

# Koroner Anjiyoplasti Sonrası Restenozda Yeni Yönelimler

**Dr. Ubeydullah DELİGÖNÜL, FESC, FACC**

*Professor of Medicine, Cardiology Division, The University of Texas Health Center at Tyler, Texas 75708-3154, ABD*

## ÖZET

*Koroner anjiyoplasti sonrasında restenoz gelişme ihtimali, stent uygulaması ile bir dereceye kadar azaltılmış olmakla birlikte halen önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Restenozun değişik ilaçlarla (kumadin, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, hirudin, aspirin, dipiridamol, tiklopidin, glikoprotein IIb/IIIa, lovastatin, provastatin, fluvastatin) önlenmesi çalışmaları hayal kırıklığı ile sonuçlanmış ya da bazı ilaçlarla (probukol, trapidil gibi) alınan olumlu sonuçlar randomize çalışmalar ile teyid edilmemiştir. Heparin ve ürokinaz'ın lokal olarak arter duvarına uygulanması da restenoz oranını azaltmamış, fakat bir çalışmada, stent yerleştirmeden önce, exonaparin'in lokal kullanımı restenozu azaltmıştır. İnsanda deneysel genetik metodlar da restenozu önlememiştir. Stent içi restenozun tedavisinde kullanılan metodların bir kısmı (balon anjiyoplasti, rotablayon, lazer anjiyoplasti) tatmin edici olmaktan uzak görünmektedir. Bir çalışmada ise aterosklerotiklerden sonra stent takılmasının restenoz oranını azalttığı görülmüştür. Son zamanlarda intrakoroner radyasyon uygulaması ile restenoz oranının azaltılabileceği intibai alınmıştır. Sonuç olarak, stent implantasyonu hariç, yukarıda sözü edilen metodların hiçbirisi restenozu önlemekte yeterince etkili görülmemektedir, ancak radyasyon tedavisi yakın gelecek için umut verici görülmektedir.*

Koroner anjiyoplasti, son zamandaki teknik yenilikler doğrultusunda, çok daha başarılı ve daha yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Anjiyoplastiden 3-6 ay sonra hastaların bir bölümünde koroner darlığın nüks etmesine ve çoğu zaman ikinci bir girişime yol açan restenoz olayı, stent uygulaması ile bir ölçüde azaltılmış olmakla birlikte önemli bir klinik problem olmaya devam etmektedir.

Burada, klinik bakış açısından restenozun fizyopatolojisi, klinik teşhisi, önlenmesi ve tedavisindeki nisbeten yeni kavramlar ve bilgiler özetlenmeye çalışılmıştır.

Restenozun fizyopatolojisi (Tablo 1):

Koroner darlığının dilatasyonu endotel kaybına, aterosklerotik plağın deformasyon ve rüptürüne, medi-

ya tabakasının kompresyonuna ve çoğu zaman intimal ve mediyal disseksiyonlara yol açar (1,2).

Dilate edilen arter, prosedürden hemen sonraki dönemde elastik, vazokonstriktif ya da plastik (aksiyal redistribüsyon) mekanizmalar ile tekrar daralır. ("Recoil"). Anjiyoplastiden sonra 15 dakika bekle-nirse hastaların % 40'ında % 10'dan fazla bir lumen kaybı görülebilir (3). İlk 24 saat içerisinde, hastaların % 15'inde arterin büzülmesi (ve trombus) sonucu restenoz gelişmiştir bile (4). Koroner stent uygulaması bu mekanizmayı tamamen ortadan kaldırmış bulunmaktadır (5,6).

Önce trombosit adezyonu ve agregasyonu ve daha sonra fibrin trombusu, tamir mekanizmalarının ilk adımını teşkil eder. Bu, klinik (7) ve deneysel (8) şartlarda uniform bir şekilde gösterilmiş olmakla birlikte, trombusun daha sonra gelişen restenozda ne kadar önemli bir rol oynadığı tartışmalıdır (9,10). Koroner anjiyoplastiden sonra anjiyografik (11) ya da anjiyoskopik (12) olarak trombus gösterilmiş olan hastalarda restenozda daha sıklıkla rastlanır. Buna karşılık, trombusu önleyici, antikoagülan (kumadin, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, hirudin) veya antitrombosit ajanların (aspirin, dipiridamol, tiklopidin) (13) ve hatta yeni trombosit GpIIb/IIA reseptör inhibitörlerinin -akut devredeki komplikasyonları azaltmakla birlikte- (14-16) anjiyografik restenozu önlemekte başarısız kalmış olması ilginçtir. Buna bir istisna, abciximab'in stentlerle beraber kullanılması halinde, özellikle diyabetik grupta 6 aylık anjiyografik restenozun ve revaskularizasyon gereksiniminin rutin stent implantasyonuna nazaran azalmasıdır (17). Bu durum stent konulmasından sonra trombusun daha önemli bir rolü olduğunu ya da abciximab'in trombositlerden başka hücre reseptörlerine ilgisi dolayısıyla restenozun diğer bir yoldan etkilediğini düşündürmektedir. Belki de anjiyoplasti sırasındaki plak substratı (18), ya da plak substratı ile stent materyelinin interaksyonu (19), anjiyoplastiden

Alındığı tarih: 7 Aralık 1998

Yazışma adresi: Professor of Medicine, Cardiology Division, The University of Texas Health Center at Tyler, Texas 75708-3154, ABD

**Tablo 1. Anjiyoplastiden sonra damar cidarında gelişen olaylar:**

<ul style="list-style-type: none"><li>- Endotel kaybı, plak deformasyonu, rüptürü, media tabakasına ulaşan yırtıklar.</li><li>- Damarın bütün olarak gerilmesi, balon indirildikten sonra tekrar eski haline büzülmesi ("Elastic Recoil")</li><li>- Trombosit ve fibrin trombüsü gelişmesi, düz kas hücrelerini uyarıcı maddeler salınması, trombüsün lumen içerisinde organize olması</li><li>- İntimada yeni düz kas hücrelerinin toplanması. Göç edip bölünen düz kas hücrelerinin salgıladığı kollajen ile damar içi alanda daha da küçülme.</li><li>- Adventisyada gelişen olaylar nedeniyle bütün arterin dilatasyon yerinde büzülmesi ("Remodeling")</li></ul>
---

sonra gelişen olaylarda trombüsün oynadığı rolü azaltıp çoğaltabilmektedir.

İnsan koronerlerinin patolojik incelenmesi (7,20,21) ve experimental anjiyoplasti örneklerinin analizi (22-26), düz kas hücresi proliferasyonu ve ekstraselüler matriks salgılanmasının anjiyoplasti sonrası restenozdaki önemini ortaya koymuştur.

İntimada ortaya çıkıp bölünmeye devam eden düz kas hücrelerinin mediyadan göç ettikleri (10,24) ya da intima veya kan kökenli hücrelerden farklılaşma sonucu ortaya çıktıkları (9) tartışmalıdır. Anjiyoplasti sonrasında ortaya çıkan ve yukarıda özetlediğimiz değişiklikler, özellikle trombositler, düz kas hücrelerinin proliferasyon ve göçünde önemli rol oynar. Büyüme faktörleri, ya da inhibisyon etkisi bulunan faktörlerin ortadan kalkması düz kas hücrelerini istirahat durumundan bölünme siklusuna sokar. Bu tamir mekanizması, nedbe oluşması ile benzerlikler gösterir (26). Arter duvarı tamirinin hayati önemi dolayısıyla, bu prosedür birden fazla yoldan kontrol edilir. Dolayısıyla, ferdi mekanizmaları etkilemeye yönelik tedbirlerin çoğu restenozu tamamen engellemekte yetersiz kalmıştır.

