TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇIPLAK METAL STENTLER VE İLAÇ SALINIMLI STENTLERİN PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM SONRASI ÜÇÜNCÜ AY C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İrfan Veysel DÜZEN

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sadi GÜLEÇ

ANKARA
2010

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 eşim Betül Düzen'e, arkadaşlarım Recep Çağrı Yüzbaşıoğlu ve İnanç Yıldız'a, çalışma kanlarının alınması ve hasta takipleri sırasında yardımcı olan çalışma hemşiremiz Selda Yıldırım'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....i
Önsöz ve Teşekkür.....ii
İçindekiler.....iii
Şekiller Dizini.....iv
Tablolar Dizini.....v
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. ATEROSKLEROZ: 2
2.2. C-REAKTİF PROTEİN:..... 6
2.3. PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLER ve İNFLAMASYON: 8
2.3.1 İlaç Salınımlı Stentler: 11
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ 19
3.1.1 Hasta alım ve dışlanma kriterleri: 19
3.1.2 Biyokimyasal değerlendirme: 20
3.1.3 Perkütan koroner girişim: 21
3.1.4 Taburculuk sonrası hasta takibi: 22
3.1.5 İstatistiksel Analiz..... 22
4. BULGULAR..... 24
5.TARTIŞMA 29
ÖZET 35
SUMMARY 36
KAYNAKLAR 38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında endotelde oluşan ilk değişikliklerden komplike aterosklerotik lezyon oluşumuna kadar olan süreç 5

Şekil 2: Restenozun gelişim aşamaları 10

Şekil 3: Sirolimusun FKB12'ye bağlanarak mTOR'u inhibe etmesi sonucu protein sentezinin engellenmesinin şematik gösterimi..... 14

Şekil 4: Sirolimusun p27 ekspresyonunu azaltması sonucu hücre bölünmesinin inhibisyonu..... 15

Şekil 5: İlaç salınımlı stent ve çıplak metal stent takılan hastalardan alınan histolojik kesitler..... 18

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Çalışmadan dışlanma kriterleri 19

Tablo 2: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarının bazal demografik ve klinik özellikleri 25

Tablo 3: Çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent uygulanan hasta gruplarının anjiyografik ve girişimsel özellikleri 26

Tablo 4: 175 hasta için klinik, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin ΔCRP üzerine etkileri 28

1. GİRİŞ ve AMAÇ

C-reaktif protein (CRP), inflamasyonun ateroskleroz patofizyolojisindeki öneminin anlaşılmasıyla birlikte, gerek inflamasyon varlığının belirteci gerekse inflamasyonu modifiye eden bir molekül olarak giderek popülerleşmiştir. CRP'yi oluşturan temel mekanizma, interlökin-6 (IL-6) yoluyla karaciğerden salınımıdır. CRP'nin yarı ömrünün uzun olması ve kolay ölçülebilmesi klinik kullanımda önemli avantajlarıdır (1). CRP'nin gerek aterosklerotik kalp hastalığı sürecinde gerekse yapılan girişimsel işlemler sonrası prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (2). Çıplak metal stent takılmasını takiben, lokal olarak inflamatuvar moleküllerin salınımının arttığı bilinmekle birlikte ilaç salınımlı stentlerin lokal inflamasyonu azalttığına dair yayınlar bulunmaktadır. Ancak bu azalmanın, sistemik bir belirteç olarak CRP düzeyine yansıyıp yansımadığı açık değildir (3,4). Diğer yandan ilaç salınımlı stentlerde (İSS) gözlenebilen gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunun ve gecikmiş yara iyileşmesinin proinflamatuvar etkiye yol açarak CRP düzeyini yükseltmesi de beklenebilir. Sonuç olarak İSS takılan hastalarda işlem sonrası dönemde CRP düzeyini azaltabilecek ya da arttırabilecek değişik mekanizmalar mevcuttur ve bu etkilerin net sonucu belli değildir. Biz bu çalışmada ilaç salınımlı stent takılan ve çıplak stent takılan hastaların 3. ay CRP değerlerini karşılaştırarak 2 stent grubu arasında inflamatuvar sürece etki açısından farklılık olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ:

Aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) tüm dünyada bilinen en büyük mortalite ve morbidite sebebidir. TEKHARF çalışması verileri, koroner arter hastalığı insidansının ülkemizde giderek arttığını göstermektedir. Türkiye'de 2008 verilerine göre 3.100.000 koroner kalp hastası bulunmakta ve bu rakama her yıl 200.000 yeni hasta eklenmektedir. Yılda 190.000 kişi ise koroner olaylara bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (5).

Ateroskleroz ilk yıllarda bir lipid depo hastalığı olarak yorumlanmış, ilerleyen yıllarla beraber kronik immüno-inflamatuvar ve fibroproliferatif bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (6,7). Patogenezde temel basamağı endotel disfonksiyonu ve inflamasyon oluşturmaktadır (8,9).

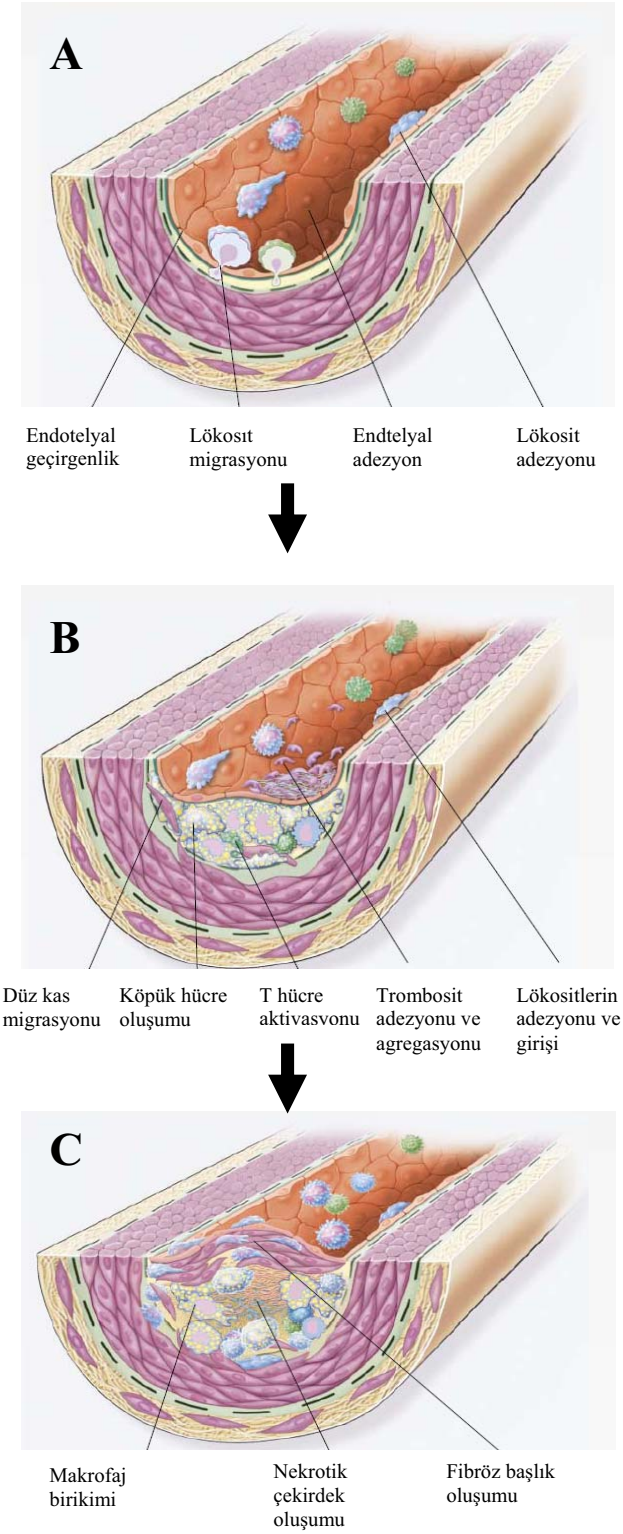
Normal sağlıklı endotel anti-inflamatuvar, anti-trombotik ve vazodilatör özelliklere sahiptir. Böylece tromboz ve lökosit diapedezi engellenmiş olur. Ancak proaterojenik faktörler endotelin bu özelliklerini yitirmesine, yani endotel disfonksiyonuna sebep olurlar. Sağlıklı endotel yapısının temel faktörü olan nitrik oksitin azalması endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma ve proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinde artışa sebep olur. Aktive olan endotel, lökositleri bağlamaya yarayan adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve lenfomonositer hücrelerin bölgeye göçü başlar (9,10,11).

