizayn etmiştir (66). Daha sonra Richard Schatz' in bu modeli daha da geliştirmesi ile Palmaz-Schatz stentler kullanılmaya başlanmıştır. İlk koroner Palmaz-Schatz stent 1987'de Sao Paulo'da Eduardo Sousa tarafından implante edilmiştir (67).

1994'te yayınlanan BENESTENT ve STRESS çalışmalarında restenoz oranlarının çok düşük bulunması, o yıllarda stent kullanımını teşvik eden nedenlerden

biri olmuştur. Ancak bu çalışmalarda lezyon tipi ve olgu seçiminde oldukça seçici davranılmıştı. Çalışmaya alınma kriterleri dikkate alınırsa lezyonların ancak % 20'si bu kriterlere uyabilir. Nitekim restenoz oranı bu seçilmiş grupta %11 iken, çalışmaya alınmayan lezyonlarda restenoz %30'dan fazla bulunmuştur (6,61).

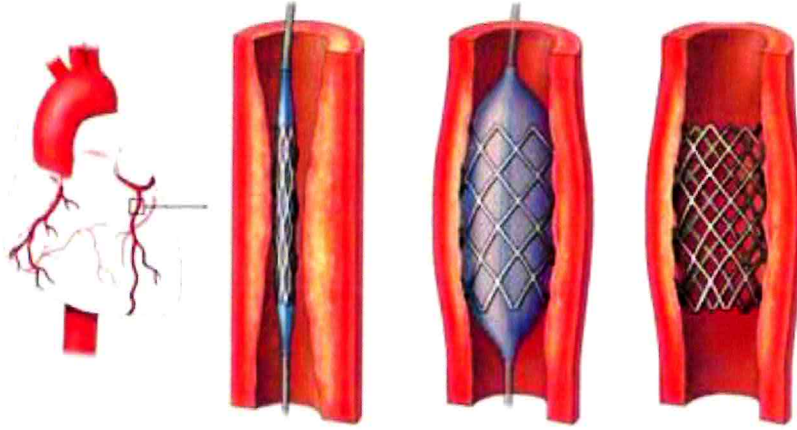
Daha sonra yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalardan ve gözlemlerden ulaşılan diğer bir sonuç stentler ile ne kadar büyük bir lümen açıklığı sağlanırsa (akut kazanç) kısa ve uzun dönem sonuçlarının o kadar daha iyi olacağıdır (68).

### **2.3.1.1. Stent Tipleri**

1990'lı yıllarda intravasküler bir protez olan stentler geliştirilmiştir. Kullanımları ile girişimsel kardiyolojinin önemli sorunlarına çözüm getiren stentler teknolojinin de gelişimiyle değişik tasarım ve üretim aşamalarından geçirilmektedir. Günümüzde kullanımda olan yüzlerce stent tipi bulunmaktadır (5). 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 metallerde kullanılmaktadır. Piyasadaki stentlerin oran olarak en büyük kısmı (316 L) paslanmaz çelikten imal edilmektedir.

Koroner stentlerle ilgili iki temel problem stent trombozu ve restenozdur. Stent trombozu hayatı tehdit edebilen bir durum ise de günümüzde gelişmiş stentleme teknikleri ve ikili antiplatelet kullanımı ile insidansı %1'in altına kadar inmiştir (69).

Restenoz ise halen koroner stentlemede bir numaralı problem olmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmaların genel değerlendirmesinde, hasta özellikleri ve lezyon karakterine göre değişebilmekle birlikte, stent kullanımı sonrası ortalama %25 oranında restenoz geliştiği gözlenmektedir (61).



**Şekil 4:** Stent implantasyonu işlemi

- Koroner arter lümenindeki stenoz olan bölge ve balon üzerinde taşınan açılmamış durumdaki stent karşılıklı örtüşmektedir. Hedef bölgeye gelindiğinde balon şişirilerek stent damar duvarına gömülür. Balon indirilerek geri çekildiğinde stent metal iskeleti ile damar duvarına tutunur ve lümen açıklığını sağlar.

#### 2.3.1.2. Endikasyonlar

**De Novo veya Restenotik lezyonlar:** Randomize çalışmalar göreceli olarak geniş (>3mm ) de novo doğal damarlarda koroner stentlemenin kısa ve uzun dönem sonuçlarının geleneksel PTCA'ya göre daha iyi olduğunu göstermiştir. The Stent Restenosis Study (STRESS) ve Belgium Netherlands Stent (BENESTENT) çalışmaları Palmaz-Schatz stent yerleştirilmesinin PTCA ile karşılaştırıldığında anjiyografik restenozda %26 ila %31 azalmayla sonuçlandığını göstermiştir (6,61). BENESTENT ve STRESS çalışmalarında stent uygulaması ile karşılaştırıldığında yüksek komplikasyon ve restenoz oranları nedeniyle günümüzde PTCA tek başına çok nadir uygulanmaktadır (70).

**PTCA Sonrası Ani Tıkanma Ya Da Tıkanma Tehlikesi:** PTCA nedenli komplikasyon gelişen hastalarda koroner diseksiyonları örtmek için kendi kendine veya balonla açılan stentler kullanılmıştır. Komplikasyonların tedavisi için koroner stentlerin kullanımı ile acil KABG oranı %1'in altına inmiştir.

**Safen Ven Greftleri:** Her ne kadar safen ven greft (SVG) lezyonlarının balon PTCA'sı yüksek derecede prosedür başarısı ile ilişkili olsada (%88), restenozdan yada başka SVG bölgelerinde hastalığın ilerlemesinden kaynaklanan klinik rekürrens sıklıdır. The Saphenous Vein Graft De Novo ( SAVED ) çalışması tesadüfî olarak de novo SVG lezyonları olan 220 hastayı Palmaz-Schatz stent yerleştirilmesi ya da sadece balon PTCA ile tedavi etmiştir (71). Stentleme ile sadece PTCA'ya göre daha yüksek prosedür başarısı ortaya koymuştur ( %92'ye %69, p<0,01). Stentle tedavi edilen hastalarda balonla tedavi edilen hastalara göre restenoz belirgin olarak daha az olmasa da (%37-%46), önemli kardiyak olaylardan uzak olma stent grubunda daha iyi bulunmuştur (%73-%58, p=0.03).

**Total Koroner Oklüzyonlar:** Kronik koroner oklüzyonların balon PTCA'sı birincil olarak kılavuz telle geçme başarısızlığı nedeniyle azalmış prosedürel başarı (%47 ila %69) ile ilişkilidir. Başarı ile geçilseler dahi, total oklüzyonlar yüksek restenoz rekürrensine sahiptir. Birçok randomize çalışma kronik total oklüzyonu olan hastalarda stent yerleştirilmesinin PTCA'ya oranla daha başarılı olduğunu göstermiştir. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO) çalışmasında kronik koroner oklüzyona yapılan başarılı PTCA'lı 119 hasta daha ileri girişim yapılmaksızın ya da Palmaz-Schatz stent yerleştirilmesine randomize edilmiştir. Stentle tedavi edilen hastalarda anjiyografik restenoz, ileri tedavi yapılmamış hastalara oranla daha az bulunmuştur (%22-%42, p<0,01). HLR'da sıklıkla stent ile tedavi edilen hastalarda balonla tedavi edilenlere göre daha az gerekmiştir. Bu fayda uzun süre takipte de korunmuştur (72).

**ST Segment Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsü:** Trombolitik tedavi ile karşılaştırıldığında, primer balon PTCA, ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) hastalarında thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 3 akım oranlarını iyileştirir ve mortalite, reinfarktüs ve inmeyi azaltır. Primer balon PTCA'nın bu durumda tekrarlayan hastane içi iskemi, reinfarktüs, restenoz ya da geç oklüzyon nedeniyle sınırlılıkları vardır. Primer stentleme, STEMI hastalarında rüptüre plağın üzerini örttüğünden ve arteriyel remodelingi engellediğinden balon PTCA' ya göre avantaj gösterir. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent çalışması, akut MI'lı 900 hastayı primer balon PTCA veya heparin kaplı stent yerleştirilmesi gruplarına ayırmıştır (73). Altı ay sonra stent grubundaki daha az

hastada angina (%11,3 -%16,9) ve hedef damar revaskülarizasyonu ihtiyacı (%7,7- %17) olmuştur. Anjiyografik restenoz da stentle tedavi edilen hastalarda daha az gerçekleşmiştir.

### **2.3.1.3. Stent Yerleştirme Tekniği**

Stent yerleştirme işlemi PTCA'ya benzer. PTCA işleminde olduğu gibi sıklıkla femoral arter yoluyla 6F, 7F ya da 8F kılavuz kateter dilatasyon planlanan koroner arter ostiyumuna ilerletilir ve kılavuz tel bu kateterin içinden sokularak lezyonun distaline geçilir. Elektif stent implantasyonu öncesinde, genellikle balon anjiyoplasti 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 ekspandabl 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 kısalması tamamlanır. Balon ekspandabl 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 disseksiyonu 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 disseksiyonu 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 (74,75)

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 disseksiyon gibi lezyon bulunmaması, lezyonun tam kaplanması, anjiyografik olarak % 10'un altında rezidüel stenoz kalması gerekir (76).

Stent yerleştirme işleminde, vasküler girişim yeri olarak radyal arter de kullanılabilir. Bu tekniğin avantajları; kanama ve vasküler komplikasyon gelişme riski ve hastanede kalış süresini azaltmasıdır. Ayrıca ambulator stent yerleştirilecek hastalar için uygun bir girişim yeridir (74).

#### **2.3.1.4. Stent İşleminde Medikal Tedavi**

Stent implantasyonu düşünülün veya düşünülmesin PKG işlemlerinin büyük çoğunluğu sonunda stent implantasyonu ile sonuçlandığı için, PKG planlanan her hastada klopidogrel ile ön tedavi düşünülmelidir. Tam antiplatelet aktiviteyi sağlamak için, klopidogrelle işlemten en az 6 saat önce ve idealde planlanan PKG'den önceki gün uygulanan 300 mg yükleme dozu ile başlanmalıdır. Bu mümkün değilse, PKG'den en az 2 saat önce 600 mg yükleme dozu uygulanmalıdır. PKG'den > 6 saat önce verildiğinde bile 300 mg standart doza nazaran daha fazla platelet inhibisyonu sağladığı için 600 mg'lık klopidogrel dozu tercih edilebilir. Tanısal anjiyografi negatif olduğunda veya girişim yapılmadığında klopidogrel kesilebilir. 300 mg yükleme dozunu takiben ad hoc PKG yapılırsa, bir diğer 300 mg doz verilebilir. Daha yüksek trombotik riski olan hastalarda (örn., diyabetiklerde, yineleyen MI bulunan hastalarda, erken ve geç stent trombozunda, kompleks lezyonlarda veya oklüzyon ortaya çıktığı takdirde yaşamı tehdit edici olabilecek durumlarda) daha yüksek idame dozu (150 mg) kullanılması tavsiye edilmiştir. GPIIb-IIIa inhibitörleri yalnızca 'kurtarıcı' durumlarında (trombüs, yavaş akım, damar tıkanması, çok kompleks lezyonlar) kullanılmalıdır (77). Son çalışmalarda 600 mg klopidogrel yükleme dozundan sonra GP IIb/IIIa inhibitörlerinin ek yararı gösterilememiştir (78).

Fraksiyone olmayan heparin (UFH) güncel standart antitrombotik ilaçtır. GP IIb/IIIa inhibitörleri olmadan 70–100 IU/kg i.v. bolus ve GP IIb/IIIa inhibitörleri ile 55–70 IU/kg dozunda kullanılır ve ACT ile takip edilir. STEEPLE çalışmasında UFH ile karşılaştırıldığında enoksaparinin (0.5 veya 0.75 mg/kg i.v. bolus) benzer etkililiğe karşın kanama riskini azaltarak yararlı olduğu öne sürülmüştür (78).

Geleneksel antikoagülasyon rejiminde stent trombozisi riski düşük, ancak kanama ve vasküler komplikasyon oranı yüksektir. Çeşitli alternatif antikoagülasyon rejimleri ile yapılan stent çalışmalarında warfarin kullanımının trombozisi önlemede diğer antitrombotik rejimlere bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (79).

### 2.3.1.5. Stent Yerleştirme Esnasında Meydana Gelen Komplikasyonlar

**1. Stent trombozu:** Majör iskemik olaylara sebep olduğu için çok korkulan bir komplikasyondur. Önceden trombüs bulunması, stentle tam kaplanamamış diseksiyon, yetersiz stent ekspansiyonu, kötü distal akım, akut MI'de stent yerleştirilmesi, yetersiz antikoagölan tedavi, 2,5 mm'den küçük damar çapı gibi durumlarda risk artar (5,74,76). Uygun antitrombositer-antikoagölan tedavi, elektif endikasyonlar, geniş çaplı damarlar, optimal stent yerleştirilmesi, coating stent yerleştirilmesi durumlarında trombozis riski azalır.

Stent trombozu, gelişme zamanına göre 4 gruba ayrılır:

Akut stent trombozu : Stent implante edildikten sonra 0-24 saat

Subakut stent trombozu: Stent implante edildikten sonra 24 saat-30 gün

Geç stent trombozu : Stent implante edildikten sonra 30 gün- 1 yıl

Çok geç stent trombozu : Stent implante edildikten sonra > 1 yıl

Akut trombozis ilk 24 saat içinde meydana gelir ve nadirdir (< %1). Subakut trombozis 24. saatten sonra, en sık 3-5. günlerde ortaya çıkar ve 21. günden sonra nadirdir. Stent trombozisinin önlenmesi için yoğun antikoagölan-antitrombositer tedavi rejimleri uygulanmaktadır.