Deneyssel modellerde dikkati çekmiş olmasına rağmen (27-30), adventisya tabakasının insanlardaki anjiyoplastiden sonra gelişen restenozdaki rolü daha son zamanlarda anlaşılabilmiştir (31-33). Intrakoronar ultrason ile yapılan bir çalışmada (31), hastaların %78'inde 1-6 ay arasında arter duvarında büzülme ortaya çıkmakta ve altıncı aydaki lumen kaybının yaklaşık dörtte üçü, intimal proliferasyondan ziyade arterin küçülmesine ("remodeling") bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tabiatıyla, balon dilatasyon veya aterektomiden sonra önemli olabilen bu mekanizma,

stent tatbikatıyla tamamen ortadan kaldırılır (34,35). Beklendiği gibi, stentten sonra ortaya çıkan restenoz, balon dilatasyonu veya aterektomiden sonra ortaya çıkan restenozdan bazı farklılıklar arzeder.

**Stent sonrası restenozun özellikleri:** Yukarıda değinildiği gibi stent, restenozun erken ("recoil") ve geç ("arterial remodeling") komponentlerini ortadan kaldırır. İntrakoronar ultrason (34-36) ve histopatolojik (37-39) çalışmalar stent restenozunun aşırı intimal proliferasyona bağlı olduğunu göstermiştir. Trombüs reorganizasyonu, makrofaj infiltrasyonu ve neovaskularizasyon, balon dilatasyon sonrasına nazaran farklı bir görünüm arz etmektedir (38,39). Stentlerden sonra ortaya çıkan intimal proliferasyon balon anjiyoplastiye kıyasla çok daha şiddetli olduğu gibi, daha uzun süre devam eder (5). Dolayısıyla klinikte stent sonrası restenoz, klasik 6 ay sınırından daha sonra ortaya çıkabilir. Stent içi restenozun bir diğer özelliği de daha geç devrede önemli ölçüde gerilemedir. Stent içinde gelişen neo-intimanın bir zaman sonra tekrar inceli seffaflaştığı anjiyoskopi ile gösterilmiştir (40).

### Restenozun Tanımlanması

Çeşitli tanımlamalar arasında, koroner fizyolojisine ve semptomlara uygunluk göstermesi bakımından en çok popüler olan tanımlama anjiyografik olarak % 50 veya daha fazla darlık bulunmasıdır. Anjiyoplastiden sonraki 6 aylık takip sırasında infarktüs, kardiyak nedenli ölüm, ya da revaskularizasyon indikasyonunun doğması klinik restenoz olarak sınıflandırılıp, anjiyografik restenozun yerine kullanılabilir. Tedavinin etkinliği açısından belki daha anlamlı olmakla birlikte klinik restenoz, anjiyografik restenozla eşit değildir. Literatürde klinik restenozun azaldığı, anjiyografik restenozun ise değişmediği çalışmalar vardır (aşağıya bakınız). Bu klinik parametrelerin çok damar hastalarında kullanılması da güçlük arzeder.

Restenoz, lumenin daralmasına mı, arter duvarının kalınlaşmasına mı bakılarak daha iyi anlaşılabilir? Klinik olarak lumenin daralması hastanın semptomlarına yol açtığı için daha önemlidir. Bunun yanı sıra, arter duvarında cereyan eden olayların ölçülmesi de restenoz olayının değişik bir boyutta değerlendirilmesini mümkün kılar. Bu değişimleri ölçebilmek için kârdan zarar indeksi ("loss index") tarif edilmiştir (41).

Bu, uzun süreli takipte lumen çapındaki gerilemenin (zarar), anjiyoplastiyle sağlanan lumen çapındaki artışa (kâr) oranıdır. Bu indeks intimal proliferasyonun bir göstergesi olarak farklı anjiyoplasti yöntemleriyle elde edilen sonuçların kıyaslanmasında faydalıdır. Örneğin, kârdan zarar indeksi, balon anjiyoplastiden sonra 0.35 civarında, buna mukabil stentlerden sonra 0.43-0.56 ve intrakoronar radyasyondan sonra 0.09-0.19 civarında çıkar. Stentlerin daha çok intima kalınlaşmasına (yüksek indeks rakamı) yol açmalarına rağmen paradoks olarak restenozu azaltmaları, başlangıçta daha geniş bir lumenin elde edilmiş olması ile açıklanır.

### **Restenozun önlenmesi alanındaki yeni yönelimler**

**Restenoz için yeni risk faktörleri:** Restenozun neden sadece bazı hastalarda geliştiği sorusu balon anjiyoplastinin başlangıcından beri güncelliğini korumuştur. Yeni istatistik analizler, özellikle stent sonrası restenozun, normal (42) değil de bimodal bir istatistik dağılım gösterdiğini ileri sürmüştür (43,44). Bundan, bazı hastaların bünyesinin restenozu yatkin olduğu anlamı çıkmaktadır. İki lezyona anjiyoplasti yapılan hastalardaki (45) ve birden fazla lezyona stent uygulanan hastalardaki (46), ikinci ve üçüncü lezyonun restenozu riskinin ve mükerrer restenoz gelişen hastalarda yeni restenoz gelişmesi şansının (47,48) normal ihtimaliyet dağılımından beklenen rakamlardan daha yüksek olduğunun gösterilmesi de bazı hastaların restenozu yatkin olduğunu düşündürür. Bu iddiaların tartışmalı olmasının yanı sıra (49), "restenozu yatkin" bir hasta tipi varsa bile bunu nasıl tanıyacağımızı halihazırda bilmiyoruz. Restenoz riskini artıran birçok klinik ve anjiyografik faktörler, örneğin diyabet, bildirilmiştir. Bilinen risk faktörleri bir hasta grubundaki sonuçları tahmin etmekte faydalıdır, fakat her bir hastanın ferdi riskini belirlemede yetersiz kalır (50,51). Son zamanlarda, restenozu yatkin olan bir genotip bulunup bulunmadığı tartışma konusu olmuştur. Bazı çalışmalarda HLA tipi (52) veya ACE geni polimorfizmi (53-55) ile restenoz arasında ilişki bulunmuştur. Bu konu halen tartışmalı (55-58) olmakla birlikte, restenoz gelişecek hastayı genetik analiz ile önceden tesbit etmek ve buna göre tedbir almak gelecekte mümkün olabilir.

**İnfeksiyon ve inflamasyon:** Son zamanlarda ateroskleroz etyolojisinde kronik infeksiyonların ve im-

munitenin ne rol oynadığı canlı bir şekilde tartışılmaktadır (59-63). Restenoz, aterosklerozdan daha değişik bir süreç olduğu halde, infeksiyöz veya immünolojik bir mekanizma gene de söz konusu olabilir mi? Bu konudaki deliller daha çok indirektir. Restenozun kararsız anginada yapılan anjiyoplastiden sonra daha sık görüldüğü bilinmektedir. Kararsız anginada plağın fibröz kapağının çatlamasında lökositlerin ve makrofajların rol oynadığı düşünülmektedir (64). Başlangıçta böyle bir ortam varken anjiyoplasti yapılmış olması restenozu zemin hazırlayabilir (65). Gerçekten de küçük sayıdaki hastaların araştırıldığı serilerde balon anjiyoplasti ve özellikle stent konulmasından sonra lökosit aktivitesinin (66,67) ve inflamasyon cevaplarının (C-reaktif protein gibi) arttığı (68-72) ve bu artışların restenoz grubunda daha belirgin olduğu (71,72) gösterilmiştir.