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 düşük dansiteli lipoproteini (LDL) fagosite etmesi sonucu köpük hücreleri oluşmaktadır (12). Endotel hücreleri, köpük hücreleri ve diğer inflamatuvar hücreler, salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla damar duvarına inflamatuvar hücre göçünü arttırırlar (13).

Yağlı çizgilenmeden stenotik lezyona gidiş sırasında inflamatuvar uyarılarla beraber düz kas hücreleri 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. Salgılanan sitokinlerle devam eden inflamasyon ve sentez sonucunda plak büyümeye ve lümende obstrüksiyona yol açmaya başlayacaktır (9,14,15). Bu nokta klinikte anginanın ortaya çıktığı ve aterosklerozun semptom vermeye başladığı noktadır. (Şekil 1'de aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında endotelde oluşan ilk değişikliklerden komplike aterosklerotik lezyon oluşumuna kadar olan süreç özetlenmiştir.)

Aterosklerotik plak büyüdükçe, bu damar duvarının, lüminal açıklığı korumak için kompansatuvar olarak genişlemesi sonucu (pozitif yeniden şekillenme) plak yükü artsa dahi damarda tıkanıklık derecesi artmayabilir. Bu da anjiografik 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 (16).

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 (17). 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 (18). Plak, stabilitesini koruyarak büyürse zamanla anginaya yol açan darlıklarlara sebebiyet verebilir. Damar lümeninde >%50 daralma olması durumunda anginal semptomlar gelişebilir. Bu darlıkların oluşturduğu iskemiyi ortadan kaldıran yöntem, perkütan koroner girişim (PKG) ya da koroner *by-pass* yoluyla kan akımınının arttırılmasıdır. Bu yöntemlerle stabil koroner arter hastalarında semptomlar giderilmekle beraber mortaliteyi azaltıcı etki gözlenmez (19).



***A**: **Aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında endotelde oluşan ilk değişiklikler:** Bu değişiklikler lipoprotein ve diğer plazma proteinlerinin endotel geçirgenliğinin artmasını, lökosit göçünü, endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasını ve lökosit adezyonunu içerir.*

***B: Aterosklerozda yağlı çizgilenme oluşumu:** Yağlı çizgilenme lipid yüklü monosit, makrofaj (köpük hücre) ve T hücreleri içerir. Daha sonra sürece çeşitli sitokinlerin etkisiyle düz kas hücre migrasyonu, trombosit göçü ve lökosit adezyonu katılır.*

***C: Komplike aterosklerotik lezyon oluşumu:** Yağlı çizgilenmenin ilerlemesiyle birlikte lezyonu lümenden ayıran fibröz başlığın oluşumu başlar. Fibröz başlık ile lökosit lipid ve yıkım ürünlerinden oluşan nekrotik çekirdek oluşur. Nekrotik çekirdek apoptozis ve nekroz sonucunda oluşur. Makrofaj birikimi de çeşitli sitokinlerin etkisiyle devam eder. Fibröz başlık sitokin aktivasyonu ve azalmış ekstraselüler matriks yıkımının sonucudur.*

.

Şekil 1: Aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında endotelde oluşan ilk değişikliklerden komplike aterosklerotik lezyon oluşumuna kadar olan süreç

2.2. C-REAKTİF PROTEİN:

C-reaktif protein, ilk olarak 1930 yılında pnömokokkal pnömoni geçiren hastaların plazmalarında pnömokokkal C protein ile etkileşimi gösterilmiş olan bir akut faz reaktanıdır (20). Primer olarak karaciğerde sitokin stimulasyonu sonucu sentezlenir (21). Aynı zamanda lokal olarak koroner intimal ve medyal düz kas hücreleri tarafından da sentezlenebilir (22,23). Klasik kompleman sistemi aktivasyonunda rol oynayan immünitenin bir parçasıdır. Ayrıca insan endotel hücrelerinde IL-6 ve endotelin-1 salınımını indükler ve endotelyal nitrik oksit sentezini azaltır. Makrofajların sitokin ve doku faktörü salınımını artırmasının yanında LDL'nin makrofaj tarafından alınmasını da stimule eder (9,24).

Aterosklerotik kalp hastalığının patofizyolojisinde inflamasyonun yerinin belirginleşmesiyle birlikte CRP inflamatuvar bir gösterge olarak hastalığın ciddiyetini öngörmede kullanılmaya başlanmıştır (21,25). CRP vasküler inflamasyon sonucu üretilen bir molekül olmanın yanı sıra aynı zamanda inflamatuvar yanıtı modifiye eden yönlendirici bir molekül olma özelliğine de sahiptir (26). CRP'nin temel olarak IL-6 tarafından karaciğerde sentezlenen sistemik bir belirteç olduğu düşünülse de lokal olarak aterosklerotik plak yapısında yer aldığı, makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından üretilebildiği de gösterilmiştir (22,27). CRP'nin aterosklerotik kalp hastalığının sonucu ortaya çıkan bir molekül mü yoksa aterosklerotik kalp hastalığının bir sebebi mi olduğu tartışılan bir konudur. Antiinflamatuvar ajanlarla sadece CRP'yi düşürmenin kardiyovasküler prognozu iyileştirmemesi, CRP ile birlikte risk faktörlerini de düşüren yaklaşımların ise total kardiyovasküler riski azaltması, CRP'nin olayın sebebi olmaktan

çok aterosklerotik kalp hastalığına eşlik eden bir belirteç olduğu savını desteklemektedir (28-30).

C-reaktif proteinin plazma konsantrasyonu, dolaşıma salınan sitokin konsantrasyonu ve inflamatuvar mediyatörlerin indüklemesine bağlı olarak değişir. Dolayısıyla CRP konsantrasyonu, beyaz küre aktivasyonu ve inflamatuvar aktivitenin doğru ve objektif bir indeksidir (26,31). 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. Kardiyovasküler hastalıklarda CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas ölçümlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla yüksek sensitiviteli CRP (high sensitive CRP, hs-CRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir.

Sağlıklı bireylerde normal serum konsantrasyonu <3mg/L olan CRP'nin, akut faz durumlarında konsantrasyonu binlerce kat artabilir. İnflamatuar durumun ortadan kalkmasıyla birkaç gün içerisinde CRP seviyesi normal seviyelerine döner (26). Kandaki CRP düzeyini etkileyebilecek diğer durumlar sigara kullanımı, obezite, yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid düzeyleri, diyabet ve insülin direnci olarak sayılabilir (32).

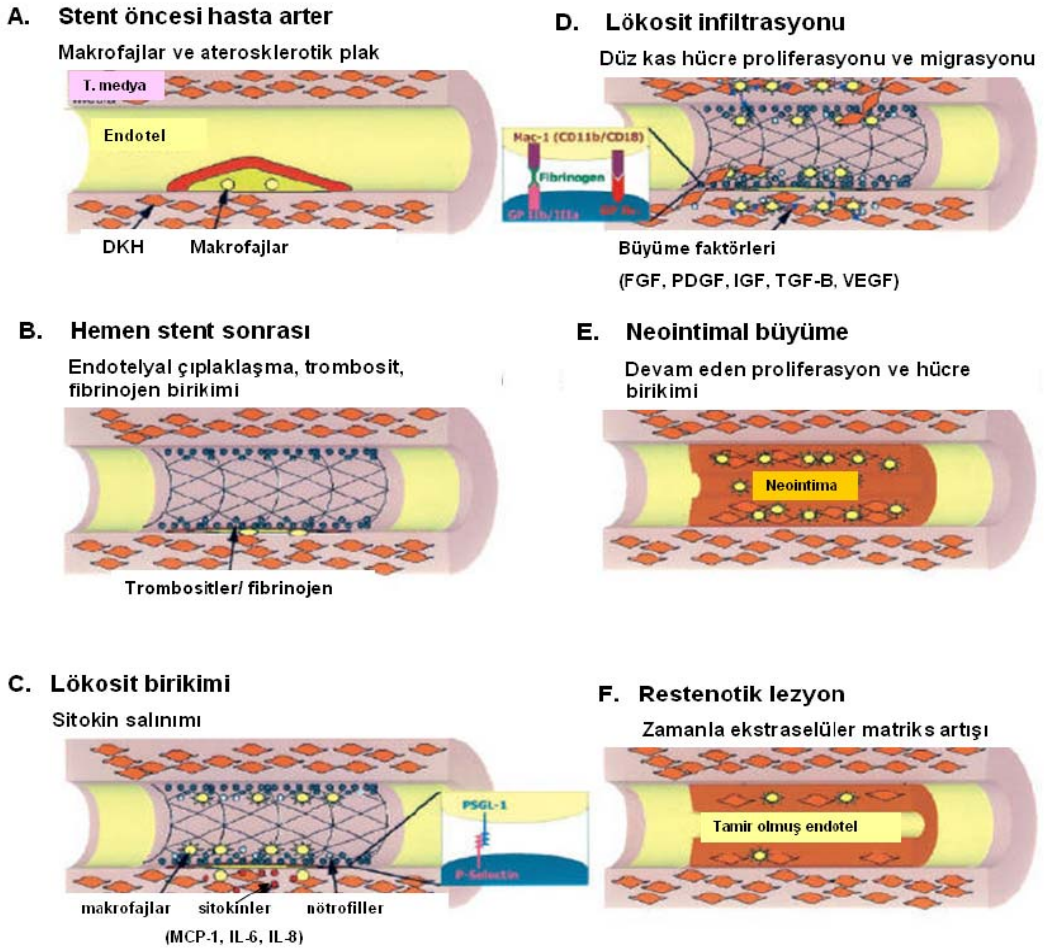
Yapılan statin çalışmalarında, LDL'yi düşürücü etkiden bağımsız olarak CRP'nin düşürülmesi, kardiyovasküler mortaliteyi ve olay geçirme insidansını azaltmıştır (33). Yeni sonlanan JUPİTER çalışmasında LDL'si kılavuzların önerdiği seviyede olan sağlıklı bireylerde CRP'nin yüksek olması durumunda statin başlanmış ve hem kardiyovasküler olay gelişimi hem de total mortalite ciddi derecede azaltılmıştır (34).