**2. Akut MI:** Genellikle stent trombozisine bağlı gelişir. İşlem esnasında MI ( CK-MB izoenziminin 3 katından fazla yükselmesi ) %8 oranında izlenir (12)

**3. Acil KABG:** Stent trombozisi, ciddi diseksiyon ve koroner arter rüptürü gibi bazı komplikasyonlarda % 0,4-6 oranında acil KABG gerekmektedir.

**4. Ölüm:** İşleme bağlı ölüm insidansı, % 0,5-1,4 arasında değişmektedir (12).

**5. Vasküler Komplikasyonlar:** Vasküler komplikasyonlar en sık görülen PKG komplikasyonlarıdır. Transfüzyon gerektiren kanama %3, arteriyovenöz fistül %2'den az, pseudoanevrizma %5 oranlarında görülmektedir. Daha kısa süreli antikoagölasyon rejimleri, erken sheath çekilmesi, yakın ACT takibi gibi uygulamalar sayesinde komplikasyonlarda azalma sağlanmıştır (12).

**6. Koroner arter perforasyonu:** Oldukça nadir görülen bir komplikasyondur ve sıklıkla yüksek basınçla balon inflasyonu ve aşırı geniş çaplı balonla yapılan anjiyoplasti esnasında oluşur. Koroner arter perforasyonunda Ellis Perforasyon sınıflaması kullanılır (80).

- Tip 1: Sınırlı perforasyon, ektravazasyon yok
- Tip 2: Epikardiyal veya myokardial boyanma, ektravazasyon yok
- Tip 3: Kontrast maddenin komplet ektravazasyonu

**7. Stent embolizasyonu:** % 0,5'den az görülen bir durumdur ve genellikle stent yerleştirme eylemi başarısız kılavuz kateterin içinden geri çekmek isterken olur. Kılavuz kateter stenti balonun üzerinden sıyrır ve stent embolizasyonu gelişir (76).

**8. Yan dal oklüzyonu:** Ana damarlara stent konulması sonrasında yan dallardaki akım genellikle korunur. Yapılan farklı çalışmalarda stent sonrası oklüzyon minor yan dallarda (<1 mm) % 8,6, orta çaptaki (> 1 mm) yan dallarda % 17 ve osteal lezyonu bulunan yan dallarda % 30 ve lezyon içermeyen yan dallarda % 3 oranında görülmüştür (81).

**9. Diğer Komplikasyonlar:** Stent yerleştirilirken düşük basınçta balon rüptürü önemli bir problemdir ve tam ekspansiyon olmamış stent embolizasyona neden olabilir. Kısa stentlerde tam ekspansiyon olmamışsa stent yer değiştirebilir. Ayrıca kontrast maddeye bağlı komplikasyonlar ile aritmi ve hipotansiyon gibi komplikasyonlar görülebilir.

## 2.4. STENT RESTENOZU

Yaklaşık 30 yıldır kullanılmakta olan perkütan koroner anjiyoplasti ve diğer girişimsel yöntemler tüm dünyada her yıl 1,5 milyondan fazla hastada uygulanmaktadır. PKG koroner arter hastalığının tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti yapılırken, günümüzde olguların %80'inden fazlasına stent uygulanmaktadır (82).

Kullanılan malzemelerdeki gelişmeler ve işlemsel başarı oranlarındaki artışa rağmen uygulanan perkutan koroner girişimlerde en büyük sorun olan restenozda buna paralel bir iyileşme ne yazık ki sağlanamamıştır. Özellikle son yıllarda stentler intrakoroner girişimlerin büyük çoğunluğunda kullanılır hale gelmişlerdir. Stent sonrası restenoz gelişme oranı balon anjiyoplastiye göre daha düşük olmakla birlikte tedavisi daha güç olan restenoz tipi ile karşı karşıya kalınmaktadır.

Uygulanan yöntem ne olursa olsun girişim sonucunda damar duvarında bir hasar oluşmaktadır. Bu hasarın iyileşme derecesi ölçüsüz olursa restenoz gelişir.

Restenoz gelişiminde başlıca 3 komponent rol oynamaktadır:

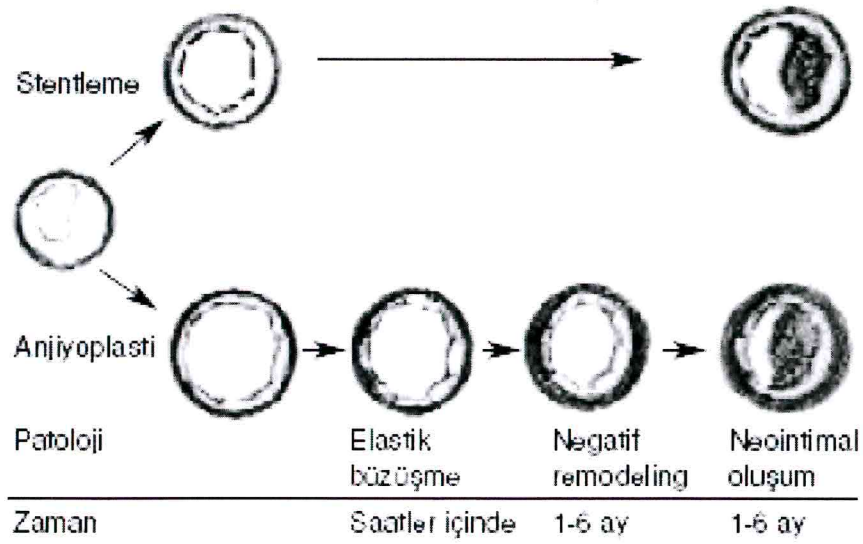
1. Damar duvarında büzüşme ve remodeling
2. Neointimal hiperplazi
3. Hemostatik aktivasyon ve trombüs oluşumu.

Uygulanan girişimsel yöntemlere göre bu faktörlerden biri ya da diğeri restenoz gelişiminde ön planda rol oynamaktadır. Aterosklerotik plak oluşumu sırasında doğal olarak pozitif biçimlenme gelişebilir. Negatif biçimlenme, balon anjiyoplasti sonrası restenozun başlıca nedenidir (82). Anjiyoplasti sonrasında pozitif biçimlenme gelişebilir, ancak elastik büzüşmeden (elastic recoil) dolayı bu kazanç önemli oranda azalır. Koroner stentlerle bu olayın üstesinden gelinmesine karşın, yeniden biçimlenmenin kesin mekanizması veya bunun zedelenmeye karşı mediya veya adventisyanın yanıtını gösterip göstermediği bilinmemektedir (83).

İkinci faktör hasar bölgesinde damar duvarında gelişen hücresel reaksiyon ve çoğalma, yani neointimal hiperplazi ve bunun sonucunda ekstraselüler matriks ve kollajen sentezinde artmadır. Bu olayın nedenleri arasında internal elastik lamina ve mediya yırtılmasına yol açan aşırı gerilme, endotel hasarı ile ortaya çıkan mitojen maddeler (anjiyotensin II, plazmin), düz kas hücreleri, trombositler, endotel hücreleri

ve inflamatuvar hücrelerden kaynaklanan sitokinler sayılabilir. Neointima oluşumu özellikle stent içi restenozun en önemli nedenidir.

Hemostatik aktivasyon ve trombüs oluşumu kronik dönemden ziyade erken dönemi ilgilendiren değişikliklerdir. Kollajen, Von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subintimal komponentlerin açığa çıkması sonucu trombositlerin ve fibrinin hasar bölgesinde depolanmasıyla oluşur. Ancak trombüs organizasyonu da stent içi restenozu aktive edebilir (84).



**Şekil 5:** Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi (85)

Bazen bunlardan birincisi ön planda olmakta bazen de ikisi birlikte restenoz gelişiminde rol oynamaktadır. Stent restenozunun belirleyici farkı da burada yatmaktadır. Balon anjiyoplasti sonrasında gelişen restenozda önemli rolü olan remodeling sırasında oluşan başlıca değişiklikler şunlardır:

1. Kompensatuvar genişleme
2. Arter ekspansiyonu
3. Kronik büzüşme fenomeni
4. Kronik konstriksiyon

Kompensatuvar genişleme ve arter ekspansiyonu damar dış çapının ve birlikte lümenin artmasıyla, buna karşılık yeniden büzüşme ve konstriksiyon ise damar lümeninin daralması ile sonuçlanırlar.

Kullanılan girişimsel yöntem hangisi olursa olsun 6 aylık takip sürecinde lümeninde oluşan yeniden daralma girişim sırasında kazanılan lümenin derecesi, yani bir bakıma yaratılan hasarın derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Yani; rölatif kazanç ile rölatif kayıp arasında lineer bir ilişki vardır. Rölatif kazanç ne kadar büyüksse rölatif kayıp, yani lümeninde daralma da o ölçüde olmaktadır. Balon anjiyoplasti tipinde bir hasar yaratıldığında takip döneminde restenoz gelişimi öncelikle damar duvarında gelişen remodelingin derecesi ve yönü ile ilişkilidir. Eksternal elastik membran alanındaki işlem sonrası değer ile kontrol dönemindeki değer arasındaki fark artabilir veya azalabilir. Bu farktaki artış adaptasyonu simgelemekte (pozitif remodeling), buna karşılık azalma restenoz gelişimiyle sonlanmaktadır (negatif remodeling) (86).

Mintz ve arkadaşlarınca yapılan seri intravasküler ultrason (IVUS) takip çalışmalarında stent dışı girişimlerden sonra görülen restenozun büyük ölçüde arteriyel remodelingin yönü ve büyüklüğü ile ilgili olduğu, hücresel proliferasyonun ise daha az rol oynadığı gösterilmiştir (87).

Stent tipi hasarda ise durum biraz farklıdır. Çünkü stentlerin diğer yöntemlerden farklı bazı etkiler yarattıkları bilinmektedir (88).

Bu etkiler şöyle sıralanabilirler:

1. Scaffolding (iskele) etkisi
2. Tellerin doku içine gömülme etkisi
3. Yabancı cisim reaksiyonu
4. Stent moleküllerinin elektriksel şarjının yarattığı potansiyel moleküler etki
5. Özellikle kendiliğinden açılan stentlerin damar duvarında yarattığı uzun süreli barotravmatik etki
6. Vazo vazorum hasarı

Stent implantasyonundan sonra damar duvarında gelişen akut ve kronik olayları şöyle özetleyebiliriz; İlk olay hem balon hem de stentin yarattığı gerilime bağlı olarak gelişen mekanik hasar olup hasarlı hücreler ve matriksten bFGF (temel fibroblast büyüme faktörü) salgılanmasına yol açar. Normal akım sağlanır sağlanmaz trombin, fibrin ve fibronektin gibi plazma proteinleri hem stent hem de hasarlı alana yapışmaya başlarlar. Bunları hemen arkadan önemli bir büyüme faktörü, büyüme modülatörü, sitokin ve enzim kaynağı olan lökosit ve trombositler izlerler. Stent yüzeyinin pürüzlü yapısı, elektriksel şarjı ve elektrokimyasal özellikleri de mikro hava

kalıplarının tutulmasına ve buna bağı olarak aslında trombozist olan yüzeyin hızla trombojenik hale gelmesine neden olurlar.

Kronik dönemde ise yaklaşık 3 ay içinde stent bacakları tümüyle damar duvarı içine gömülür ve endotel ile kaplanır. Bu dönemdeki gelişmeler büyümeyi uyarıcı etkenlerle inhibe ediciler arasındaki dengeye bağıdır. Yabancı cisim reaksiyonunu yansıtan çok çekirdekli dev hücrelerin makrofajların bu dönemde hala görülüyor olması bu reaksiyonun devam ettiğini yansıtır ve restenoz gelişiminin bir göstergesi olabilir. Yine özellikle restenotik stentlerde membran disfonksiyonu sonucu artmış olan lökosit adezyonu, trombojenite ve lipid infiltrasyonu ile düz kas hücresi proliferasyonu ve aşırı matriks yapımı stent içinde ve çevresinde doku artışı ile lümen daralması sonucunu getirebilirler (89).

Restenoz gelişiminde hücresel çoğalmadan ziyade matriks proteoglikanları ve kollajen yapımının artması rol oynar. Hücresel komponentler restenotik dokunun azınlığını oluştururlar. Yine oluşan ve devam eden inflamatuvar aktivitenin rezolüsyonu sonucu gelişen fibrozis ve hem medya hem de adventisyada oluşan skar dokusu kontraksiyonu da restenoz gelişiminde rol oynar.

Restenoz 3 farklı yaklaşımla değerlendirilebilir:

1. Anjiyografik restenoz
2. Histolojik restenoz
3. Klinik restenoz

Restenoz tanımlanırken unutulmaması gereken bir durum da psödorestenozdur. Yani, aslında dilate edilen darlıkların yaklaşık %15'inde dilatasyon yeterli olmadığı için ilk dakikalar içinde damar lümeninde elastik büzüşme sonucunda bir miktar yeniden daralma olmaktadır. Bu olgularda 6 ay sonra gerçek restenoz gelişme olasılığı çok daha yüksektir (90),

National Heart, Lung and Blood Institute tarafından yayınlanan(91) anjiyografik kriterlere göre restenoz:

- 1) Anjiyoplasti sonrası darlığın > %30 artması,
- 2) Takipte hedef damarda  $\geq$  %70 stenz gelişmesi,
- 3) Dilatasyon öncesinden  $\leq$  %10 stenz,
- 4) Anjiyoplasti sonrası elde edilen açıklığın  $\geq$  %50 kaybı, olarak tanımlanır.