Sitomegalovirus infeksiyonu, aterektomiden (73) ve balon dilatasyonundan (74) sonra gelişen restenozdan sorumlu tutulmuştur. Aynı şekilde incelenen hastalarda klamidy infeksiyonunun rolü ise tartışmalıdır (75,76). Bu bilgilerin restenozun önleyecek pratik yöntemler haline dönüştürülmesi gelecekte mümkün olabilir.

**Restenozun ilaç tedavisi ile önlenmesi:** Bilindiği gibi, geçmişte denenip de restenozu engellemediği görülen ilaçların listesi hayli uzundur (77). Listeye yeni başarısız çalışmalar eklenmeye devam etmekte ise de yerimiz bunların hepsini tartışmaya müsait değildir. Nisbeten ümit verici sonuçlar, aşağıda gözden geçirilmiştir:

**Anti-lipid ilaçlar ve restenoz:** Son zamanda özellikle statin grubu ilaçların kullanılmasıyla koroner olayların ve revaskülarizasyon gereksiniminin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Oksidize lipidlerin düz kas hücrelerini stimüle ettikleri bulgusundan (78) yola çıkılarak, lipid düşürücü ajanların (Lovastatin, Pravastatin ve Fluvastatin) restenozu azaltabilecekleri öne sürülmüş, fakat büyük randomize çalışmalar bunu desteklememiştir (79-81). Mamafih, daha yeni bir bildiriye, büyük bir lipid çalışması popülasyonunun anjiyoplasti yapılan bir alt grubunda, pravastatin 2 senelik revaskülarizasyon gereksinimini % 30'dan % 12'ye indirmiştir. Anjiyografik olarak stenoz pravastatin grubunda %12 daha az bulunmuştur (82). Pravastatinin diğer statinler gibi düz kas hücresi proliferasyon ve göçünü engelleyici bir etkisinin

bulunmamasına (78) rağmen restenozu azaltmış olması ilginçtir. Başka bir çalışmada ise stent konulan 525 hastada restenoz oranı statin kullananlarda (%25.4) kullanmayanlara nazaran (%38) daha düşük bulunmuştur (83). Mamafih bu çalışmalar randomize değildir.

Probukol antilipid ve antioksidan bir ajan olup, HDL seviyelerini düşürmesi ve QT uzamasına yol açması nedeniyle pek rağbet görmemiştir. Fakat, bu ilacın restenozu azalttığına dair yeni randomize çalışmalar vardır (84,85). Bu çalışmalardan birisinde probukol grubunda daha az sayıda sol ön inen arter lezyonu bulunması eleştirilmiştir (85). Sol ön inen arter lezyonlarının restenozda daha yatkın oldukları bilinmektedir. Gene de, bu çalışmada probukolun bu etkisinin daha çok küçük çaplı damarlarda görülmüş olması ilginçtir (86). İlacın 1 ay önceden kullanılmaya başlamasının gerekmesi, pratik tatbikatini engelleyeceğe benzemektedir. Stent uygulamasından sonraki durum değişik olabilir: Daha yeni bir çalışmada probukol (anjiyoplastiden 1 hafta önce başlanarak) silostazol (sentetik anti trombosit PDE inhibitörü) ile birlikte verildiğinde plasebo grubunda 31.7% olan restenoz %9.5 e indirilmiştir (87).

**Diğer farmakolojik ajanlar ile restenozun engellenmesi:** Trapidil trombosit kökenli büyüme faktörünü antagonize eder. Trapidil verilen 128 hastada balon anjiyoplasti sonrası restenoz oranı %24.2, plasebo grubunda ise % 39.7 bulunmuştur (88). Mamafih, bu sonuçlar stent konulan hastaları kapsayan daha yeni bir randomize çalışmada desteklenmemiştir (89). Bir büyüme faktörü inhibitörü olan anjiyopeptin, anjiyografik restenozu azaltmadığı halde, koroner olayların nüksünü azaltmıştır (90). Mamafih bu indikasyon yaygın olarak kullanılması için yeterli değildir.

**İntrakoroner radyasyon:** Son zamanlardaki en gözüpek koroner girişimlerden birisi intrakoroner radyasyon uygulamasıdır. Göğüs üzerine radyasyon uygulanan kanser veya lenfoma hastalarında seneler sonra koroner hastalığı gelişebildiği bilinmektedir. Mamafih daha küçük dozlarda uygulanan radyasyonun keloid tedavisinde olduğu gibi aşırı intimal proliferasyon gelişmesini azaltabileceği gösterilmiştir. Referans numaraları verilen makaleler, insan çalışmalarına öncülük eden deneysel araştırmaların bir

özeti için (91) ve radyasyonla ilgili fizik ve teknik bilgiler için faydalı olabilir (92). Radyasyon kaynakları radyoaktif stentler, kanser tedavisinde kullanılan radyoaktif çubuklar, balon içerisine yerleştirilmiş radyoaktif (p32) tabakalar, minyatürize edilerek kateter ucuna yerleştirilmiş röntgen tüpleri, balonu şişirmek için radyoaktif sıvılar (Rhenium 188 veya 186) veya gazlar olabilir (Xenon 133) (93). Radyoizotoplar aşağıda tartışılan lokal tedavi yöntemleri kullanılarak arter duvarına injekte edilebilir (93). Daha önce yayınlanmış olan ve randomize olmayan çalışmalarda değişik sonuçlar alınmış ise de (94-96), Iridium-192 (gamma radyasyon kaynağı) ile yapılan ilk randomize çalışmada (97) radyasyon verilen grupta restenozun çok önemli derecede azalmış olması dikkati çekicidir. Bu faydalı etki diyabetikler ile nisbeten küçük çaplı damarlarda daha belirgin olup üç seneye kadar devam etmektedir. Gamma radyasyonun penetrasyon kabiliyetinin fazla olması, radyasyon kaynağının arter lumeninde merkezi olarak yerleştirilmesi gerekliliğini azaltır, fakat aynı nedenle kateter laboratuvarında radyasyondan koruyucu geniş önlemlerin alınmasını gerektirir. Ayrıca, yeterli dozların verilebilmesi için radyasyon kaynağının uzun süre arter içinde tutulması gerekir. Öbür yandan, beta enerji kaynakları gerekli dozların daha kısa süre içinde verilmesini sağlayabildiği için ve radyasyon izolasyon tedbirlerini minimuma indirdiği için klinik uygulamada kolaylık arzeder. Yttrium-Strontium beta enerji kaynağının kullanıldığı bir pilot çalışmada (98), 78 hastada anjiyografik restenoz oranlarının literatüre nazaran çok daha düşük (%17) ve kârdan zarar indeksinin (yukarıya bakınız) 0.09 bulunması da cesaretlendirici olmakla beraber, hastalardan 6'sında radyasyon verilen bölgenin kenarlarında yeni lezyon gelişmiş olması endişe vericidir (99). Benzer şekilde, radyoaktif stentlerin implantasyonundan sonra restenoz oranlarının gayet yüksek (%50) bulunması konunun görüldüğünden daha karmaşık olduğunu vurgulamaktadır (100). Radyoaktif stentlerin iki ucunda restenoz gelişmesi, ve beta enerji çalışmasında görülen yeni lezyon gelişmesi, terapötik dozlardan daha düşük radyasyon miktarlarının, restenozu önlemek yerine provoke edebileceğini düşündürmektedir. Arter duvarına uniform bir şekilde ve ne az ne de çok, tam karar bir doz verilmesi gerekliliğinin yarattığı problemler halen çözülmeye çalışılmaktadır (101,102). Diğer bir konu ise

uzun vadede radyasyonun tümör oluşumu gibi zararlı yan etkilerinin ortaya çıkıp çıkmayacağıdır.

