TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇIPLAK METAL STENTLER VE İLAÇ SALINIMLI STENTLERİN C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nil ÖZYÜNCÜ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sadi GÜLEÇ

ANKARA

2008

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇIPLAK METAL STENTLER VE İLAÇ SALINIMLI STENTLERİN C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nil ÖZYÜNCÜ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sadi GÜLEÇ

Bu tez Klinik Vasküler Biyoloji Derneği Tarafından Desteklenmiştir

ANKARA

2008

ANKARA ÜNİVERSİTESİ İBNİ SİNA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tıpta Uzmanlık Eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan "Çıplak Metal Stentler ve İlaç Salınımlı Stentlerin C-Reaktif Protein Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması başlıklı Dr. Nil Özyüncü'ye ait çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09.09.2008

Prof.Dr. Çetin EROL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Nail Çağlar
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye

Prof.Dr.Sadi Güleç
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Çetin Erol'a, tez hazırlanması ve yazımı sırasında bilgi, tecrübe ve zamanını benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Sadi Güleç'e ve diğer tüm hocalarıma, tezin hazırlanması sırasında yardımcı olan uzman ve asistan arkadaşlarıma, çalışma kanlarının alınması ve hasta takipleri sırasında yardımcı olan çalışma hemşiremiz Selda Yıldırım'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez Klinik Vasküler Biyoloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay i

Önsöz ve Teşekkür ii

İçindekiler iii

Şekiller Dizini iv

Tablolar Dizini v

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Ateroskleroz 3

2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi 3

2.1.2. Perkütan Koroner Girişimler 6

2.1.3. Koroner Stentler 6

2.2. Koroner Stentler ve İnflamasyon 7

2.2.1. İnflamasyonun Önemi 7

2.2.2. C-Reaktif Protein 10

2.3. İlaç Salınımlı Stentler 12

2.3.1. İlaç Salınımlı Stentlerin Gelişimi 12

2.3.2. İlaç Salınımlı Stentlerin Etki Mekanizması 13

2.3.3. İlaç Salınımlı Stentler ve İnflamasyon 15

3. GEREÇ ve YÖNTEM 16

3.1. Çalışma Protokolü 16

3.1.1. Hasta Alımı ve Dışlanma Kriterleri 16

3.1.2. Biyokimyasal Değerlendirme 16

3.1.3. Perkütan Koroner Girişim 17

3.1.4. Taburculuk Sonrası Hasta Takibi 18

3.2. İstatistiksel Analiz 19

4. BULGULAR 20

5. TARTIŞMA 31

ÖZET 38

SUMMARY 39

KAYNAKLAR 40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Aterosklerozun erken lezyondan lümen obstrüksiyonuna varıncaya kadarki gelişim aşamaları 5

Şekil 2: Koroner stent yerleştirilmesi 7

Şekil 3: Restenozun gelişim aşamaları 9

Şekil 4: Çıplak metal stent ve sirolimus kaplı stentin neointimal proliferasyon gelişimi üzerindeki farklılıkları 14

Şekil 5: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent grubunda bazal ve 24. saat hsCRP değerleri 23

Şekil 6: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent takılan hasta gruplarında stent boyu ile ΔhsCRP arasındaki korelasyon 27

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Çalışmadan dışlanma kriterleri 16

Tablo 2: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarının bazal demografik ve klinik özellikleri 21

Tablo 3: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarının anjiyografik ve girişimsel özellikleri 22

Tablo 4: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarının bazale göre 24. saatteki CRP Δ değişim ve yüzde (%) artış miktarları açısından karşılaştırılması 23

Tablo 5: 112 hasta için klinik, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin ΔCRP üzerine etkileri 24

Tablo 6: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent gruplarında klinik, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin ΔCRP üzerine etkileri 26

Tablo 7: 112 hasta için klinik, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin ΔCKMB üzerine etkileri 29

Tablo 8: İki stent grubunda işlem öncesi CRP ve ΔCRP düzeylerinin kardiyak olay yaşanma sıklığı üzerine etkisi 30

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) tedavisinde yaygın olarak kullanılan intrakoroner stent uygulamasının en önemli limitasyonu %20-30 oranlarında görülen restenozdur (1).

Restenoz, arter duvarında oluşan mekanik hasara karşı gelişen abartılı bir iyileşme yanıtı olarak tanımlanabilir. Stent içi neointimal hiperplazi restenoza yol açan en önemli faktördür (2). Neointimal hiperplazi; platelet agregasyonu, inflamatuar hücre infiltrasyonu, sitokin ve büyüme faktörleri salınımı, düz kas hücre proliferasyonu ve ekstraselüler matriks depozisyonu fazlarını içeren uzun bir süreçtir (3). Deneysel ve klinik veriler neointimal hiperplazi gelişiminde başlıca rolü lokal inflamasyonun oynadığını düşündürmektedir (4).

Lokal inflamasyon dışında sistemik inflamasyon belirteçlerinin de stent implantasyonu sonrası belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Temel olarak karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP), sistemik inflamasyonun iyi bir göstergesidir. CRP'nin stabil angina hastalarında başarılı stentleme sonrasında 48. saatte pik değere ulaşıp yaklaşık 72 saatte normale döndüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (5). CRP seviyelerindeki bu artışın, artmış restenoz riski ve istenmeyen kardiyak olaylarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (6).

Neointimal hiperplazi ve sonucunda oluşan restenozun gelişim aşamalarının anlaşılması, hücre bölünme safhalarına odaklanan antirestenotik stratejilerin doğmasına neden olmuştur. Günümüzde yaygın kullanım alanı bulan ilaç salınımlı stent (İSS) teknolojisi, damar duvarına yüksek konsantrasyonda immünsupresif veya antitümör ajan salınımı esasına dayanmaktadır. Stent bölgesine nüfuz eden ilacın lokal etkisi neointimal proliferasyon ve dolayısıyla stent içi restenoz oranlarını azaltmaktadır. Günümüzde İSS ile restenoz oranlarında, çıplak metal stentlere (ÇMS) kıyasla %80 oranında bir azalma sağlanmıştır (7).

İlaç salınımlı stentler ile restenoz oranlarında elde edilen bu düşüşün inflamatuar süreçle olan ilişkisi merak konusu olmuştur. Damar duvarına salınan ilaçların lokal

inflamasyon üzerine etkisi tartışmasız olmakla birlikte, İSS'lerin sistemik inflamasyon üzerine etkileri yeni yeni çalışılmaya başlanmıştır.

Kim JY ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, İSS takılan hasta grubunda işlem sonrası CRP düzeylerindeki yükselme, ÇMS grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu sonuç, ilaç salınımlı stentlerin akut sistemik inflamatuar reaksiyon üzerinde olumlu etkileri olabileceğini gösteren ilk klinik veridir (8). Ancak, İSS'lerin CRP düzeyleri üzerine ÇMS'lerden farklı etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (9, 10).

Çalışmamızın amacı, işlem sonrası yüksek duyarlılıkta CRP (hsCRP) yükselmesinin İSS grubunda ÇMS grubuna oranla daha az olacağı hipotezini test etmektir. Ayrıca İSS ve ÇMS gruplarında işlem sonrası hsCRP yükselmesiyle işleme bağlı miyonekrozu temsil eden CKMB düzeyi arasında parallellik olup olmadığı ve işlem sonrası hsCRP yükselmesiyle 1 yıllık kardiyovasküler prognoz arasında ilişki olup olmadığı sorularına da yanıt aranacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

2.1.1. Ateroskleroz patogenezi:

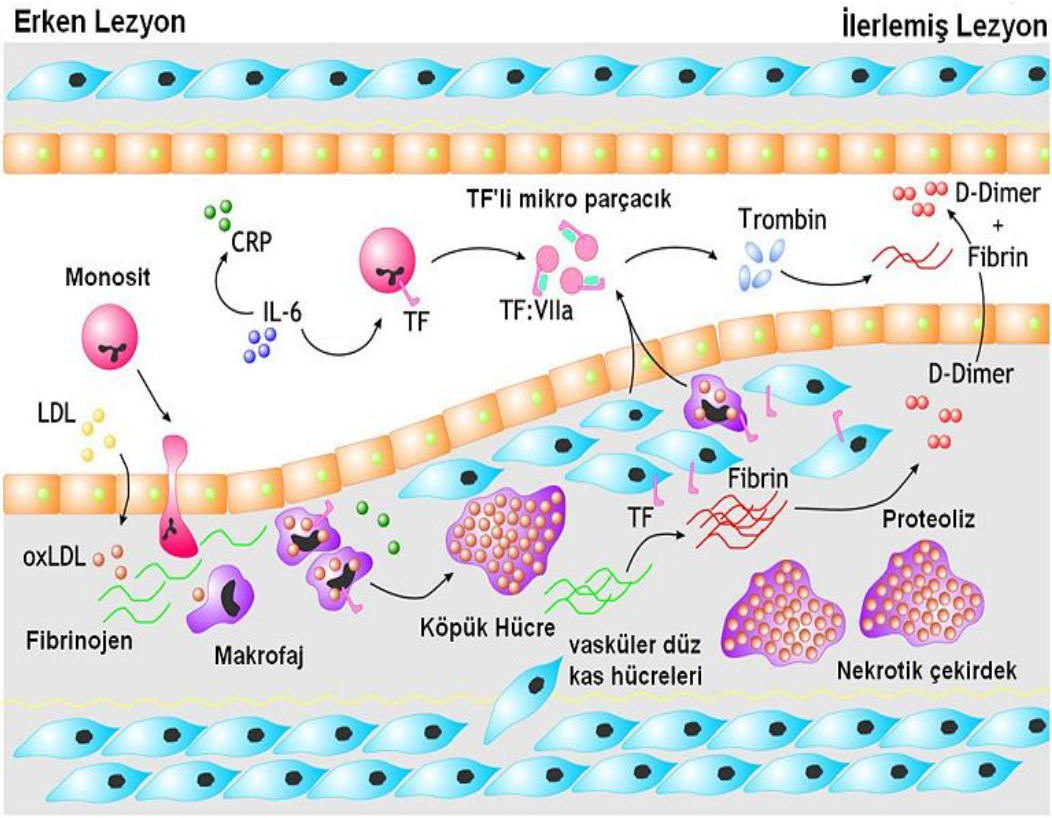
Ateroskleroz ve koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli morbidite ve mortalite sebebidir (11). Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılında başlatılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması'nın 10 yıllık izlem verilerinde, ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastası olduğuna işaret edilmiştir. Bu oranın 2010 yılında 3.400.000'e ulaşacağı öngörülmektedir. Ülkemizde her yıl ölen 390.000 insanın 120.000'e yakınının kardiyovasküler nedenli olarak kaybedildiği tahmin edilmektedir (12).

Ateroskleroz ilk yıllarda bir lipid depo hastalığı olarak yorumlanmış, ilerleyen yıllarla beraber kronik immüno-inflamatuar ve fibroproliferatif bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (13, 14). Patogenezde temel basamağı endotel disfonksiyonu ve inflamasyon oluşturmaktadır (15).

Normal sağlıklı endotel anti-inflamatuar, anti-trombotik ve vazodilatör özelliklere sahiptir. Böylece tromboz ve lökosit diapedezi engellenmiş olur. Ancak proaterojenik faktörler endotelin bu özelliklerini yitirmesine, yani endotel disfonksiyonuna sebep olurlar. Sağlıklı endotel yapısının temel faktörü olan nitrik oksitin azalması endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma ve proinflamatuar transkripsiyon faktörlerinde artışa sebep olur. Aktive olan endotel, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır, böylece monosit ve lenfositlerin bölgeye göçü başlar (16, 17). İntimaya migrasyon sonrası makrofaja diferansiye olan monosit, modifiye LDL parçacıklarını fagosite ederek köpük hücresi halini almaya başlar (18). Bu köpük hücreleri ilk erken lezyon olan yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Köpük hücreleri de inflamatuar sitokinler salgılar ve inflamatuar yanıt bir kısır döngü halinde artış gösterir.

Yağlı çizgilenmeden stenotik bir lezyona gidiş düz kas hücre migrasyonu ve kollajen sentezini içeren daha kompleks bir süreçtir. İnflamatuar uyarılarla beraber düz kas hücresi intimaya göçer ve kollajen sentezleyen bir fenotipe bürünür. 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 lümende obstrüksiyona yol açmaya başlayacaktır (19, 20). Bu nokta klinikte anginanın ortaya çıktığı ve aterosklerozun semptom vermeye başladığı noktadır. Bazen ilk bulgu, henüz plak obstrüksiyona yol açmadan plağın yırtılması sonucu gelişen akut koroner sendrom olur. Şekil 1'de aterosklerozun erken lezyondan lümen obstrüksiyonuna varıncaya kadarki gelişim aşamaları özetlenmiştir.