Ancak bu tanımlardan günümüzdeki çok merkezli çalışmalarda en sık olarak kullanılan anjiyoplasti ile elde edilen açıklığın %50'den fazlasının kaybı veya takip anjiyolarında > %50 stenoz gelişmesidir.

Anjiyografi aslında lümenografi olduğu için kısıtlılıkları vardır. Genellikle lezyon şiddetini olduğundan az gösterir. Restenoz gelişimi sırasında damarda oluşan remodeling ve genel olarak çapın büyümesi bu yöntemle gösterilemez. Bu dönemde artan plak materyali yani gelişen histolojik restenoz ancak IVUS ile gösterilebilir.

Anjiyografik stent restenozu başlıca 4 tipe ayrılabilir:

1. Fokal restenoz (<10 mm uzunluk)
2. Diffüz (>10 mm uzunluk)
3. Proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk >10 mm)
4. Tamamen tıkaçıcı

Anjiyografik olarak stentin 5 mm distal ve proksimal segmentleri arasındaki kalan bölge hedef lezyon, hedef lezyon ile o damarın geri kalan bölümü ve dalları hedef damar olarak tanımlanır. Restenoz nedeni ile hedef lezyona uygulanan herhangi bir PKG hedef lezyon revaskülarizasyonu (TLR) olarak tanımlanırken, hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) hedef damarın herhangi bir bölgesinin revaskülarizasyonudur.

Restenoz konusu incelenirken klinik sonuçlarının belirlenmesi önem taşır. Bunların başlıcaları; ölüm, inme, nonfatal miyokard infarktüsü, infarktüs gelişmeden ilgili damarda tıkanma, erken ya da geç dönemde bypass cerrahisi gerekmesi, anjinanın tekrarlama ve sessiz iskemi gelişmesi sayılabilir (86).

#### **2.4.1. Stent Restenozunun Ortaya Çıkış Zamanı**

Restenoz genellikle girişimi takiben ilk 6 ay içinde gelişir. Yapılan birçok çalışmada restenozun ilk günler ve haftalar içinde özellikle büzüşme ve trombüs oluşumu ile başladığı ve 3. aya doğru da neointimal proliferasyon ile tedricen artarak maksimuma ulaştığı gösterilmiştir. İlk 6 ayda restenoz gelişmediği takdirde bundan sonra restenoz gelişme olasılığı diğer damar alanlarındaki lezyon gelişmesiyle aynı orandadır (86).

#### 2.4.2. Stent Restenozunun Klinik Tablosu

Restenoz haftalar ile aylar boyunca yavaş ve tedricen gelişen bir süreç olduğu için akut tıkanmaya bağlı miyokard infarktüsü gibi gürültülü bir tablodan ziyade anjinanın tekrarlaması şeklinde ortaya çıkar. Anjina gelişen hastalarda restenoz sıklığı asemptomatik olanlara göre çok daha yüksektir. İlk 6 aydan sonra anjina gelişmesi ise genellikle dilate edilen lezyon dışındaki yeni gelişen lezyonlara bağlıdır. Bir grup hastada ise restenoz tamamen sessiz bir biçimde gelişir. Bunlardan bir kısmında miyokardiyal iskemi ortaya konulabilir. Bir kısım asemptomatik olgularda ise miyokard iskemisi de saptanamaz. Bu hastaların prognozu genel olarak diğerlerinden daha iyidir.

Anjina gelişen hastalarda anjiyografik kontrol gereklidir. Asemptomatik hastalarda ise restenozun tanınması için öncelikle invaziv olmayan testlerden yararlanılır. Bunların başında egzersiz stres testi gelir. Çok yüksek prediktif değeri olmamakla birlikte egzersiz testinde ST segment çökmesi ile birlikte özellikle anjina ortaya çıkması restenoz olasılığını artırır. Restenozun tanınmasında kullanılacak diğer testler ise radyonüklid anjiyografi ve miyokard perfüzyon sintigrafisidir. Bu testlerin duyarlılık ve özgünlüğü egzersiz stres testinden çok daha yüksektir. Hastada koroner anjiyoplasti ile tam revaskülarizasyon sağlanıp sağlanamamış olması da test sonucunu etkiler. Tam revaskülarizasyon sağlamış olan hastalarda daha sonra iskemi veya semptom ortaya çıkması restenoz olasılığını artırır. Oysa PKG ile zaten tam revaskülarizasyon sağlanamamış olan hastalarda daha sonra gelişen semptom veya iskemi bulguları mutlaka restenoz gelişimine bağlı olmayabilirler (86).

#### 2.4.3. Stent Restenozu Gelişimini Belirleyici Etkenler

Bu etkenler başlıca 3 grupta toplanabilirler:

**1) Hastayla ilgili etkenler:** Pek çok klinik etkenle restenoz gelişimi arasındaki ilişki araştırılmışsa da bunlardan yalnızca ikisi restenozla yakından ilgili bulunmuştur. Bu etkenler diyabetes mellitus ve kararsız angina pektoristir. Diyabetik ve özellikle kan şekeri iyi regüle olmayan hastalarda restenoz oranı daha yüksek bulunmuştur. PKG yapıldığı sırada kararsız angina klinik tablosu gösteren hastalarda da restenoz gelişme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bunun da yırtılmış olan aktif bir plakta ikinci

bir hasar oluşturulduğunda iyileşme cevabının aşırı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Böyle aktif bir plaktan PKG sırasında daha fazla sitokin ve büyüme faktörü salgılanmasının intimal proliferasyonu daha fazla uyardığı düşünülmektedir. Bunların dışında hiperkolesterolemi ve tedavisinin, erkek cinsiyetin, sigara içiminin, fibrinolitik sistemle ilgili bazı parametrelerin (PAI-1, fibrinojen, Faktör VII-VIII gibi) restenozla ilgili olabileceğini belirten çalışmalar yapılmış olmakla birlikte bunların hiçbirisi gerçek bir prediktör olarak kullanılamaz.

**2) Lezyonla ilgili etkenler:** Lezyon tipi ve morfolojisi ile restenoz gelişmesi arasında da ilişki saptanmıştır. Bu konuda yapılan önemli çalışmalardan birisi olan M-HEART çalışmasında darlığın yeri, başlangıçtaki darlık yüzdesi, lezyonun uzunluğu, komşu damar segmentinin çapı, işlem sonrası darlık derecesi restenoz prediktörü olarak bulunmuştur (92).

Damar çapı küçüldükçe ve başlangıçtaki darlık yüzdesi arttıkça restenoz oranı da artmaktadır. LAD restenoz oranının özellikle yüksek bulunduğu damardır. Ostiyal ve proksimal lezyonlarda restenoz oranı distal lezyonlara göre daha yüksektir. Total oklüzyonlar özellikle kronik olduklarında hem işlemsel başarı oranları düşük kalmakta hem de restenoz oranları yükselmektedir. Yine uzun lezyonlar restenoz oranı daha yüksek olan lezyonlardır.

AHA/ACC koroner lezyonlar için bir sınıflandırma sistemi oluşturmuş ve bu sınıflandırmaya göre işlem başarı ve komplikasyonunun lezyon morfolojik prediktörlerini belirlemiştir. Bu sınıflama sisteminde lezyonlar A, B (B1-B2) ve C tipi lezyonlar olmak üzere 3 sınıfa ayrılmıştır:

**Tip A lezyonlar (yüksek başarı, >%85; düşük risk)**

- Diskret ( 10 mm'den kısa )
- Konsantrik
- Kolay ulaşılabilir
- Açısız segment (<45° )
- Düzgün yüzeyli
- Çok az kalsifiye ya da kalsifiye olmayan
- Tamdan daha az tıkalı
- Osteal lokalizasyonlu olmayan

- Major yan dal içermeyen
- Trombüs olmayan

#### **Tip B1 lezyonlar ( orta derecede başarı, %60-%85; orta riskli )**

- Tübüler ( 10-20 mm uzunlukta )
- Eksantrik
- Proksimal segmentte orta derecede tortüöz
- Orta derecede açılı segment ( 45°-90° )
- Düzensiz yüzey
- Orta ileri derecede kalsifiye
- Osteal yerleşimli
- Çift klavuz tel gerektiren bifurkasyon lezyonları
- Trombüs içeren
- 3 aydan daha yeni total tıkalı

#### **Tip B2 lezyonlar**

- İki ya da daha fazla tip B özelliğine sahip lezyonlar

#### **Tip C lezyonlar ( düşük başarı, <%60; yüksek riskli )**

- Proksimal segmentte aşırı tortüöz
- Yüksek derecede açılı segment ( >90° )
- Major yan dalları koruma imkânı olmayan
- Gevrek lezyonları olan dejenere ven greft
- 3 aydan eski total tıkanıklık

**3) İşlemlerle ilgili etkenler:** İşlem sonrası rezidü darlık ne kadar fazlaysa restenoz oranı o kadar yüksek kalmaktadır. Bu nedenle “daha geniş daha iyidir” yaklaşımı benimsenmiştir. Ancak akut kazanım ne kadar fazlaysa geç kayıp da o oranda fazla olmaktadır. Balon ve diğer çeşitli yöntemler karşılaştırıldığında kayıp indeksi birbirine yakın değerlerdedir. Bu nedenle hemen işlem sonrası elde edilen sonuç, geç daralmanın en önemli belirleyicisi gibi görünmektedir.

**Tablo 3:** Stent stenozu prediktörleri (93)

<b>Klinik faktörler</b>	<b>Anjiyografik faktörler</b>	<b>İşleme ilişkili faktörler</b>
Yaş Erkek cinsiyet Diabetes mellitus SDBH* Sigara kullanımı	İşlem öncesi MLÇ** İşlem öncesi darlık yüzdesi Uzun lezyon Küçük damar çapı Kronik total oklüzyon Safen ven greft lezyonu Bifurkasyon lezyonu Kalsifik lezyon Osteal lezyon	Girişim sonrası darlık oranı Girişim sonrası MLÇ** Düşük balon/arter oranı Diseksiyon varlığı Elastik recoil Dilate edilen segment sayısı Overlap stent

\* **SDBH:** son dönem böbrek hastalığı

\*\* **MLÇ:** minimal lümen çapı

#### **2.4.4. Stent Restenozunu Önlemeye Yönelik Girişimler**

Öncelikle hastada daha önce dilate edilen lezyonda gelişebilecek restenozun yanısıra diğer damarlarda veya segmentlerde yeni lezyon gelişimini de atlamamak açısından tam bir anjiyografi yapılmalıdır. Bu hastalarda başlangıçta mevcut olan her üç tedavi şekli de yine geçerlidir. Yani tıbbi tedavi, tekrar girişimsel yöntemler ve cerrahi tedavi. Hastanın semptomatik olup olmaması önem taşımakla birlikte noninvazif testlerle objektif olarak miyokard iskemisi gösterilmişse bu hastalarda revaskülarizasyon işlemi düşünülmesi daha doğru olacaktır. Ancak hastada perkütan yöntemlerle tam bir revaskülarizasyon sağlanamayacağı düşünülüyorsa cerrahi tedavi öncelikle değerlendirilmelidir.

Hastalarda restenoz gelişmekle birlikte angina yoksa bu hastalarda prognozun iyi olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Hatta uzun dönemde restenozda bir miktar gerileme olduğunu gözleyen çalışmalar da vardır (94). Bu nedenle asemptomatik hastalarda yakın izlem ve tıbbi tedavi ile yetinmenin uygun olacağı da belirtilmektedir. Ancak ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) çalışmasında yalnızca anjinayı ve anjinayla birlikte iskemi bulgularını da ortadan kaldıracak biçimde tıbbi tedavi ile revaskülarizasyon karşılaştırıldığında son gruptaki hastalarda mortalite ve miyokard

infarktüsü sıklığının belirgin derecede az olduğu saptanmıştır (95). Buna göre anjina olmamakla birlikte iskemi bulguları gösteriliyorsa işlem uygulanması tavsiye edilebilir.

#### **2.4.4.1 Farmakolojik Tedavi**

Restenoza önlemek amacıyla pek çok ilaç sistemik olarak kullanılmıştır. Bunların başlıcaları: antiagregan ilaçlar, antikoagülanlar, antiproliferatif ve antiinflamatuvar ajanlar, vazodilatatörler ve lipid düşürücü ajanlardır. Trombosit adezyon ve agregasyonunu önleyen aspirin, tiklopidin, tromboksan A2 antagonisti ve siprosten gibi prostasiklin analogları denenmiş ancak bunların hiçbiri tüm çalışmalarda restenoza karşı etkili olarak bulunamamıştır. Heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve warfarin de etkili bulunmamıştır. Antiproliferatif amaçla, yani düz kas hücre proliferasyonunu önlemek için kortikosteroidler, ADE inhibitörleri, kolşisin denenmiş ama etkili bulunmamıştır. Kalsiyum kanal blokerleri, ketanserin gibi serotonin antagonisti olan vazodilatatörler de yararlı bulunmamıştır. Lipid düşürücü ilaçlar klinik olaylarda azalma sağlamamakla birlikte restenoz oranında anjiyografik olarak anlamlı bir azalma sağlamamışlardır (96).