CRP'nin bir belirteç olarak kullanılması konusundaki önemli bir dezavantaj ise CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar moleküllerin plazma düzeylerinde dönemsel değişkenlik görülebilmesidir. Stabil koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada, CRP ve IL-6 seviyelerinde zaman içinde önemli dalgalanmalar olduğu gösterilmiştir (35).

2.3. PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLER ve İNFLAMASYON:

Tıkayıcı koroner arter hastalığında, perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) ilk olarak Gruentzig ve arkadaşları tarafından 1979 yılında uygulanmıştır (36). Bu yöntem ile açılan koroner damarlarda %35'e varan oranlarda yeniden daralma (restenoz) söz konusu olmuştur (37). Restenoz, damarda negatif yeniden şekillenme (akut elastik rekoil ve kronik negatif remodeling) ve neointimal proliferasyonun ortak sonucudur. Sadece PTCA yapılan vakaları inceleyen IVUS (İntravasküler Ultrasonografi) çalışmalarında restenozun daha çok negatif yeniden şekillenme ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (38,39). Koroner stentler ise metal iskelet yapıları sayesinde negatif yeniden şekillenmeyi önlerler. Nitekim stent takılan vakaları inceleyen IVUS çalışmalarında stent restenozunda neointimal proliferasyonunun ön planda olduğu gösterilmiştir (40,41). Neointimal proliferasyon, balon şişirilmesine bağlı damarda oluşan hasarın (deendotelizasyon, diseksiyon, plak yırtılması vb.) ve damar duvarına yerleştirilen metalik yapıya karşı gelişen cevabın sonucudur. İnflamasyon ateroskleroz patofizyolojisinde olduğu gibi restenoz gelişiminde de rol oynar. Ancak, aterosklerozdan farklı olarak hücrece daha fakir, ekstraselüler matriks elemanlarının daha hakim olduğu

bir oluşum söz konusudur (42) (şekil 2). Koroner stentin damar duvarına yerleştirilmesini takiben damar duvarında oluşan hasara bağlı olarak fibrin ve trombosit birikmeye başlar. Aktive olan trombositler p-selektin ve GPIbα gibi yüzeyel adezyon molekülleri eksprese ederek, yuvarlanma (rolling) denilen mekanizmayı başlatırlar (43). Bu arada trombosit ve lökositlerin karşılıklı etkileşimi sonucu lökositler tarafından oluşturulan Mac integrin sınıfı (Mac-1) adezyon molekülleri lökositlerin hasarlı damar duvarına sıkıca tutunmasını sağlar ve yuvarlanma sona erer. Bu aşamadan sonra hücresel proliferasyon fazı başlar. Lökosit, trombosit ve düz kas hücrelerinden salınan çeşitli sitokinlerin etkisiyle düz kas hücreleri damarın medya tabakasından subintimaya doğru göç eder. Zaman geçtikçe inflamatuvar dokuda makrofaj birikimi de artış gösterir. Uzunca bir süre ektrasellüler matriks protein sentez ve yıkımı devam eder. Zamanla hücreden fakir restenotik yapı oluşur.



Şekil 2: Restenozun gelişim aşamaları

Şekil 2A'da koroner girişim öncesi matür aterosklerotik plağın yapısı görülmektedir. Şekil 2B'de stent takıldıktan hemen sonra endotelde soyulma ve trombosit, fibrinojen depolanması gösterilmiştir Şekil 2C ve 2D'de ise damar duvarına verilen hasarı takiben günler içinde lökosit göçü, infiltrasyonu düz kas hücresi proliferasyonu ve göçü görülmektedir Şekil 2E'de damar duvarında hasar oluşmasından haftalar sonra düz kas hücre proliferasyonu ve monosit göçüyle birlikte oluşan neointimal kalınlaşma görülmektedir Şekil 2F'de ise aylar içerisinde hücreden zengin fazdan hücreden fakir ekstraselüler matriksten zengin faza geçen restenotik yapı görülmektedir. (DKH=düz kas hücreleri, MCP-1=monosit kemoatraktan protein-1) (42)

İnflamasyonun restenoz gelişiminde önemli rol oynadığının histopatolojik olarak ortaya konulmasından sonra klinik olarak perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarda erken dönemde CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin nasıl bir seyir izlediğini belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen ortak bulgu PKG sonrası CRP'nin plazma seviyesinin anlamlı derecede yükseldiğidir. Bu yüksekliğin sebebi PTCA'ya bağlı sistemik inflamatuvar bir yanıt olarak yorumlanmaktadır. PTCA sırasında koroner sinüs örneklemesi yaparak IL-6 ve CRP ölçümü yapılan bir çalışmada ise CRP artışının balon ya da stentin mekanik etkisine bağlı olarak aterom plağından salınımı ile de meydana gelebileceği rapor edilmiştir. 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). Lokal inflamasyon IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi inflamatuvar sitokinler aracılığı ile sistemik inflamasyonu tetiklemekte ve CRP'nin karaciğerde yapımını indüklemektedir. Sistemik inflamatuvar yanıt ise direkt olarak lokal inflamatuvar süreci amplifiye etmektedir (9,45). Kısacası lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtlar birbirleriyle sürekli iletişim ve etkileşim halindedir. Bazı çalışmalarda PTCA sonrası CRP artışının troponin yüksekliği ile birlikte prognozun bağımsız belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (46).

2.3.1 İlaç Salınımlı Stentler:

Stent uygulanan hastalarda restenozu azaltmaya yönelik çalışmalar sonrasında ilaç salınımlı stentler (İSS) geliştirilmiştir. Bu stentler temel olarak üç bileşenden oluşmaktadır: Stentin omurgası, neointimal hiperplaziyi önlemek için kullanılan