Aterosklerotik plak yükü belirli bir süreye kadar stenoza sebep olmadan ilerler (21). İntravasküler ultrason çalışmaları stenozun, ateroskleroz için buz dağının görünen yüzü olduğunu göstermektedir. Zaman içerisinde lezyon ilerleyip stenoz kritik noktaya geldiğinde miyokard iskemisi ve anginal yakınmalara sebep olur. Anlamlı stenoz, damar lümeninde >%50 daralma olarak ifade edilir. Bu durumun birden fazla damarda görülmesi ise çok damar hastalığı olarak adlandırılır. Damar lümeninde anlamlı stenoz oluştuğunda tedavide bypass operasyonu ve perkütan koroner girişim (PKG) gibi kaliteli kan akımını yeniden sağlayarak iskeminin düzeltilmesini sağlayan revaskülarizasyon yöntemleri önemli rol üstlenir (22).



Şekil 1: Dolaşımdan endotel içine alındığında modifiye olup oksitlenen LDL parçacığı endotelin aktifleşmesini stimule etmektedir. Endotele yapışan monosit intima içine migrasyon sonrası makrofaja dönüşmekte ve LDL fagositozu sonrası köpük hücresini oluşturmaktadır. Bu ilk erken lezyon oluşumudur. Stimule olan düz kas hücresi migrasyon, proliferasyon ve senteze başlar. Düz kas hücresi ve köpük hücrenin salgıladığı doku faktörü fibrinojenden fibrin birikimini sağlar. İndüklenen sistemik inflamasyon ve dolaşımda artan CRP ve IL-6, dolaşımdaki monositlerin doku faktörü ekspresyonu ve trombin oluşumuna katkıda bulunur. İlerlemiş lezyonda lümen obstrüksiyonu, plak içi proteoliz ile oluşmuş nekrotik çekirdek ve dolaşıma salınan fibrin yıkım ürünleri göze çarpmaktadır (oxLDL=okside LDL, TF=doku faktörü) (20).

2.1.2 Perkütan koroner girişimler:

Tıkayıcı KAH tedavisinde PKG, ilk kez 1970'lerin sonunda Andreas Gruentzig tarafından balon anjiyoplasti adı altında başlatılmıştır (23). 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 (1, 24-26).

Balon anjiyoplasti sonrası saptanan yüksek restenoz oranları yeni arayışlara neden olmuş ve koroner stentler keşfedilmiştir (26).

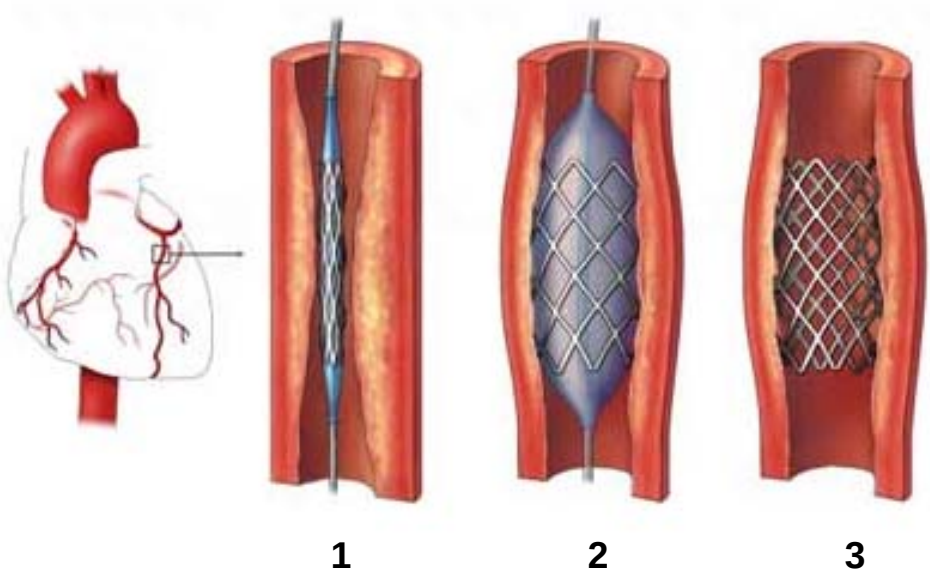
2.1.3 Koroner stentler:

Koroner stentler, metalik iskeletleri ile damar lümen açıklığının korunmasını sağlayan endovasküler metalik protezlerdir. Bu destek yapıları sayesinde damar duvarında erken safhada oluşan negatif yeniden şekillenme engellenir (Şekil 2).

Koroner stent kullanımı ilk kez 1987 yılında Sigwart ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile başlamıştır (27). Balon anjiyoplasti ile koroner stent kullanımını kıyaslayan iki büyük randomize çalışma, restenoz oranlarında stentler lehine anlamlı düşüş olduğunu göstermiş ve o tarihten sonra stent kullanımı yaygınlaşmıştır (1, 26). Koroner stentler günümüzde PKG'lerin ayrılmaz bir parçası haline gelmişlerdir ve koroner girişimlerin neredeyse tama yakınında stent kullanılmaktadır.

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 (28, 29). 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 (1, 26).



Şekil 2: Koroner arter lümenindeki stenotik bölge ve balon üzerinde taşınan kollabe durumdaki stent karşılıklı örtüşmektedir (1). Hedef bölgeye gelindiğinde balon şişirilerek stent damar duvarına gömülür (2). Balon indirilerek geri çekildiğinde stent metal iskeleti ile damar duvarına tutunur ve lümen açıklığını sağlar (3).

2.2 KORONER STENTLER VE İNFLAMASYON

2.2.1 İnflamasyonun önemi:

Stentin damar duvarına yerleştirilmesinin ardından deendotelizasyon, plakta ezilme ve damar duvarında gerilme oluşur. Hasarlanan bölgede hızlı bir şekilde trombosit ve fibrin birikimi başlar. Aktifleşen trombositler yüzeylerinde lökositleri tutan P-selektin adlı adezyon moleküllerini eksprese ederler ve bu sayede dolaşımdaki lökositler sıkı bir şekilde damar duvarına yapışır. Lökositlerin trombosit-fibrin ağından geçip doku içine geçişlerinde düz kas hücreleri ve doku makrofajlarından salgılanan kemokinler rol oynar.

Bu aşamadan sonra hücresel proliferasyon fazı başlar. Trombosit, lökosit ve düz kas hücrelerinden salınan büyüme faktörleri intimaya düz kas hücre göçünü başlatır ve

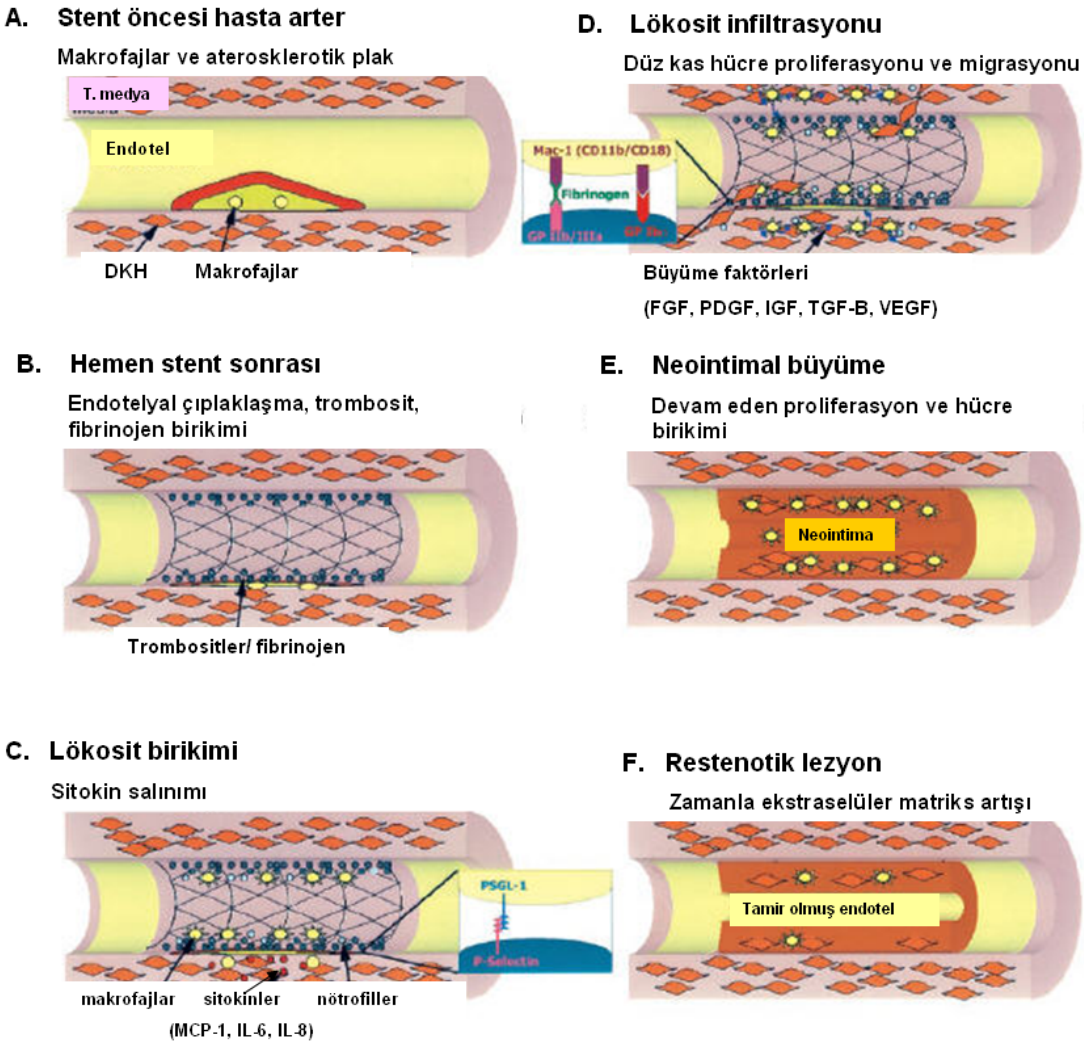
daha fazla hücreyi aktive eder. Sentez ve proliferasyon sonucunda neointima oluşmaya başlar. Birkaç hafta içinde düz kas hücreleri, makrofajlar ve temelde kas hücrelerince sentezlenen bir ekstraselüler matriks neointimayı oluşturur.

Zaman içerisinde devam eden yapım ve yıkım sonucunda hücre sayısı azalır. Restenotik yapıyı temelde kollajen ve proteoglikanlardan oluşan bir matriks oluşturur (30, 31). Şekil 3'de restenozun gelişim aşamaları özetlenmiştir.

Restenoz gelişiminde temel mekanizmanın inflamasyon olduğunun anlaşılması antirestenotik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemli olmuştur. Deneysel ve klinik veriler, stent restenozunun başlıca sebebi olan neointimal proliferasyonun temelinde lökositlerin rol oynadığını göstermektedir. Stent yerleştirilmesi sonrası ilk inflamatuar cevap nötrofil ve monositler aracılığı ile olmaktadır. Günler, haftalar sonrasında ise makrofaj birikimi başlamaktadır. Bu inflamatuar hücrelerce salınan büyüme faktörleri ve sitokinler neointimal kalınlaşmanın ilerlemesinde oldukça önemlidir.

Yapılan bir çalışmada, lökositlerin erken inflamatuar cevap sırasında eksprese ettikleri ve damar duvarına tutunmalarında önemli rol oynayan Mac-1 reseptörünün, stent uygulaması sonrası 10. dakikadan sonra artmaya başladığı ve 48. saatte pik değere ulaştığı gösterilmiştir. Ayrıca Mac-1 düzeylerindeki artış miktarının restenoz oranları ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (32).

İnflamasyonun önemini araştıran diğer bir çalışmada, monosit kemotaksisinden sorumlu monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) düzeyleri ve restenoz arasındaki ilişki incelenmiş, MCP-1 düzeylerinin stent sonrası günler içerisinde yükseldiği ve restenoz gelişen hastalarda 6 . aya kadar yüksek kaldığı gösterilmiştir (33).