#### **2.4.5. Stent Restenoza Tedavisi**

**1. Yeniden balon anjiyoplasti:** Genellikle restenozla gelen hastalarda tekrar yapılan balon anjiyoplastinin başarı oranı ilkinde oranla yüksek ve komplikasyon oranı da daha düşüktür. Ancak ne yazık ki rekürren restenoz oranı de-novo lezyonlardakinden farklı değildir. İlk restenoz ne kadar erken gelişmişse rekürren restenoz gelişme olasılığı da o oranda yükselmektedir. Balon anjiyoplasti yalnızca ikinci kez değil rekürren restenotik lezyonlarda tekrar uygulanabilir. Genellikle ilk 3 balon anjiyoplasti işlemine kadar restenoz oranı aynı kalır. Ondan sonraki girişimlerde muhtemelen restenoza eğilimli hastaların özellikle seçilmiş olması nedeniyle restenoz oranı yükselir. Elbette bu işlemin defalarca uygulanmasının getirdiği ekonomik yükün cerrahi tedavi maliyeti ile de karşılaştırılması gereklidir. Stent-içi restenoz tedavisinde, %29'unu diffüz lezyonların oluşturduğu anjiyografik bir çalışmada, düz balon anjiyoplasti sonrası anjiyografik tekrar restenoz oranı %22 bulunmuştur (97). Ancak, diffüz ve ciddi stent içi restenoz lezyonu varlığında daha yüksek tekrar daralma gözlenmiştir.

**2. Plak materyalini azaltıcı teknikler (debulking, ablative yöntemler):** Bu amaçla geliştirilen başlıca yöntemler direksiyonal aterektomi, rotasyonel aterektomi, cutting balon ve excimer lazer anjiyoplastidir. Klasik balon anjiyoplastinin plak kompresyonu yapıcı ve intimal diseksiyonla birlikte damar çapını genişletici etkisine karşılık bu yöntemlerde plak materyalinin azaltılarak yok edilmesinin restenozu da azaltabileceği düşünülmüşse de umulan sonuçlar alınamamıştır. Direksiyonel koroner aterektomi ile ilgili yapılmış olan iki önemli çalışma CAVEAT ve BOAT çalışmalarıdır (98). Her ikisinde de restenoz oranında hafif bir azalma olmakla birlikte işlemle ilgili komplikasyon oranının daha yüksek olduğu ve izlem döneminde klinik olaylar ve sonuç bakımından hiçbir avantaj sağlamadıkları gözlenmiştir. Rotasyonel aterektomi ile yapılan geniş bir çalışmada da restenoz gelişimi açısından bu yöntemin bir farklılık yaratmadığı gözlenmiştir (99). Excimer lazer anjiyoplasti kullanılan bir başka çalışmada ise restenoz oranının balon anjiyoplastiye göre daha da yüksek olduğu saptanmıştır (%50) (100).

**3. Stentler:** Koroner stentlerin 1990'lı yıllarda önce acil durumlarda ve suboptimal sonuçlarda daha sonra primer olarak ve giderek artan sıklıkla kullanılmaya başlaması girişimsel kardiyolojide yeni bir dönemi başlatmıştır. Günümüzde intrakoroner girişimsel işlemlerde stent kullanımı olguların ezici çoğunluğunda bulunmaktadır. Stent sonrası izlem döneminde restenoz oranı balon anjiyoplastiye göre daha az bulunmuştur (BENESTENT ve STRESS çalışmaları) (61). Balon anjiyoplasti sonrasında oluşan restenotik lezyonlarda stent uygulamasının sonuçlarını araştırmak amacıyla da REST çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada hastalarda 6 aylık izlem döneminde klinik olaylarda azalma ile birlikte (olaysız yaşam oranı % 85'e karşılık %66) restenoz oranında da belirgin azalma saptanmıştır (%22'ye karşılık %37) (101). Stent sonrası gelişen restenoz ayrı ve tedavisi güç bir sorun oluşturmaktadır. Bunu gidermekte balon anjiyoplasti yönteminin başarısı kısıtlı kalmaktadır. Fokal restenozlarda başarılı olmasına karşın çoğunlukla karşılaşıldığı gibi diffüz stent içi restenoz geliştiğinde balon anjiyoplasti sonrası rekürren restenoz oranı %50'leri bulmaktadır (101). Lümen içi materyali kaldırıcı ablatif tekniklerin (aterektomi, lazer) teorik olarak gerekli ve yararlı oldukları düşünülmekle birlikte umut verici sonuçlar alınamamıştır. Ayrıca bu tekniklerde stent bacaklarının deforme olması ve kopması gibi potansiyel tehlikeler de bulunmaktadır.

Son yıllarda restenozu önlemek için neointima oluşumunu engelleyen maddelerle kaplı ve implantasyondan sonra bunları salıveren ilaç salınımlı stentler (İSS) geliştirilmiştir. Bu stentler sistemik olarak verildiği zaman kabul edilemeyecek yan etkiler yaratabilen immünosupresif ve antikanser ilaçların yüksek lokal dozda ilgili vasküler dokuya verilmelerini sağlarlar. Ancak stentin yerleştirilirken iyi açılması ve damar dokusu ile teması sağlanmalıdır. Aksi takdirde dokuda ilacın konsantrasyon farklılıkları doğabilir. Yine bu ilaçlardan sadece neointima oluşumunu sağlayan düz kas hücrelerini inhibe etmesi, buna karşılık medyal düz kas hücrelerini ve endotel iyileşmesini (re-endotelizasyon) inhibe etmemesi beklenir. Bu stentler ile görülen restenoz sıklığı çok düşüktür. Bu amaçla kullanılan maddelerin başında rapamisin (sirolimus) ve paklitaksel gelmektedir.

**4. Brakiterapi - Radyoaktif Stentler:** İntrakoroner olarak uygulanan iyonizan radyasyonun restenozu önleyebileceği şeklindeki teorik düşünceler ve deneysel çalışmalardan yola çıkılarak bu yöntem kullanılmaya başlanmıştır. İyonizan radyasyon neointimal hücre proliferasyonunu önler apoptozis yaratır, hücre göçünü önler. İyileşme süreci ve bunun sonunda gelişen konstriktif remodelingi de önlediği düşünülmektedir. Bu teknoloji özellikle stent içi restenozun tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Bu amaçla beta veya gama ışınları yayan izotoplar kullanılabilir. Gama ışınları derin penetrasyon yetenekleri sayesinde daha fazla radyasyon sağlamakla birlikte hem sağlam dokuların da gereksiz yere ışınlanmasına neden olurlar. Beta ışınlarında ise çevrenin radyasyondan korunması sorunu yoktur. Ancak penetrasyon azlığı nedeniyle özellikle eksantrik lezyonlarda ışın kaynağının damar içinde çok iyi yerleştirilmesi gerekir.

Ancak, brakiterapinin bazı olumsuz sonuçları da vardır. Daha yüksek miyokard infarktüsü sıklığına neden olan geç trombüs oluşumu, medyal disseksiyonların iyileşmesinde yetersizlik, stentlerin uçlarında veya stent dışı alanda paradoksal stenoz gelişimi, bazı dozlarda neointimal kalınlaşmada hızlanma görülmesi, endotelial rejenerasyonda yetersizlik oluşması gibi. Geç trombüs ve buna bağlı miyokard infarktüsü özellikle antitrombositik tedavinin kesildiği dönemlerde görülür. Radyoaktif stentler brakiterapinin olumsuz etkilerinden kurtulmak için geliştirilmişlerse de bunlarla ilgili en önemli sorun da stentin proksimal ve distal uçlarında ve komşu alanlarda gelişen restenoz olmuştur (102).

**5. Restenozda Lokal Tedavi Yöntemleri:** Çeşitli girişimsel araçların ve sistemik ilaçların restenozu önlemedeki yetersizliği bazı lokal tedavi yöntemleri üzerinde çalışılmasına neden olmuştur. Bunların başında poröz veya delikli balonlar gelmektedir. Bunların yardımıyla lezyon bölgesine anjiyopeptin, heparin, doksorubisin, kolçisin gibi çeşitli maddeler deneysel çalışmalarda verilmekle birlikte henüz klinikte kullanılabilir sonuçlara ulaşamamıştır. En büyük zorluk infüze edilen ilacın lezyon bölgesinde kısa süre etkili olabilmesi ve uzun süre orada tutulamamasıdır. Bu sorunu yenmek için ilaç salıveren endovasküler polimerler hayvansal deneylerde kullanılmış ancak henüz insanda kullanılacak duruma gelinmemiştir. Bu konuda lokal intimal proliferasyonu önleyecek gen tedavisi alanında da yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Aktive veya proliferen olan hücrelerden salgılanan bazı faktörlere yönelik maddelerin verilmesi ya da hücre proliferasyonunu önleyecek genetik materyalin verilmesi yöntemleri umut verici gelişmeler göstermektedir (103).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Çalışmamıza, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü Koroner Anjiyografi Ünitesinde Mart 2008 – Temmuz 2011 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapıp, stent stenozu saptanan ve stent stenozu saptanmayan hastalar alındı. Toplam 5180 koroner anjiyografide, 227 tane stent stenozu olan ve 383 tane stent stenozu olmayan stent saptandı. Bu hastaların retrospektif olarak veri tabanındaki önceki kayıtları incelendi. Bu hastalardan stent implantasyonu kliniğimizde yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Stent implantasyonu kliniğimizde yapılmayan hastalar, dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar ve stent trombozu ile başvuran hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uyan toplam 121 hastada 164 intrakoroner stent retrospektif olarak incelendi. Bu stentlerden 77 tanesi stent stenozu olan (%47) ve 87 tanesi stent stenozu olmayan (%53) olarak iki gruba ayrıldı.

Stent implantasyonu sonrası en az 6 ay sonra yapılan koroner anjiyografide %50 ve üzerinde darlık saptanan hastalar stent stenozu olarak kabul edildi.

Hastaların restenozla ilişkili olabilecek yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet öyküsü gibi temel demografik özellikleri, kullandıkları ilaçlar ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi.

#### **3.2. Anjiyografik İnceleme ve Plak Yükünün Değerlendirilmesi**

Hastaların stent implantasyonu yapılan koroner anjiyografi kayıtlarına ulaşıldı. Hastaların stent implantasyonu öncesi plak alanı iki yöntemle incelendi.

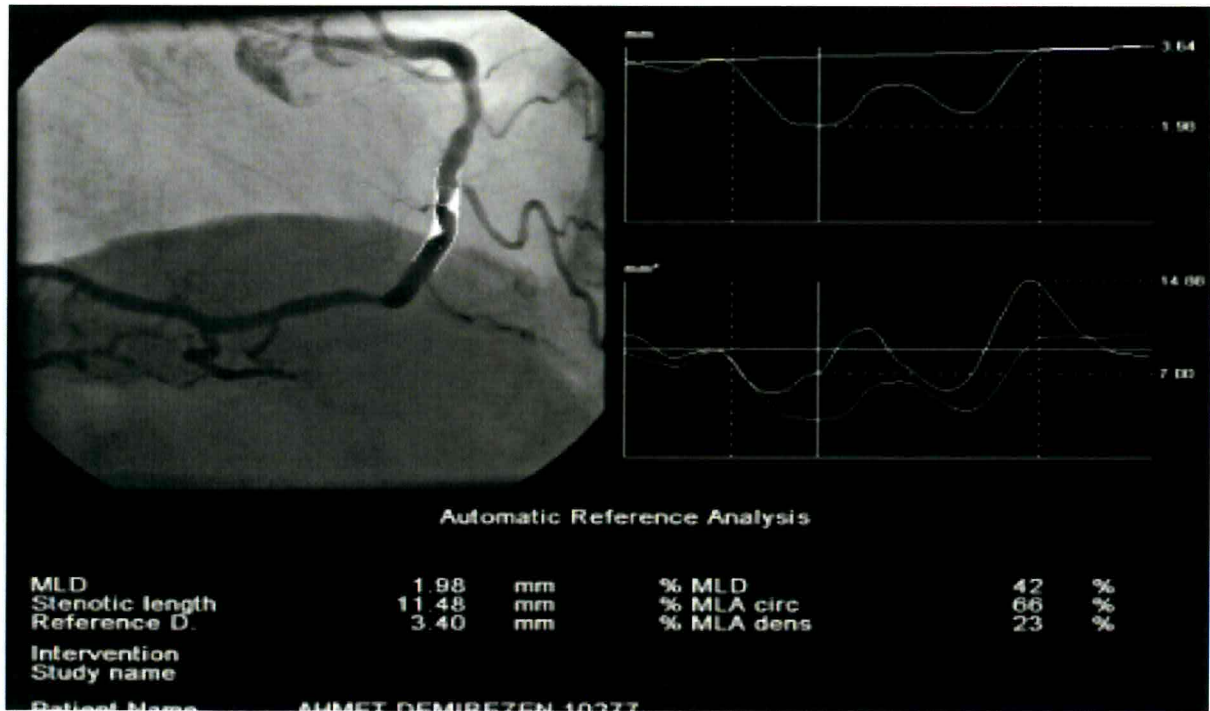
- Koroner Anjiyografi Cihazında semikantitatif olarak (QCA)
- Image J isimli, 2 boyutlu olarak alan ölçümü yapılan program ile

Plak alanı semikantitatif olarak Siemens Axiom marka koroner anjiyografi cihazı üzerinde hesaplandı. Stent implantasyonu yapılan koroner damarda lezyon olan segmentin en iyi görüldüğü görüntü üzerinde çalışıldı. QCA yöntemi ile öncelikle kateter çapına göre kalibrasyon yapıldı ve darlık olan segment koroner anjiyografi