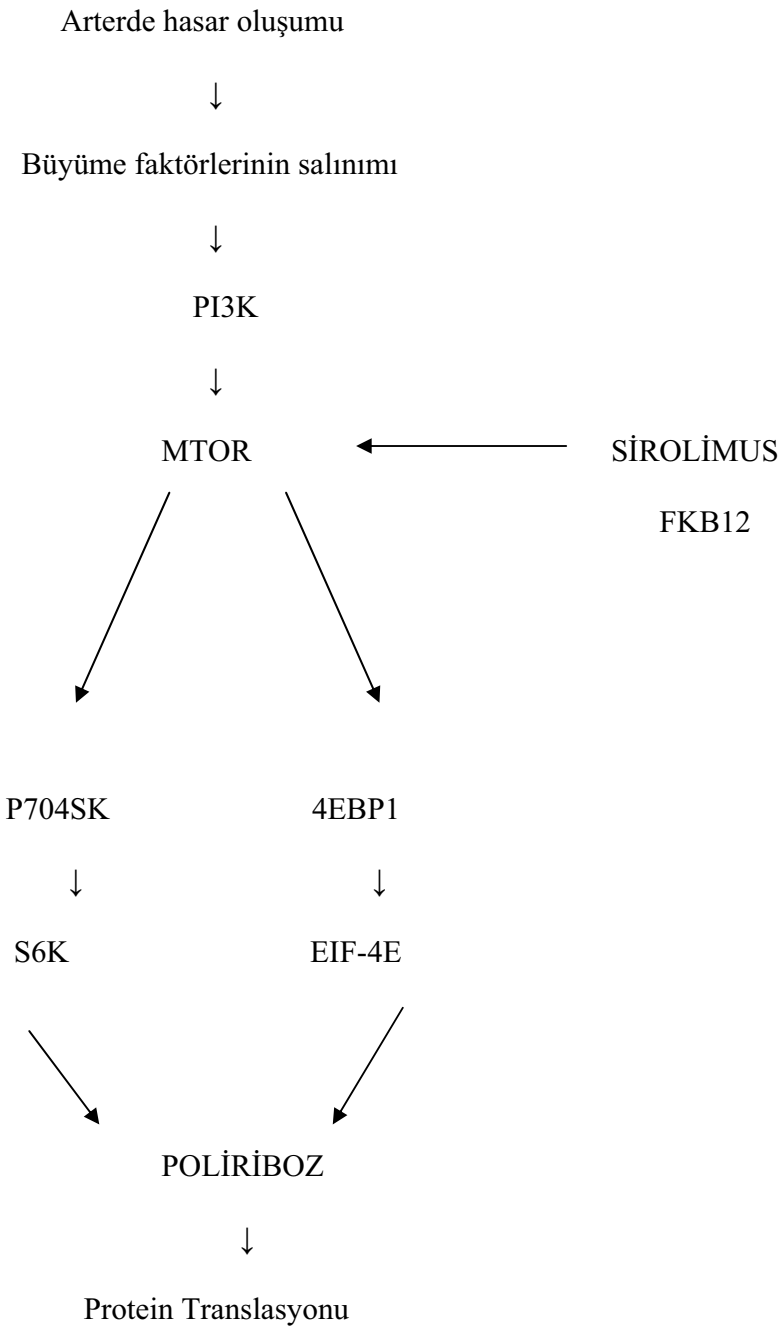
farmakolojik ajan ve bu farmakolojik ajanın belirli bir zaman aralığında dokuda yeterli konsantrasyonda kalmasını sağlayacak polimer yapı (47). Önceleri ilaç salınımlı olmayan stentler antiproliferatif ilaçlarla kaplanarak restenoz önlenmeye çalışılmış ancak daha sonra kontrollü ilaç salınımını sağlayan polimer yapıları geliştirilmiştir (48,49). İlaç salınımlı stentlerde kullanılan temel iki molekül sirolimus ve paklitaksel olmuştur.

İlaç salınımlı stentlerin etki mekanizması:

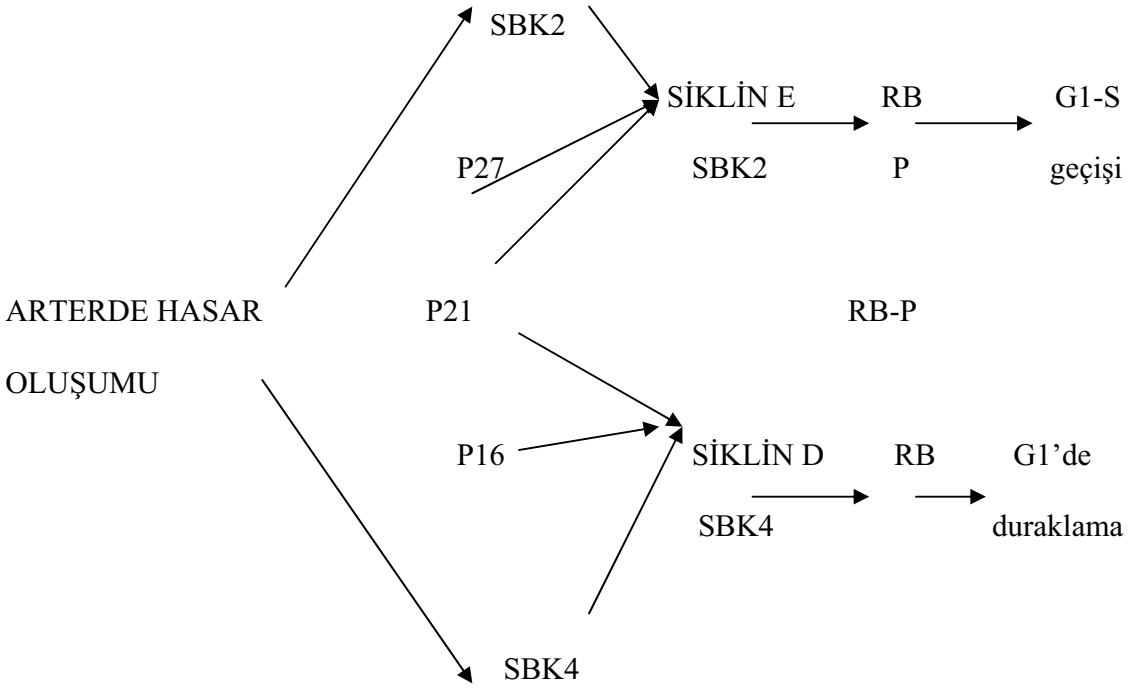
Sirolimus (rapamisin), T lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu üzerine etkili bir ajandır. Sirolimusun hücre içimdeki hedefi mTOR molekülüdür. mTOR fosfatidilinositolkinaz ile ilişkili kinaz grubunun bir üyesidir. Bu molekül, protein sentezi, hücre proliferasyonu gibi hücre için hayati olayları düzenlemede görev alır. Sirolimus hücre içine geçtikten sonra FKBP12 isimli intraselüler reseptöre bağlanır. Sirolimus/FKBP12 kompleksi mTOR'un spesifik bir inhibitörüdür. Büyüme faktörleri mTOR'un kinaz aktivasyonunu fosfatidilinositol-3-kinaz (PI-3 kinaz) ve serin treonin kinaz gibi hücre içi sistemleri harekete geçirerek sağlarlar. mTOR PI3-kinaz bağımlı mediatörlerle beraber p70, 4EBP1 gibi birçok molekülü fosforile ederek bu moleküllerin aktivasyonuna yol açar. Bu aktivasyon kaskadı protein sentezi ile sonuçlanır. Sirolimus, bütün bu yolakların inhibisyonu ile hücre için gerekli protein sentezini de önlemiş olur (Şekil 3). Büyüme faktörleri, aynı zamanda, siklin bağımlı kinaz inhibitörü p27'yi (SBKİ) de antagonize eder. Bu durum bazı siklinlerin daha fazla oluşmasına (özellikle siklin D ve siklin E) yol açar. Siklin molekülleri, retinablastom proteini tarafından kontrol edilen hücrenin G1 duraklama fazından S çoğalma fazına geçiş için gereklidir. Sirolimus,

p27'nin ekspresyonunun antagonize edilmesini önler (Şekil 4). Bu durum ise hücre proliferasyonunun önlenmesiyle sonuçlanır (50).

İşte bu mekanizmalar sonucunda sirolimus hem düz kas hücrelerinin stent tarafından hasarlanan damara göçünü hem de düz kas hücre prolifersyonunu engeller. Ayrıca sirolimusun direkt ekstrasellüler matriks sentezini inhibe ettiği de bilinmektedir. Bu etki de restenoza sebep olan neointimal proliferasyonu azaltıcı role sahiptir (50,51).



Şekil 3: Sirolimusun FKB12'ye bağlanarak mTOR'u inhibe etmesi sonucu protein sentezinin engellenmesinin şematik gösterimi.



Şekil 4: Sirolimusun p27 ekspresyonunu azaltması sonucu hücre bölünmesinin inhibisyonu (RB-P:Retinablastom protein kompleksi SBK:Siklin bağımlı kinaz).