Şekil 3: A, Girişim öncesi matür bir aterosklerotik plak. B, Stent yerleştirilmesinin hemen ardından endotelyal çıplaklaşma, trombosit ve fibrinojen birikimi. C ve D, Lökosit birikimi, infiltrasyonu ve hasardan günler sonra düz kas hücre proliferasyon ve migrasyonu. E, Hasardan haftalar sonra devam eden düz kas hücre proliferasyonu ve monosit birikimi ile beraber neointimal kalınlaşma. F, Uzun dönemde (haftalar, aylar içinde) hücre zengin yapıdan, daha az hücreli, ekstraselüler matriksten zengin yapıdaki plak (DKH=düz kas hücreleri, MCP-1=monosit kemoatraktan protein-1) (31).

Lokal inflamasyonu artıran faktörler neointimal proliferasyonu ve dolasıyla restenozu artırmaktadır. Stent sonrası erken safhada (≤3 gün) koroner arterdeki inflamasyon şiddetinin altta yatan arteryel duvar morfolojisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Stent restenozunu artıran bu morfolojik özellikler, stentin hasarlı medya tabakasına yerleştirilmesi veya stentin lipidden zengin plağın nekrotik çekirdeğine penetre olması gibi daha çok inflamatuar yanıta sebep olan durumlardır (34, 35).

Koroner girişim sonrasında lokal inflamasyon ile birlikte sistemik inflamasyon da tetiklenmektedir. Sistemik inflamasyon düzeyini kolay ve güvenilir şekilde göstermenin yolu CRP seviyelerine bakmaktır.

2.2.2 C-reaktif protein:

C-reaktif protein eskiden sadece bir inflamasyon belirteci olarak kabul görürken, artık vasküler inflamatuar sürecin de bir göstergesi olduğu bilinmektedir. CRP bir akut faz reaktanı olup primer olarak karaciğerde sitokin stimulasyonu sonrası sentezlenmektedir (36). Aynı zamanda lokal olarak koroner intimal ve medyal düz kas hücreleri tarafından da sentezlenebilir (37, 38). Klasik kompleman sistemi aktivasyonunda rol oynayan immünitenin bir parçasıdır. Ayrıca insan endotel hücrelerinde IL-6 ve endotelin-1 salınımını indükler ve endotelyal nitrik oksit sentazı azaltır. Makrofajların sitokin ve doku faktörü salınımını artırmasının yanında LDL'nin makrofaj tarafından alınmasını da stimule eder (39).

C-reaktif proteinin plazma konsantrasyonu, dolaşıma salınan sitokin konsantrasyonu ve inflamatuar mediyatörlerin indüklemesine bağlı olarak değişir. Dolayısıyla CRP konsantrasyonu, beyaz küre aktivasyonu ve inflamatuar aktivitenin doğru ve objektif bir indeksidir (36, 40). Yarı ömrü 19 saat olan CRP'nin dolaşımdan temizlenmesi organ yetmezlikleri gibi başka faktörlerden etkilenmemektedir. Gün içerisinde CRP düzeyleri diurnal varyasyon göstermez. Ölçümü kolay ve rutin olarak yapılabilen bir tetkiktir.

Sağlıklı bireylerde normal serum konsantrasyonu <3mg/L olan CRP'nin, akut faz durumlarında konsantrasyonu binlerce kat artabilir. İnflamatuar durumun ortadan kalkmasıyla birkaç gün içerisinde normal seviyelerine döner (41). Kandaki CRP konsantrasyonunu artıran diğer durumlar aynı zamanda endotel hasarına da sebep olan sigara kullanımı, obezite, yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid düzeyleri, diyabet ve insülin direncidir (42).

CRP sentezi temel olarak IL-6 tarafından indüklenerek karaciğerde yapılsa da aterosklerotik plak içinde de CRP sentezi olduğu gösterilmiştir (43). PKG uygulanan hastaların koroner sinüs örneklemesinin yapıldığı bir çalışmada işlem sonrası IL-6 ve CRP seviyelerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu çalışma, PKG sonrası IL-6 ve CRP'nin sadece sistemik olarak salınmadığını, aterosklerotik plaktan lokal mekanik etki ile de IL-6 ve CRP salınımı olduğunu göstermesi açısından önemlidir (44).

Serum CRP yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu ve koroner arter hastalarında prognostik değeri olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. Kardiyovasküler risk değerlendirmesi için CRP ölçümü yüksek duyarlılıkta CRP (hsCRP) kullanılarak yapılmaktadır. hsCRP ölçümü ile 10 mg/L'nin altındaki hassas değerler de ölçülebilmektedir. Sağlıklı bireylerde ölçülen serum hsCRP düzeyleri uzun dönem miyokard infaktüsü (MI), iskemik inme ve periferik vasküler hastalık riskini öngördürmektedir (45). Bilinen koroner arter hastalarında ise yüksek hsCRP seviyeleri yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğundan, bu hastalarda daha agresif medikal tedavi ve yakın takip gerektiği görüşü savunulmaktadır (46). Lipid düşürücü ajanlar (özellikle statinler), ADE-İ (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) ve ARB'ler (anjiyotensin reseptör blokerleri), antidiabetik ajanlar, anti-inflamatuar ajanlar, antiplatelet ajanlar, beta blokerler ve E vitamininin serum CRP düzeyleri üzerine düşürücü etkileri olduğuna dair araştırmalar mevcuttur (47). Statinler CRP üzerindeki belirgin inhibitör etkinliklerini LDL kolesterol düşürücü etkilerinin yanında, plakta inflamasyonu azaltarak ve plak stabilizasyonunu sağlayarak göstermektedir (15).

Perkütan girişim yapılan hastalarda yapılan çalışmalar, işlem öncesi CRP yüksekliğinin işlem sonrası kardiyovasküler olaylar için bir risk göstergesi olduğunu desteklemektedir. PKG ile indüklenen sistemik inflamatuar yanıtın derecesi de yine işlem sonrası başarı ve prognozu etkilemektedir (48, 49). Yapılan bir çalışmada, stent uygulanan hastalarda yüksek bazal CRP düzeylerinin uzun dönemde istenmeyen kardiyak olaylar açısından bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (48). Yapılan başka bir çalışmada, işlem sonrası CRP'deki artış miktarı ve istenmeyen kardiyak olaylar arasındaki ilişki araştırılmış ve sonuçta CRP düzeylerindeki artış miktarının bazal CRP'ye kıyasla istenmeyen kardiyak olayları belirlemede daha üstün olduğu saptanmıştır (49). Sistemik inflamasyonu azaltmaya yönelik girişimlerin işlem sonrası stent restenozu ve kardiyak olayları azalttığı yönünde çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada elektif perkütan girişim yapılan ve işlem öncesi CRP düzeyleri benzer olan hastalar statin kullanımlarına göre restenoz ve kardiyak olaylar açısından takip edilmiştir. Statin kullanan hastalarda restenoz ve kardiyak olay oranları, lipid düzeylerinden bağımsız olarak, statin kullanmayan hastalara göre daha düşük bulunmuş ve bu sonuçlar statinlerin anti-inflamatuar ve anti-aterosklerotik pleiotropik özellikleri ile ilişkilendirilmiştir (50).

2.3 İLAÇ SALINIMLI STENTLER

2.3.1 İlaç salınımlı stentlerin gelişimi:

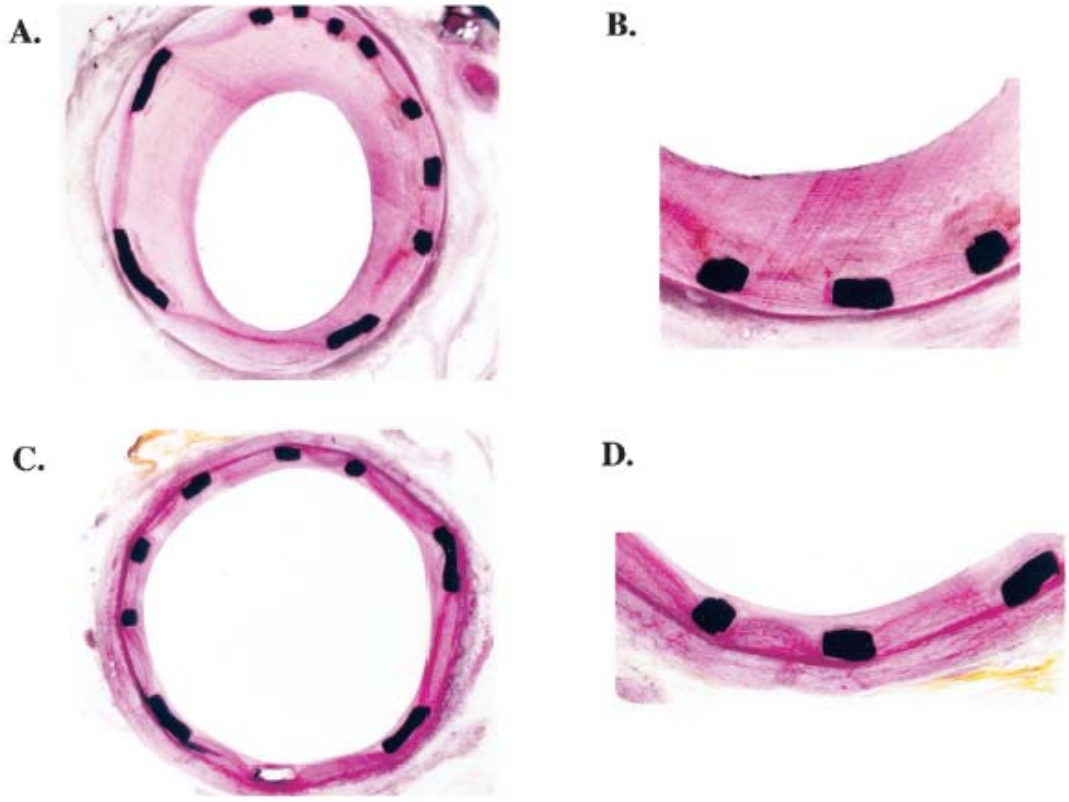
Stent implantasyon tekniklerinin gelişimi, stent teknolojisindeki ilerleme ve etkin antiplatelet tedaviler stent trombozunun minimal düzeye inmesini sağladıysa da stent restenozu üzerinde önemli bir katkı sağlayamamıştır (51). Bu problem yüzünden stent uygulanan hastaların yaklaşık dörtte birinde tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı duyulmaktadır (52).

Restenozun temelinde yatan inflamatuar ve ardından gelen proliferatif süreçlerin anlaşılması stentleri neointimal proliferasyonu azaltan ilaçlarla kombine etme fikrini doğurmuştur. Neticede, stent üzerine polimer kaplama ve ilacın eklenmesi ile oluşan İSS'ler oldukça yüz güldürücü sonuçlar vermiş, stent içi restenoz oranları %5'lere

kadar düşürülmüştür (53). İSS teknolojisinde temel olarak iki ilaç kullanılmaktadır. Birincisi anti-proliferatif ve anti-inflamatuar etkinliğe sahip olan sirolimus, diğeri ise temelde bir antitümör ajan olan paklitakseldir. Daha sonra bu iki ilacın türevleri de üretilerek kullanıma sunulmuştur.

2.3.2 İlaç salınımı stentlerin etki mekanizması:

Sirolimus (rapamisin), potent immünsupresif etkiye sahip doğal bir makrosiklik laktondur. 1999 yılında renal transplant rejeksiyon profilaksisi için FDA onayı alan ilacın everolimus, zotarilimus, biolimus gibi türevleri de mevcuttur. Aslen bir ön ilaç olan sirolimus hücreye girdikten sonra FK506 bağlayıcı protein (FK506BP12)'ye bağlanarak etki gösterir. Bu bağlayıcı protein, özellikle proliferasyon aşamasındaki düz kas hücrelerinde yoğun olarak bulunmaktadır (54). Sirolimus ve bağlayıcı protein kompleksi hücre siklusunu düzenleyen bir protein olan mTOR proteinine bağlanır ve aktivasyonunu inhibe eder. Hücre siklusunda kritik bir nokta olan G_1'den S fazına geçişi düzenleyen bir protein olan mTOR'un inhibe olması hücrenin bölünmesini durdurur. Sonuç olarak sirolimus, hücrenin G_1 fazı sonunda kalmasını sağlayan sitostatik bir ajandır (55). Sirolimusun restenoz kaskadının bütün fazlarında inhibitör etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, sirolimus kaplı stent grubunda neointimal hiperplazi inhibisyonuna paralel olarak inflamasyonun da belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (56). Sirolimus aynı zamanda ekstraselüler matriks sentezi ve düz kas hücre migrasyonunu da durdurmaktadır (57). Sonuç olarak, birçok etki mekanizması ile sirolimus kaplı stentlerin ÇMS'lere kıyasla neointimal kalınlaşmayı belirgin olarak azalttığı hayvan modelleri ve klinik çalışmalarca kanıtlanmıştır (58-60). Şekil 4'de ÇMS ve sirolimus kaplı stentin neointimal proliferasyon gelişimi üzerindeki farklılıkları görülmektedir.