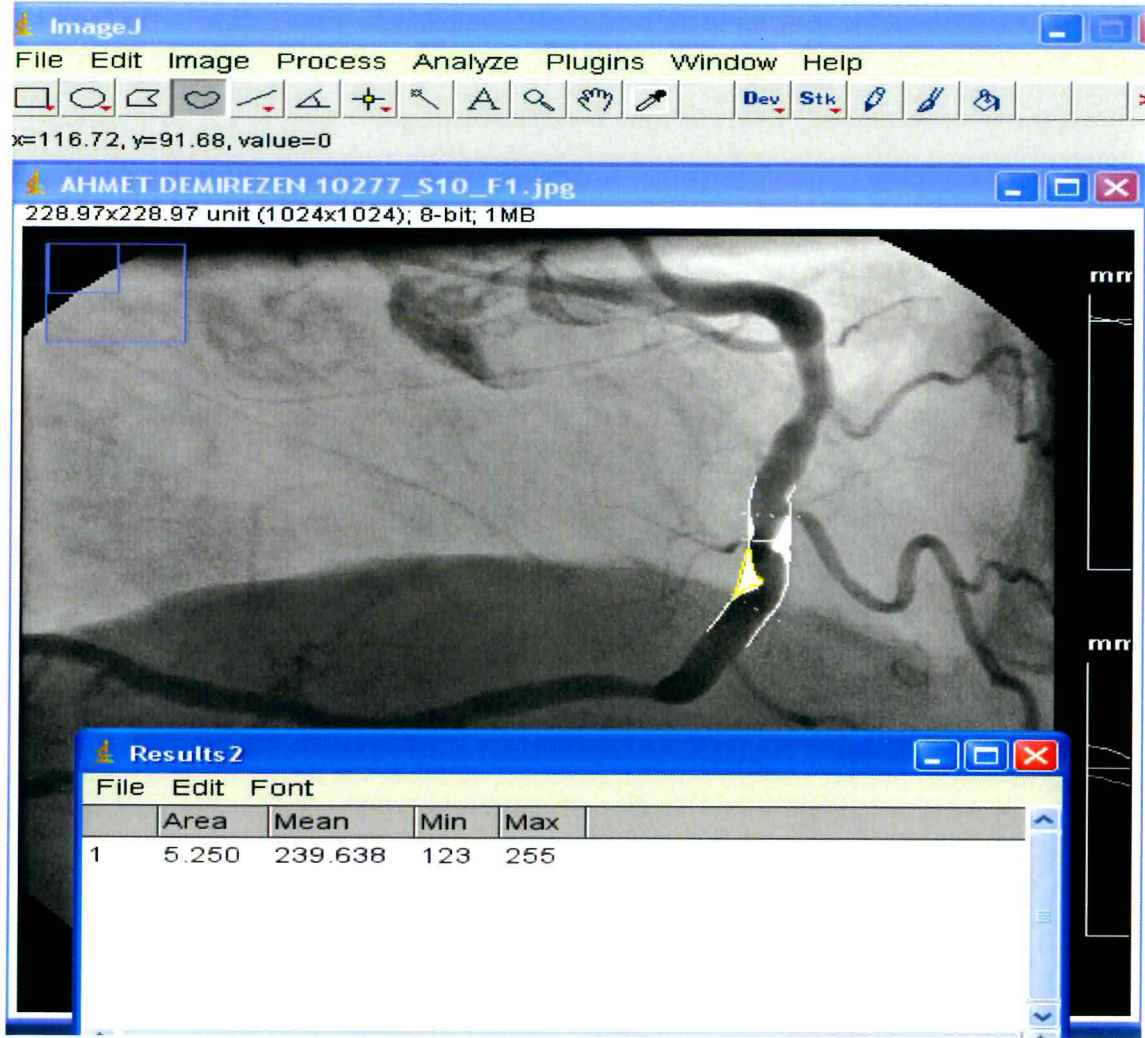
cihazında işaretlendi. Lezyon sınırları manuel olarak düzeltildi ve en optimal şekilde plak alanı cihaz üzerinde hesaplandı (Şekil 6). Plak alanı hesaplamaları ayrı 2 gözlemci tarafından yapıldı ve sonuçların ortalaması alındı.

Her 2 yöntemle plak alanı hesaplaması aynı görüntü üzerinden yapıldı. QCA yöntemi ile hesaplanan plak alanı görüntüsü JPEG formatında kaydedildi ve Image J ile plak alanı hesaplaması yapıldı.

Image J isimli program, internet üzerinden kolay erişilebilen (<http://rsbweb.nih.gov>) ve 2 boyutlu olarak alan hesabı yapılabilen bir program olarak kullanılmaktadır. Alan hesabı öncesinde kalibrasyon yapılmakta ve sonrasında ölçülmek istenen alan manuel olarak işaretlenmektedir (Şekil 7). Biz bu çalışmamızda kalibrasyon olarak kateter çapını referans aldık.



Şekil 6: QCA yöntemi ile plak alanı hesaplaması



**Şekil 7:** Image J programı ile plak alanı hesaplaması

### 3.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences ) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler ort.  $\pm$  SD ve frekanslar şeklinde sunulmuş olup verilerin değerlendirilmesinde student T, pearson korelasyon analizi, ki-kare testi ve logistic regresyon analizleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler sonrasında  $p < 0,05$  bulunan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmamızda stent stenozu olan 77 stent ve stent stenozu olmayan 87 stent olmak üzere toplam 164 stent incelendi. Stent stenozu saptanan hastaların ortalama yaşı  $57,5 \pm 11$  iken, stent stenozu olmayan hastaların ortalama yaşı  $58,6 \pm 11$  saptandı. Her 2 grup arasında istatistikî olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Her 2 grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). (Tablo 4)

Hastaların temel demografik ve klinik özellikleri stent stenozu olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldı. Bu faktörlerden hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsünün mevcut olması ile iki grup arasında istatistikî olarak anlamlı fark saptanırken ( $p < 0,05$ ), diabetes mellitus öyküsü ve sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). (Tablo 4)

Hastaların aldığı medikal tedaviler incelendiği zaman, statin kullanımı ile stent stenozu gelişimi arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Statin kullanan hastalarda stent stenozu gelişme riskinin, kullanmayan hastalara göre daha az olduğu saptandı. Aspirin kullanımı, klopidogrel veya tiklopidin kullanımı ve b-bloker kullanımı ile restenoz gelişimi arasında bir ilişki saptanamadı ( $p > 0,05$ ). (Tablo 4)

**Tablo 4:** Hastalara ait temel özellikler

	<b>RESTENOZ OLMAYAN (n=87)</b>	<b>RESTENOZ OLAN (n=77)</b>	<b>p</b>
<b>YAŞ</b>	58,6 ± 11	57,5 ± 11	>0,05
<b>CİNSİYET, erkek</b>	71 (%81,6)	58 (%75,3)	>0,05
<b>HT Öyküsü</b>	63 (%75)	69 (%89,6)	<0,05
<b>DM Öyküsü</b>	29 (%33,3)	26 (%33,8)	>0,05
<b>HPL Öyküsü</b>	21 (%24,1)	34 (%44,2)	<0,05
<b>SİGARA</b>	24 (%27,6)	31 (%40,3)	>0,05
<b>İLAÇ KULLANIMI</b>			
<b>ASİRİN</b>	70 (%86,4)	66 (%89,2)	>0,05
<b>KLOPİDOGREL</b>	20 (%26)	11 (%15,9)	>0,05
<b>B-BLOKER</b>	66 (%82,5)	62 (%82,7)	>0,05
<b>STATİN</b>	53 (%67,9)	33 (%45,8)	<0,05

#### 4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Hastaların yatış sırasında alınan kan örnekleri ile bakılan temel laboratuvar değerleri olarak glukoz, kreatinin, lipid paneli ve hemogram sonuçları incelendi.

Her 2 grup arasında HDL değerleri dışında istatistikî olarak anlamlı fark saptanmadı. Stent stenozu saptanan hasta grubunda HDL değerleri daha düşük saptandı (p<0,05). ( Tablo 5)

**Tablo 5:** Her 2 Grup Arasında Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

	<b>RESTENOZ OLMAYAN</b>	<b>RESTENOZ OLAN</b>	<b>p</b>
<b>GLUKOZ (mg/dL)</b>	123,7 ± 52,7	126,6 ± 51,5	> 0,05
<b>KREATİNİN (mg/dL)</b>	0,98 ± 0,35	1,08 ± 0,69	> 0,05
<b>T.KOLESTEROL (mg/dL)</b>	183,1 ± 47,9	180,6 ± 50,3	> 0,05
<b>TRİGLİSERİD (mg/dL)</b>	166,9 ± 112,6	179,1 ± 83,3	> 0,05
<b>HDL (mg/dL)</b>	39,8 ± 10,0	36,4 ± 10,1	<b>&lt;0,05</b>
<b>LDL (mg/dL)</b>	109,2 ± 39,7	106,4 ± 40,4	> 0,05
<b>Hb (g/dL)</b>	13,7 ± 1,9	13,5 ± 1,9	> 0,05
<b>PLT (bin/uL)</b>	235 ± 54	255 ± 79	> 0,05
<b>MPV (fL)</b>	8,6 ± 1,0	8,5 ± 0,9	> 0,05

### 4.3. Anjiyografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Stent stenozu gelişen ve gelişmeyen hastalar, stent implantasyonunun yapıldığı PKG tipi bakımından incelendi. Stent stenozu saptanan 77 stentin 66 'sı elektif PKG (%85,7), 9'u primer PKG (%11,7), 2'si kurtarıcı PKG (%2,6) sırasında implante edildiği saptandı. Stent stenozu gelişmeyen 87 stentin 81'i elektif PKG (%93,1), 4'ü primer PKG (%4,6), 2'si kurtarıcı PKG (%2,3) sırasında implante edildiği saptandı. Her 2 grup arasında perkutan koroner girişim tipi açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). ( Tablo 6)

Stent implantasyonu yapılan lezyon tipi açısından her 2 grup karşılaştırıldı. Stent stenozu olan 77 stentten 1'inin A tipi lezyona (%1,3), 24'ünün B1 tipi lezyona (%31,2), 33'ünün B2 tipi lezyona (%42,9) ve 19'unun C tipi lezyona (%24,7) implante edildiği saptandı. Stent stenozu gelişmeyen 87 stentten 10'unun A tipi lezyona (%11,5), 47'sinin B1 tipi lezyona (%54), 23'ünün B2 tipi lezyona (%26,4) ve 7'sinin C tipi lezyona (%8) implante edildiği saptandı. Her 2 grup arasında lezyon tipi açısından anlamlı fark saptandı (p<0,01). Lezyon tipinin A'dan C'ye doğru gittikçe stent stenozu gelişme riskinin arttığı saptandı. ( Tablo 6)

Stent stenozu saptanan 77 tane stentten 39'unun LAD (%50,6), 2'sinin Diagonal (%2,6), 14'ünün Cx (%18,2) ve 22'sinin RCA'ya (%28,6) implante edildiği, stent stenozu saptanmayan 87 stentten 41'nin LAD (%47,2), 2'sinin Diagonal (%2,3), 15'nin Cx (%17,2) ve 29'unun RCA'ya (%33,3) implante edildiği saptandı. Stent durumu açık ve stenoz olan hastalar incelendiğinde, PKG uygulanan damar açısından istatistikî olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). ( Tablo 6)

Çalışmamızda stenoz saptanan 77 stent incelendiğinde; 68 tanesinin (%88,3) bare metal stent (BMS), 9 tanesinin (%11,7) ilaç kaplı stent (İSS) olduğu saptandı. Stent stenozu saptanmayan 87 stentten 67 tanesinin(%77) BMS, 20 tanesinin(%23) İSS olduğu saptandı. Kullanılan stent tipi ve restenoz gelişiminde etkisinin olup olmadığı incelendiği zaman, istatistikî olarak anlamlı olmayan bir fark saptandı ( $p=0,091$ ). Stent stenozu gelişmeyen grupta ilaç kaplı stent kullanımı daha fazla saptandı. ( Tablo 6)

Stent implantasyonu öncesi PTCA yapılıp yapılmaması açısından her 2 grup incelendi. Stent stenozu saptanan 77 stentten 38 tanesine (%49,4) PTCA uygulandığı, 39 tanesine (%50,6) PTCA uygulanmadığı görüldü. Stent stenozu gelişmeyen 87 stentten 40 tanesine (%46) PTCA uygulandığı, 47 tanesine (%54) PTCA uygulanmadığı görüldü. Stent stenozu gelişimi ile stent implantasyonu öncesi PTCA uygulanıp uygulanmaması arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Stent implantasyonu sonrası yapılan postdilatasyon işlemi ile stent stenozu gelişimi arasında ilişki olup olmaması bakımından 2 grup incelendi. Stent stenozu saptanan 77 stentten 67 tanesine (%87) postdilatasyon yapılmadığı, 10 tanesine (%13) postdilatasyon yapıldığı saptandı. Stent stenozu gelişmeyen 87 stentten 77 tanesine (%88,5) postdilatasyon yapılmadığı, 10 tanesine (%11,5) postdilatasyon yapıldığı saptandı. Her 2 grup arasında istatistikî olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Her iki gruptaki implante edilen stentler, stent boyu ve çapı açısından karşılaştırıldı. Stent boyu açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanırken ( $p<0,05$ ), stent çapı açısından her iki arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6:** Restenoz olan ve Olmayan hastaların Anjiyografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	<b>RESTENOZ OLMAYAN</b>	<b>RESTENOZ OLAN</b>	<b>p</b>
<b><u>PKG Tipi</u></b>			
Elektif PKG	81 (%93,1)	66 (%85,7)	<b>&gt; 0,05</b>
Primer PKG	4 (%4,6)	9 (%11,7)	
Kurtarıcı PKG	2 (%2,3)	2 (%2,6)	
<b><u>Lezyon Tipi</u></b>			
A	10 (%11,5)	1 (%1,3)	<b>&lt; 0,01</b>
B1	47 (%54)	24 (%31,2)	
B2	23 (%26,5)	33 (%42,8)	
C	7 (%8)	19 (%24,7)	
<b><u>Stent Lokalizasyonu</u></b>			
LAD	41 (%47,2)	39 (%50,6)	<b>&gt; 0,05</b>
D1	2 (%2,3)	2 (%2,6)	
CX	15 (%17,2)	14 (%18,2)	
RCA	29 (%33,3)	22 (%28,6)	
<b><u>Stent Tipi</u></b>			
BMS	67 (%73)	68 (%88,3)	<b>&gt; 0,05</b>
DES	20 (%27)	9 (%11,7)	