**Arter duvarının lokal olarak tedavisi (Tablo II):** Restenozun önlenmesi ile ilgili olarak deney hayvanlarında elde edilen başarılı sonuçlara karşılık, klinikte aynı ajanların hemen hepsinin başarısız kalmış olmasının sebeplerinden birisi, toksik yan etkileri dolayısıyla birçok ajanın insanlara hayvanlardakine orantılı bir dozda verilmesinin mümkün olmamasıdır. Bazı ilaçlar veya ajanların, özellikle genetik ürünlerin sistemik uzun süreli etkilerinin neler olacağı bilinmemektedir. İlaçların veya aktif ajanların doğrudan arter duvarına uygulanması bu sistemik etkilerden kaçınılmasını sağlayabilir ve arter duvarında yeterince yüksek dozlara çıkılabilir. İntrakoronar radyasyon bu yaklaşımın bir örneğini teşkil eder. Preliminer bir klinik çalışmada arter duvarına 10 mg enoxaparin verilmesi, stent uygulamasından sonraki restenoz oranını azaltmıştır (103). Diğer taraftan klinikte lokal heparin (104) veya lokal urokinaz (105) uygulanması ise başarısız kalmıştır. Aynı şekilde sitokalazin-B sızdıran stentlerin uygulanmasında da hastalarda restenoz azaltılamamıştır (105).

Arter duvarına lokal olarak uygulanan tedavilerin ne kadar başarılı olacağı zaman içinde daha iyi anlaşılacaktır.

Karşılaşılan problemler arasında arter duvarında travma veya yabancı madde reaksiyonu uyarılabilir, verilen ilaçların kısa sürede sistemik dolaşımına geçmesi ve duvarda uzun süre sebat etmemesi sayılabilir. İlaçların veya aktif ajanların yavaş çözünen partiküller içerisine yüklenmesi arter duvarında sebat etmelerini sağlayabilir (106,107). Hücre içindeki olayları hedef alan ajanların yeterli konsantrasyonda hücre içine ve nukleusa geçmesini sağlamak için değişik yöntemler uygulanmaktadır. Çoğalma özellikleri iptal edilmiş viruslerin özel genetik materyeli, düz kas hücrelerini enfekte etmek suretiyle nukleus içerisine taşıyabildikleri gösterilmiştir (108).

**Genetik yöntemler (Tablo III):** Anjiyoplastiden sonra düz kas hücresi proliferasyonunun neointima gelişmesindeki önemi dolayısıyla, hücre bölünme siklusunu hedef alan yeni genetik yöntemler eksperimental şartlarda başarıyla kullanılmıştır. Genetik manipülasyonlar, ayrıca, amaca uygun genlerin ekspresyonunu arttırmak için de planlanabilir. Klinik kardiyolog için nisbeten yeni bir alan olan genetik yaklaşım yeni birkaç derleme makalesinde daha detaylı bir şekilde ele alınmıştır (109-116). Bu yöntemler arasında c-myc molekülüne karşı geliştirilmiş olan antisense oligonükleotid, experimental olarak neo-

**Tablo 2. Arter duvarına lokal olarak uygulama**

Arterin dışından lokal uygulama: İntraperikardiyal ilaç instilasyonu
Transluminal sistemler: Perforasyonlu balon kateterleri: "Wolinsky" (USCI), "Transport" (SciMed), Kanallı ("Channeled") balon (SciMed), "InfusaSleeve" (LocalMed), "Microporous" balon (Cordis), "Periflow" balon (Cardio Vascular Dynamics) Direkt injeksiyon: "Infiltrator" balon (Interventional Technologies), Mikro-iğne kateter (Bavaria Medizine Technologie) Duvarı lumenden izole ederek yüksek konsantrasyonda ilaca maruz bırakma: "Double" balon, Dispatch (SciMed) Balon kaplamasına emdirilen materyelin arter duvarına geçirilmesi: Hydrogel kaplı balon (SciMed) İontoforetik balon (Cor Trak Medical) Radyoaktif yada ilaç sızdıran stentler.
Uzaktan hedef alma: Electroporated trombositler: Elektrik alanı uygulanarak delik açılmış trombositler ilaçla doldurulup sistemik olarak verilirse trombositlerin adezyon ve agregasyona uğradıkları anjiyoplasti yapılmış lezyon gibi yerde duvara yapışarak ilacın lokal olarak sızmasını sağlayabilir. Ultrasonun lokal tatbikiyle ilaç yüklenmiş mikro-kabarcıkların tahribi ve böylece yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşılması mümkündür.
İlacın arter duvarında uzun süre kalmasını sağlayıcı yöntemler: Mikro and nano metre boyutlarında ilaç taşıyan partiküller İlaçların stent kaplamasından yavaşça sızdırılması
Hücre içine ilaç yada ajanların girişini kolaylaştırmak: Hücreleri taşıyıcı virusler (adenovirus) ile infekte etmek İlaç ya da genetik materyeli lipozomlar içerisine doldurmak İyontoforez, "electroporation"

*Tablo için ek kaynaklar: Seminars in Interventional Cardiology'nin Mart 1996 sayısı ("Local Drug Delivery", editorler: Serruys PW cd Camezind E), W. B. Saunders Co Ltd; ve ayrıca Lincoff AM, Topol EJ: Local drug delivery for the prevention of restenosis: Fact, fancy, and future. Circulation, 1994; 90: 2070-2084.*

**Tablo 3. Vasküler biyolojik süreçleri etkilemeye yönelik genetik yaklaşımlara örnekler:**

Hücre bölünmesinde kontrol rolü oynayan "supressor" genlerin aktive edilmesi: Rb, p21, p53
Hücre bölünmesinde rol oynayan genlerin ("protooncogene") ürünlerinin antisense oligonükleotidler bastırılması: c-myc, c-myb, cdc2 kinaz, PCNA, E2F transkripsiyon faktörü
Yararlı hücre ürünlerinin artırılması: Nitrik oksit, hirudin, tPA, prostaglandin, hücre adhezyon molekülleri (VCAM-ICAM), VEGF, TIMP-1, TIMP-2
Bölünen hücre için toksik ürün: Timidin kinaz verildikten sonra gansiklovir uygulaması
Spesifik hücre tiplerini reseptörlerinden tanıyan toksinler: Saporin, difteri toksini

*PCNA: Proliferating cell nuclear antigen, VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule, ICAM: Intercellular adhesion molecule, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, TIMP: Tissue Metallic Proteinase*

tima formasyonunu (117) ya da arterin "remodeling" cevaplarını etkileyerek restenozu azaltıcı etki göstermiştir (118,119). Mamafih, insanda genetik yöntemlerin uygulanmasına öncülük eden ilk randomize çalışmada, arter duvarına verilen 10 mg c-myc antisense oligonükleotidleri, restenozu azaltmakta başarısız kalmıştır (120). İkinci bir klinik çalışmada, 10 hastada 1 mg Plazmid lipozom VEGF anjiyoplastiden sonra arter duvarına verilmiş, fakat 6 aylık aktif gen verilmeyenlerden daha iyi çıkmamıştır (121). Bu konuda daha çok öğrenilecek şeyler olduğu kesindir.