Şekil 4: Normal domuz koroner arterlerine yerleştirilen stentlerin 28. gündeki düşük ve yüksek çözünürlükteki mikroskopik görüntüleri. A ve B (yüksek çözünürlük) ÇMS'e ait stent stratlarının indüklediği mediyal hasar ve neointimal oluşumu göstermektedir. C, Sirolimus kaplı stentte benzer mediyal hasara rağmen, ÇMS'e kıyasla belirgin olarak daha az neointimal oluşum izlenmektedir. D, yüksek çözünürlükte sirolimus kaplı stent görüntüsünde, düz kas hücreleri ve proteoglikandan oluşan neointima izlenmektedir. Her iki stent uygulamasında da mediyal nekroz veya intimal kanama olmadan mediyal kompresyon izlenmektedir (Hematoksilen-eosin boyası: A ve C ×2, B ve D ×40) (56).

Paklitaksel, sahip olduğu taksan halkası sayesinde anti-tümör özelliğe sahiptir. β tubuline bağlanarak mikrotübül oluşmasını ve böylece mitozu engeller. Mikrotübüller hücre şekli, migrasyonu ve büyüme faktörleri sinyallerinde rol oynar ve mitotik ağ yapısının ana elementidir (61, 62). Hücre bölünmesinin bütün fazlarında organize olamayan mikrotübüller oluşur ve hücrenin M fazına (mitoz fazı) geçişi engellenir (63). Paklitakselin hücre siklusundan bağımsız etkileri de mevcuttur. Mikrotübüller üzerine etkisi ile hücre migrasyonunu engeller. Bu özellik

sayesinde, neointimanın oluşumundan sorumlu düz kas hücreleri ve başlangıçta hasar yerinde aktif olan inflamatuar hücreler üzerinde inhibitör etki göstermektedir (64, 65).

2.3.3. İlaç salınımlı stentler ve inflamasyon:

İlaç salınımlı stentlerle sağlanan belirgin restenoz azalması bu stentlerin anti-proliferatif etkinliğinin yanında anti-inflamatuar özellikleri ile de ilişkilendirilmektedir (66). TNF-α gibi inflamatuar sitokinler neointima içerisinde düz kas hücreleri tarafından eksprese edilmekte ve bu sitokinler düz kas hücre migrasyon ve proliferasyonunu tetiklemektedir. Sirolimus kaplı stentlerle yapılan bir çalışmada, stimule olmuş düz kas hücrelerinden TNF-α salınımının sirolimus ile inhibe olduğu gösterilmiştir (67).

Lokal inflamasyon IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi inflamatuar sitokinler aracılığı ile sistemik inflamasyonu tetiklemekte ve CRP'nin karaciğerde yapımını indüklemektedir. Sistemik inflamatuar yanıt ise direkt olarak lokal inflamatuar süreci amplifiye etmektedir (5). Kısacası lokal ve sistemik inflamatuar yanıtlar birbirleriyle sürekli iletişim ve etkileşim halindedir.

İlaç salınımlı stentlerin lokal etkilerinin yanında sistemik anti-inflamatuar etkilerinin de bulunabileceği düşünülse de bu konuya ilişkin henüz net bir sonuç elde edilememiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

3.1.1 Hasta alım ve dışlanma kriterleri:

Aralık 2006-Şubat 2007 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı koroner anjiyografi laboratuvarında elektif koroner anjiyografi yapılarak koroner arter hastalığı saptanan ve intrakoroner stent uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirildi. Dışlanma kriteri (tablo 1) bulunmayan ve onam formunu okuyup imzalayan 112 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tablo 1: Çalışmadan dışlanma kriterleri

Dışlanma kriterleri:
1. Akut koroner sendromu olan hastalar
2. Son 2 hafta içerisinde perkütan koroner girişim veya by pass yapılmış hastalar
3. Aktif enfeksiyonu veya malinitesi olan hastalar
4. Son 2 hafta içerisinde enfeksiyon veya cerrahi girişim geçirmiş olan hastalar
5. Kronik inflamatuar veya otoimmün hastalığı olanlar
6. By pass greft lezyonlarına stent uygulanan hastalar
7. Stent restenozuna yönelik girişim yapılan hastalar
8. Aynı girişimde hem İSS hem ÇMS uygulanan hastalar
9. İşlem öncesi veya sonrası glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü infüzyonu yapılan hastalar

3.1.2 Biyokimyasal değerlendirme:

Çalışmaya dahil edilen hastalardan perkütan girişim öncesi arteryel kateterden, işlem sonrası 24. saatte ise venöz yoldan 10 ml kan örneği alınarak hsCRP ve CKMB çalışılmak üzere düz biyokimya tüpüne konuldu *(her iki parametre için de arteryel veya venöz örnekleme yapılması sonuç açısından fark yaratmamaktadır (36, 40)).* Kanlar alındıktan sonra 1 saat içerisinde santrifüj edilerek (3000g, 15 dakika)

serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar -20°C'deki derin dondurucu içerisinde saklandı. Hasta alımı bittikten sonra saklanmakta olan serumların tümü hsCRP ve CKMB düzeyleri çalışılmak üzere laboratuvara gönderildi (Düzen Laboratuvarları, Ankara).

hsCRP testi, Particle Enhanced Turbidimetric yöntem ile çalışıldı. Analitik hassasiyeti 0.1 mg/L olan Cobas Intagra (Roche Cobas Integra 400 plus) reaktifi kullanıldı (hsCRP referans aralığı:0-3 mg/L, kitlerin üretim yeri: Roche Diagnostics GmbH, D68298 Mannheim). CK-MB testi, immünoinhibisyon sonrası kinetik, spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Cobas Integra reaktifi kullanıldı (Immunoinhibition, kinetic) (Referans aralığı 0,0-6,25 ng/ml).

Koroner anjiyografi için yatış yapan hastalardan rutin olarak istenen biyokimyasal kan parametreleri (açlık kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, aspartat transaminaz, alanin transaminaz, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit) 12 saat açlık sonrası alınan kan örneği ile çalışıldı. LDL kolesterolün >130 mg/dl olması veya lipid düşürücü ilaç kullanımı hiperlipidemi olarak kabul edildi. Sistolik kan basıncı en az iki ölçümde ≥140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı en az iki ölçümde ≥90 mmHg olan hastalar ve/veya antihipertansif kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Son 12 ayda düzenli sigara kullanımı sigara içiciliği olarak tanımlandı. Hastaların boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ölçüldü. Vücut ağırlığı (kg)/boy uzunluğunun karesi (m^2) formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Metabolik sendrom tanısı için ATP III kriterleri uygulandı. (bel çevresi; kadında >88, erkekte >102 cm, HDL; kadın için <50, erkek için <40 mg/dl, kan basıncı >130/85 mmHg, açlık kan glukozu >110 mg/dl, kan trigliserid düzeyi >150 mg/dl kriterlerinden en az üçünün bulunması). Oral antidiyabetik veya insülin kullanan veya açlık kan şekeri en az iki kez >126 mg/dl saptanan hastalar diyabetik olarak kabul edildi.

3.1.3 Perkütan koroner girişim:

Tüm hastalara aspirine ek olarak işlemden en az 8 saat önce 300 mg klopidogrel ile yükleme yapıldı. Perkütan girişim sonrası ÇMS uygulanan hastalara en az bir ay, İSS

uygulanan hastalara ise stent çeşidine göre en az 3 veya 6 ay boyunca klopidogrel kullanmaları önerildi. Daha uzun süreli klopidogrel kullanımı açısından karar hastayı takip eden hekime bırakıldı.

Koroner anjiyografi öncesi tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri, kullandıkları ilaçlar ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Selektif koroner anjiyografi, biplan anjiyografi cihazı ile yapıldı (BICOR HICOR model, Siemens, Germany). Hastaya stent uygulama kararı ACC/AHA perkütan koroner girişim kılavuzuna uygun olarak verildi (68). Girişim öncesi tüm hastalara 100 Ü/kg i.v heparin bolus uygulandı. Gerekli görülen hastalarda balon anjiyoplasti ile predilatasyon uygulandı. Koroner girişim sırasında seçilen stent tipi (ÇMS veya İSS) operatör tercihine bırakıldı.

İşlem sonrası CKMB düzeyinin üst limitin 3 katından daha fazla artış göstermesi veya miyokardiyal iskemi semptomları ve/veya miyokard nekrozu ile uyumlu kardiyak belirteçlerin artışı ile beraber yeni gelişen Q dalgası varlığı periprosedüral miyokard infarktüsü (MI) olarak tanımlandı. İşlem sonrası CKMB'nin 1-3 kat artış göstermesi ise periprosedüral miyonekroz olarak isimlendirildi.

Hastalarda girişim yapılacak lezyon, morfolojik özelliklerine göre sınıflandırıldı. Lezyon morfolojisi sınıflaması ACC/AHA lezyon sınıflama sistemine göre yapıldı (69). Morfolojik sınıflamaya göre tip B_2 ve tip C olan lezyonlar komplike lezyonlar olarak tanımlandı. Birden fazla lezyona müdahale edildiği durumlarda, hastada B_2 veya C tipi lezyon varsa, hastanın lezyon morfolojisi komplike lezyon morfolojisi olarak kabul edildi.

3.1.4 Taburculuk sonrası hasta takibi:

Çalışmaya alınan hastalar 1, 6 ve 12. aylarda telefon ile aranarak ve angina, ölümcül olmayan MI, perkütan girişim ve ölüm açısından sorgulandı. Angina ve MI tarifleyen hastalar kontrole çağrılarak ayrıntılı bilgi alındı. Gerekli görülen hastalarda ileri tetkik ve tedavi uygulandı. İstenmeyen kardiyak olaylar; ölümcül olmayan MI

(periprosedüral infarktlar dahil), ölüm ve hedef damar revaskülarizasyonu olarak tanımlandı.

3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin normal dağılıma uygun dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Sürekli ölçümlü değişkenler ortalama ± standart sapma veya ortanca (1.çeyrek – 3.çeyrek) biçiminde gösterildi. Standart dağılıma uymayan CRP ve CKMB değerleri için ortanca (1.çeyrek – 3.çeyrek) kullanıldı.

Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği Student's t veya Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Gruplar içerisinde bazale göre 24.saat laboratuvar ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Bağımlı t testi veya Wilcoxon İşaret testi ile araştırıldı. CRP ve CKMB ölçümlerinin bazal ve 24. saat değerleri arasındaki fark delta (Δ) değeri ile ifade edildi. CRP değerlerindeki işlem sonrası yükselme miktarı % artış olarak da hesaplanarak değerlendirmeye alındı. Standart dağılıma uymayan ΔCRP, ΔCKMB ve %CRP artışı değerleri için de ortanca (1.çeyrek – 3.çeyrek) kullanıldı.

Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare veya Fisher'in Tam Olasılık testi kullanıldı. p değerinin <0,05 olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta özellikleri:

Çalışmamıza kateter laboratuvarımızda elektif koroner anjiyografi sonrası intrakoroner stent uygulanan ve kriterlerimize uyan 112 stabil koroner arter hastası (84 erkek, 28 kadın, yaş ortalaması 62±11) dahil edildi.

Hastaların bazal demografik ve klinik özelliklerine bakıldığında yaş, cinsiyet, hiperlipidemi, sigara kullanımı, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADE-İ) veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB), statin, nitrat ve beta bloker kullanımları açısından iki stent grubu arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların tümü aspirin kullanmaktaydı. Diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom sıklığı ÇMS grubunda İSS grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazlaydı (*sırasıyla p=0,004, p=0,048, p=0,002)* (Tablo 2).

Anjiyografik ve girişimsel özellikler:

Hastaların 70 tanesine ÇMS (toplam 120 stent), 42 tanesine ise İSS (toplam 60 stent) uygulandı. İSS grubunda uygulanan stent tiplerinin dağılımı; 27 sirolimus, 17 zotarilimus ve 16 paklitaksel salınımlı stent şeklinde idi.

