

## Koroner Risk Faktörlerinin Koroner Anjiyoplasti ve Stent Sonrası Gelişen Yeniden Daralma Üzerine Etkileri

*The Effect of Coronary Risk Factors on Restenosis after Transluminal Coronary Angioplasty and Stenting*

Çetin GÜL, Mustafa YILDIZ, Ersan TATLI, Fatih ÖZÇELİK

**Amaç:** Bu çalışmada yaş, cinsiyet, sigara içimi, diabetes mellitus, hipertansiyon, aile öyküsü ve hiperkolesterolemİ gibi koroner risk faktörlerinin, perkütan transluminal koroner anjiyoplasti veya stent sonrasında yeniden daralma gelişimi üzerindeki etkisi araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Toplam 162 hastaya başarılı şekilde koroner anjiyoplasti ve /veya stent tedavisi uygulandı. Ortalama 184 gün sonra kontrol koroner anjiyografisi yapılan 107 hasta (15 kadın, 92 erkek; ort. yaşı 55.5; dağılım 39-77) incelemeye alındı. Yeniden daralma ile risk faktörleri arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların %39'unda ( $n=47$ ) yeniden daralma belirlendi. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, aile öyküsü, hipokolesterolemi, geçişilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, ejeksiyon fraksiyonu, darlığın derecesi ve yeri ile yeniden daralma arasında ilişki bulunamadı. Risk faktörlerinden sadece diabetes mellitus ile yeniden daralma arasında anlamlı ilişki görüldü (-2 log olasılık 28.28,  $p=0.0002$ ). Stent takılan grupta ( $n=56$ , %52) yeniden daralma oranı anlamlı derecede daha düşüktü ( $p<0.01$ ).

**Sonuç:** Koroner anjiyoplasti ve stent uygulaması sonrası restenoz gelişiminde diabetes mellitus en önemli klinik risk faktördür.

**Anahtar Sözcükler:** Anjiyoplasti, transluminal, perkütan koroner; koroner anjiyografi; koroner hastalık/etyoji/radyografi; diabetes mellitus/komplikasyon; nüks; regresyon analizi; risk faktörü.

**Objectives:** We investigated the relationship between coronary risk factors (age, gender, smoking, diabetes mellitus, hypertension, family history, and hypercholesterolemia) and the development of restenosis after percutaneous transluminal coronary interventions.

**Patients and Methods:** A total of 162 patients underwent successful percutaneous transluminal coronary angioplasty with or without stenting. Follow-up coronary angiograms were performed in 107 patients (15 females, 92 males; mean age 55.5 years, range 39 to 77 years) after a mean of 184 days. Logistic regression was used for the analysis of the associations between the variables and restenosis.

**Results:** Restenosis was detected in 47 patients (39%). Age, gender, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, family history, a history of previous myocardial infarction, ejection fraction, and the degree and location of stenosis were not found as significant variables in the development of restenosis. However, restenosis was significantly correlated with diabetes mellitus (-2 log likelihood 28.28,  $p=0.0002$ ). The rate of restenosis was significantly lower in the stent group ( $n=56$ , 52%) ( $p<0.01$ ).

**Conclusion:** Diabetes mellitus presents as the most significant risk factor in the development of restenosis after coronary angioplasty and stenting.

**Key Words:** Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; coronary angiography; coronary disease/etiology/radiography; diabetes mellitus/complications; recurrence; regression analysis; risk factors.

Semptomatik koroner arter hastalığının tedavisinde, girişimsel bir yöntem olan koroner anjiyoplasti önemli bir yer tutmaktadır.<sup>[1]</sup> Koroner anjiyoplastinin kullanımını sınırlayan başlıca faktör, işlemden sonra genellikle ilk altı ay içinde gelişen, sikliği %30-50 arasında değişen, klinik olarak tekrarlayan angina pektoris şeklinde kendini gösteren ve anjiyografik olarak darlığın %50 oranını aşması ile ortaya çıkan yeniden daralmadır (restenosis).<sup>[2-6]</sup> Bu nedenle, araştırmalar yeniden daralma nedeni ve oluş mekanizması üzerinde odaklanmıştır. Yeniden daralmada temel patoloji düz kas hücrelerinde çoğalma ve hücre dışı matriks oluşumunun artışıdır.<sup>[7]</sup>

Yeniden daralma için günümüze kadar klinik, anatomič, mekanik, moleküler ve genetik çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu çalışmada, koroner anjiyoplasti ve stent uygulanan hastalarda gelişebilecek yeniden daralmayı etkileyen temel klinik ve laboratuvar parametrelerini araştırmayı amaçladık.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya koroner anjiyografisi yapılmış ve koroner anjiyoplasti endikasyonu konmuş koroner arter hastalığı olan 162 olgu alındı. Buna dardan, kontrol koroner anjiyografisi yapılabilen 107 hasta (15 kadın, 92 erkek; ort. yaş  $55.5 \pm 8.9$ ; dağılım 39-77) incelemeye alındı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Kronik böbrek yetersizliği olanlar, önceden koroner anjiyoplasti, stent ya da koroner by-pass ameliyatı uygulananlar çalışmaya alınmadı.