Paklitaksel kanser tedavisinde kullanılan taksan grubu moleküllerin bir üyesidir. Paklitaksel, spesifik olarak tübülin molekülünün beta subünitesine bağlanarak alfa ve beta tübülin polimerizasyonunu sağlar ve mikrotübül stabilizasyonuna neden olur. Mikrotübül depolimerizasyonu hücrenin G2 fazından M(mitoz) fazına geçişi için gereklidir. Dolayısıyla paklitaksel G2/M geçişini önleyerek hücrenin çoğalmasını inhibe eder. Tübülin dimerleri aynı zamanda hücre göçünde rol oynar. Bu da çeşitli inflamatuvar ve düz kas hücrelerinin stent tarafından hasarlanan dokuya göçünü önler ve antirestenotik etkiye katkıda bulunur (50,52).

Sonuç olarak sirolimus ve paklitaksel, inflamatuvar hücre proliferasyonu ve göçünü engelleyen moleküllerdir. Bu moleküllerin salgılandığı stentlerden de

antiinflamatuvar etki beklemek doğal görünmektedir. Nitekim İSS ile yapılan çalışmalarda stent takıldıktan hemen sonra inflamatuvar hücre göçünün azaldığı gösterilmiştir (50,53). Bu bilgiler ışığında ilaç salınımlı stentlerle restenozun belirgin derecede azaltılmasında bu stentlerin antiproliferatif etkinliklerinin yanı sıra antiinflamatuvar etkilerinin de rolü olabileceği düşünülebilir (54,55).

Perkütan koroner girişimlerde karşılaşılan önemli problemlerden biri de stent trombozu olmuştur. İlk zamanlarda İSS'lerin çıplak stentlere göre tromboz eğilimini arttırmadıkları düşünülse de, zaman geçtikçe İSS'lere bağlı trombotik riskin çıplak stentlere göre daha fazla olduğuna dair veriler ağırlık kazanmıştır (56-59). Geç stent trombozu için öngörülen temel mekanizma, İSS'lerin neden olduğu gecikmiş endotelizasyonu ve süregelen inflamatuvar süreç ile gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (60,61). Geç stent trombozu için öngörülen diğer risk faktörleri ise ikili antiplatelet tedavinin erken kesilmesi, ostial ya da bifurkasyon bölgesinin stentlenmesi, malapozisyon veya inkomplet apozisyon, daha önce restenoza uğramış bölgelerin stentlenmesi ve stent sitratının nekrotik çekirdeğe penetre olmasıdır (60).

Domuz koroner arterine konan çıplak stent ile sirolimus salınımlı stentin 28. ve 90. gün oluşturduğu reaksiyonu karşılaştıran bir çalışmada 90. günde İSS konan damarda lenfosit, makrofaj, dev hücre ve eozinofillerden oluşan inflamatuvar infiltrasyonların mevcut olduğu görülürken, çıplak stentlerde bu duruma hemen hemen hiç rastlanmamıştır (61,62). İnsanda hipersensitivite reaksiyonuna bağlı geç stent trombozu ilk olarak Virmani ve arkadaşları tarafından 2 adet İSS takılan bir hastanın 18. ay

sonunda otopsi materyalinde T lenfosit ve eozinofillerden oluşan yapıların gösterilmesi ile ortaya konmuştur. Sirolimus salınımının 18.aydan çok daha önce bittiği düşünülecek olursa reaksiyonun stent polimerine karşı oluştuğu düşünülebilir (63). İSS ve çıplak stent takılan hastaların karşılaştırıldığı bir otopsi çalışmasında endotelizasyonun İSS takılan grupta 40. ayda bile tam olarak tamamlanmadığı, İSS ve çıplak stent takılan hastaların stent takıldıktan sonra 120. günkü otopsi materyallerinde İSS takılan grupta fokal fibrin birikiminin olduğu belirlenmiştir. Yine bu materyallerde dev hücre ve eozinofillerden oluşan inflamatuvar yapılar görülürken çıplak stentlerde bu durumun gözlenmediği bildirilmiştir (4) (Şekil 5). Dolayısıyla İSS'ler bir yandan antiinflamatuvar özellik taşırken diğer yandan proinflamatuvar özellik de gösterebilmektedir.



Şekil 5: İlaç salınımlı stent ve çıplak stent takılan hastalardan alınan histolojik kesitler

Şekil 5A'da sirolimus salınımlı şekil 5B'de ise paklitaksel salınımlı stentin takıldığı koroner arter gözlenmektedir. Yüksek çözünürlüklü görüntülerde sirolimus salınımlı stentin takıldığı koroner arterde (şekil 5C) eozinofillerin içinde bulunduğu inflamatuvar infiltrasyon, paklitaksel salınımlı stentin takıldığı koroner arterde ise (şekil 5D)fibrin hakimiyeti görülmektedir. Sirolimus salınımlı koroner arterden 130. günde alınan kesitte (şekil 5E) fokal fibrin birikimi ve dev hücreler görülürken, paklitaksel salınımlı stent takılan damardan 124. günde alınan kesitte (şekil 5F) eozinofillerin içinde bulunduğu inflamatuvar yanıt görülmektedir. Çıplak stent takılan damarın 124. gündeki histolojik kesiti şekil 5G ve 5H'de gösterilmiştir (60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

3.1.1 Hasta alım ve dışlanma kriterleri:

Mayıs 2007- Haziran 2009 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı koroner anjiyografi laboratuvarında elektif olarak intrakoroner stent uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirildi. Dışlanma kriteri (Tablo 1) bulunmayan ve onam formunu okuyup imzalayan 175 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 malignitesi olan hastalar
4. Son 2 hafta içerisinde enfeksiyon veya cerrahi girişim geçirmiş olan hastalar
5. Kronik inflamatuvar veya otoimmün hastalığı olanlar
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 3. ayda ise venöz yoldan 10 ml kan örneği alınarak hs CRP çalışılmak üzere düz biyokimya tüpüne konuldu *(64,65)*

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 hs CRP düzeyleri çalışılmak üzere laboratuvara gönderildi (Ankara Üniversitesi İmmünoloji Laboratuvarı, Ankara); hs CRP testi, ELISA yöntemi ile çalışıldı.

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 ve/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 güncel klavuzlara uygun olarak en az 12 ay boyunca klopidogrel kullanmaları önerildi. (66) 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 . 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.

Hastalarda girişim yapılacak lezyon, morfolojik özelliklerine göre sınıflandırıldı. Lezyon morfolojisi sınıflaması ACC/AHA lezyon sınıflama sistemine göre yapıldı (67). Morfolojik sınıflamaya göre tip B2 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:

Hastalar işlem sonrası 3. ayda (ortalama 97±5. gün) kontrole çağrılarak venöz yoldan hs CRP için kan alındı.

3.1.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi.

Gruplar içerisinde başlangıca göre 3. aydaki hs CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı ise

Spearman'ın korelasyon testiyle incelendi. hs CRP ölçümlerinin bazal (işlem öncesi) ve 3. ay değerleri arasındaki fark delta (Δ) değeri ile ifade edildi.

$p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta özellikleri:

Çalışmamıza kateter laboratuvarımızda elektif koroner anjiyografi sonrası intrakoroner stent uygulanan ve kriterlerimize uyan 175 stabil koroner arter hastası (136 erkek, 39 kadın, yaş ortalaması 62 ± 10) 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. (Tablo 2)

Anjiyografik ve girişimsel özellikler:

Hastaların 63 tanesine ÇMS, 112 tanesine İSS uygulandı. 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) ve maksimum atmosfer basıncı (çoklu stent uygulanması durumunda maksimum inflasyon basıncı değer olarak alınmıştır) açısından ÇMS ve İSS grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Çoklu stent kullanım oranı ÇMS grubunda daha yüksek idi (p=0,023). (Tablo 3)

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

	ÇMS (n=63)	İSS (n=112)	Genel (n=175)	*p*
Yaş	63±9	61±10	62±10	0,355
Erkek cinsiyet	47 (%74,6)	89 (%79,5)	136 (%77,7)	0,458
Diabetes mellitus	24 (%38,1)	35 (%31,3)	59 (%33,7)	0,358
Hipertansiyon	47 (%74,6)	77 (% 68,8)	124 (%70,9)	0,413
Hiperlipidemi	38 (% 60,3)	61 (%54,5)	99 (% 56)	0,453
Sigara öyküsü	20 (%31,7)	45 (%40,2)	65 (% 37,8)	0,268
Metabolik sendrom	18(%28,6)	26 (%23,2)	44 (%25,1)	0,433
ADE-İ veya ARB	44 (%69,7)	88 (%78,6)	132 (%75,3)	0,252
Statin	53 (%84,1)	97 (%86,6)	150 (%85,7)	0,653
Nitrat	39 (%61,9)	70 (%63,1)	109 (%62,6)	0,879
Beta bloker	42 (%66,7)	78 (%69,6)	120 (%68,8)	0,684