### Stent-içi restenozun tedavisi

Stent içinde gelişen restenoz tedavi bakımından güçlükler arzeder (Tablo IV). Son zamanlarda, stent-içi restenozu tedavi etmek için tekrar stent koymaktan uzak duruyoruz. Stent içinde gelişen restenozun balon anjiyoplasti ile tedavisi de, özellikle diffüz daralmalarda tatmin edici olmaktan uzaktır (122,123). Neo-

intimanin lazer ile ablasyonu da beklenenin aksine yüksek restenoz ile sonuçlanmıştır (124,125). Bazı çalışmalar, rotablator ile stent-içi neointimanın ablasyonu ile arkasından balon dilatasyonu yapılması halinde, re-restenoz veya nüks oranlarının, balon anjiyoplastiye nazaran azalabileceğini göstermiştir (126-129). Gene de konu tartışmalı olup (130), rotablator yapılan grupta da önemli oranda restenoz gelişmesi dikkat çekicidir. Yeni bildirilen iki çalışma, intrakoronar radyasyon uygulanmasının potansiyel olarak stent-içi restenozun etkili bir tedavisi haline gelebileceğini düşündürmektedir (131,132).

Yeni çalışmalar, stent-içi restenozun gelişmesinde prosedürden sonra erişilen lumen açıklığının en önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (133). Tabiatıyla, restenoz riskinin arter çapı ile tersine orantılı olduğu da bilinmektedir (134). Arter çapının tayin ettiği bu kısıtlama içerisinde, nihai stent lumeninin erişilebilecek en geniş hale getirilmesi, restenoz ihtimalinin azaltılması bakımından önemli olabilir.

**Tablo 4. Stent-içi restenozun tedavisinde başvurulan yöntemler:**

Yazar (Çalışma akronimi,#)	Balon		Balon dışı tedavinin tipi	Balon dışı tedavi		Olayın tarifi
	N	% Olay		n	% Olay	
Dauerman (124)	30	46	Rotablator veya DCA	30	28	1-yıl revask (hedef damar)
Lee et al (125)	45	47	Rotablator	36	25*	6-ay angina nüksü/ + ETT
Goldberg (BARASTER, 126)	62	51	Roablator	62	32	6-ay major olay
Sharma (ROSTER, 127)	50	38	Rotablator	50	20*	6-ay nüks
Silber (128)	-	-	Rotablator	52	56	Anjiyografik Restenoz
Mehran (129)	43	38	Eksimer lazer	47	21	6-ay revask (hedef damar)
Koster (130)	-	-	Eksimer Lazer	89	66	6-ay restenoz
Waxman (ARTISTIC, 131)	-	-	Gamma radyasyon	26	15	6-ay major olay
Waxman (WRIST, 132)	65	48	Gamma Radyasyon	65	16*	Anjiyografik Restenoz

*Major olay: Ölüm, miyokard infarktüsü ve reavskülarizasyon, Hedef damar revaskülarizasyonu: Anjiyoplasti yapılmış olan damara tekrar revaskülarizasyon girişimi gerekmesi. \*:İstatistiki olarak anlamlı, öbürleri değil.*

Tablo 5. İntrakoronar ultrason ile stent optimizasyonu:

Yazar (Çalışma Akronimi, #	İntrakoronar ultrason		Anjiyografi		Düşünceler
	N	% Restenoz	n	% Restenoz	
Albiero (135)	173	9.2 22.7	173	22.3* 23.7	erken faz (daha büyük çaplı balonlar) geç faz
deJaegere (MUSIC, 136)	157	9.7	-	-	Erişilmesi güç ultrason kriterleri
Schiele (RESIST, 137)	79	22.5	76	28.8	İlave dilatasyonlar % 39 stent vakasında
Frey (SIPS, 138) (n=296)	-	11	-	25* (HLR)	Sadece PTCA yapılan hastalar
	-	22	-	31 (HLR)	Stent konulan hastalar
Mudra (OPTICUS, 139)	273	24.5	277	22.8	MUSIC kriterleri %64 hastada karşılandı

\* istatistiki olarak anlamlı sonuç, öbürleri anlamlı değil. HDR: Hedef lezyonun nüksü dolayısıyla ikinci bir revaskularizasyon gerekmesi.

İntrakoronar ultrason, stent lumen açıklığının doğru ve hassas ölçülmesini sağlar. İntrakoronar ultrason yardımı ile gerekirse daha büyük çaplı balonlar ya da daha yüksek basınçlar kullanılarak stent açıklığı optimum bir hale getirilebilir (Tablo 4). Buna rağmen, agresif kriterlerin kullanıldığı (135,136) çalışmaların dışında, restenoz oranlarında marjinal bir azalma sağlanmış olması ya da hiç bir etki bulunmaması dikkat çekicidir (135,137-139).

Stent sonrası restenozun azaltılması bakımından daha yeni ve ilginç bir yaklaşım da, stentten önce atektomi yapılarak plak hacminin azaltılmasıdır. Stent-içi restenozun, stentin altında kalan plağın kalınlığı ve lokalizasyonu ile ilgili olması dikkat çekici bir bulgudur (140,141). Randomize olmayan bir çalışmada, atektomiden sonra stent konulan 90 lezyonda gerçekten çok düşük (% 11) restenoz rakamları bildirilmiştir (142).

Stent içi restenozun tedavisinin güçlüğü ve ekonomik baskılar, stent sonucuna benzer bir balon anjiyoplasti sonucu alınmasıyla, restenozdan feragat etmeksizin stent kullanılması azaltılabilir mi sorusuna yol açmıştır. Son zamanlarda tamamlanan randomize çalışmalarda, hastaların bir grubunda çok iyi balon dilatasyon sonuçları alınmasının mümkün olduğu ve bunun düşük restenoz oranları sağlayabileceği gösterilmiş olmakla birlikte (143,144), bu hastalarda bile stent konulması halinde restenozun daha da azalacağı görülmüştür (145). Bu konudaki tartışmaların süreceği açıktır.

## Sonuç

Koronar anjiyoplasti sonrası restenoz klinikte önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Stent uygulaması ile elde edilen başarıdan kaynaklanan öforik

durum, stent-içi restenozun tedavisindeki güçlükler nedeniyle biraz durulmuş ise de restenozun köklü bir çözümüne çok daha yakınlaşmış bulunmaktadır. Arter duvarının moleküler biyolojisinin anlaşılması, yeni hedefler ortaya çıkarmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Waller BF: Pathology of New Interventional Procedures in Coronary Disease. In Contemporary Issues in Cardiovascular Pathology, Waller BF (Ed), 1998, pp: 63-122
2. Farb A, Virmani R, Atkinson JB, Kolodgie FD: Plaque morphology and pathologic changes in arteries from patients dying after coronary balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 1421-1429
3. Daniel WC, Pirwitz ML, Willard JE, Lange RA, Hillis LD, Landau C: Incidence and treatment of elastic recoil occurring in the 15 minutes following successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1996; 78: 253-259
4. Nobuyoshi M, Kimura T, Nasoka H, et al: Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Serial angiographic follow-up of 229 patients. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 616-623
5. Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Iwabuchi M, Nobuyoshi M: Serial Angiographic follow-up after Palmaz-Schatz stent implantation: Comparison with conventional balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1557-1563
6. Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J: Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 26-34
7. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, et al: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Pathologic observations in 20 patients. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 433-439
8. Steele P, Chesebro JH, Stanson AW, et al: Balloon angioplasty. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. Circ Res 57: 105-112, 1985

9. Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ: The restenosis paradigm revisited: An alternative proposal to cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1284-1293
10. Liu MW, Roubin GS, King SB: Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989; 79: 1374-1387
11. Violaris AG, Melkert R, Herrman JR, Serruys PW: Role of angiographically identifiable thrombus on long-term luminal renarrowing after coronary angioplasty. A quantitative angiographic analysis. *Circulation* 1996; 93: 889-897
12. Bauters C, Lablanche JM, McFadden EP, Hamon M, Bertrand MS: Relation of coronary angioscopic findings at coronary angioplasty to angiographic restenosis. *Circulation* 1995; 92: 2473-2479
13. Schwartz L, Seidelin PH: Antithrombotic and thrombolytic therapy in patients undergoing coronary artery interventions: a review. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1995; 38: 67-86
14. Topol EJ, Calif RM, Weisman HF, et al: Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 1994; 343: 881-886
15. Gibson Cm, Goel M, Cohen DJ, et al: Six-month angiographic and clinical followup of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 28-34
16. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, et al: Randomized placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 734-741
17. Lincoff AM, Moliterno DJ, Ellis SG, et al: 6-month angiographic outcome with abciximab and stents: The EPISTENT angiographic substudy (Abstract). 1998; 98: 1-768
18. Fuster V, Falk E, Fallon JT, Badimon L, Chesebro JH, Badimon JJ: The three processes leading to post PTCA restenosis; Dependence on the lesion substrate. *Thromb Haemostasis* 1995; 74: 552-559
19. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al: Early and late vascular responses to coronary stenting in humans (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Supplement A): 365A
20. Essed CE, Vanden Brand M, Becker AE: Transluminal coronary angioplasty and early restenosis. Fibrocellular occlusion after wall laceration. *Br heart J* 1983; 49: 393-396
21. Austin GE, Ratliff NB, Hollman J, Tabei S, Hillis DF: Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 369-375
22. Schwartz RS, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR: Restenosis after balloon angioplasty. A practical proliferative model in porcine coronary arteries. *Circulation* 1990; 82: 2190-2200
23. Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH: Syndromes of accelerated atherosclerosis: Role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1667-1687
24. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, Robinson KA, Anderberg KA, King SB: Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: An Animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 467-474
25. Carter AJ, Laird JR, Farb A, Kufs W, Wortham DC, Virmani R: Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine proliferative restenosis model. *J Am coll Cardiol* 1994; 24: 1398-1405
26. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J: A paradigm for restenosis based on cell biology: Clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 758-769
27. Kakuta T, Currier JW, Haudenschild CC, Ryan TJ, Faxon DP: Differences in compensatory vessel enlargement not intimal formation account for restenosis after angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit. *Circulation* 1994; 89: 2809-2815
28. Scott NA, Cipolla GD, Ross CE, Dunn B, Martin FH, Simonet L, Wilcox JN: Identification of a potential role for the adventita in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 93: 2178-2187
29. Andersen HR, Maeng M, Thorwest M, Falk E: Remodeling rather than neointimal formation explains luminal narrowing after deep vessel wall injury. Insights from a porcine coronary (re) stenosis model. *Circulation* 1996; 93: 1716-1724
30. Shi Y, Pieniek M, Fard A, O'Brien J, Mannion JD, Zalewski A: Adventitial remodeling after coronary arterial injury. *Circulation* 1996; 93: 340-348
31. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al: Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43
32. Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, et al: Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation* 1997; 96: 475-483
33. Lansky Aj, Mintz GS, Popma JJ, et al: Remodeling after directional coronary atherectomy (with or without adjunct percutaneous transluminal coronary angioplasty): A serial angiographic and intravascular ultrasound analysis from the Optimal Atherectomy restenosis study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 329-337
34. Hoffman R, Mintz GS, Popma JJ, et al: Chronic arterial responses to stent implantation: A serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1134-1139
35. Mudra H, Regar E, Klauss V, et al: Serial follow-up after optimized ultrasound guided deployment of Palmaz-Schatz stents. Instant neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation* 1997; 95: 363-370
36. Hoffman R, Mintz GS, Dussailant GR, et al: Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-1254



37. Anderson PG, Bajaj RK, Baxley WA, Roubin GS: Vascular pathology of balloon expandable flexible coil stents in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 372-381
38. Kearney M, Piezek A, Haley L, et al: Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 1997; 95: 1998-2002
39. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE: Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans. Macroscopic, histological and immunohistochemical analyses. *Circulation* 1998; 98: 224-233
40. Asakura M, Ueda Y, Nanto S, et al: Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years. Serial angiographic and angioscopic follow-up
41. Kuntz RE, Gibson M, Nobuyoshi M, Baim DS: Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 15-25
42. Rensing B, Hermans WRM, Deckers JW, DeFeyer PJ, Tijssen JGP, Serruys PW: Lumen narrowing after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty follows a near-Gaussian distribution: A quantitative angiographic substudy in 1,445 successfully dilated lesions. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 939-945
43. Lehmann KG, Melkert R, Serruys PW: Contributions of frequency distribution analysis to the understanding of coronary restenosis. A reappraisal of the Gaussian curve. *Circulation* 1996; 93: 1123-1132
44. Schomig A, Kastrati A, Elezi S, et al: Bimodal distribution of angiographic measures of restenosis six months after coronary stent placement. *Circulation* 1997; 96: 3880-3887
45. Lambert M, Bonan R, Cote G, et al: Multiple coronary angioplasty: A model to discriminate systemic and procedural factors related to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 310-314
46. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Wilhelm M, Dirschinger J: Interlesion dependence of the risk factor for restenosis in patients with coronary stent placement in multiple lesions. *Circulation* 1998; 97: 2396-2491
47. Breese SJ, Jacobs AK, Garber GR, et al: Prior restenosis predicts restenosis after coronary angioplasty of a new significant narrowing. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1158-1162
48. Bauters C, McFadden EP, Lablanche J, Quandalle P, Bertrand ME: Restenosis rate after multiple percutaneous transluminal coronary angioplasty procedures at the same site. A quantitative angiographic study in consecutive patients undergoing a third angioplasty procedure for a second restenosis. *Circulation* 1993; 88: 969-974
49. Gibson CM, Kuntz RE, Nobuyoshi M, Rosner B, Baim DS: Lesion-to-lesion independence of restenosis after treatment by conventional angioplasty, stenting, or directional atherectomy. Validation of lesion-based restenosis analysis. *Circulation* 1993; 87: 1123-1129
50. Rensing BJ, Hermans WRM, Vos J, et al: Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A study of clinical, procedural and lesional factors related to long-term angiographic outcome. *Circulation* 1993; 88: 975-985
51. Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL, King SB: Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 6-14
52. Watanabe Y, Yamada N, Yokoi H, et al: Relationship between HLA-C locus and restenosis after coronary artery balloon angioplasty. *JAMA* 1997; 277: 983-984
53. Amant VC, Bauters C, Bodart JC, et al: D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation* 1997; 96: 56-60
54. Ribichini F, Steffeninon G, Dellavalle A, et al: Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme. A major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 147-154
55. Haberbosch W, Bohle RM, Franke FE, et al: The expression of angiotensin-I converting enzyme in human atherosclerotic plaques is not related to the deletion/insertion polymorphism but to the risk of restenosis after coronary interventions. *Atherosclerosis* 1997; 130: 203-213
56. Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Gibbons FA, Burke V, Taylor RR: Angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E genotypes and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 92: 2066-2071
57. Ohishi M, Ueda M, Rakugi H, et al: Upregulation of angiotensin-converting enzyme during the healing process after injury at the site of percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans. *Circulation* 1997; 96: 3328-3337
58. Kastrati A, Koch W, Elezi S, Kettling C, Mehilli J, von Beckerath N, Schomig A: Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme and Restenosis After Coronary Stent Placement (Abstract). *Circulation*, 1998; 98: 1-433
59. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al: Atherosclerosis: Basic mechanisms. Oxidation inflammation and genetics. *Circulation*, 1995; 91: 2488-2496
60. Libby P, Egan D, Skarlatos S: Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96: 4095-4103
61. Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K: Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1217-1225
62. Tracy R: Inflammation in cardiovascular disease. Cart, horse or both. *Circulation* 1998; 97: 2000-2002
63. Ridker PM: Intercellular adhesion molecule (ICAM-1) and the risk of developing atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 1998; 19: 1119-1121
64. Mazzone A, DeServi S, Ricevuti G, et al: Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 358-363