Hastalar risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar yönünden ayrıntılı şekilde sorgulandı. Çalışma başlangıcında, tüm hastalarda tam kan sayımlı, sedimantasyon, açlık kan şekeri ve lipid düzeyleri ölçüldü. On iki kanallı elektrokardiyografi ile ritim analizi ve transtorasik ekokardiografi incelemesi yapıldı. Modifiye Simpson yöntemi kullanılarak, apikal dört boşluk kesitlerinden sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları hesaplandı.

Elektif şartlarda yapılan anjiyoplasti işlemi sırasında, diseksiyon gelişmesi, suboptimal sonuç olması (%40'ın üzerinde rezidü darlık) ve

akut tıkanmanın gelişmesi durumlarında ya da primer olarak stent uygulandı. Hastalar altıncı ay sonunda, kontrol koroner anjiyografileri yapılarak yeniden daralma yönünden değerlendirildi. Lümen içindeki %50'yi aşan daralmalar, yeniden daralma olarak kabul edildi.

Çalışmada lojistik regresyon analizi yöntemi kullanılarak yaşı, cinsiyet, dislipidemi, sigara içimi, hipertansiyon, diyabet, aile öyküsü, sedimantasyon hızı, lökosit sayısı, trombosit sayısı, darlığın derecesi ile lokal yerleşim yeri, ekokardiografi ile hesaplanan ejeksiyon fraksiyonları gibi çeşitli değişkenlerin yeniden daralma ile ilişkisine bakıldı.

## BULGULAR

Başlıca risk faktörleri olarak dislipidemi (%73), sigara kullanımı (%68), hipertansiyon (%48.5) ve diyabet (%28) belirlendi.

En sık görülen başvuru nedeni kararlı angina pektoris (%56), en çok kullanılan ilaçlar ise aspirin (%74) ve nitratlar (%62) idi.

**Tablo 1. Hastaların temel klinik özelliklerı**

Özellik	Sayı (n=107)	Yüzde
Yaş	55.5±8.9 (39-77)	
Erkek	92	85.1
Klinik		
Stabil angina pektoris	60	56.0
İnstabil angina pektoris	20	19.0
Atipik	27	25.2
Geçirilmiş miyokard infarktüsü	27	25.2
Sigara içme	73	68.2
Diyabet	30	28.0
Hipertansiyon	52	48.5
Dislipidemi	78	72.8
İlaç kullanımı		
Nitratlar	66	61.6
Kalsiyum kanal blokerleri	40	37.3
Beta-blokerler	22	20.5
ACE inhibitörleri	18	16.8
Aspirin	79	73.8
Statinler	49	48.4
EKG ritmi		
Normal sinüs ritmi	103	96.8
Atriyel fibrilasyon	4	3.8
EKO ejeksiyon fraksiyonu (%)	46.76±6.59	

**Tablo 2. Hastaların temel laboratuvar bulguları**

Açlık kan şekeri (mg/dL)	108.25±26.34
HDL (mg/dL)	40.79±9.27
LDL (mg/dL)	156.98±27.90
Hemoglobin (g/dL)	14.61±1.23
Beyaz küre ( $10^3/\text{mm}^3$ )	7.85±2.49
Trombosit ( $10^3/\text{mm}^3$ )	239.76±69.54
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)	14.90±10.28

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, elektrolit dengesizliği ya da hematolojik anormallik gözlenmedi. Hastaların temel laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterildi.

Yapılan girişimsel işleme göre incelemide, anjiyoplasti ve stent grubunda genel özellikler yönünden fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bu grupların karşılaştırılması Tablo 3'de gösterildi.

Çalışmada toplam 134 lezyona anjiyoplasti uygulandı. Bunların 62'si (%46) sol öne inen koroner arter ve dallarına, 40'ı (%30) sirkumfleks sisteme, 32'si (%24) sağ koroner artere yönelik

yapıldı. Seksen bir hastada (%76) tek, 23 hasta da (%21) iki, üç hastada (%3) üç damara anjiyoplasti yapıldı.

Elli altı hastadaki (%52) 65 lezyona (%48.5) stent yerleştirildi. Yirmi bir hastada (%37.5) dişeksiyon, 28'inde (%50) suboptimal sonuç, iki sinde (%3.5) akut tikanma nedeniyle; beş hasta da ise (%9) primer olarak stent uygulandı.