Hastaların anjiyografik özellikleri kıyaslandığında; komplike lezyon oranı (B2/C), çok damar hastalığı, çoklu damar girişimi, stent uzunlukları (çoklu stent uygulamalarında stent uzunlukları toplanmıştır), stent çapları (çoklu stent uygulamalarında ortalama çap alınmıştır), uygulanan ortalama stent sayısı, ortalama darlık yüzdesi ve maksimum atmosfer basıncı (uygulanan stentler arasında maksimum inflasyon basıncı olan alınmıştır) açısından ÇMS ve İSS grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Çoklu stent (>1 stent) uygulanan hasta oranı da iki grupta benzerdi (Tablo 3).

Tablo 2: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarının bazal demografik ve klinik özellikleri

	ÇMS (n=70)	**İSS (n=42)**	**Genel (n=112)**	***p***
Yaş	62±10	61±11	62±11	*0,653*
Erkek	49 (%70)	35 (%83)	84 (%75)	*0,115*
Diabetes mellitus	32 (%46)	8 (%19)	40 (%36)	*0,004*
Hipertansiyon	53 (%76)	24 (%57)	77 (%69)	*0,048*
Hiperlipidemi	49 (%70)	23 (%55)	72 (%64)	*0,103*
Sigara öyküsü	33 (%47)	21 (%50)	54 (%48)	*0,770*
Metabolik sendrom	46 (%71)	14 (%39)	60 (%59)	*0,002*
ADE-İ veya ARB	53 (%76)	30 (%71)	83 (%74)	*0,616*
Statin	65 (%93)	37 (%88)	102 (%91)	*0,498*
Nitrat	22 (%31)	12 (%29)	34 (%30)	*0,750*
Beta bloker	56 (%80)	28 (%66)	84 (%75)	*0,115*

Değerler ortalama±standart sapma veya n (%) olarak verilmiştir.

(ADE-İ= anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB= anjiyotensin reseptör blokörü)

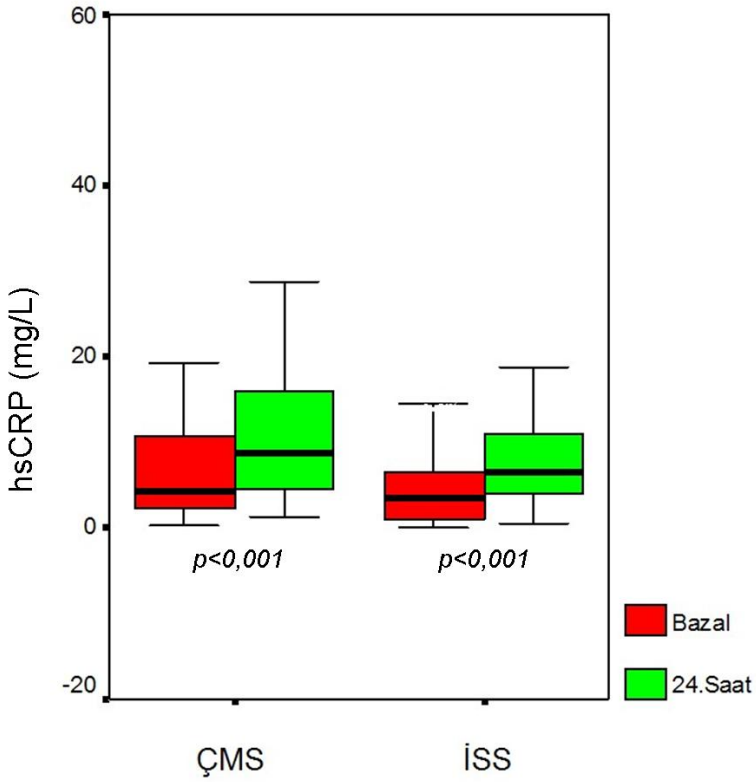
Tablo 3: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarının anjiyografik ve girişimsel özellikleri

	ÇMS (n=70)	İSS (n=42)	Genel (n=112)	*p*
Komplike lezyon	15 (%21)	14 (%33)	29 (%26)	*0,164*
Çok damar hastalığı	38 (%56)	20 (%50)	58 (%54)	*0,554*
Çoklu damar girişimi	22 (%31)	17 (%40)	39 (%35)	*0,331*
Stent boyu (mm)*	25,6±20,69	26,5±14,08	25,9±18,43	*0,201*
Stent çapı (mm)*	2,9±0,57	2,9±0,33	2,9±0,49	*0,946*
Ortalama stent sayısı *	1,7±1,16	1,4±0,70	1,6±1,02	*0,247*
Ortalama darlık %*	83,0±9,87	80,6±9,77	82,1±9,86	*0,238*
Maksimum atmosfer basıncı*	13,1±1,94	13,8±1,74	13,4±1,88	*0,238*
Çoklu stent uygulaması	31 (%44)	13 (%31)	44 (%39)	*0,162*

*değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir

CRP değerleri:

İşlem öncesi CRP düzeyleri ÇMS grubunda 4,4 (2,1 – 10,7) mg/L, İSS grubunda ise 3,6 (1,1 – 6,6) mg/L olup aradaki fark anlamlı değildi *(p=0,120).* 24. saat değerlerine bakıldığında her iki grupta da CRP değerlerinde anlamlı artış olduğu görüldü. ÇMS grubunda 8,6 (4,1 – 16,0) mg/L olan 24. saat CRP düzeyi, İSS grubunda 6,4 (4,0 – 11,0) mg/L idi *(her iki grup için p<0,001).* Şekil 5'de iki grubun bazal ve 24. saatteki CRP değerlerinin değişimi kutu-nokta grafiği ile sunulmaktadır.



Şekil 5: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent grubunda bazal ve 24. saat hsCRP değerleri.

Serum CRP değerlerindeki artış miktarı Δ (delta) değişim olarak incelendiğinde gruplar arasında ΔCRP değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bazal ve 24. saat CRP değerleri arasındaki fark yüzde (%) artış miktarı olarak karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 4).

Tablo 4: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarının bazale göre 24. saatteki CRP Δ değişim ve yüzde (%) artış miktarları açısından karşılaştırılması .

	ÇMS (n=70)	**İSS (n=42)**	***p***
ΔCRP (mg/L)	2,1 (0,5 – 6,2)	2,3 (0,2 – 5,2)	*0,703*
%CRP artışı	50 (14-152)	74 (6-245)	*0,374*

değerler ortanca (1. çeyrek-3. çeyrek) olarak gösterilmiştir.

Tüm hasta grubunda işleme bağlı CRP artışını (ΔCRP) etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizinde demografik, klinik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin CRP artışı üzerine anlamlı etkilerinin bulunmadığı gözlendi (Tablo 5).

Tablo 5: 112 hasta için klinik, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin ΔCRP üzerine etkileri

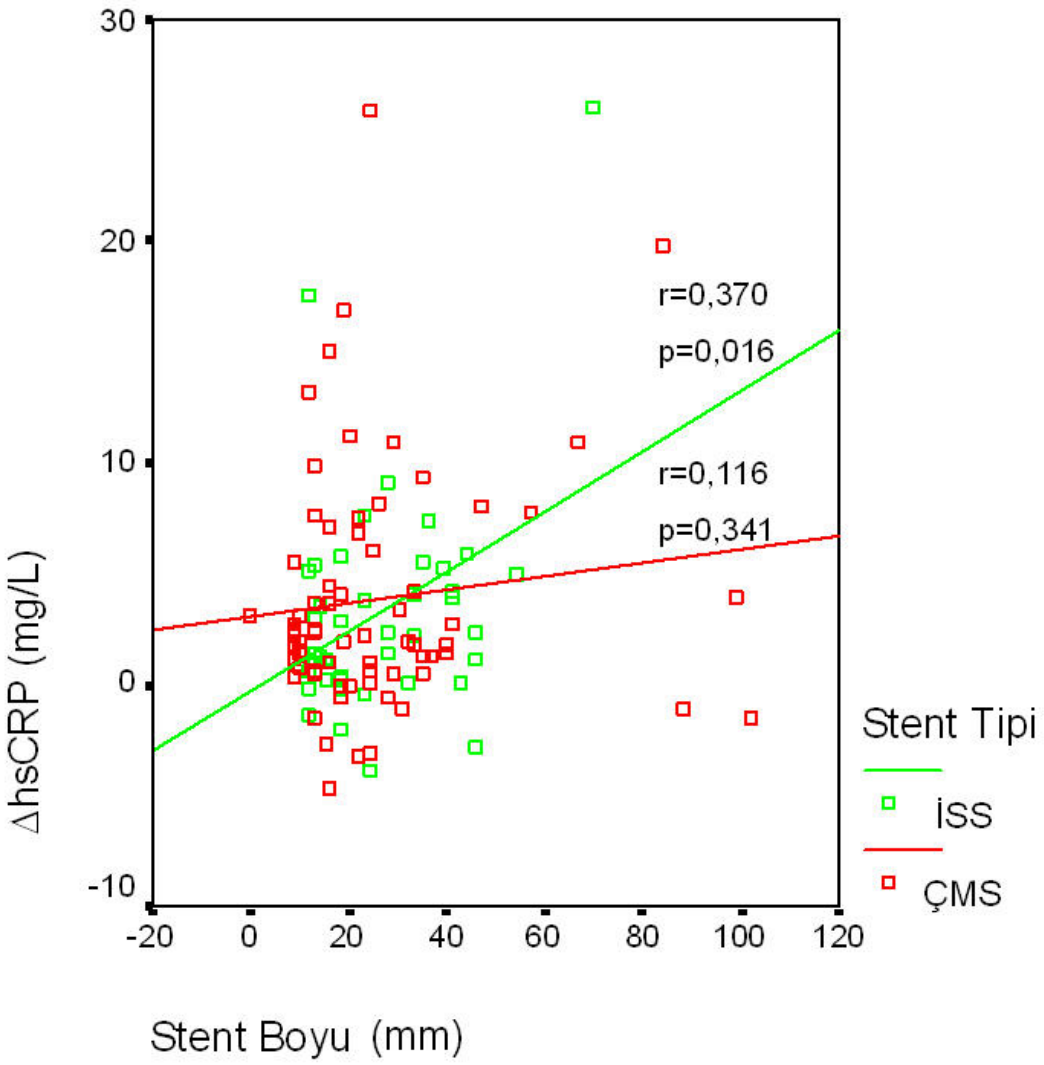
	ΔCRP için p değerleri
Yaş	*0,590*
Cinsiyet (Kadın/erkek)	*0,672*
Diabetes mellitus	*0,772*
Hipertansiyon	*0,605*
Hiperlipidemi	*0,734*
Sigara öyküsü	*1,000*
Metabolik sendrom	*0,391*
ADE-İ veya ARB	*0,117*
Statin	*0,783*
Nitrat	*0,957*
Beta bloker	*0,320*
Komplike lezyon	*0,593*
Çok damar hastalığı	*0,125*
Çoklu damar girişimi	*0,058*
Stent boyu (mm)	*0,055*
Stent çapı (mm)	*0,515*
Ortalama stent sayısı	*0,086*
Maksimum atmosfer basıncı	*0,123*
Çoklu stent uygulaması	*0,259*
Stent tipi (İSS/ÇMS)	*0,703*
Bazal CRP (mg/L)	*0,518*

Girişimsel özelliklerden çoklu damar girişimi, stent boyu ve ortalama stent sayısı ile ΔCRP arasındaki ilişki anlamlılık eğilimindeydi *(sırasıyla p=0,058, p=0,055 ve p=0,086).*

ΔCRP'ye etki eden faktörler ÇMS ve İSS gruplarında ayrı ayrı araştırıldığında demografik, klinik ve anjiyografik özelliklerin her iki grupta da CRP artışı için belirleyici rol oynamadığı görüldü (Tablo 6). Beta bloker kullanımının ΔCRP üzerindeki etkisi İSS grubunda anlamlılık eğiliminde idi, ancak ÇMS ve genel hasta grubuna bakıldığında anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. 112 hasta birarada değerlendirildiğinde ΔCRP üzerinde etkili görünen çoklu damar girişimi ve ortalama stent sayısının, hastalar ÇMS ve İSS gruplarında ayrı ayrı incelendiğinde anlamını kaybettiği gözlendi. Diğer yandan girişimsel özelliklerden stent boyu, İSS grubunda ΔCRP ile anlamlı korelasyon göstermekteydi. ÇMS grubunda ise stent boyunun ΔCRP üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu (Şekil 6).