65. Moreno PR, Bernardi VH, Cuellar JL, et al: Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 3098-3102
66. DeServi S, Mazzone A, Ricevuti G, et al: Granulocyte activation after coronary angioplasty in humans. *Circulation* 1990; 82: 140-146
67. Mickelson JK, Lakkis NM, Vilareal-levy G, Hughes BJ, Smith CW: Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: A mechanism for recurrent disease? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 345-353
68. Inoue T, Sakai Y, Morooka S, Hayashi T, Takayanagi K, Takabatake: Expression of polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules and its clinical significance in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1127-1133
69. Serrano CV, Ramires AF, Venturinelli M, et al: Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in Coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 1276-1283
70. Belch JJF, Shaw JW, Kirk G, et al: The white blood cell adhesion molecule E-Selectin predicts restenosis in patients with intermittent claudication undergoing percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 1997; 95: 2027-2031
71. Gaspardone A, Versaci F, Tomai F, et al: Predictive value of C-reactive protein in patients with stable angina undergoing successful coronary angioplasty or stent implantation (Abstract). *Eur Heart J* 1997; 18 (Supplement): 236
72. Zasmata G, Horynkewycz S, Stepan E, et al: The role of thrombin and plasmin activation markers and of C-reactive protein for the development of restenosis after coronary stenting (Abstract). *Eur Heart J* 1997; 18 (Supplement): 236
73. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al: Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 225: 624-630
74. Blum A, Gladi M, Weinberg M, et al: High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post-coronary balloon angioplasty restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 81: 866-868
75. Zhou YZ, Shou M, Epstein SE: Relative role of Chlamydia Pneumoniae versus Cytomegalovirus on the risk of restenosis following directional coronary atherectomy (Abstract). *Circulation*, 98: I-240
76. Juvonen JT, Mattila K, Kotamaki M, Leinonen M, Saikkku P: Chlamydia pneumoniae serology restenosis after coronary angioplasty 9 (Abstract). *Circulation* 1998; 98: 1-845
77. O'Meara JJ, Dehmer GJ: Care of the Patient and Management of Complications after Percutaneous Coronary Artery Interventions. *Ann Intern Med.* 1997; 127: 458-471
78. Rosenson RS, Tangney CC: Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650
79. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, et al: Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovastatin Restenosis Trial Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1331-1337
80. Bertrand ME, McFadden E, Fruchart J, et al: Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 863-869
81. P.W. Serruys, D.P. Foley G, Jackson, et al: A randomized placebocontrolled trial of fluvastatin for the prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: results of the Fluvastatin Angioplasty Restenosis (FLARE) trial (Abstract). *Eur Heart J* 1997; 18 (Supplement): 620
82. Mulder JGH, Jukema JW, Bal ET, et al: Pravastatin reduces both clinical and angiographic restenosis rates after percutaneous transluminal coronary angioplasty. An analysis of the PTCA stratum of the REGRESS trial (abstract), *Eur heart J* 1998; 19 (supplement): 569
83. Walter DH, Schachinger V, Eisner M, Schwelk W, Zeiher: Statin therapy is associated with reduced restenosis rate and improved clinical outcome following coronary stent implantation (Abstract) *Circulation* 1998; 98: I-363
84. Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, et al: Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The probucol angioplasty restenosis trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 855-862
85. Tardif J, Cote G, Lesperance J, et al: Probuco and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997; 337: 365-372
86. Rodes J, Cote G, Lesperance J, et al: Prevention of restenosis after angioplasty in small arteries with probucol. *Circulation* 1998; 97: 429-436
87. Sekiya M, Funada J, Watanabe K, Miyagawa M, Akutsu H: Effects of probucol and cilostazol alone and in combination on frequency of poststenting restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 144-147
88. Maresta A, Balduicelli M, Cantini L, et al: Trapidil (triazolopyrimidine), a platelet derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomized, double-blind STARC study. *Circulation* 1994; 90: 2710-2715
89. Serruys PW, Pieper M, Bos AV, et al: TRAPIST study: A randomised double blind study to evaluate the efficacy of trapidil on restenosis after successful elective coronary stenting (Abstract), *Circulation* 1998; 98: I-362
90. Emanuelsson H, Beatt KJ, Bagger JP, et al: Long-term effects of angiopeptin treatment in coronary angioplasty. Reduction of clinical events but not angiographic restenosis. *Circulation* 1995; 91: 1689-1696
91. O.F. Bertrand, Mongrain R, Lehner S, et al: Intravascular radiation therapy in atherosclerotic disease: promises and premises. *Eur Heart J* 1997; 18: 1385-1395