Hiçbir hasta yaşamını yitirmezken, acil koroner arter bypass cerrahisi gerektiren herhangi bir durum oluşmadı.

Hastaların kontrol anjiyografileri ortalama  $184\pm43$  gün sonra yapıldı. Yapılan değerlendirmede lümen çapında %50'nin üzerindeki azalma yeniden daralma olarak tanımlandı. Buna göre, 47 hastanın 52 lezyonunda (52/134, %39) yeniden daralma belirlendi.

Stent yerleştirilen hasta grubunda yeniden daralma oranı (%11), anjiyoplasti yapılan grubla göre (%34) anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.01$ ).

Yapılan istatistiksel değerlendirmede, sadece diyabetin bağımsız değişken olduğu saptandı (-2 log olasılık 28.28,  $p=0.002$ ).

**Tablo 3. Anjiyoplasti ve stent grubunda temel klinik özelliklerin karşılaştırılması**

	PTKA grubu (n=51)	Stent grubu (n=56)
Erkek cinsiyet (n=%)	43 (%84.3)	49 (%87.5)
Yaş ve yaş dağılımı	55.9±8.9 (40-77)	54.8±8.5 (39-74)
Girişim ile kontrol arası süre (gün)	184±48.6	184±51.3
Geçirilmiş miyokard infarktüsü(%)	26.0	23.5
Sigara (%)	62.0	70.5
Diyabet (%)	24.0	33.3
Hipertansiyon (%)	54.0	41.1
Dislipidemi (%)	68.0	78.4
LDL kolesterol (mg/dL)	149.6±28.1	156.2±27.5
HDL kolesterol (mg/dL)	39.20±9.1	42.30±9.0
İlaç kullanımı (%)		
Nitratlar	62.0	62.7
Kalsiyum kanal blokerleri	36.0	35.2
Beta-blokerler	18.0	21.5
ACE inhibitörleri	18.0	15.6
Aspirin	70.0	74.5
Statinler	47.9	48.3

PTKA: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti.

## TARTIŞMA

Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti sonrası genellikle ilk altı ay içinde gelişen yeniden daralma, bu girişimin yararlarını sınırlayan önemli bir faktördür ve hastaların %25-50'sinde görülmektedir.<sup>[2]</sup> Sorumlu tutulan ana mekanizmanın intimal hiperplazi ve düz kas hücrelerindeki proliferasyon olduğu<sup>[7]</sup> artık bilinse de, yeniden daralmanın önlenmesi henüz mümkün olmamıştır. Yeniden daralmayı etkileyen faktörler araştırıldığında, mekanik faktörler dışında, öncelikle ateroskleroza da neden olduğu biliñen dislipidemi, hipertansiyon, sigara ve diabetes mellitus gibi risk faktörleri üzerinde durulmuştur.

Başlangıçtaki çalışmalar, hipercolesterolemisin yeniden daralma oranını artırdığını ve statin grubu ilaçların düz kas hücre proliferasyonunu etkileyerek yeniden daralma oranını azalttığını destekler nitelikteydi.<sup>[8,9]</sup> Ancak, kısa bir süre sonra hipercolesterolemii ve yeniden daralma arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ve statin grubu ilaçlar ile yeniden daralmanın önlenemeyeceği gösterilmiştir.<sup>[10,11]</sup> Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, hipercolesterolemii ile yeniden daralma sıklığının artmadığı ve statin tedavisi alanlarda yeniden daralma sıklığının azalmadığı görüldü.

Gürlek ve ark.nın<sup>[12]</sup> çalışmasında, sadece hiperlipideminin değil, hipertansiyonun da yeniden daralma için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Daha sonraları, risk faktörü analizi yapılan koroner anjiyoplasti çalışmalarında, hipertansiyonun da yeniden daralma üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>[13,14]</sup> Hasta grubumuzda da hipertansiyon ile yeniden daralma arasında bir ilişkiye rastlanmadı.

Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin yeniden daralma üzerine olan etkisi önemini korumaktadır. Bu inhibitörlerin düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu inhibe edici, makrofaj kaynaklı köpük hücre birekimini azaltıcı, endotel fonksiyonlarını koruyucu, LDL modifikasyonunu azaltıcı ve fibrinolitik aktiviteyi artırıcı etkileri olmasına karşın yeniden daralma üzerine etkisi konusunda çelişik sonuçlar bildirilmiştir.<sup>[15-17]</sup> Bunun nedeninin

ise, insanlardaki ACE etkilerini değiştirebilen ACE genlerindeki polimorfizm olduğu ileri sürülmüştür.<sup>[17]</sup> Çalışmamızda ACE inhibitörünün kullanımı ile yeniden daralma sıklığında azalma görülmemiştir.