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=63)	İSS (n=112)	Genel (n=175)	**p**
Komplike lezyon	25(%39,7)	51 (%45,5)	76 (%43,4)	0,453
Çok damar hastalığı	32 (%50,8)	48 (%42,9)	80 (%45,7)	0,312
Çoklu damar girişimi	22 (%34,9)	29 (% 25,9)	51 (%29,1)	0,207
Stent boyu (mm)*	28±15,8	25,6±14,2	26,5±14,8	0,397
Stent çapı (mm)*	2,99±0,46	2,92±0,37	2,94±0,41	0,325
Çoklu stent uygulaması	30 (%47,6)	34 (%30,4)	64 (%36,6)	0,023

*değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

Hs CRP değerleri:

İşlem öncesi hs CRP düzeyleri ÇMS grubunda 4,56 (0,18 – 9,77) mg/L, İSS grubunda ise 4,53 (0,12 – 9,87) mg/L olup aradaki fark anlamlı değildi *(p=0,455).* Üçüncü aydaki hs CRP değerleri ÇMS grubunda 4,28 (0,32-10,77) İSS grubunda ise 4,33 (0,07-9,77) mg/L idi. Başlangıca göre her iki grupta da anlamlı bir düşüş olmasına karşın (ÇMS için p=0,005; İSS için p<0,001) iki grup arasında farklılık yoktu. Serum hs CRP

değerlerindeki değişim ΔCRP olarak incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,902). Bazal ve 3. ay hs CRP değerleri arasındaki fark yüzde (%) değişim miktarı olarak karşılaştırıldığında da sonuç değişmedi (p=0,881). Farkında olmadığımız subklinik bir enfeksiyona bağlı olarak hs CRP yüksekliği oluşabileceğinden 10 mg/L'nin üzerindeki değerler çalışma dışında bırakıldığında da sonuçlar değişmedi (p=0,851).

Tüm hasta grubunda işlem sonrası 3 ay içindeki hs CRP değişimini (ΔCRP) etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizinde demografik, klinik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin hiçbirinin ΔCRP üzerine anlamlı etkilerinin bulunmadığı gözlendi (Tablo 4).

Tablo 4: 175 hasta için klinik, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin ΔCRP üzerine etkileri

	ΔCRP için p değerleri
Yaş	0,506
Cinsiyet (Kadın/erkek)	0,219
Diabetes mellitus	0,635
Hipertansiyon	0,431
Hiperlipidemi	0,980
Sigara öyküsü	0;181
Metabolik sendrom	0,387
ADE-İ veya ARB	0,433
Statin	0,435
Nitrat	0,929
Beta bloker	0,419
Komplike lezyon	0,349
Çok damar hastalığı	0,783
Çoklu damar girişimi	0,207
Stent boyu (mm)	0,687
Stent çapı (mm)	0,901
Maksimum atmosfer basıncı	0,251
Çoklu stent uygulaması	0,873
Stent tipi (İSS/ÇMS)	0,902
Bazal hs CRP (mg/L)	0,723

5.TARTIŞMA

Elektif olarak ÇMS (n=63) ve İSS (n=112) uygulanan toplam 175 hastada işlem sonrası 3. aydaki hs CRP düzeylerini karşılaştıran çalışmamızda, 1) iki grupta da 3. ay hs CRP düzeylerinin işlem öncesi dönemden daha yüksek olmadığı 2) iki grupta da 3. ay hs CRP düzeylerinin benzer olduğu ve 3) iki grupta da başlangıca oranla hs CRP değişiminin (ΔCRP) benzer olduğu sonucuna varılmıştır.

İlaç salınımlı stentlerde bulunan paklitaksel ve sirolimus gibi moleküllerin antiinflamatuvar özelliğe sahip olması perkütan girişim sonrası gözlenen inflamatuvar yanıtın ilaç salınımlı stentlerde olmayabileceği ya da daha az olacağı hipotezine neden olmuştur. Ancak bu konuyu aydınlatmak için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır.

Bu çalışmalardan birinde İSS takılan 36 hasta ile ÇMS takılan 29 hastanın bazal, PKG sonrası 1. saat ve 24. saat IL-1 reseptör antagonisti, IL-6 ve CRP düzeyleri karşılaştırılmış ve her üç parametrede de işlem sonrası artış görülmüştür. Artış miktarı karşılaştırıldığında ise İSS grubu ile ÇMS grubu arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (68).

ÇMS (n=152) ve İSS (n=149) takılan hastaların karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada PKG öncesi ve işlem sonrası 20. saat CRP düzeyleri bakımından iki grup arasında yine anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada ilginç şekilde İSS grubunda

ΔCRP düzeyi ile restenoz arasında bir korelasyon bulunmazken, ÇMS takılan hastalarda ΔCRP yüksekliği olan grupta restenoz anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (69).

İlaç salınımlı (sirolimus, paklitaksel, deksametazon) ve çıplak metal stent takılmış olan 160 hastanın incelendiği diğer bir çalışmada 48. saat CRP düzeyi, bazal CRP'ye göre tüm stent gruplarında aynı oranda artmış bulunmuştur. Çalışma sonucunda paklitaksel ve sirolimus salınımlı stentlerdeki restenoz azalmasının akut sistemik inflamatuvar yanıttaki azalmaya bağlanamayacağı ifade edilmiştir (60).

Elektif PKG uygulanan 25 hastalık bir çalışmada ise 24 saat sonrasında hem ÇMS uygulanan hem de İSS uygulanan grupta bazale göre hs CRP ve IL-6 düzeylerinde artış izlenmiştir. Ancak iki grup arasında ΔCRP bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Altı ay sonunda IVUS ile değerlendirilen restenoz oranları da ΔCRP'den bağımsız bulunmuştur (70).

İSS ve ÇMS takılan hastalar arasında ΔCRP değerleri bakımından farklılık olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 46 hastaya İSS, 21 hastaya ise ÇMS uygulanmıştır. İşlem sonrası 48 ve 72. saat CRP düzeyleri bazal hs CRP ile kıyaslanmış ve ΔCRP düzeyi İSS grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (71). Başka bir çalışmada ise sirolimus salınımlı stent takılan 395 hastada ÇMS takılan 257 hastalık gruba göre ΔCRP değeri daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmalar İSS'lerin sistemik antiinflamatuvar etkinlik gösterebileceği hipotezini desteklemektedir (72).

Görüldüğü gibi yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmişse de literatürde oluşan genel kanı stent uygulaması sonrası erken dönemde CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin yükseldiği ve İSS kullanımının bu yükselmeyi azaltmadığı şeklindedir. Stent sonrası erken dönem çalışmalarında İSS'lerin CRP düzeylerindeki artışa engel olamaması stent implantasyonunun neden olduğu mekanik tramvanın antiinflamatuvar etkiyi gölgelemesinden kaynaklanıyor olabilir.

İnflamasyon restenoz bağlantısı göz önüne alınarak stent takılan dönemdeki CRP düzeyi ile restenoz oluşumu arasında korelasyon olabileceğini düşünmek akılcı görünmektedir. Ancak bu konuda da literatür farklı sonuçlarla doludur.

Altmış sekiz hasta ile yapılan ve sadece ÇMS kullanılan bir çalışmada, PKG öncesi, PKG sonrası 8. saat, 24. saat ve 30. günde hs CRP değerlerine bakılmış ve yüksek CRP değeri ortalama 16.6 aylık takip sonucunda stent restenozu ile ilişkili bulunmuştur. (73) Aynı şekilde 2747 hastayı içeren bir metaanalizde ÇMS implantasyonu öncesi bazal CRP düzeyi tüm hasta gruplarında stent restenozu için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (74).

Bu bulguların aksine 2010 yılında yayımlanan bir çalışmada 936 hastaya İSS takıldıktan sonra hastalar 2 yıl süreyle takip edilmiş ve 2 yıl sonunda bazal CRP düzeyleri toplam kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili bulunurken stent restenozu ile CRP düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (75). Benzer sonuç veren diğer bir

çalışmada İSS takılan 1650 hastanın PKG öncesi CRP düzeyi ile 6. ay anjiografik restenoz oranı arasında bir ilişki bulunamamıştır (76).