#### 4.4. Stent Öncesi Plak Alanı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Kontrol koroner anjiyografide stent stenozu gelişen ve gelişmeyen hastalarda, stent implantasyonu öncesi bakılan plak yükü incelendiğinde; Kantitatif olarak bakılan plak alanında her 2 grup arasında istatistikî olarak anlamlı fark saptanmazken ( $p > 0,05$ ), Image J ile bakılan plak alanında anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). (Tablo 7) Kantitatif olarak plak alanı ölçümü ve Image J ile plak alanı ölçümü arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı. ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,001$ )

**Tablo 7:** Her 2 yöntem ile bakılan ortalama plak alanı ölçümleri (ort  $\pm$  SS )

	RESTENOZ OLMAYAN	RESTENOZ OLAN	p
<b>PLAK ALANI KANTİTATİF</b>	4,22 $\pm$ 2,61	4,67 $\pm$ 2,39	$p > 0,05$
<b>PLAK ALANI İMAGE J</b>	7,68 $\pm$ 4,45	11,03 $\pm$ 6,17	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>

#### 4.5. Restenozla İlişkili Faktörlerin Analizi

Daha önceki değerlendirmelerde restenoz olan ve olmayan stentler arasında farklılık olduğu görülen faktörler arasında; hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsü olması, statin tedavisi kullanmama, HDL düzeyinin düşük olması, stent boyunun uzun olması, lezyon tipi ve Image J ile ölçülen plak alanı mevcuttu. Stent stenozu gelişme riski ile ilişkili faktörler ile logistic regresyon analizi yapıldı. (Tablo 8)

Stent stenozu olan ve olmayan gruplar arasında hiperlipidemi ve stent boyu açısından anlamlı fark olmasına rağmen, logistic regresyon analizinde bu değişkenlerin stent stenozuna etkisinin olmadığı saptandı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 8:** Restenozla ilişkili faktörlerin logistic regresyon analizi

	<b>BETA (<math>\beta</math>)</b>	<b>O.R.</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>	<b>p</b>
<b>Hipertansiyon</b>	1,50	4,49	1,26-15,93	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Hiperlipidemi</b>	0,82	2,28	0,89-5,80	<b>&gt; 0,05</b>
<b>Statin kullanmama</b>	1,51	4,52	1,75-11,67	<b>&lt; 0,05</b>
<b>HDL</b>	-0,47	0,95	0,91-0,99	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Stent boyu</b>	-0,11	0,89	0,76-1,04	<b>&gt; 0,05</b>
<b>Plak alanı<sup>µ</sup></b>	0,10	1,11	1,02-1,21	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Lezyon Tipi-A</b>				
<b>Lezyon Tipi-B1</b>	2,36	10,62*	0,90-124,39	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Lezyon Tipi-B2</b>	3,60	36,91*	2,83-480,15	
<b>Lezyon Tipi-C</b>	5,40	222,26*	5,79-8528,71	

<sup>µ</sup> İmage J ile ölçülen plak alanı

\* A tipi lezyona göre risk artışı

## 5. TARTIŞMA

Girişimsel revaskülarizasyon yöntemlerinden olan intrakoronar stent implantasyonu koroner arter hastalığında tercih edilen tedavi metodu haline gelmiştir ve kullanımı her geçen gün daha da artmaktadır. Kullanılan malzemelerdeki gelişmeler ve işlemsel başarı oranlarındaki artışa rağmen uygulanan perkutan koroner girişimlerde en büyük sorun olan restenozda buna paralel bir iyileşme ne yazık ki sağlanamamıştır. 5103 hastayı içeren 11 çalışmanın metaanalizinde anjiyografik stent restenozunun prevalansı İSS'lerde %5–10, ÇMS'de ise %20–35 olarak gösterilmiştir (104).

Çalışmamızda stent implantasyonu öncesi bakılan plak alanının restenoza etkili olup olmadığını araştırdık. Bu amaçla stent implantasyonu öncesi plak alanı 2 yöntemle ölçüldü. Bu yöntemlerden kantitatif koroner anjiyografi (QCA) olarak bilinen yöntemle, koroner görüntülerle dijitalize edilebilen, sınırları, çapları ve yatay kesit alanları hesaplanabilir olarak plak alanını belirledik. QCA fazla zaman alması ve donanım gerektirmesi nedeniyle çalışmalarda kullanılmasına rağmen klinik pratikte görsel değerlendirmenin yerini tam alamamıştır. Yine ölçüm yapılacak karenin ve hangi segmentin seçileceğine karar vermek bu yöntemin subjektif yönleridir. QCA yöntemi ölçümü yapan kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Biz çalışmamızda 2 gözlemci ile ölçümleri yaptık ve değerlerin ortalamasını kullandık. Diğer bir ölçüm aracı olarak Image J programını kullandık.

Yapılan analizlerde stent restenozu olan ve olmayan hastalara arasında QCA ile ölçülen plak alanı farklılık göstermezken, Image J ile ölçülen plak alanı restenoz olanlarda anlamlı olarak daha fazla idi. Korelasyon analizinde QCA ile Image J ile ölçülen plak alanı arasında anlamlı ilişki vardı. Regresyon analizinde Image J ile ölçülen plak alanının stent restenozu gelişmesinde anlamlı bir belirleyici olduğu saptandı. Image J ile ölçülen plak alanında her 1 mm<sup>2</sup>'lik artış ile restenoz gelişiminde 1,11 kat artmış risk bulundu.

Yapılan bazı çalışmalarda işlem öncesi plak yükü restenoz prediktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak plak yükünün restenozla ilişkisini açıklayan mekanizmalar net değildir. Bu konuda birkaç mekanizma öne sürülmüştür. İşlem öncesi yoğun plak yükü stentin optimal genişlemesini engelleyebilir. Bu sorunu ortadan kaldırmak amacıyla daha yüksek basınçlı balon anjiyoplasti uygulanabilir fakat bu durumda da damar duvarında daha fazla travma etkisi oluşur. Bu da restenoz riskini arttırabilir.

Diğer bir açıklamada; aterosklerotik plak yükünün intimal hiperplazik süreçte yer alan hücrelerin kaynağı olabileceği düşünülmektedir (17). Hoffmann ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada stent implantasyonu sonrası restenoz prediktörleri incelenmiş ve plak yükünün etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada IVUS ile stent implantasyonu öncesi plak yükü bakılmış ve plak yükünün restenoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (17). Benzer şekilde Shiran ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, IVUS ile işlem öncesi ölçülen plak alanı restenozun güçlü bir göstergesi olarak bulunmuştur (18).

Bazı çalışmalarda aterektomi yöntemi ile plak materyalinin azaltılarak yok edilmesinin restenozu da azaltabileceği düşünülmüşse de umulan sonuçlar alınamamıştır. Direksiyonel koroner aterektomi ile ilgili yapılmış olan iki önemli çalışma CAVEAT ve BOAT çalışmalarıdır (98). Bu iki çalışmada da restenoz oranında hafif bir azalma olmakla birlikte işlemle ilgili komplikasyon oranının daha yüksek olduğu ve izlem döneminde klinik olaylar ve sonuç bakımından hiçbir avantaj sağlamadıkları gözlenmiştir. Aterektomi esnasında hedef arterde distal embolizasyon görülebilir (132). Embolize olup koroner mikrosirkulasyonu zayıflatabilecek mikropartiküller debris ortaya çıkararak geçici miyokardiyal sersemleme ve hedef damar bölgesinde sol ventrikül disfonksiyonuna neden olabilir (12).

Yapılan çalışmalarda stent restenozu prediktörleri arasında cinsiyet ve yaş bir risk faktörü olarak gösterilmekte ancak etkisi kesin olarak kanıtlanamamaktadır. Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın cinsiyet restenoz için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (105). Benzer şekilde Bainey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın cinsiyet restenoz için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (106). Bazı kaynaklarda ise erkek cinsiyet ve ileri yaş restenoz prediktörü olarak tanımlanmaktadır (93). Bizim çalışmamızda cinsiyet ve yaş açısından her 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda her 2 grup incelendiğinde klinik faktörler açısından stent stenozu gelişmesinde hipertansiyonun etkili olduğu saptandı. Hipertansiyonu bulunan hastalarda stent stenozu gelişme riski 4,5 kat daha yüksek olarak bulundu. Kastrati ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde hipertansiyon restenoz için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (107). Hipertansif hastalarda, yüksek arteriyel kan basıncının damar duvarında yapmış olduğu barotravma restenoz ile ilişkili olabilir. Membran disfonksiyonu sonucu artmış olan lökosit adezyonu, trombojenite ve lipid infiltrasyonu ile düz kas hücresi proliferasyonu

stent içinde ve çevresinde doku artışı ile lümen daralması sonucunu getirebilirler. Fazla sitokin ve büyüme faktörü salgılanmasının intimal proliferasyonu daha fazla uyardığı düşünülmektedir.

Diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir (108). Diyabet birçok mekanizma ile neointimal proliferasyona ve stent restenozuna zemin hazırlamaktadır. Bunlar arasında hiperinsülinemi, endotel disfonksiyonu, artmış trombosit aktivasyonu, inflamasyon ve PDGF (platelet-derived growth factor) gibi büyüme faktörlerinin varlığı bilinen mekanizmalardır (109). Perkütan koroner girişimlerin %25 kadarı diyabetli hastalara uygulanmaktadır (110). Diyabetli hastalarda tek başına balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında, koroner stentleme ile yeniden darlık oluşumu ve hedef damar revaskülarizasyonu oranları daha düşük olmasına karşın, diyabetli hastalarda stent içi tekrarlayan darlığın sıklığı ve ciddiyeti diyabetli olmayanlardan daha yüksektir (108, 111). Yapılan birçok çalışmada DM restenoz için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Yoneyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM ve restenoz arasında bir ilişki saptanmıştır (112). 3554 hastanın incelendiği, Kastrati ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada diyabetik hastalarda restenoz sıklığı diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır (%35,9 - %27,6 ) (113). Çalışmamızda stent stenozu olan grupta diyabet sıklığı %33,8 iken stent stenozu olmayan grupta ise %33,3 saptandı. Her 2 grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ve diyabet varlığı stent restenozu için artmış bir risk göstermedi. Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda restenozun fazla olmamasının nedeni olarak, kliniğimizde diyabetik hastalarda daha çok İSS kullanımı olabilir.

Çalışmamızda sigara kullanımı ve restenoz gelişimi arasında bir ilişki bulunmadı. Bruce ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada benzer şekilde sigara kullanımı ile restenoz gelişimi arasında bir fark bulunmamıştır (114).

Çalışmamızda hastaların kullandığı medikal tedavileri incelendiği zaman, statin tedavisinin restenoz gelişimi üzerinde etkili olduğu saptandı. Statin tedavisi kullanmayan grupta kullananlara göre restenoz gelişme riski 4,5 kat daha fazla saptandı. Statin tedavisinin kolesterol düzeyini düşürmesinin yanında, pleiotropik etkileri olarak bilinen faydaları mevcuttur. Statinlerin pleiotropik etkileri; endotel fonksiyonlarının düzelmesi, nitrik oksit biyoyararlanımının artması, antioksidan etki, antiinflamatuvar etki, plak stabilizasyonu ve immünosupressif etki olarak sayılabilir (115). Lipid düşürücü tedavinin stent restenozu gelişimi üzerine etkisinin olup

olmadığı konusunda farklı görüşler vardır. Bir dizi çalışma lipid düşürücü tedavinin restenozu önlemedeki rolünü araştırmış, ancak hiçbiri restenozda kalıcı bir azalma göstermemiştir. Fluvastatin Angioplasty Restenosis (FLARE) çalışması yüksek doz fluvastatin kullanımı ile anjiyografik restenozda farklılık bulmamış, ancak belirgin biçimde daha az ölüm ve MI izlenmiştir (116). Sahni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lovastatin kullanımının restenozu azalttığını göstermiştir (117). Ancak Bertrand ve arkadaşları kolesterol düşürücü tedavinin restenoz gelişimi üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir (118). Bununla birlikte, yüksek doz atorvastatinle plak progresyonunun önlenildiği gösterilmiştir (119). 525 hastanın incelendiği bir çalışmada, statin tedavisi kullanan hastalarda restenoz oranı (%25), kullanmayanlara göre (%38) daha düşük bulunmuştur (120).

