

Klinik Araştırma

Koroner Stent İmplantasyonu ile Gelişen Spontan Vazokonstriksiyon

Yrd.Doç.Dr. Osman BETON*, Uzm.Dr. Didem OĞUZ**, Prof.Dr. Celal KERVANCIOĞLU***
 Prof.Dr. Timuçin ALTIN***, Prof.Dr. Çağdaş ÖZDÖL***, Prof.Dr. Mustafa KILIÇKAP***
 Prof.Dr. Yusuf ATMACA***, Prof.Dr. Çetin EROL***

Öz

Amaç: Balon anjiyoplasti, aterektomi, brakiterapi gibi perkütan koroner girişimlere (PKG) bağlı spontan vazokonstriksiyon (VK) gelişme insidansı çok iyi bilinmektedir. Fakat stent implantasyonuna bağlı spontan VK gelişimi ile ilgili bildirilen olgular dışında bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı stent implantasyonuna bağlı gelişen spontan VK'nın görülme sıklığını ve olası patofizyolojik nedenlerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya, bir üniversite hastanesinde, 5 aylık bir süre zarfında koroner stent implantasyonu uygulanan toplam 644 ardışık hasta dahil edildi. PKG öncesi rutin biyokimyasal testler, homosistenin, von Willebrand Faktör (vWF) ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ölçüldü. PKG sonrası (19-23 saat) von Willebrand Faktör (vWF) ve hs-CRP düzeyleri ölçüldü. Tüm hastaların PKG işlem özellikleri ve lezyon özellikleri kantitatif koroner anjiyografi metodu ile değerlendirildi.

Bulgular: Stent implantasyonuna bağlı spontan VK 57 hastada tespit edildi (VK grubu). Stent implantasyonuna bağlı spontan VK gelişme insidansı % 8,85 olarak belirlendi. Stent implantasyona bağlı spontan VK gelişmeyen 77 ardışık hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Klinik, demografik ve laboratuvar parametreleri ile yapılan çoklu değişken lojistik regresyon analizinde, VK'nın bağımsız göstergeleri olarak homosistein düzeyi (OR=1,164, %95CI: 1,060-1,268, p=0,001), PKG öncesi vWF düzeyi (OR=1,092, %95CI: 1,034-1,154, p=0,002) ve işlem sonrası CRP düzey artışı (OR=1,511, %95CI: 1,097-2,082, p=0,012) saptandı. Anjiyografi ve PKG girişim özellikleri ile yapılan çoklu değişken lojistik regresyon analizinde, VK'nın bağımsız göstergeleri olarak B2-C lezyon tipi (OR= 8,683, %95CI: 3,925-19,211, p < 0,001) ve nominal stent/referans çap oranı (OR= 4,227, %95CI: 2,109-8,472, p < 0,001) bulundu.

Sonuç: Stent implantasyonuna bağlı gelişen spontan VK'nın görülme sıklığı %8,85 olarak saptandı. Bu çalışmada, homosistein düzeyi, PKG sonrası VWF düzeyi ve PKG sonrası CRP artış düzeyi stent implantasyonuna bağlı gelişen spontan VK'nın klinikle ilişkili bağımsız prediktörleri, komplike (B2-C) lezyon tipi ve nominal stent/ referans arter çap oranı ise anjiyografik-girişimsel ile ilişkili bağımsız prediktörleri olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Stent, Stent implantasyonuna bağlı spontan vazokonstriksiyon, Von Willebrand faktör, C-reaktif protein, Lezyon tipi

Coronary Stent Implantation Induced Spontaneous Vasoconstriction

Abstract

Objective: The incidence of spontaneous coronary vasoconstriction (VC) induced by percutaneous coronary interventions (PCI) such as balloon angioplasty, brachytherapy, atherectomy, are well-known. However, no data exist regarding stent induced coronary VC except some case reports. The aim of the present study is to investigate the incidence of stent implantation induced coronary VC and its possible pathophysiologic causes.

Material and Method: A total of 644 consecutive patients who underwent coronary stent implantation during a period of five months in a university hospital were included in the present prospective study. Routine biochemical parameters, von Willebrand Factor (vWF) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels were measured before PCI. vWF and CRP levels were also measured after PCI (19-23 hours). Characteristics of PCI procedure and lesions were evaluated with quantitative coronary angiography method in all patients.

Results: Stent induced spontaneous VC was determined in 57 patients (VC group). The incidence of stent induced spontaneous coronary VC was found as 8.85%. Seventy seven consecutive patients without stent induced spontaneous VC was assigned as control group. Homocystein level (OR= 1.164, 95%CI: 1.060-1.268, p=0.001), prePCI vWF level (OR=1.092, 95%CI: 1.034-1.154, p=0.002) and postPCI CRP level (OR=1.511, 95%CI:1.097-2.082, p= 0.012) were determined to be independent predictors of VK at multivariate logistic regression analyses among clinical, demographic and laboratory parameters. B2-C lesion type (OR= 8.683, 95%CI: 3.925-19.211, p<0.001) and nominal stent/reference diameter ratio (OR=4.227, 95%CI:2.109-8.472, p<0.001) were found to be independent predictors of VK at multivariate logistic regression analyses among angiographic and PCI parameters.