Bazal CRP veya işlem sonrası erken dönem CRP bakıp bunu restenoz ile ilişkilendirmek olayın patofizyolojisiyle çok da uyumlu görünmemektedir. Restenoz patofizyolojisinde temel rol oynayan neointimal proliferasyon maksimum seviyeye 3. ayda ulaşmaktadır (77). Eğer inflamasyon restenozda rol oynayacaksa ilk birkaç gün yüksek kalıp düşen bir inflamasyondan ziyade 3. ay gibi proliferasyonun maksimum olduğu bir dönemde yüksek olan inflamasyonun daha belirleyeci olacağı düşünülebilir. Çalışmamızda bu durum gözetilerek işlem sonrası 3. ay CRP düzeyleri araştırılmıştır. Literatürde stent takılmasını takiben geç dönemde CRP düzeyini bazal CRP düzeyi ile kıyaslayan çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Yalnızca stabil angina pektoris için PKG yapılan 216 hastalık bir çalışmada, hastaların 6. ay CRP düzeylerine bakılmış ve restenotik grup ile restenoz olmayan grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca 6. ay CRP düzeyleri de işlem öncesine göre farklı bulunmamıştır (78).

Çalışmamız CRP düzeyi ile restenoz ilişkisini araştıran bir çalışma olmadığından bu çalışmayla karşılaştırılması uygun olmayacaktır. Ancak 3. aydaki CRP düzeylerini ÇMS ve İSS grubunda benzer bulmamız neointimal hiperplazinin en hararetli olduğu bu dönemde sistemik inflamasyonun restenoz sürecine önemli bir katkısının bulunmadığını düşündürmektedir.

İSS kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte geç stent trombozu vakalarının sıklığının artması son dönemlerde en çok tartışılan konulardan biri olmuştur. İSS takılan damarda gecikmiş yara iyileşmesinin ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tromboza zemin hazırladığı öne sürülmüştür. Bir çalışmada domuz koroner arterine sirolimus veya paklitaksel salınımlı stent takılmasını takiben oluşan değişiklikler 30., 90. ve 180. günde incelenmiştir. Sonuç olarak sirolimus salınımlı stent takılan damarların bir kısmında (%39) granülomatöz bir reaksiyon geliştiği, paklitaksel salınımlı stent takılan damarlarda ise fibrin depozisyonunun daha sık olduğu bildirilmiştir (79). İnsanda İSS'ye bağlı stent trombozu oranı oldukça düşüktür. Dolayısıyla bu histopatolojik değişikliklerin ve düşük yoğunluklu inflamasyonun, İSS takılmış tüm hastalarda mı yoksa hastaların ancak çok küçük bir kısmında mı olduğu tam olarak belli değildir.İnsanlardan alınan örnekler tromboze olan stentli damarlardan alınmış otopsi örnekleridir (61). Bu nedenle hayvan deneylerindeki stente bağlı reaksiyonları, insan damarına genellemek doğru olmayabilir (80). İSS takılan tüm hastalarda stent takılmasını takiben 3. ayda damar duvarında inflamatuvar bir süreç ya da hipersensitivite reaksiyonu olduğunu bugünkü bilgilerimizle öngörmek mümkün gözükmemektedir. Bu reaksiyonlara bağlı olarak kanda 3. ay sonunda CRP değişikliği olup olmayacağını söylemek de mümkün değildir.

Çalışmamızda 3. ay sonunda İSS ve ÇMS hastalarında CRP düzeyinin farksız bulunması İSS'lerin restenoz azalmasına katkı sağlayacak sistemik antiinflamatuvar etkinliğe veya geç tromboz gelişimime zemin hazırlayacak sistemik proinflamatuvar bir etkinliğe sahip olmadığını düşündürmektedir.

Diğer yandan çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu statin tedavisi altındaydı. Statin kullanımının LDL düşürücü etkisinin yanısıra antiinflamatuvar (hsCRP düşürücü) etkisinin de olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Nitekim PROVE IT TIMI22 çalışmasında, statin tedavisi verilen gruplardan en çok yarar gören grup, hem LDL seviyesi hem de CRP seviyesi düşen grup olmuştur (33). Statin tedavisinin yararı, perkütan koroner girişim yapılan hastalarda da görülmektedir. İkiyüzkırküç hastanın dahil edildiği bir çalışmada, CRP değerinin stent takılan hastalarda restenozu predikte ettiği gösterilmekle beraber, statin tedavisi alan hastalarda CRP'nin stent restenozu ile olan ilişkisinin kaybolduğu görülmüştür (81). Çalışmamızda hastaların büyük oranda statin kullanıyor olması İSS'lerin olası antiinflamatuvar etkinliğini gölgelemiş olabilir. Ancak çalışmamızda işlem sonrası 3. ay CRP düzeyleri üzerine statinlerin anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.

3. ay sonunda CRP değişimi üzerine etkisi bulunan faktörlerin belirlenmesine yönelik yaptığımız analizlerde yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, ACE-I veya ARB, beta bloker kullanımı gibi parametrelerden hiç birinin ÇMS ya da İSS gruplarında ΔCRP değeri üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadığı gözlemlenmiştir. Anjiografik ve girişimsel özellikler arasında da ΔCRP ile ilişkili bağımsız bir değişkene rastlanmamıştır. Bu bulgular da mevcut literatürle uyumludur.

Çalışmamız ÇMS ve İSS uygulanan hastalarda bazal ve 3. ay CRP düzeylerini karşılaştırması ve birçok klinik ve anjiografik faktörün buna katkısının değerlendirilmesi bakımından önemlidir. Bulgularımız İSS'lerde azalan restenozdan antiinflamatuvar

etkinliğin sorumlu olmadığını düşündürmektedir. Diğer yandan İSS'lerin restenozu azaltıcı etkilerinde sistemik antiinflamatuvar yanıttan ziyade lokal antiinflamatuvar etki ve sistemik inflamatuvar stimulusa lokal rezistans rol oynuyor olabilir. Ayrıca yine çalışmamızın bulgularından yola çıkarak İSS takılan hastalarda geliştiği öne sürülen geç aşırı duyarlılık reaksiyonunun ve geç inflamatuvar yanıtın ya hasta grubunun çok az bir kısmında görüldüğü ya da bu reaksiyonların sistemik inflamatuvar yanıt oluşturmadığı söylenebilir. İSS takılan hastalarda 3. ay CRP düzeyinin ÇMS grubundan farklılık göstermemesinin bir diğer sebebi ise salınan ilaca bağlı olası antiinflamatuvar etkinin, stent takılmasını takiben geç dönemde oluştuğu düşünülen aşırı duyarlılık reaksiyonu ve geç yara iyileşmesinin oluşturduğu inflamatuvar süreçle dengelenmesidir.

ÖZET

Çıplak Metal Stentler ve İlaç Salınımlı Stentlerin Perkütan Koroner Girişim Sonrası Üçüncü Ay C-Reaktif Protein Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: İlaç salınımlı stentlerin (İSS) sistemik anti-inflamatuvar özelliklerinin olabileceği iddia edilmektedir. Bu çalışmada İSS ve çıplak metal stent takılan hastaların işlem sonrası 3. ay CRP değerlerini karşılaştırarak iki stent grubu arasında inflamatuvar sürece etki açısından farklılık olup olmadığının aydınlatılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Elektif koroner stent uygulanan hastalar stent tipine göre ÇMS (n=63) ve İSS gruplarına (n=112) ayrıldı. Bazal ve işlem sonrası 3. ay hs CRP düzeyleri ölçülerek aradaki fark (Δ-CRP) gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 62±10 olup %77,7'si erkek idi. İki stent grubu bazal demografik ve klinik özellikleri açısından kıyaslandığında anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Anjiografik ve girişimsel özellikler açısından ise çoklu stent uygulaması çıplak metal stent grubunda anlamı olarak daha fazlaydı (p=0,023). Her iki stent grubunda da 3. ay hs CRP düzeyinde başlangıca göre anlamlı düşüş olmasına rağmen (ÇMS için p=0,005, İSS için p<0,001) iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,902).

Sonuç: Bulgularımız ÇMS ve İSS uygulanan hastalarda işlem sonrası 3. ayda hs CRP düzeylerinin benzer olduğunu gösterdi. Bu durum ilaç salınımlı stentlerin sistemik antiinflamatuvar veya proinflamatuvar etkilerinin bulunmadığını düşündürdü.

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

SUMMARY

Comparison of the Effects of Bare Metal Stents and Drug Eluting Stents on C-Reactive Protein Levels After Percutaneous Coronary Intervention at Three Months

Background and aim: It's suggested that drug eluting stents (DES) may have systemic anti-inflammatory properties. The aim of this study was to compare CRP levels in bare metal stents (BMS) and DES implanted patients after Percutaneous Coronary Intervention (PCI) at three months and by this way to clarify if there is a difference in terms of inflammation between the groups.