Restenozu önlemek amacıyla pek çok ilaç kullanılmıştır. Bunların başlıcaları: antiagregan ilaçlar, antikoagülanlar, antiproliferatif ve antiinflamatuvar ajanlar ve lipid düşürücü ajanlardır. Trombosit adezyon ve agregasyonunu önleyen aspirin, tiklopidin, tromboksan A2 antagonisti ve siprosten gibi prostasiklin analogları denenmiş ancak bunların hiçbiri çalışmalarda restenozla karşı etkili olarak bulunamamıştır. PKG sonrasında restenozun önlenmesinde aspirin kullanımını değerlendiren çalışmalar muhtemelen değişken dozaj, tedavi süresi ve tam olmayan anjiyografik takip nedeniyle çelişkili sonuçlar vermiştir. Aspirin tedavisi PKG'den sonra restenozun önlenmesinden çok ikincil kardiyovasküler olayların engellenmesi için kullanılmalıdır (121). Bizim çalışmamızda da aspirin ve klopidogrel/tiklopidin kullanımı ile stent restenozu arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Girişimsel kardiolojide en güncel konulardan birisi de İSS uygulamalarıdır. ÇMS'lerle karşılaştırıldığında İSS'lerin restenoz oranlarını ve bununla ilişkili olarak tekrarlayan revaskülarizasyon işlem sayısını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir ve buna bağlı olarak İSS'lerin kullanımı artmıştır (76,122). İSS'lerin 2003 yılında kullanılmaya başlamasıyla stent içi restenoz ve TVR oranında ÇMS'le kıyaslandığında dramatik şekilde düşüş izlenmiştir. RAVEL çalışmasında İSS'e göre randomize edilmiş hastalarda bir yıllık takip sürecinde restenoz oranı ÇMS grubuyla kıyaslandığında %29'a karşı %5,8 saptanmıştır (12).

Çalışmamızda stenoz saptanan 77 stent incelendiğinde; 9 tanesinin (%11,7) İSS olduğu, stent stenozu saptanmayan 87 stentten 20 tanesinin (%23) İSS olduğu saptandı. Kullanılan stent tipi ve restenoz gelişiminde etkisinin olup olmadığı

incelendiği zaman, istatistikî olarak anlamlı olmayan bir fark saptandı ( $p=0,091$ ). Stent stenozu gelişmeyen grupta ilaç kaplı stent kullanımını daha fazla saptandı.

Son yıllarda restenozu önlemek için neointima oluşumunu engelleyen maddelerle kaplı ve implantasyondan sonra bunları salıveren İSS'ler geliştirilmiştir. Bu stentler sistemik olarak verildiği zaman kabul edilemeyecek yan etkiler yaratabilen immünosupresif ve antikanser ilaçların yüksek lokal dozda ilgili vasküler dokuya verilmelerini sağlarlar. Ancak stentin yerleştirilirken iyi açılması ve damar dokusu ile teması sağlanmalıdır. Aksi takdirde dokuda ilacın konsantrasyon farklılıkları doğabilir. Yine bu ilaçlardan sadece neointima oluşumunu sağlayan düz kas hücrelerini inhibe etmesi, buna karşılık mediyal düz kas hücrelerini ve endotel iyileşmesini (re-endotelizasyon) inhibe etmemesi beklenir. Stent implantasyonu sonrası restenoz gelişiminde esas mekanizma, damar duvarındaki hasara bir yanıt olarak, uyarılan düz kas hücrelerinden kaynaklanan neointimal hiperplazidir. İSS'ler lökosit infiltrasyonu ve düz kas hücrelerinin aktive olup çoğalmalarını durdurarak stent içi restenozu engellemek amacıyla geliştirilmiştir. Bu amaçla antiinflamatuvar ve antiproliferatif özelliklere sahip birçok ajan kullanılmıştır (123,124).

Koroner girişimsel tedavilerde damar çapının 3 mm'den küçük olması "küçük damar" olarak tanımlanır. Damar çapı küçük ve uzun lezyonlar restenoz oranının daha yüksek olduğu lezyonlardır. Damar çapı ile restenoz arasında ters ilişki vardır (125). Gençbay ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, uzun stent kullanımında restenoz oranı kısa stentlere göre anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır (126). Stent boyu ve stent çapı bizim çalışmamızda restenoz ile ilişkili bulunmadı. Küçük damar çapı ve uzun lezyonlarda İSS kullanımının tercih edilmesi, bizim çalışmamızda bu faktörlerle restenoz arasında ilişki olmamasının nedeni olarak sayılabilir.

Yapılan çalışmalarda LAD lezyonu restenoz oranının daha yüksek bulunduğu damar olarak kabul edilmektedir (127). Bazı çalışmalarda ise LAD lezyonu ve restenoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (128). Bizim çalışmamızda LAD lezyonuna uygulanan PKG ile restenoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Yine çalışmamızda PKG tipi açısından (primer, kurtarıcı, elektif PKG) her 2 grup incelendi. Stent restenozu gelişimi açısından uygulanan PKG tipi ile bir ilişki saptanmadı. PKG yapıldığı sırada akut koroner sendrom tablosu olan hastalarda restenoz gelişme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bunun da yırtılmış olan aktif bir plakta ikinci bir hasar oluşturulduğunda iyileşme cevabının aşırı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Böyle aktif bir plaktan PKG sırasında daha fazla

sitokin ve büyüme faktörü salgılanmasının intimal proliferasyonu daha fazla uyardığı düşünülmektedir.

Restenoz prediktörü olarak kabul edilen faktörlerden biride lezyon tipidir. Biz çalışmamızda lezyon özellikleri olarak ACC/AHA tarafından koroner lezyonlar için belirlenen sınıflandırma sistemini kullandık. Çalışmamızda her 2 grup arasında lezyon tipi açısından fark saptandı. A tipi lezyondan C tipi lezyona doğru gittikçe stent restenozu gelişme riskinin anlamlı olarak arttığı bulundu. A tipi lezyona göre karşılaştırıldığı zaman B1 tipi lezyonda stent restenozu gelişme riski 10,6 kat, B2 tipi lezyonda 36,9 kat, C tipi lezyonda ise 222 kat risk artışı saptandı. Benzer şekilde Gürmen ve arkadaşlarının 190 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada anjiyografik restenozu etki eden faktörler arasında C tipi lezyon etkili bulunmuştur (129).

Çalışmamızda hastaların temel laboratuvar değerleri ile restenoz gelişimi arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Her 2 grup arasında HDL değerleri dışında anlamlı fark saptanmadı. HDL değerleri daha düşük olan hastalarda restenoz gelişme riski daha fazla bulundu. HDL-K düşüklüğünün KAH için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. HDL-K'nin aterosklerozdan koruyucu primer etkisi arteriyel duvardaki hücrelerde bulunan fazla kolesterolü alarak karaciğere döndürmesidir ve bu olay "ters kolesterol transportu" olarak tanımlanmaktadır. Erken aterosklerozun ilk aşamalarında lökositlerin endotelle etkileşimi için gerekli olan hücre adezyon moleküllerinin salınımının da HDL tarafından inhibe edildiği ve HDL'nin endotel bütünlüğünü koruyucu etkilerinin bulunduğu saptanmıştır (130). Yoneyama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kreatinin düzeyi ve restenoz arasında bir ilişki saptanmıştır (131). Ancak bizim çalışmamızda her 2 grup arasında kreatinin değerleri açısından bir fark gözlenmedi.

Stent implantasyonu öncesi PTCA yapıp yapılmaması açısından her 2 grup incelendi. Stent stenozu gelişimi ile stent implantasyonu öncesi PTCA uygulanıp uygulanmaması arasında anlamlı fark saptanmadı. Weber ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada direkt stentleme ve PTCA sonrası stentleme arasında restenoz açısından bir fark bulunmamıştır (133). PTCA sonrası plak yükünün azaltılması ile restenoz oranının azaltılabileceği düşünülebilir. Ancak stent yerleştirme öncesi plak yükünü azaltabilecek anjiyoplasti ve atarektomi gibi yöntemler hem lezyon bölgesinde yaptığı barotravma hem de plak içeriğinin distale embolizasyonu gibi faktörler nedeniyle beklenen yararı sağlayamayabilir. Bunun yanında bu faktörlerden kaçınmak amacıyla yapılan direkt stentleme ile damar duvarı hasarı, diseksiyon

gelişimi ve distal embolizasyon daha az görülür. Ancak çalışmamızda ortaya koymuş olduğumuz gibi sonraki restenoz gelişmesinde önemli bir faktör olan plak boyutunda direkt stentlemeyle yeterli bir azalma sağlanamaz. Daha önce yapılan birçok çalışmada, restenoz oranının direkt stentleme ile azaltılamadığı gösterilmiş olup, işlem süresi ve maliyet açısından bir azalma sağlanabildiği söylenmiştir (135).

Çalışmamızın retrospektif olarak dosya ve veri kayıtlarına dayanılarak yapılmış olması ve incelenen hasta sayısı çalışmamızın en önemli sınırlılıkları olarak gösterilebilir.

## 6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda stent restenozu prediktörü olarak, hipertansiyon, statin tedavisi kullanmama, HDL düzeyinin düşük olması, lezyon tipinin kötü olması ve Image J programı ile ölçülen plak alanının yüksek olması saptanmıştır.
- Diyabet varlığı ve restenoz gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.
- Sigara kullanımı ve restenoz gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.
- İleri yaş ve cinsiyet ile restenoz gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.
- Uygulanan PKG tipi ve restenoz gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.
- PKG uygulanan damar ve restenoz gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.
- Stent boyu ve stent çapı ile restenoz gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.
- Direkt stent uygulaması veya PTCA+stent uygulaması ile restenoz gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.
- QCA ile ölçülen plak alanı ile restenoz gelişimi arasında ilişki saptanmazken, Image J ile ölçülen plak alanı ve restenoz gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Her iki yöntem arasında korelasyon olması bu yöntemin kardiyoloji pratiğinde kullanılabileceğini, hatta sonuçlarımıza göre daha duyarlı veriler sağlayabileceğini göstermektedir.
- Plak yükünün işlem esnasında azaltıcı yöntemlerin kullanılması restenozu azaltmada etkili olabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ve yeni yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Chockalingam A, Balaguer-Vintro I: Impending global pandemic of İskemik cardiovascular diseases. Geneva, World Heart federation, 1999
2. Onat A, Keleş I, Aksu H ve ark. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF Çalışmasının 8 yıllık takip verileri. Türk Kardiyoloji Dern Arş. 1999;27:8-14
3. Onat A, Erişkinlerimizde kalp hastalığı prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Türk erişkinlerinde kalp sağlığı 2005; Yelken basım, İstanbul: 20–27
4. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301:61–8.
5. Carozza JP, Baim DS, Grossman W. Percutaneous transluminal coronary cardiac catheterization, Angiography and intervention 5th ed. USA: Williams Wilkins 1996:537–587, 617–641.
6. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;331:496–501.
7. Alderman EL, Andrews K, Bost J, et al. Comparison of coronary bypass with anjioplasty in patients with multivessel disease: The Bypass Anjioplasty Revascularization Investigation (BARI). *N Engl J Med* 1996;335:217–225
8. Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 575–581.
9. Türk Kardiyoloji Derneği, Ulusal Kalp Sağlığı Politikası. 2006
10. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:489–95.

11. Kern MJ, Deligönül U, Carollo S et al. Coronary angioplasty interventional cardiac catheterization Handbook 1st ed. USA: Mosby-year book, 1996:9–160.
12. Topol EJ, Manuel of Cardiovascular Medicine, Türkçe çeviri: Atalar E, 3.baskı, Güneş Tıp Kitabevi, sayfa:814–835
13. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. J Am Coll Cardiol 2002;39:183–93.
14. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. Heart 2003;89:218–24.
15. El-Omar MM, Dangas G, Iakovou I, Mehran R. Update on in-stent restenosis. Curr Interv Cardiol Rep 2001;3: 296–305.
16. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. J Am Coll Cardiol 2002;40:2082–9.
17. R Hoffmann, GS Mintz, R Mehran, AD Pichard, KM Kent, LF Satler, JJ Popma, H Wu, and MB Leon; Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2002 Dec 18;40(12):2082–9.
18. Shiran A, Weissman NJ, Leiboff B, Kent KM, Pichard A, Satler LF, Wu H, Leon MB, Mintz GS; Effect of preintervention plaque burden on subsequent intimal hyperplasia in stented coronary artery lesions.
19. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326:242–250.
20. Falk E, Fuster V, Atherogenesis and Its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ. Hurst's The Heart. Tenth Edition. A Division of the McGraw-Hill Companies. New York. 2001; 1065–1066.
21. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Eng J Med 1999; 340:115–26.
22. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. Arteriosclerosis 1989;9:908–18.
23. Crawford MH, DiMarca JP, Cardiology ( Çeviri: T Ülker ) s 1,2, AND yayıncılık 2003.
24. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.

25. Özyüncü N. Çıplak metal stentler ve ilaç salınımlı stentlerin C-Reaktif Protein düzeyleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara 2008.
26. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med.*1999;107:85–97.
27. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell.* 1994;76:301–14.
28. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidationspecific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum *Arterioscler Thromb.* 1994;14(4):605–16.
29. 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.
30. 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.
31. Spronk HM, van der Voort D, Ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thromb J.* 2004;2:12.
32. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res.* 2002;90(3):251–62.
33. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Haft JI, Goldstein J, Rentrop KP, Gorlin R, Fuster V. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(6):1233–8.39.
34. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91(11):2844–50.
35. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. COURAGE Trial Research Group

- Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503–16.
36. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association *Circulation*. 1995;92(5):1355–74.
  37. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Koruma ve Tedavi Kılavuzu 2002.
  38. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1–10.
  39. Falk E, Fuster V, Atherogenesis and Its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ. *Hurst's The Heart*. Tenth Edition. A Division of the McGraw-Hill Companies. New York. 2001; 1065–1066.
  40. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et al: Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 286;436,2001.
  41. Wilhemsson C, Elmfeldt D et al: Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415–19.
  42. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, et al: Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: An in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 107;2342,2003.
  43. Kannel WP: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571–76.
  44. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB: Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*,1989;130:469–80.
  45. Vasan RS, Larson MG, Leip EG, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291–7.
  46. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors and 12-yr mortality for men screened in the Multiple Risk Factors Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–44.