Değiştirilebilir koroner risk faktörleri arasında önemli bir yeri olan sigaranın yeniden daralma üzerinde etkisi incelendiğinde, klinik daralma ile ilişkisi bulunsa da anjiyografik yeniden daralma ile ilişkisi saptanmamıştır.<sup>[18,19]</sup> Çalışmamızda da regresyon analizinde sigara ile yeniden daralma arasında bir ilişki ortaya konamadı.

Risk faktörü analizinin yapıldığı birçok koroner anjiyoplasti ve stent çalışmasında, yeniden daralma için tartışmasız en önemli risk faktörünün, tedavi yöntemine bakılmaksızın diabetes mellitus olduğu gösterilmiştir.<sup>[14,20,21]</sup> Çalışmamızda da, yeniden daralma ile ilişkisi olan tek bağımsız değişken diabetes mellitus idi.

Bulgularımız, koroner anjiyoplasti sonrası gelişebilecek yeniden daralma ile ilişkili temel klinik parametrenin diabetes mellitus olduğunu ve stent uygulamasının yeniden daralma oranını düşürdüğünü göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. Lancet 1978;1:263.
2. Rensing BJ, Hermans WR, Deckers JW, de Feyter PJ, Tijssen JG, Serruys PW. Lumen narrowing after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty follows a near gaussian distribution: a quantitative angiographic study in 1,445 successfully dilated lesions. J Am Coll Cardiol 1992;19:939-45.
3. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. Circulation 1988;77:361-71.
4. Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, et al. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. Circulation 1986;73:710-7.
5. Ellis SG, Roubin GS, King SB 3rd, Douglas JS Jr, Cox WR. Importance of stenosis morphology in the estimation of restenosis risk after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1989; 63:30-4.
6. Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty

- (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Am J Cardiol 1984;15:77C-81C.
- 7. Güç, Akdemir O. Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti sonrası yeniden daralma. Türk Girişimsel Kard Der 2000;4:222-9.
  - 8. Veinot JP, Edwards WD, Camrud AR, Jorgenson MA, Holmes DR Jr, Schwartz RS. The effects of lovastatin on neointimal hyperplasia following injury in a porcine coronary artery model. Can J Cardiol 1996;12:65-70.
  - 9. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, Van Belle E, Commeau P, Grollier G, et al. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial Investigators. Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty. J Am Coll Cardiol 1997;30:863-9.
  - 10. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, King SB 3rd, Ivanhoe R, et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovastatin Restenosis Trial Study Group. N Engl J Med 1994;331:1331-7.
  - 11. Violaris AG, Melkert R, Serruys PW. Influence of serum cholesterol and cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty. A quantitative angiographic analysis of 3336 lesions. Circulation 1994;90:2267-79.
  - 12. Gurlek A, Dagalp Z, Oral D, Omurlu K, Erol C, Akyol T, et al. Restenosis after transluminal coronary angioplasty: a risk factor analysis. J Cardiovasc Risk 1995;2:51-5.
  - 13. Rossi L, Carbonieri E, Rossetti L, Tomei R, Franceschini L, Tome S, et al. Long-term prognosis after coronary angioplasty in relation to the presence of modifiable factors of coronary risk. Cardiologia 1995;40:93-9. [Abstract]
  - 14. Bach R, Jung F, Kohsieck I, Ozbek C, Spitzer S, Scheller B, et al. Factors affecting the restenosis rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Thromb Res 1994;74 (Suppl)1:S55-67.
  - 15. Brozovich FV, Morganroth J, Gottlieb NB, Gottlieb RS. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on the incidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Cathet Cardiovasc Diagn 1991;23:263-7.
  - 16. Gminski J, Stajszczyk M. Anti-atherosclerotic action of hypotensive drugs. Wiad Lek 1996;49:182-98. [Abstract]
  - 17. Okamura A, Ohishi M, Rakugi H, Katsuya T, Yanagitani Y, Takiuchi S, et al. Pharmacogenetic analysis of the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Angiology 1999;50:811-22.
  - 18. Kotamaki M, Laustiola K, Syvanne M, Heikkila J. Influence of continued smoking and some biological risk factors on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Intern Med 1996;240: 293-301.
  - 19. Cohen DJ, Doucet M, Cutlip DE, Ho KK, Popma JJ, Kuntz RE. Impact of smoking on clinical and angiographic restenosis after percutaneous coronary intervention: another smoker's paradox? Circulation 2001;14:773-8.
  - 20. Rozenman Y, Sapoznikov D, Gotsman MS. Restenosis and progression of coronary disease after balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus. Clin Cardiol 2000;23:890-4.
  - 21. Schofer J, Schluter M, Rau T, Hammer F, Haag N, Mathey DG. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. J Am Coll Cardiol 2000;35:1554-9.