Conclusions: The incidence of stent induced spontaneous coronary VC was found as 8,85%. In the present study, it was found that ho-

mcystein level, prePCI vWF level and postPCI CRP level are clinically related independent predictors of stent induced spontaneous VK, whereas B2-C lesion type and nominal stent/reference diameter ratio are angiographic-PCI related independent predictors.

Keywords: Stent, Stent induced spontaneous vasoconstriction, Von Willebrand factor, C-reactive protein, Lesion type

*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Sivas. **Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul. ***Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Osman Beton, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Merkezi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Sivas

e-posta: obeton@cumhuriyet.edu.tr

Geliş Tarihi: 10.05.2016 Kabul Tarihi: 13.06.2016

Giriş

Koroner arter hastalığının tedavisinde en yaygın kullanılan girişimsel yöntem koroner stent implantasyon işlemidir.¹ Perkütan koroner girişime bağlı spontan koroner vazokonstriksiyon veya vazospazm görülebilmektedir. Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) diğer adıyla balon anjiyoplasti (BA) vakalarının %1-5'inde izlenebilmektedir.^{2,3} BA'ya bağlı vazokonstriksiyon (VK) veya vazospazm (VS) gelişen vakalarda, gelişmeyenlere göre daha sık restenoz görüldüğü saptanmıştır.^{4,9} PKG'ye bağlı gelişen VK, girişim yapılan lezyon içinde, lezyon distalinde ve lezyon proksimalinde gelişebilmektedir.⁶ BA uygulanan vakalarda sıklıkla lezyon içinde ve lezyon distalinde gelişmekte olup, lezyon proksimalinde daha az görülmektedir.⁶ Stent implantasyonu yapılan vakalarda ise lezyon distalinde veya proksimalinde gelişmektedir. Bunun nedeni, stent takılan koroner arter bölgesinde, stentin metal gövdesi implante edilen bölgede dışa doğru radial güç oluşturduğundan, bu bölgede yani lezyonun orta bölgesinde gelişebilecek VK lümeninde daralmaya yol açamamasıdır.^{10,11} BA'ya bağlı spontan VK gelişiminin en önemli nedeni endotel hasarıdır.⁶

Literatürde stent implantasyonu ile spontan VK gelişmesi ile ilgili sınırlı sayıda deneysel hayvan çalışmaları bulunmaktadır.^{10,11} Stent implantasyonu ile gelişen spontan VK, stent uygulanan hastalarda ne sıklıkla geliştiği, patofizyolojisi ve klinik önemi bilinmemektedir. Bildirilen vakaların tümünde, stentin proksimal ve distalinde VK meydana gelmiş olup, nedeninin endotel hasarı olduğu düşünülmektedir.¹²⁻¹⁵ Bu çalışmada, stent implantasyonu ile spontan VK gelişim sıklığının ve nedeninin araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem

Hasta seçimi

Bu çalışmada, bir üniversite hastanesinde 5 aylık bir süre zarfında koroner stent implantasyonu uygulanan

644 hasta alındı. Klinik ve anjiyografik özelliklerine göre 644 hastaya çalışmadan dışlama kriterleri uygulandı.

a) *Klinik özelliklere bağlı dışlama kriterleri:* Varyant angina pectoris hikayesi veya şüphesi olanlar, siklosporin, kolestiramin, metotreksat, kolestipol, niasin, doğum kontrol hapi, L-dopa, vazopresin gibi plazma Von Willebrand Faktör (vWF), serum C-reaktif protein (CRP) ve homosistein düzeylerini etkileyecek ilaç kullanımı olanlar, malignite varlığı/şüphesi, hipo/hipertiroidi, karaciğer hastalığı, akut infeksiyon şüphesi/varlığı, konjestif kalp yetmezliği NYHA sınıf IV olanlar, venöz ülserleri olanlar, son 1 ay içerisinde SVO/TIA geçirenler, konjektif doku hastalığı, enflamatuvar vasküler/barsak hastalıkları, psöriazis, derin ven trombozu, atriyal fibrilasyonu, serum kreatinin değeri >1,5 mg/dL olanlar, son 3 ay içerisinde pulmoner tromboemboli geçirenler, serum elektrolit bozukluğu bulunanlar olarak belirlendi.

b) *Anjiyografik veya perkütan girişim özelliklerine göre dışlama kriterleri:* Koroner anjiyografi (KAG) veya PKG sırasında kateter ucuna veya kılavuz tele bağlı VK/VS gelişenler, başarısız girişim uygulananlar, sadece BA uygulananlar, BA'ya bağlı VK/VS gelişenler, stent implantasyonu öncesi cutting balon uygulananlar, stent içi restenoza müdahale edilenler, stent implantasyonu sonrası diseksiyon gelişenler, stent implantasyonu sonrası gelişen VK/VS tekrarlayan dozlardaki intrakoroner nitrogliserine ve/veya verapamile dirençli olması (gelişmiş olan diseksiyona bağlı olabilme ihtimali yüksek olduğundan), KAG ve PKG girişim sırasında alınan görüntü kayıtlarının kantitatif koroner anjiyografi (KKA) metoduyla değerlendirme için uygun olmaması olarak belirlendi.