47. Kannel WB: Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985;110:1100–7.
48. Baim DS. Çeviri: Durna K. Koroner Anjiyografi. Çeviri Editörü Şahin M. Grossman's Kardiyak Kateterizasyon, Anjiyografi ve Girişim. 7. Baskı. Nobel&Güneş Kitabevi; 2007. s187–221.
49. Di Mario C, Sutaria N. Coronary angiography in the angioplasty era: projections with a meaning. *Heart*. 2005;91(7):968–76.
50. Kemp HG, Evans H, Elliott WC, Gorlin R Diagnostic accuracy of selective coronary cinearteriography *Circulation*. 1967;36(4):526–33.
51. Mintz GS, Pompa JJ, Pichard AD, et al. Limitations of angiography in the assesment of plaque distribution in coronary artery disease: a systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation* 1996; 93:924.
52. Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative coronary arteriography: estimaton of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation *Circulation*. 1977;55(2):329–37.
53. Stadius ML, Alderman EL, Coronary artery revascularization-critical need for and consequences of objective angiographic assesment of lesion severity. *Circulation* 1990; 82:2231.
54. Nissen SE, Di Mario C, Tuzcu EM: Intravasculer ultrasound angioscopy, Doppler, and pressure measurement. Topol EJ, editöör. *Textbook of Cardiovasculer Medicene*. Philadephia, Lippincott-Raven. 1998.p.2119.
55. Ziada KM, Kapadia SR, Tuzcu EM, Nissen SE: The current status of intravasculer ultrasound imaging. *Curr Probl Cardiol* 1999; 24:541–66.
56. Topol EJ, Nissen SE: Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between coronary and angiographic findings in ishcemic heart disease. *Circulation* 1995; 92:2333–42.
57. Brezinski ME, Tearney GJ, Weissman NJ et al: Assessing atherosclerotic plaque morphology: Comparison of optical coherence tomography and high frequency intravasculer ultrasound. *Heart* 1997; 77:166–78.
58. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991;24(2):75–83.

59. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1756–824.
60. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1997;95:1791–8.
61. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:489–95.
62. Mulliken JB, Goldwyn RM. Impressions of Charles Stent. *Plast Reconstr Surg.* 1978;62(2):173–6.
63. Maass D, Zollikofer CL, Largiadèr F, Senning A. Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprotheses: an experimental study using expanding spirals. *Radiology.* 1984;152(3):659–63.
64. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316(12):701–6.
65. Roubin GS, Robinson KA, King SB 3rd, Gianturco C, Black AJ, Brown JE, Siegel RJ, Douglas JS Jr. Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. *Circulation.* 1987;76(4):891–7.
66. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Work in progress. *Radiology.* 1985;156(1):73–7.
67. Stone GW. Çeviri: Erol MK. Koroner Stentleme. Çeviri Editörü Şahin M. Grossman's Kardiak Kateterizasyon, Anjiyografi ve Girişim. 7. Baskı. Nobel&Güneş Kitabevi; 2007. s. 492–542.

68. Stone GW. Çeviri: Erol MK. Koroner Stentleme. Çeviri Editörü Şahin M. Grossman's Kardiyak Kateterizasyon, Anjiyografi ve Girişim. 7. Baskı. Nobel&Güneş Kitabevi; 2007. s. 492–542.
69. Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, Ferraro M, Colombo A. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasoundguided stent implantation. *Circulation*. 1996;93:215–22.
70. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, for the writing committee. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006, 113; 156–175.
71. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, et al: Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Nova Trial Investigators. *N Eng J Med* 1997;337:740.
72. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al: Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): A randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1444.
73. Grines C, Cox D, Stone G, et al: Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Eng J Med* 1999;341:1949.
74. Safian RD, Freed MC, Grines C. Coronary stenting, The new Manual of interventional cardiology. Michigan Physicians Press, 1996:459–518.
75. Mustafa Tunç SOLAK, Kompleks Koroner Arter Lezyonlarında İlaç Kaplı Stent Kullanımının Etkinlik Ve Güvenirliği Tıpta Uzmanlık Tezi 2010.
76. Kern MJ, Deligönül U, Carollo S et al. Coronary angioplasty interventional cardiac catheterization Handbook 1st ed. USA: Mosby-year book, 1996:9–160.
77. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804–847.
78. Myokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu 2010; Türk Kardiyol Dern Arş 2010, Suppl 3.

79. Barragan P, Sainsous J, Silvestri M, Bouvier JL. Ticlopidine and subcutaneous heparin as an alternative regimen following coronary stenting Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 1994, 32:133–138.
80. Ellis ve ark. Circulation 1990 82(4): 1192–202.
81. Neubauer H, Mugge A. Thienopyridines and statins assesing a potential drug interaction Curr Pharm Des 2006;12:1271–1280.
82. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary instent restenosis: current status and future strategies. J Am Coll Cardiol 2002;39:183–93.
83. Ong AT, Aoki J, McFadden EP, Serruys PW. Classification and current treatment options of in-stent restenosis. Present status and future perspectives. Herz 2004;29:187–94.
84. Yüksel S, Erken dönem intrakoronar stent açıklığının değerlendirilmesinde 16 kesitli bilgisayarlı tomografinin klinik kullanılabilirliği. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Samsun, 2008.
85. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. Heart 2003;89:218–24.
86. Kültürsay H. Restenoz, mekanizması, tedavi yöntemleri. Editör Türkoğlu C. Girişimsel Kardiyoloji Özel Sayısı II. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji.2004;17:219–225.
87. Daniel WC, Pirwitz MJ, Willard JE, Lange RA, Hillis LD, Landau C. Incidence and treatment of elastic recoil occurring in the 15 minutes following successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol. 1996;78(3):253–9.
88. Reidy MA. A reassessment of endothelial injury and arterial lesion formation. Lab Invest. 1985;53(5):513–20.
89. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, Yokoi H, Kim K. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. J Am Coll Cardiol. 1991;17(2):433–9.
90. Knudtson ML, Flintoft VF, Roth DL, Hansen JL, Duff HJ. Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol. 1990;15(3):691–7.
91. Holmes DR; Vliestra RE, Smith HC, et al: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. Am J Cardiol 1984; 53: 77C-81C.

92. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation*. 1995;91(12):2995–3001.
93. Oktay Sancaktar, İbrahim Basarıcı. Koroner stentler. Editörler Ali Oto, Oktay Ergene, Ömer Kozan, Erdoğan Đlkay, Hürkan Kursaklıoğlu, Muzaffer Değertekin, Kudret Aytemir. *Girisimsel Kardiyoloji [birinci basım] Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi* 2007: 192–203.
94. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R, Eschenfelder V, Foley D, Garcia EJ, Kaltenbach M, Meisner C, Selbmann HK, Serruys PW, Shiu MF, Sujatta M, Bonan R. Low molecular weight heparin (reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo-controlled, multicenter trial (REDUCE trial). Reduction of Restenosis After PTCA, Early Administration of Reviparin in a Double-Blind Unfractionated Heparin and Placebo-Controlled Evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1437–43.
95. Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, Rhodes J, Fuster V, Fallon JT. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol*. 1999;84(4):462–6.
96. Edelman ER, Rogers C. Hoop dreams. Stents without restenosis. *Circulation*. 1996;94(6):1199–202.
97. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998;97:318–21.
98. Schwartz L, Bourassa MG, Lespérance J, Aldridge HE, Kazim F, Salvatori VA, Henderson M, Bonan R, David PR. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1988;318(26):1714–9.
99. Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J, Douglas JS Jr, King SB 3rd. Effect of 18- to 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1989;117(4):777–82.
100. Pepine CJ, Hirshfeld JW, Macdonald RG, Henderson MA, Bass TA, Goldberg S, Savage MP, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS, et al. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. M-HEART Group. *Circulation*. 1990;81(6):1753–61.

101. Renkin J, Melin J, Robert A, Richelle F, Bachy JL, Col J, Detry JM, Wijns W. Detection of restenosis after successful coronary angioplasty: improved clinical decision making with use of a logistic model combining procedural and follow-up variables. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(6):1333–40.
102. Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Circulation*. 1992;86(1):100–10.
103. Buchwald AB, Unterberg C, Nebendahl K, Gröne HJ, Wiegand V. Low-molecular-weight heparin reduces neointimal proliferation after coronary stent implantation in hypercholesterolemic minipigs. *Circulation*. 1992;86(2):531–7
104. Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004;364(9434):583–91.
105. Gupta A, Kerkar PG, Vajifdar BU, Lokhandwala YY, Vora AM, Kulkarni H; Restenosis after coronary stenting--incidence and predictors. *J Assoc Physicians India*. 2001 Mar;49:336-42.
106. Baine KR, Norris CM, Graham MM, Ghali WA, Knudtson ML, Welsh RC; APPROACH investigators; Clinical in-stent restenosis with bare metal stents: is it truly a benign phenomenon, *Int J Cardiol*. 2008 ;128(3):378-82. Epub 2007.
107. Predictive Factors of Restenosis After Coronary Stent Placement, *J Am Coll Cardiol*. 1997 15;30(6):1428-36.
108. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:584–9.
109. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2082–9.
110. Smith SC Jr, Faxon D, Cascio W, Schaff H, Gardner T, Jacobs A, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group VI: revascularization in diabetic patients. *Circulation* 2002;105:e165–9.

111. Schofer J, Schluter M, Rau T, Hammer F, Haag N, Mathey DG. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1554–9.
112. Predictors of restenosis after coronary artery stenting. Yoneyama K, Tsuboya A, Kogo M, Kiuchi Y, Takeyama Y. *Minerva Cardioangiol.* 2008 ;56(3):295-305.
113. Diabetes Mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary arter placement, *J Am Coll Cardiol.* 1998 Dec;32(7):1866-73.
114. Predictors of Clinical Outcome Following Percutaneous Intervention for In-Stent Restenosis; *Am J Cardiol* 2000;85:1427–1431.
115. Başkurt M, Ökçün B, Ersanlı M. Statinlerin pleiotropik etkileri. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2006;2/7:66–72.
116. Serruys P, Foley D, Jackson G, et al: A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999;20:58.
117. Sahni R, Maniet AR, Voci G, Banka VS: Prevention of restenosis by lovastatin after successful coronary angioplasty, *Am Heart J.* 1991 Jun;121(6 Pt 1):1600-8.
118. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC et al: Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial Investigators. Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary angioplasty. *J Am Coll cardiol* 1997;30:863–69.
119. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–80.
120. Walter DH, Schachinger V, Eisner M, Schwelk W, Zeiher: Statin therapy is associated with reduced restenosis rate and improved clinical outcome following coronary stent implantation, *Circulation* 1998;98:I–363.
121. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine, Seventh Edition, Nobel Tıp Kitabevi 2008, sayfa:1386.
122. Carozza JP, Baim DS, Grossman W. Percutaneous transluminal coronary cardiac catheterization, *Angiography and intervention* 5th ed. USA: Williams Wilkins 1996:537–587, 617–641.

123. Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1999;96:636–645.
124. Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM. Comparative pathology radiation induced coronary artery disease in man an animals. *Semin Interv Cardiol* 1998;3:163–172.
125. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2009;2(3): 22–24.
126. Murat G, İsmet D, Vedat D, Nuri Ç, Fikret T: Influence of Stent Length on the Outcomes of Coronary Stent Implantations; *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 1999;27:565-570
127. Predictors of 6-Month Angiographic Restenosis inside Bare-Metal Stent in Chinese Patients with Coronary Artery Disease; *Acta Cardiol Sin* 2009;25:1–6.
128. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2082–9.
129. Intracoronary Stent Implantation: Six Months Results, Predictors of Stent Restenosis; T Gürmen, E Babalık, M Gülbaran, S Öztürk, M Öztürk, *Türk Kardiyol Dern Arş* 1998; 26:408–415.
130. Connel BJ, Genest J: High density lipoproteins and endothelial function. *Circulation* 2001;104:1978–83.
131. Yoneyama K, Tsuboya A, Kogo M, Kiuchi Y, Takeyama Y Predictors of restenosis after coronary artery stenting; *Minerva Cardioangiol.* 2008 Jun;56(3):295-305.
132. Pompa JJ, Topol Ej, Hinohora T, Pinkerton CA, Baim DJ et al: Abrupt vessel closure after atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1372-1379.
133. Weber F, Schneider H, Warzok F, Petzsch M, von Knorre GH, Nienaber CA. Randomized comparison of direct and provisional stenting in de novo coronary artery lesions: the RADICAL study. *Z Kardiol* 2003;92:173–181.
134. Mauri L, Reisman M, Buchbinder M, Popma JJ, Sharma SK, Cutlip DE, Ho KK, Prpic R, Zimetbaum PJ, Kuntz RE. Comparison of rotational atherectomy with conventional balloon angioplasty in the prevention of restenosis of small coronary arteries: results of the Dilatation vs Ablation Revascularization Trial Targeting Restenosis (DART), *Am Heart J.* 2003 May;145(5):847-54.
135. Direct stenting. Barbato E, Marco J, Wijns W. *Eur Heart J.* 2003;24(5):394–403
136. NCEP III (National Cholesterol Education Program)