- 92. Balter S:** Endovascular Brachytherapy: Physics and technology, *Cath and Cardiovasc Dis* 1998; 45: 292-298
- 93. Waxman R:** Novel Vascular Radioisotopes & Delivery Systems. Presentation at the "Recent Advances in Vascular Radiation and Antiplatelet Therapy". CyberSessions, October 28, 1998. URL: [www.intervent.org](http://www.intervent.org)
- 94. Schopohl B, Liermann D, Pohlitz LJ, et al:** 192-IR endovascular brachytherapy for avoidance of intimal hyperplasia after percutaneous transluminal angioplasty and stent implantation in peripheral vessels. 6 years of experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 36: 835-840
- 95. Verin V, Urban P, Popowski Y, et al:** Feasibility of intracoronary beta irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. *Circulation* 1997; 95: 1138-1144
- 96. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, et al:** Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation*. 1997; 96: 727-732
- 97. Teirstein PS, Massulo V, Jani S, et al:** Catheter based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 226: 1697-1703
- 98. King SB, Williams DO, Ghougule P, et al:** Endovascular beta irradiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty. Results of the Beta Energy Restenosis Trial (BERT). *Circulation* 1998; 97: 2025-230
- 99. King SB, Klein JL, Williams DO, Bonan R, Waksman R, Crocker IR:** The Beta Energy Restenosis Trial: Updated results and subgroup analysis (Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-651
- 100. Albiero R, Wardeh EJ, Di Mario C, et al:** Acute and 30 day results of 32 P b-particle emitting radioactive stent implantation in patients with CAD-The European experience (abstract). *Circulation* 1998; 98: I-778
- 101. Weinberger J, Amols H, Ennis RD, Schwartz A, Wiedermann JG, Marboe C:** Intracoronary irradiation: L Dose response for the prevention of restenosis in swine. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 36: 767-775
- 102. Mazur W, Ali MN, Khan MM, et al:** High dose rate intracoronary radiation for inhibition of neointimal formation in the stented and balloon-injured porcine models of restenosis: Angiographic, morphometric and histopathologic analyses. *Int J radiation Oncology Biol Phys* 1996; 36: 777-788
- 103. Kiesz RS, Buszman P, Deutsch E, et al:** Local Delivery of Enoxaparin Prior to NIR Stent Placement May Reduce Late Luminal Loss. Long Term Results of POLONIA Study (Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-433
- 104. Tanguay JF, Wilensky RL, Weismann NJ, et al:** Clinical and Intravascular Ultrasound Predictors of Intimal Hyperplasia After Stenting in the HIPS Trial (Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-435
- 105. Bailey RS:** Local Cardiovascular Drug Delivery: Is the "Honeymoon" Over? Status of Catheter Systems and Clinical Trials. Plenary Sessions. TCT X, October 1998, Washington, D.C.
- 106. March KL, Mohanraj S, Wilensky RL, Hathaway DR:** Biodegradable microspheres containing a colchicine analogue inhibit DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1994; 89: 1929-1933
- 107. Labhasetwar V, Song C, Levy RJ:** Nanoparticle drug delivery system for restenosis. *Adv Drug Delivery Rev* 1997; 24: 63-85
- 108. French BA, Mazur W, Ali NM, et al:** Percutaneous transluminal in vivo gene transfer by recombinant adenovirus in normal porcine coronary arteries, atherosclerotic arteries and two models of coronary restenosis. *Circulation* 1994; 90: 2402-2413
- 109. Riessen R, Isner JM:** Prospects for site-specific delivery of pharmacologic and molecular therapies. *J Am Coll Cardiol* 1994, 23: 1234-1244
- 110. Nabel EG:** Gene therapy for cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 91: 541-548
- 111. Epstein SE, Speir E, Unger EF, Guzman RJ, Finkel T:** The basis for molecular strategies for treating coronary restenosis after angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1278-1288
- 112. Blau HM, Springer ML:** Gene therapy - A novel form of drug delivery. *N Engl J med* 1995; 333: 1204-1207
- 113. Finkel T, Epstein SE:** Gene therapy for vascular disease. *FASEB Journal* 1995; 9: 843-851
- 114. Dzau VJ, Gibbons GH, Kobilka BK, Lawn RM, Pratt RE:** Genetic models of human vascular disease. *Circulation* 1995; 91: 521-531
- 115. Labhasetwar V, Chen B, Muller DWN, et al:** Gene based therapies for restenosis. *Adv Drug Delivery Rev* 1997; 24: 109-120
- 116. Topol EJ, Serruys PW:** Frontiers in interventional cardiology. *Circulation* 1998; 98: 1802-1820
- 117. Shi Y, Fard A, Galeo A, et al:** Transcatheter delivery of c-myc antisense oligomers reduces neointimal formation in a porcine model of coronary artery balloon injury. *Circulation* 1994; 90: 944-951
- 118. Porter T, Hiser W, Li S, Iversen P, Radio S, Deligonul U:** Non-invasive Prevention of Lumen Area Narrowing Following Coronary Balloon Injury with Intravenous Antisense to the c-myc Protooncogene Bound to Perfluorocarbon Microbubbles (Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-503
- 119. Hiser W, Porter T, Li S, Iversen P, Radio S, Deligonul U:** Non-Invasive Inhibition of Carotid Artery Neointimal Formation and Vascular Remodeling Following Balloon Injury by Treatment with Intravenous Antisense to the c-myc Protooncogene Bound to Perfluorocarbon Microbubbles (abstract), *Circulation* 1998; 98: I-291
- 120. Serruys PW, Kutryk MJB, Bruining N, et al:** Antisense oligonucleotide against c-myc administered with the Transport™ delivery catheter for the prevention of in-stent restenosis. Results of the randomized ITALICS trial (Abstract). *Circulation* 1998; 98: 1-363

- 121. Hartikainen J, Eranen J, Laitinen M, Kiviniemi M, Laakso M, Herttuala S:** Intracoronary gene transfer after angioplasty. Short term followup of patients in phase I Kuopio Angioplasty Gene transfer trial (KAT trial) (Abstract) *Circulation* 1998; 98: I-352
- 122. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, et al:** Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 618-622
- 123. Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, Grupta V, Criber A:** Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: Immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 980-984
- 124. Dauerman HL, Baim DS, Cutlip DE, et al:** Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 277-284
- 125. Lee S, Lee CW, Cheong SS, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ:** Immediate and long-term outcomes of rotational atherectomy versus balloon angioplasty alone for treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 140-143
- 126. Goldberg SL, Berger PB, Cohen DL, et al:** Balloon Angioplasty versus Rotational Atherectomy for In-Stent Restenosis (Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-363
- 127. Sharma SK, Kini A, Duvvuri S, et al:** Randomized Trial of Rotational Atherectomy vs Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis (ROSTER): Interim Analysis of 100 Cases (Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-511
- 128. Silber S, Seidel N, Muehling N, Krischke J, Gessler B:** Rotablation is not the Cure for Diffuse in-stent Restenosis (Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-511
- 129. Mehran R, Mintz GS, Satler LF, et al:** Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty. Mechanisms and results compared with PTCA alone. *Circulation* 1997; 96: 2183-2189
- 130. Koster R, Hamm CW, Terres W, et al:** Long term results of laser angioplasty for in-stent restenosis (Abstract), *Eur Heart J* 1998; 19 (Supplement): 114
- 131. Waksman R, Porrazzo MS, Chan RS, et al:** Results from the ARTISTIC Feasibility Study of 192-Iridium Gamma Radiation to Prevent Recurrence of In-stent Restenosis (Abstract), *Circulation* 1998; 98: I-442
- 132. Waksman R, White LR, Chan RC, et al:** Intracoronary Radiation Therapy for Patients with In-stent Restenosis: 6 month Follow-up of a Randomized Clinical Study (Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-650
- 133. Cutlip DE, Chauhan M, Rizzitano CM, Kuntz RE:** Predictors of clinical restenosis after coronary stenting (Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-435
- 134. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A:** Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98: 1875-1880
- 135. Albiero R, Rau T, Schluter M, et al:** Comparison of immediate and intermediate term results of intravascular ultrasound versus angiography-guided Palmaz-Schatz stent implantation in matched lesions. *Circulation* 1997; 96: 2997-3005
- 136. DeJaegere P, Mudra H, Figulla H, et al:** Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries study (MUSIC study). *Eur Heart J* 1998; 19: 1214-1223
- 137. Schiele F, Meneveau N, Vuillemonet A, et al:** Impact of intravascular guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: A multicenter, randomized study comparing two strategies-with and without intravascular ultrasound guidance. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 320-328
- 138. Frey A W, Grove A, Suci A, Doerfer S, Hodgson J, Roskamm H:** Reduction of restenosis rates after ICUS guided interventions: QCA results of the SIPS study (Abstract), *Eur Heart J*, 1998; 19 (Supplement): 136
- 139. Mudra H, Macaya C, Zahn R, et al:** Interim analysis of the "Optimization with ICUS to reduce stent restenosis" (IPTICUS) trial (Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-363
- 140. Hoffman R, Mintz GS, Kent KM, et al:** The amount of intimal hyperplasia accumulation is primarily determined by the lesion plaque burden prior to stent placement (Abstract). 20th Annual Congress of the European Society of Cardiology 1998; Abstract # 1875
- 141. Prati F, DiMario C, Liyo E, et al:** Late in-stent endothelial hyperplasia is related to the circumferential distribution of residual plaque burden: an intravascular ultrasound study (abstract). 20th Annual Congress of the European Society of Cardiology 1998; Abstract #1876
- 142. Moussa I, Moses J, DiMario C, et al:** A: Stenting after optimal lesion debulking (SOLD) registry. Angiographic and clinical outcome. *Circulation* 1998; 98: 1604-1609
- 143. DiMario C, Moses J, Anderson T, et al:** Multicenter randomized comparison of early clinical events after primary stenting or balloon angioplasty in 619 patients. On behalf of the DESTINI-CFR study group (Abstract) *Circulation* 1998; 98: I-228
- 144. The FROST study group:** The French Randomized Optimal Stenting Trial (FROST): Final results of a multicenter, prospective, randomized study comparing systematic stenting to angiography/coronary flow guided stenting (Abstract) *Circulation* 1998; 98: I-228
- 145. Bruyne B, Groothuis W, Sousa E, et al:** DEBATE II: A randomized study to evaluate provisional stenting after guided balloon angioplasty 9 Abstract). *Circulation* 1998; 98: I-498.