Tablo 6: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent gruplarında klinik, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin ΔCRP üzerine etkileri

	ΔCRP için p değerleri	
	ÇMS (n=70)	**İSS (n=42)**
Yaş	*0,446*	*0,885*
Cinsiyet (Kadın/erkek)	*0,405*	*0,532*
Diabetes mellitus	*0,693*	*0,224*
Hipertansiyon	*0,748*	*0,647*
Hiperlipidemi	*0,377*	*0,604*
Sigara öyküsü	*0,962*	*0,970*
Metabolik sendrom	*0,549*	*0,267*
ADE-İ veya ARB	*0,130*	*0,436*
Statin	*0,690*	*0,821*
Beta bloker	*0,883*	*0,060*
Komplike lezyon	*0,720*	*0,163*
Çok damar hastalığı	*0,161*	*0,626*
Çoklu damar girişimi	*0,101*	*0,311*
Stent boyu (mm)	*0,341*	*0,016*
Stent çapı (mm)	*0,766*	*0,358*
Ortalama stent sayısı	*0,285*	*0,102*
Maksimum atmosfer basıncı	*0,302*	*0,172*
Çoklu stent uygulaması	*0,570*	*0,176*



Şekil 6: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarında stent boyu ile ΔhsCRP arasındaki korelasyon.

Kreatin kinaz MB (CKMB) değerleri:

İşlem öncesi CKMB düzeyi ÇMS grubunda 3,2 (2,2-4,1) ng/ml, İSS grubunda ise 2,6 (2,0-3,7) ng/ml olup aradaki fark anlamlı değildi *(p=0,160)*. 24. saat değerlerine bakıldığında her iki grupta da CKMB değerlerinde anlamlı artış olduğu görüldü (*her iki grup için p<0,001)*. CKMB artış miktarı ΔCKMB olarak hesaplandığında stent grupları arasında anlamlı fark izlenmedi *(p=0,897)*.

CKMB'nin işlem sonrası üst limitin 1-3 katı değerlerine (periprosedüral miyonekroz) ulaştığı hasta sayısı ÇMS grubunda 12 (%17), İSS grubunda ise 5 (%12) idi *(p=0,269).* CKMB düzeyleri üst limitin üç katından fazla artış gösteren, yani periprosedüral MI kabul edilen hasta sayısı da ÇMS ve İSS gruplarında benzerdi *(sırasıyla 5[%7] ve 6 [%14] , p=0,219).*

112 hastada CKMB artışına (ΔCKMB) etki eden faktörleri belirlemeye yönelik analizlerde komplike lezyon morfolojisinin CKMB artışında anlamlı rol oynadığı görüldü (Tablo 7).

Stent grupları ayrı ayrı incelendiğinde komplike lezyon morfolojisinin ΔCKMB üzerine etkisinin sadece ÇMS grubu ile sınırlı kaldığı *(p=0,040*), İSS grubunda bu etkinin kaybolduğu tespit edildi *(p=0,147).*

İnflamasyon ve miyonekroz gelişimi arasındaki bağlantıyı değerlendirmek için CRP ile CKMB düzeyleri arasındaki ilişki ayrıca incelendi. İşlem öncesi CRP düzeyleriyle işleme bağlı CKMB yükselmesi (ΔCKMB) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (*r=-0,004 ve p=0,965).* İşleme bağlı CRP yükselmesi (ΔCRP) ile işleme bağlı CKMB yükselmesi (ΔCKMB) arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı *(r= -0,007 ve p=0,941).* Hastalar ÇMS ve İSS grupları olarak ayrı ayrı ele alındığında da benzer sonuçlara ulaşıldı *(ÇMS için r= -0,090 ve p=0,459, İSS için r=0,158 ve p= 0,318).*

Tablo 7: 112 hasta için klinik, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin ΔCKMB üzerine etkileri

	ΔCKMB için p değerleri
Yaş	*0,212*
Cinsiyet (Kadın/erkek)	*0,202*
Diabetes mellitus	*0,145*
Hipertansiyon	*0,451*
Hiperlipidemi	*0,237*
Sigara öyküsü	*0,253*
Metabolik sendrom	*0,740*
Statin	*0,858*
ADE-İ veya ARB	*0,270*
Nitrat	*0,638*
Beta bloker	*0,679*
Komplike lezyon	*0,011*
Çok damar hastalığı	*0,330*
Çoklu damar girişimi	*0,290*
Stent boyu (mm)	*0,162*
Stent çapı (mm)	*0,965*
Ortalama stent sayısı	*0,229*
Maksimum atmosfer basıncı	*0,906*
Çoklu stent uygulaması	*0,112*
Stent tipi (İSS/ÇMS)	*0,897*
Bazal CRP (mg/L)	*0,965*

Takip bulguları:

Çıplak metal stent grubundan 1 hasta işlem sonrası 2. ayda koroner yoğun bakım ünitemizde kalp yetmezliği nedeniyle eksitus oldu. Birinci yılın sonunda ölümcül olmayan MI (periprosedüral MI dışında) geçiren ve hedef damar revaskülarizasyonu

yapılan hastalar ÇMS grubunda 7, İSS grubunda ise 3 idi *(sırasıyla %10, %7, p=0,452).* Tüm bu değerler göz önüne alındığında, istenmeyen kardiyak olay (ölümcül olmayan MI-*periprosedüral MI dahil*, revaskülarizasyon, ölüm) gelişimi ÇMS grubunda 13 (%18), İSS grubunda ise 9 (%22) olup aradaki fark anlamlı değildi *(p=0,785).*

Kardiyak olaylar ve yüksek CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. 112 hastada bazal ve ΔCRP düzeylerinin istenmeyen kardiyak olay gelişimi üzerine etkisi incelendiğinde bu faktörlerin prognoza anlamlı etkisi olmadığı görüldü *(sırasıyla p=0,298 ve p=0,818).* ÇMS ve İSS grupları ayrı ayrı incelendiğinde de bu iki faktörün olay sıklığı üzerine anlamlı etkisi yoktu (Tablo 8). Sadece istenmeyen kardiyak olay yaşayan hastaların ΔCRP düzeyleri incelendiğinde, stent tipinin olay sıklığı üzerine etkisi olmadığı görüldü *(p=0,262).*

Tablo 8: İki stent grubunda işlem öncesi CRP ve ΔCRP düzeylerinin kardiyak olay yaşanma sıklığı üzerine etkisi

	ÇMS (n=70)			**İSS (n=42)**		
	Olay + (n=13)	**Olay – (n=57)**	***p***	**Olay + (n=9)**	**Olay – (n=33)**	***p***
Bazal CRP (mg/L)	2,28 (1,35-8,46)	4,82 (2,58-11,03)	*0,292*	4,28 (2,77-5,51)	2,83 (0,91-8,82)	*0,121*
ΔCRP (mg/L)	0,93 (0,37-4,32)	2,22 (0,75-7,14)	*0,349*	4,94 (1,24-6,65)	1,40 (0,18-4,13)	*0,135*

değerler ortanca (1. çeyrek-3. çeyrek) olarak gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Elektif olarak ÇMS (n=70) ve İSS (n=42) uygulanan toplam 112 hastada stent tipiyle sistemik inflamatuar yanıt arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmamızda, iki grupta da işlem sonrası benzer oranlarda CRP artışı olduğu tespit edildi. Ayrıca işleme bağlı miyonekroz ve 1 yıllık istenmeyen kardiyak olay gelişimi de iki stent grubu arasında farksızdı.

Çıplak metal stentlerle ortalama %25'lerde seyreden restenoz oranları İSS'lerin kullanılması ile birlikte %5'lere kadar geriletilmiştir. Bu başarıda İSS'lerin bilinen lokal etkilerinin yanında, sistemik anti-inflamatuar etkilerinin de rol oynayabileceği gündeme gelmişse de yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara varılmıştır.

C-reaktif protein sistemik inflamasyon için önemli bir belirteçtir. Stent implantasyonu sonrasında plak rüptürü ve arteryel duvar hasarı ile inflamasyon tetiklenmekte ve bu durum CRP düzeylerine de yansımaktadır (70). Artan CRP ile restenoz oluşumunun tetiklendiğinin gösterilmesi acaba İSS'lerin restenozu önleyici etkisinde sistemik anti-inflamatuar özelliklerinin de rolü olabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir.

Yapılan bir çalışmada, elektif PKG uygulanan 25 hasta paklitaksel salınımlı stent veya ÇMS grubuna randomize edilmiş ve 6. ayda intravasküler ultrasonografi ile restenoz açısından değerlendirilmiştir. Her iki grupta da bazale göre 24. saatte anlamlı IL-6 ve CRP artışı izlenmiş, ancak iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmada sistemik inflamasyon derecesi restenoz oranları ile ilişkili bulunmamıştır (71). Gaspardone ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, stabil koroner arter hastaları paklitaksel, sirolimus ve deksametazon salınımlı stent grupları ile ÇMS grubu olarak 4 gruba ayrılmıştır. Gruplar CRP düzeyleri ile restenoz ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki açısından karşılaştırıldığında tüm hasta gruplarında anlamlı derecede CRP artışı olmakla beraber gruplar arasında artış miktarı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Restenoz ve kardiyovasküler olay oranları, paklitaksel salınımlı ve sirolimus

salınımlı stent grubunda, deksametazon salınımlı ve ÇMS grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışma sonucunda, paklitaksel ve sirolimus salınımlı stentlerde gözlenen anlamlı restenoz ve kardiyovasküler olay azalmasının sistemik inflamatuar cevaptaki azalmaya bağlanamayacağı ifade edilmiştir (72).

İlaç salınımlı stentlerde sistemik inflamatuar yanıtın araştırıldığı başka bir çalışmada, elektif olarak sirolimus kaplı stent uygulanan 152 hasta ile ÇMS uygulanan 149 hasta ΔCRP düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve iki stent grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (10).

Yine benzer bir çalışmada, aralarında akut koroner sendrom hastalarının da bulunduğu 63 hastanın 34'üne sirolimus kaplı stent, 29 tanesine ise ÇMS uygulanmıştır. Sonuçta iki stent grubunda da IL-6 ve CRP seviyeleri anlamlı ve benzer şekilde yükselmiş, İSS lehine bir farklılık gözlenmemiştir (9).

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise İSS ve sistemik inflamasyon üzerine farklı bir sonuç getirmiştir. Çalışmada tek damar hastalığı nedeniyle girişim uygulanan stabil koroner arter hastalarının 21 tanesine ÇMS, 46 tanesine ise İSS uygulanmıştır. Bazal CRP değerleri işlemin 48. ve 72. saatinde alınan CRP değerleri ile kıyaslanmış ve CRP artışı İSS grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu veriler İSS'lerin işlem sonrası akut sistemik inflamatuar yanıt üzerine inhibitör etkileri olabileceğini gösteren ilk verilerdir (8). Ardından yapılan başka bir çalışmada, 257 tanesine ÇMS ve 395 tanesine sirolimus salınımlı stent uygulanan stabil koroner arter hastaları karşılaştırılmış ve ΔCRP düzeyleri sirolimus salınımlı stent grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda sirolimus kaplı stentlerin lokal etkilerinin yanında sistemik anti-inflamatuar etkilerinin de olabileceği tekrar vurgulanmıştır (73).

Çalışmamızda ise, İSS grubunda işleme bağlı CRP artışının ÇMS grubundan daha az olmadığı sonucunu görmekteyiz. Bu bulgular İSS'lerin sistemik düzeyde anti-inflamatuar bir etkinliğe sahip olmadığı görüşünü desteklemektedir (9, 10, 71, 72). Hasta grubumuza detaylı olarak bakıldığında dikkat çeken bir nokta, ÇMS grubunda

İSS grubuna kıyasla daha riskli bir hasta grubunun toplanmış olduğudur (diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi CRP yüksekliğine neden olabilecek faktörler ÇMS grubunda anlamlı derecede daha fazladır). Buna rağmen ÇMS grubundaki CRP artışının İSS'lerle aynı düzeyde gerçekleşmesi, bu dağılım dengeli olsaydı belki de İSS grubundaki CRP artışı beklenenin tersine ÇMS grubundan daha yüksek olacaktı şeklinde değerlendirilebilir. İSS'lere karşı nadir olarak gelişebilen damar duvarındaki hipersensitivite reaksiyonlarının stente proinflamatuar bir özellik kazandırabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (74, 75). İSS üzerindeki polimere, metale veya ilacın kendisine karşı gelişebilen bu hipersensitivite reaksiyonunun artmış eosinofil infiltrasyonu ile ilişkisi gösterilmişse de CRP düzeyleri üzerine olası etkisi henüz bilinmemektedir (75).