Materials and methods: The patients undergoing elective stent implantation were grouped according to the stent type as BMS (n=63) and DES (n=112). Basal and 3rd month hs CRP levels were measured and the difference (Δ-CRP) was compared between the groups.

Results: Mean age was 62±10 and 77.7% were males. There wasn't any significiant difference between the groups with regards to clinical and demographic properties. Multiple stent implantation was significiantly more in BMS group (p=0,023) according to angiographic features. At three months, hs CRP levels were significiantly less than basal levels (p=0,005 for BMS and p<0,001 for DES) but there was no significiant difference between the groups. (p=0,902)

Conclusion: The results obtained with this study indicated that CRP levels between BMS group and DES group at three months were similar.These results can be interpreted as DES don't have systemic antiinflamatory or proinflamatory effects.

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

KAYNAKLAR

1. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol. 2009;54(23):2129-38.
2. Razzouk L, Muntner P, Bansilal S, Kini AS, Aneja A, Mozes J, Ivan O, Jakkula M, Sharma S, Farkouh ME. C-reactive protein predicts long-term mortality independently of low-density lipoprotein cholesterol in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am Heart J. 2009 Aug;158(2):277-83.
3. Li JJ, Qin XW, Yang XC, Li ZC, Zeng HS, Xu B, Gao Z, Wu YJ, Zhang X, Zhang CY. Randomized comparison of early inflammatory response after sirolimus-eluting stent vs bare metal stent implantation in native coronary lesions. Clin Chim Acta. 2008;396(1-2):38-42.
4. Gaspardone A, Versaci F, Tomai F, Citone C, Proietti I, Gioffrè G, Skossyreva O. C-Reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents. Am J Cardiol. 2006;97(9):1311-6.
5. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevelansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. TEKHARF 2009:19-26.
6. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. Cell. 2001;104:503-16.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420:868-74.
8. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105:1135–1143.
9. Özyüncü N. Çıplak metal stentler ve ilaç salınımlı stentlerin C-Reaktif Protein düzeyleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara 2008.

10. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. Am J Med. 1999;107:85-97.
11. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. Cell. 1994;76:301-14.
12. 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.
13. 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.
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. N Engl J Med. 1986;314(8):488-500.
15. Spronk HM, van der Voort D, Ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. Thromb J. 2004;2:12.
16. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. Circ Res. 2002;90(3):251-62.
17. 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.

18. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation. 1995;91(11):2844-50.

19. 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.

20. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with nonprotein somatic fraction of pneumococcus. J Exp Med 1930;52:561-71.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000;342:836–843.
26. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340(6):448-54.
27. Fattori E, Cappelletti M, Costa P, et al. Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. J Exp Med 1994;180:1243-50.
28. Güleç S. JUPITER çalışması: Primer korumada yeni bir yaklaşım. Türk Kardiyol Dern Arş 2009; 37:18-26.
29. Ozdol C, Gulec S, Rahimov U, Atmaca Y, Turhan S, Erol C. Naproxen treatment prevents periprocedural inflammatory response but not myocardial injury after percutaneous coronary intervention. Thromb Res 2007;119:453-9.
30. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation 1999;100:230-5.
31. 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.
32. De Maat MP, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. Ital Heart J. 2001;2:189-95.
33. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in

Myocardial Infarction 22 (PROVE ITTIMI22) Investigators. N Engl J Med 2005;352:20 –28.

34. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.
35. 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(2):221-6.
36. Bourassa MG, Wilson JW, Detre KM, Kelsey SF, Robertson T, Passamani ER.Long-term follow-up of coronary angioplasty: the 1977-1981 National Heart, Lung, and Blood Institute registry. Eur Heart J. 1989;10:36-41.
37. Di Mario C, Gil R, Camenzind E, Ozaki Y, von Birgelen C, Umans V, de Jaegere P, de Feyter PJ, Roelandt JR, Serruys PW. Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. Am J Cardiol. 1995;75(12):772-7.
38. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation. 1996;94(1):35-43.
39. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. 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(8):496-501.

40. 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(8):489-95.
41. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1769-76.
42. Morton J. Kern SCAI Interventional Cardiology Board Review Book 2007:7-13
43. Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, Bainton DF, Springer TA. Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the beta 2-integrin CD11b/CD18. Blood. 1996;88(1):146-57.
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(7):915-7.
45. Versaci F, Gaspardone A. Prevention of restenosis after stenting: the emerging role of inflammation. Coron Artery Dis. 2004;15:307-11.
46. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Rhee SJ, Park EM, Lee EM, Yoo NJ, Kim NH, Ahn YK, Jeong JW. Response of high-sensitivity C-reactive protein to percutaneous

coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. Heart Vessels. 2009;24(3):175-80.

47. Topol EJ. Textbook of Interventional Cardiology. 2008:255-259.
48. Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, Heller PF, Kim DW, Ware M Jr, Nater C, sHruban RH, Rezai B, Abella BS, Bunge KE, Kinsella JL, Sollott SJ, Lakatta EG, Brinker JA, Hunter WL, Froehlich JP. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. Circulation. 2001;103:2289-95.
49. Van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR Jr, Ellis SG, Topol EJ. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. Circulation. 1996;94:1690-7.
50. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. Heart. 2003;89:218-24.
51. 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.
52. 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.
53. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, KlugherzBD, 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.

54. 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.
55. 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.
56. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2004;350:221–31.
57. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, 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; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med. 2003;349:1315–23.
58. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005;293:2126 –30.

59. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. Lancet 2004;364:1519 –21.

60. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. J Am Coll Cardiol. 2006;48(1):193-202.

61. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalcsik L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie FD. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? Circulation. 2004;109(6):701-5.

62. Kornowski R, Hong MK, Virmani R, Jones R, Vodovotz Y, Leon MB. Granulomatous “foreign body reactions” contribute to exaggerated in-stent restenosis. Coron Artery Dis. 1999;10:9–14.

63. Klugherz BD, Llanos G, Lieuallen W, Kopia GA, Papandreou G, Narayan P, Sasseen B, Adelman SJ, Falotico R, Wilensky RL. Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus-eluting stent. Coron Artery Dis. 2002;13:183–188.

64. 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.

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

66. Peterson D, Sloan AM, Whitlow PL, Williams DO, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Blankenship E, Casey DE Jr, Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Anderson L, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB III. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients. Circulation 2009;120;2271-2306.

67. 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 Assosiation/ American College of Cardiology Task Force on Assesment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Circulation. 1993;88:2987-3007.

68. 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.

69. Dibra A, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Schühlen H, Schömig 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.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Fournier JA, Delgado-Pecellín C, Cayuela A, Cabezón S, Mendoza MD. The high-sensitivity C-reactive protein level one month after bare-metal coronary stenting may predict late adverse events. Rev Esp Cardiol. 2008;61:313-6.
74. Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, Liuzzo G, Burzotta F, Galiuto L, Trani C, Rebuzzi AG, Crea F. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. Cardiovasc Revasc Med. 2008;9:156-65.
75. Delhaye C, Maluenda G, Wakabayashi K, Ben-Dor I, Lemesle G, Collins SD, Syed AI, Torguson R, Kaneshige K, Xue Z, Suddath WO, Satler LF, Kent KM, Lindsay J, Pichard AD, Waksman R.Long-term prognostic value of preprocedural

C-reactive protein after drug-eluting stent implantation. Am J Cardiol. 2010;105:826-32.

76. Park DW, Lee CW, Yun SC, Kim YH, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. Heart. 2007;93:1087-92.
77. Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era. J Clin Pathol. 2006;59(3):232-9.
78. Segev A, Kassam S, Buller CE, Lau HK, Sparkes JD, Connelly PW, Seidelin PH, Natarajan MK, Cohen EA, Strauss BH. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. Eur Heart J. 2004;25:1029-35.
79. Wilson GJ, Nakazawa G, Schwartz RS, Huibregtse B, Poff B, Herbst TJ, Baim DS, Virmani R. Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in porcine coronary arteries. Circulation. 2009;120:141-9, 1-2.
80. Drachman DE. Drug-eluting stents in animals and patients: Where do we stand today? Circulation. 2009;120:101-3.
81. Hoshida S, Nishino M, Takeda T, Tanouchi J, Yamada Y, Hori M. A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. Atherosclerosis. 2004;173:285.