Diğer yandan çalışmamız İSS'lerin sistemik anti-inflamatuar etkiye sahip olabileceği ihtimalini tamamen dışlayamamaktadır. Bunun nedeni İSS'lerin sahip olabileceği sistemik anti-inflamatuar etkinin hasta gruplarının bazal özellikleri nedeniyle gölgeleniyor olma ihtimalinin bulunmasıdır. Bazal özelliklere bakıldığında bu duruma sebep olabilecek en önemli faktör ise her iki stent grubunda da %90'lara varan oranlarda statin kullanımı olması ve statinlerin CRP düzeyleri üzerine belirgin inhibitör etkinliğidir (15, 47). İşlem öncesi CRP düzeyinin kardiyak olaylar açısından belirleyiciliğinin araştırıldığı bir çalışmada, statin tedavisi alan grupta bu belirleyiciliğin ortadan kalktığı saptanmıştır (76). Statin tedavisinin bazal CRP düzeyleri üzerine düşürücü etkisi bilinmesine rağmen işlem sonrası CRP artış oranları üzerine etkisi konusunda net bir bilgi yoktur. Ancak statinlerin yüksek oranlarda kullanımı ile daha riskli hasta grubuna sahip ÇMS grubunda CRP artış oranları beklenenden daha düşük gerçekleşmiş olabilir.

Çalışmamızda işleme bağlı CRP artışında etkisi bulunan faktörlerin belirlenmesine yönelik analizlerde yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, ACE-I veya ARB, beta bloker ve statin kullanımı gibi parametrelerden hiçbirinin, hem ÇMS hem de İSS gruplarında, ΔCRP değeri üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadığı gözlemlendi. Beta bloker kullanımının ΔCRP üzerine etkisi sadece İSS grubunda anlamlılık eğiliminde izlendi, ancak genel hasta grubu ve ÇMS grubunda bu ilişki

anlamlı değildi. Literatürde beta blokerlerin girişim sonrası CRP düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir tane çalışma mevcuttur ve çalışma sonucu beta blokerlerin işlem sonrası CRP düzeyleri üzerine anlamlı etkisi olmadığı yönündedir (77). Çalışmamızda ise hasta sayısı az olduğu için bu konu hakkında yorum yapmak mümkün olmamaktadır.

Anjiyografik ve girişimsel özelliklere bakıldığında, uygulanan stent boyu ile inflamasyon arasında sadece İSS grubunda anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edildi. Bu durum stent boyu ile birlikte artan yabancı cisim reaksiyonu ve endotel hasarına sekonder inflamasyon cevabının artmasıyla açıklanabilir. ÇMS grubunda bu ilişkinin gösterilememiş olması ise inflamatuar yanıtı belirgin şekilde inhibe eden statin kullanımının yüksek oranda olması ve/veya hasta sayısının azlığına bağlanabilir.

Miyonekroz belirteci olan CKMB düzeylerindeki minör artışlar, başarılı perkütan girişimlerden sonra %15-26 gibi bir sıklıkta görülebilmektedir (78, 79). Çalışmamızda da bu oran %15 olup ÇMS ve İSS grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Hafif enzim yükseklikleri, genelde miyokardiyal nekroz olmadan, uzun süreli balon inflasyonuna sekonder olan iskemiye bağlanmaktadır. Miyokardiyal nekroza sebep olarak, daha yüksek seviyelerde enzim yüksekliği yapabilecek durumlar ise distal emboli, yan dal oklüzyonları ve uzun süren damar oklüzyonlarıdır (80). Tüm bu nedenlerden ötürü komplike lezyonların daha fazla CKMB yükselmesine sebep olması beklenir. Çalışmamızda bu bilgilere paralel olarak lezyon kompleksliği ile ΔCKMB değerleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Stent grupları incelendiğinde ise ÇMS grubunda bu anlamlılığın gösterilip, İSS grubunda gösterilememesinin nedeni büyük olasılıkla hasta sayısı ile ilişkilidir.

Çalışmamızda hastalar 1, 6 ve 12. aylarda aranarak istenmeyen kardiyak olay gelişimi açısından takip edildi, rutin kontrol koroner anjiyografi uygulanmadı. Periprosedüral MI çalışmamızda tüm hastaların yaklaşık %10'unda görüldü. Bu değer diğer çalışmalardaki %7-10 civarında gözlenen periprosedüral MI oranları ile

uyumludur (9, 76). İstenmeyen kardiyak olaylara bakıldığında da literatür verileri ile uyumlu olarak, ÇMS ve İSS grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (81).

Literatürde inflamasyon düzeyi ile işlem sonrası kardiyak olaylar ve miyonekroz arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur (49, 82, 83). Yapılan bir çalışmada işlem öncesi CRP düzeyleri yüksek olan hastalarda balon anjiyoplasti sonrası erken olay ve klinik restenoz oranının arttığı gözlenmiştir (82). ΔCRP düzeyleri ve kardiyak olaylar arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, işlem sonrası ΔCRP değerleri >3 mg/L olan hasta grubunda istenmeyen kardiyak olay sıklığının diğer gruba kıyasla anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada ΔCRP düzeyleri ile Δtroponin T düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir (49). Başka bir çalışmada ise, bazal CRP düzeyleri yüksek olup stent uygulanan stabil koroner arter hastalarının işlem sonrası daha yüksek troponin seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir (83). Bizim çalışma sonuçlarımızda, her iki stent grubunda da bazal CRP ve ΔCRP düzeyleri ile istenmeyen kardiyak olay yaşanması ve CKMB artışları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda, diğer çalışmaların aksine, inflamasyon ile kardiyak olaylar ve miyonekroz arasında bir ilişki saptanmaması Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile açıklanabilir. Statin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında işlem öncesi CRP düzeylerinin periprosedüral MI ve istenmeyen kardiyak olaylar üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, statin kullanmayan hastalarda yüksek bazal CRP düzeylerinin periprosedüral MI ve istenmeyen kardiyak olaylar açısından bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır. Ancak, CRP ve kardiyak olaylar arasındaki ilişki statin kullanan hasta grubunda gösterilememiştir. Sonuçta statin tedavisi alan hastalarda CRP'nin periprosedüral MI ve kardiyak olaylar açısından prediktif değerinin bozulduğu öne sürülmüştür (76). Bizim çalışma sonuçlarımızda da inflamasyon düzeyi ile kardiyak olaylar ve miyonekroz arasında anlamlı ilişki saptanmamasının bir nedeni hastaların yaklaşık %90 oranında statin kullanımı ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamız, ÇMS ve İSS uygulanan hastalarda CRP düzeylerindeki değişimlerin karşılaştırılması ve birçok klinik ve anjiyografik faktörün buna katkısının araştırılması açısından önemlidir. Ayrıca literatürde işlem sonrası CRP artışı ile miyonekroz, periprosedüral MI ve istenmeyen kardiyak olaylar arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma sayısı çok azdır. Çalışmamız sonucunda ÇMS ve İSS'lerin sistemik inflamasyon açısından fark yaratmadığı sonucu ortaya çıkmıştır ve klinik çalışmalar sonucunda da şu ana kadar gelen bilgiler bu yöndedir. İSS'ler lokal olarak yüksek doz anti-inflamatuar ve anti-proliferatif ilaç salınımı ile neointimal proliferasyon üzerine inhibitör etki göstermektedir. Lokal inflamasyonun yanısıra yüksek düzeyde sistemik inflamasyonun da neointimal prolifeasyona katkıda bulunduğu bir gerçektir. İSS'lerin restenozu azaltıcı etkisinde, lokal etkinliklerinin yanında sistemik inflamasyon üzerine olabilecek etkilerinin de katkısı olabilir mi sorusu üzerine yapılan çalışmamızda, sistemik inflamasyon üzerinde anlamlı bir inhibisyon yaratmadığı sonucu çıkmıştır. ÇMS'lerle benzer düzeylerdeki sistemik inflamasyon altında İSS'ler daha düşük restenoz oranları ile karşımıza çıkıyor ise, bu sonuç İSS'lerin sistemik inflamatuar stimulusa karşı yarattığı lokal rezistans ile sağlanıyor olabilir.

Kısıtlılıklar:

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı randomize olmamasıdır. İSS'ler geri ödeme dahilinde olmadığı için bedeli hastalar tarafından karşılanmaktadır. Bu koşullarda hastaları ÇMS ve İSS gruplarına randomize etmek mümkün olmamıştır. Bunun doğal sonucu olarak ÇMS ve İSS gruplarındaki hasta özellikleri arasında farklılıklar meydana gelmiştir (ÇMS grubunda daha fazla diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom bulunması gibi). Bu farklılıkların sonuçlar üzerine olan olası etkileri tek tek araştırılarak bu kısıtlılık giderilmeye çalışılmıştır.

Hasta sayısının göreceli azlığı diğer bir kısıtlılıktır. Literatüre bakıldığında benzer veya daha az sayıda hastayla yapılmış çalışmalar bulunmasına karşın bu durum istatistiksel analizlerin yeterli güçlülükte olmamasına ve anlamlı çıkabilecek bazı faktörlerin anlamsız görünmesine neden olmuş olabilir.

İşleme bağlı pik CRP değerlerinin 48. saatte oluşmasına karşın çalışmamızda 24. saat değerleri kullanılmıştır (5). Ancak, 24. saat değerlerinde fark olmadan 48. saat değerlerinin farklılık göstermesi beklenmediğinden, birçok çalışmada da bizimkinde olduğu gibi 24. saat değerleri kullanılmıştır (9, 49, 71, 73).

Sonuç:

Elektif stent uygulanan 112 hastanın incelendiği çalışmada elde ettiğimiz veriler İSS'lerin işlem sonrası gelişen sistemik inflamatuar yanıtı baskılayıcı özelliğe sahip olmadıklarını düşündürmektedir. Bu görüşün geçerlilik kazanması için daha büyük ve randomize çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

ÖZET

Çıplak Metal Stentler ve İlaç Salınımlı Stentlerin C-Reaktif Protein Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: İlaç salınımlı stentlerin (İSS) sistemik anti-inflamatuar özelliklerinin olabileceği ve bunun restenoz oranlarındaki düşüşte rol oynayabileceği iddia edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, çıplak metal stentler (ÇMS) ile ilaç salınımlı stentleri sistemik inflamasyonun iyi bir göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri üzerine etkileri açısından karşılaştırmaktı. Ayrıca inflamasyon düzeyi ile miyonekroz ve istenmeyen kardiyak olaylar arasındaki ilişkinin araştırılması da amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Elektif koroner stent uygulanan hastalar stent tipine göre ÇMS (n=70) ve İSS gruplarına (n=42) ayrıldı. Bazal ve işlem sonrası 24. saatteki CRP ve CKMB düzeyleri ölçülerek aradaki fark (Δ-delta) gruplar arasında kıyaslandı. Hastalar bir yıl boyunca istenmeyen kardiyak olaylar (ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölüm ve hedef damar revaskülarizasyonu) açısından takip edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 62±11 olup %75'i erkek idi. İki stent grubu bazal özellikleri açısından kıyaslandığında diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendromu olan hastalar ÇMS grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. Her iki stent grubunda da 24. saatte anlamlı düzeyde CRP artışı olmasına rağmen ΔCRP düzeyi ÇMS grubunda 2,1 (0,5 – 6,2) mg/L, İSS grubunda ise 2,3 (0,2 – 5,2) mg/L olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,703). Her iki stent grubunda ΔCKMB düzeyleri ve major kardiyak olay sıklığı benzerdi (p=0,897 ve p=0,785). ΔCRP düzeyleri ile ΔCKMB arasında her iki stent grubunda da anlamlı korelasyon bulunmadı (ÇMS için r= -0,090 ve p=0,459, İSS için r=0,158 ve p= 0,318). Benzer şekilde ΔCRP'nin istenmeyen kardiyak olay sıklığı üzerine etkisi de anlamlı değildi (ÇMS için p=0,349 ve İSS için p=0,135).

Sonuç: Bulgularımız ÇMS ve İSS uygulanan hastalarda işlem sonrası benzer düzeyde sistemik inflamatuar yanıt oluştuğunu göstermektedir. Benzer sistemik inflamasyon düzeyleri altında İSS ile sağlanan restenoz oranlarındaki düşüşte, bu stentlerin lokal anti-inflamatuar özellikleri rol oynuyor olabilir.

Anahtar kelimeler: Çıplak metal stent, ilaç salınımlı stent, CRP, inflamasyon, CKMB.

SUMMARY

Comparison of the Effects of Bare Metal Stents and Drug Eluting Stents on C-Reactive Protein Levels

Background and aim: It's suggested that drug eluting stents (DES) may have systemic anti-inflammatory properties and this can play a role in decreased restenosis rates. The aim of this study was to compare bare metal stents (BMS) and DES on their effects on C-reactive protein (CRP) levels, a good marker of systemic inflammation. We also aimed to investigate the relation between the inflammation levels and myonecrosis and adverse cardiac events.

Materials and methods: The patients undergoing elective stent implantation were grouped according to the stent type as BMS (n=70) and DES (n=42). Basal and 24th hour postprocedural CRP and CKMB levels were measured and the difference (Δ-delta) was compared between the groups. The patients were followed up for adverse cardiac events (non-fatal myocardial infarction, death and target vessel revascularisation) for one year.

Results: Mean age was 62±11 and 75% were males. The patients with diabetes, hypertension and metabolic syndrome were significantly higher in BMS group when the basal characteristics of the stent groups were compared. There was significant CRP rise in both groups at 24th hour, but the ΔCRP level was 2,1 (0,5 – 6,2) mg/L in BMS and 2,3 (0,2 – 5,2) mg/L in DES group, and the difference was not statistically significant (p=0,703). ΔCKMB levels and adverse cardiac event rates were similar between the two groups (p=0,897 and p=0,785). There was no correlation between ΔCRP and ΔCKMB levels in both groups (r= -0,090 and p=0,459 for BMS, r=0,158 and p= 0,318 for DES group). Similarly, the effect of ΔCRP on the incidence of adverse cardiac events was not significant (p=0,349 for BMS group and p=0,135 for DES group).

Conclusion: Our findings reveal that patients with BMS and DES implantation exhibit similar grade of systemic inflammation after the procedure. At similar levels of systemic inflammation, the local anti-inflammatory properties of DES can play a role at decreased restenosis rates.

Key words: Bare metal stent, drug eluting stent, CRP, inflammation, CKMB.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10:499-506.
3. Christen T, Verin V, Bochaton-Piallat M, Popowski Y, Ramaekers F, Debruyne P, Camenzind E, van Eys G, Gabbiani G. Mechanisms of neointima formation and remodeling in the porcine coronary artery. *Circulation*. 2001;103:882-8.
4. Welt FG, Tso C, Edelman ER, Kjelsberg MA, Paolini JF, Seifert P, Rogers C. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc Med*. 2003;8:1-7.
5. Versaci F, Gaspardone A. Prevention of restenosis after stenting: the emerging role of inflammation. *Coron Artery Dis*. 2004;15:307-11.
6. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrino A, Chiariello L, Gioffre PA. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol*. 1998;82:515-8.
7. Schwartz RS, Edelman ER, Carter A, Chronos N, Rogers C, Robinson KA, Waksman R, Weinberger J, Wilensky RL, Jensen DN, Zuckerman BD, Virmani R. Drug-eluting stents in preclinical studies: recommended evaluation from a consensus group. *Circulation*. 2002;106:1867-73.
8. Kim JY, Ko YG, Shim CY, Park S, Hwang KC, Choi D, Jang Y, Chung N, Shim WH, Cho SY. Comparison of effects of drug-eluting stents versus bare metal stents on plasma C-reactive protein levels. *Am J Cardiol*. 2005;96:1384-8.
9. Gogo PB, Jr., Schneider DJ, Watkins MW, Terrien EF, Sobel BE, Dauerman HL. Systemic inflammation after drug-eluting stent placement. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;19:87-92.

10. Dibra A, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Schuhlen H, Schomig A, Kastrati A. Comparison of C-reactive protein levels before and after coronary stenting and restenosis among patients treated with sirolimus-eluting versus bare metal stents. *Am J Cardiol*. 2005;95:1238-40.
11. Goncalves LM. Angiogenic growth factors: potential new treatment for acute myocardial infarction? *Cardiovasc Res*. 2000;45:294-302.
12. *Türkiye Kalp Raporu 2000*, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul. 2000: 11-25.
13. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001;104:503-16.
14. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
15. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
16. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med*. 1999;107:85-97.
17. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*. 1994;76:301-14.
18. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, Rhee JS, Silverstein R, Hoff HF, Freeman MW. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem*. 2002;277:49982-8.
19. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
20. Spronk HM, van der Voort D, Ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thromb J*. 2004;2:12.
21. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med*. 1979;91:350-6.
22. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481-8.

23. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301:61-8.
24. 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.
25. Virmani R, Farb A, Burke AP. Coronary angioplasty from the perspective of atherosclerotic plaque: morphologic predictors of immediate success and restenosis. *Am Heart J*. 1994;127:163-79.
26. 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.
27. 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;316:701-6.
28. 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 ultrasound-guided stent implantation. *Circulation*. 1996;93:215-22.
29. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-71.
30. Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation*. 2005;111:2257-73.
31. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1769-76.

32. Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation*. 2003;107:1757-63.

33. Oshima S, Ogawa H, Hokimoto S, Nakamura S, Noda K, Saito T, Soejima H, Takazoe K, Ishibashi F, Yasue H. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 antigen levels and the risk of restenosis after coronary stent implantation. *Jpn Circ J*. 2001;65:261-4.

34. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, Virmani R. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999;99:44-52.

35. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation*. 2002;105:2974-80.

36. Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein. Ledingham JGG, Waeatherall DJ, Warrel DA, editors. *Oxford textbook of medicine*, Oxford University Press: New York. 1995: 1527-33.

37. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, Jahrbeck B, Sievers HH, Steinhoff J, Bartels C. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation*. 2003;108:1428-31.

38. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 2001;158:1039-51.

39. Scott NA. Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006;58:358-76.

40. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*. 1993;91:1351-7.

41. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.

42. de Maat MP, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Ital Heart J*. 2001;2:189-95.
43. Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, Date H, Shibata Y, Hikichi Y, Asada Y, Eto T. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2003;91:287-92.
44. Ramadan MM, Kodama M, Mitsuma W, Ito M, Kashimura T, Ikrar T, Hirono S, Okura Y, Aizawa Y. Impact of percutaneous coronary intervention on the levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the coronary circulation of subjects with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;98:915-7.
45. Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:221-6.
46. Ursella S, Mazzone M, Portale G, Testa A, Pignataro G, Covino M, Fenici P, Gasbarrini GB, Gentiloni Silveri N. How to use the C-reactive protein in cardiac disease? *Minerva Cardioangiol*. 2005;53:59-68.
47. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006;24:33-50.
48. AJ IJ, Serruys PW, Scholte A, Kiemeneij F, Slagboom T, vd Wieken LR, Tangelder GJ, Laarman GJ. Direct coronary stent implantation does not reduce the incidence of in-stent restenosis or major adverse cardiac events: six month results of a randomized trial. *Eur Heart J*. 2003;24:421-9.
49. Gach O, Legrand V, Biessaux Y, Chapelle JP, Vanbelle S, Pierard LA. Long-term prognostic significance of high-sensitivity C-reactive protein before and after coronary angioplasty in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2007;99:31-5.
50. Yamawaki T, Yamada A, Fukumoto Y, Kishi T, Sobashima A, Kuwata K, Nakamura R, Sekiya M, Ando H, Okamatsu S. Statin therapy may prevent restenosis after successful coronary intervention, independent of lipid-lowering effect and CRP level. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2007;98:260-9.

51. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, Cohen DJ,Kuntz RE. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2082-9.

52. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1428-36.

53. Woods TC, Marks AR. Drug-eluting stents. *Annu Rev Med*. 2004;55:169-78.

54. Sabatini DM, Erdjument-Bromage H, Lui M, Tempst P, Snyder SH. RAFT1: a mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin-dependent fashion and is homologous to yeast TORs. *Cell*. 1994;78:35-43.

55. Braun-Dullaeus RC, Ziegler A, Bohle RM, Bauer E, Hein S, Tillmanns H, Haberbosch W. Quantification of the cell-cycle inhibitors p27(Kip1) and p21(Cip1) in human atherectomy specimens: primary stenosis versus restenosis. *J Lab Clin Med*. 2003;141:179-89.

56. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, Klugherz BD, Papandreou G, Narayan P, Leon MB, Yeung AC, Tio F, Tsao PS, Falotico R, Carter AJ. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*. 2001;104:1188-93.

57. Sun J, Marx SO, Chen HJ, Poon M, Marks AR, Rabbani LE. Role for p27(Kip1) in Vascular Smooth Muscle Cell Migration. *Circulation*. 2001;103:2967-72.

58. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, Feres F, Mattos LA, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation*. 2003;107:381-3.

59. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.

60. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.

61. Rosette C, Karin M. Cytoskeletal control of gene expression: depolymerization of microtubules activates NF-kappa B. *J Cell Biol*. 1995;128:1111-9.

62. Rosania GR, Swanson JA. Microtubules can modulate pseudopod activity from a distance inside macrophages. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1996;34:230-45.

63. Rowinsky EK, Donehower RC, Jones RJ, Tucker RW. Microtubule changes and cytotoxicity in leukemic cell lines treated with taxol. *Cancer Res*. 1988;48:4093-100.

64. Sollott SJ, Cheng L, Pauly RR, Jenkins GM, Monticone RE, Kuzuya M, Froehlich JP, Crow MT, Lakatta EG, Rowinsky EK. Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat. *J Clin Invest*. 1995;95:1869-76.

65. Zhou X, Li J, Kucik DF. The microtubule cytoskeleton participates in control of beta2 integrin avidity. *J Biol Chem*. 2001;276:44762-9.

66. Nuhrenberg TG, Voisard R, Fahlisch F, Rudelius M, Braun J, Gschwend J, Kountides M, Herter T, Baur R, Hombach V, Baeuerle PA, Zohlnhofer D. Rapamycin attenuates vascular wall inflammation and progenitor cell promoters after angioplasty. *FASEB J*. 2005;19:246-8.

67. Adkins JR, Castresana MR, Wang Z, Newman WH. Rapamycin inhibits release of tumor necrosis factor-alpha from human vascular smooth muscle cells. *Am Surg*. 2004;70:384-8

68. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, 3rd, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113:156-75.

69. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB, McCallister BD, Smith SC, Jr., Ullyot DJ. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1993;88:2987-3007.
70. Azar RR, McKay RG, Kiernan FJ, Seecharran B, Feng YJ, Fram DB, Wu AH, Waters DD. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol*. 1997;80:1476-8.
71. Klitkou J, Jensen LO, Hansen HS, Thayssen P. High sensitive C-reactive protein and interleukin 6 are not related to neointimal hyperplasia in paclitaxel eluting stents or bare metal stents. An intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol*. 2007;119:114-6.
72. Gaspardone A, Versaci F, Tomai F, Citone C, Proietti I, Gioffre G, Skossyreva O. C-Reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2006;97:1311-6.
73. Karha J, Bavry AA, Rajagopal V, Henderson MR, Ellis SG, Brener SJ. Relation of C-reactive protein level and long-term risk of death or myocardial infarction following percutaneous coronary intervention with a sirolimus-eluting stent. *Am J Cardiol*. 2006;98:616-8.
74. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, Davidson CJ, McKoy JM, Raisch DW, Whisenant BK, Yarnold PR, Belknap SM, West DP, Gage JE, Morse RE, Gligoric G, Davidson L, Feldman MD. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:175-81.
75. Kounis NG, Hahalis G, Theoharides TC. Coronary stents, hypersensitivity reactions, and the Kounis syndrome. *J Interv Cardiol*. 2007;20:314-23.

76. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 2003;107:1750-6.

77. Atar I, Gulmez O, Atar A, Bozbas H, Yildirir A, Ozin B, Korkmaz ME, Muderrisoglu H. The effects of prior beta-blocker therapy on serum C-reactive protein levels after percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2005;28:243-6.

78. Klein LW, Kramer BL, Howard E, Lesch M. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:621-6.

79. Ravkilde J, Nissen H, Mickley H, Andersen PE, Thayssen P, Horder M. Cardiac troponin T and CK-MB mass release after visually successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina pectoris. *Am Heart J*. 1994;127:13-20.

80. Heyndrickx GR, Amano J, Kenna T, Fallon JT, Patrick TA, Manders WT, Rogers GG, Rosendorff C, Vatner SF. Creatine kinase release not associated with myocardial necrosis after short periods of coronary artery occlusion in conscious baboons. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1299-303.

81. Hill RA, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Haycox A, McLeod C, Mujica Mota R, Walley T, Bagust A. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007;11:iii, xi-221.

82. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi AG, Crea F, Maseri A. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1512-21.

83. Goldberg A, Gruberg L, Roguin A, Petcherski S, Rimer D, Markiewicz W, Beyar R, Aronson D. Preprocedural C-reactive protein levels predict myocardial necrosis after successful coronary stenting in patients with stable angina. *Am Heart J*. 2006;151:1265-70.