Çalışmanın etik kurulu, lokal etik kuruldan uzmanlık tezi çalışması olarak alındı. Helsinki bildirisine uygun davranıldı. Tüm hastalara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verildi ve onayları alındı.

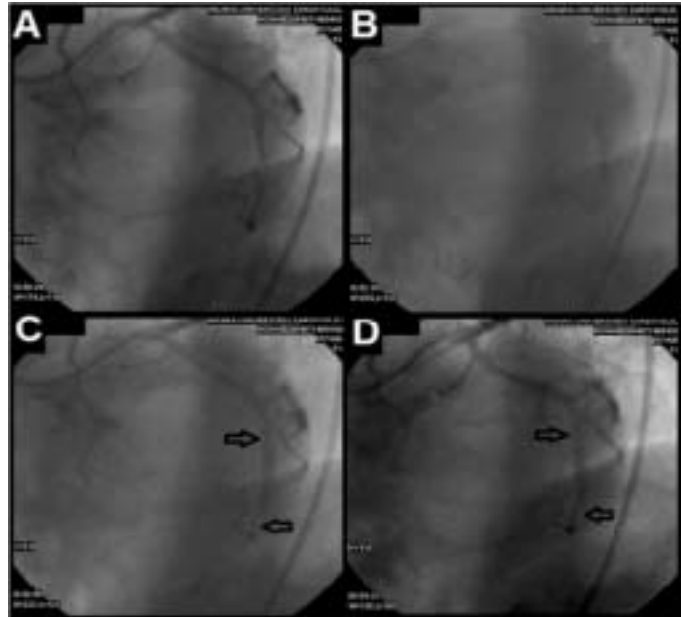
KAG-PKG uygulamaları ve lezyonların anjiyografik değerlendirilmesi

Koroner anjiyografi (KAG) ve PKG işlemleri, Siemens Bicor (Siemens GmbH, Almanya), General Electric Advantx (General Electric, ABD) ve Philips Integris (Philips GmbH, Almanya) anjiyografi cihazlarında, standart metodlar kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara, en az 6-8 saatlik açlık süresinden sonra femoral arter yoluyla KAG işlemi yapıldı. PKG öncesinde tüm hastalar 100-300 mg arası dozlarda asetilsalisilik asit (ASA) kullanmaktaydı. PKG öncesi klopidoğrel kullanmayan hastalara 300 mg klopidoğrel verildi. İşlem sonrası klopidoğrel 75 mg/gün dozunda devam edildi. İşlem öncesi 10.000 ünite IV heparin, femoral kılıf yoluyla uygulandı. İşlem sırasında klinisyenin gerek gördüğü durumlarda tirofiban uygulandı. Tüm görüntüler DICOM formatında kopyalandı. Koroner lezyonların uzunluğu, darlık yüzdesi, minimal lümen çapı, referans çapı ve stent implantasyonu ile gelişen VK'nin darlık yüzdesi KKA methodology Medcon TCS Symphony Quantification programı (Medcon Telemedicine Technology, İngiltere) kullanılarak değerlendirildi.

Perkütan koroner girişim işleminde, lezyona müdahale öncesi kaç mikrogram intrakoroner nitroglicerine (NTG) uygulandığı, VK gelişen lezyonlarda tedavi amaçlı kaç mikrogram intrakoroner NTG ve/veya verapamil kullanıldığı kaydedildi. Ayrıca kullanılan stentlerin sayısı, metal yapısı, nominal-burst basınçları, şişirilen basınçlarda stentlerin kaç mm çapa ulaştığı, her stentin kendine özgü kompliyans tablosu kullanılarak kaydedildi. Koroner lezyonların özellikleri, American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) koroner lezyon risk sınıflamasına göre gruplandırıldı.¹⁶

Stent implantasyonu ile gelişen spontan VK'nin tanımı: Stent implantasyonundan hemen sonra veya sonraki 1 dakika içerisinde, stentin 5 mm proksimal ve/veya 5 mm distalindeki işlem öncesi darlık bulunmayan bölgenin damar çapının, stent implantasyonu öncesi çapa göre >%30 azalması ve bu azalmanın intrakoroner NTG ve/veya verapamil tedavisi ile stent implantasyonu öncesi çapa gerilemesi durumunda, stent implantasyonuna bağlı spontan VK geliştiği kabul edildi. Total oklüde lezyon girişimlerinde, stentin 5 mm distalindeki çap, stent implantasyonu öncesi BA ile total oklüde lezyonun getirilmesi sonrasında alınan anjiyografik görüntülerde değerlendirildi. Stent implantasyonu sonrası >%30'un üzerindeki VK'nin çalışmaya dahil edilmesinin nedeni, çeşitli uyaranlara karşı koroner arterin bazal çapına göre %30'a varan daralmalarının fizyolojik olarak kabul

edilebilmesi ve "fizyolojik" VK olarak adlandırılmasındandır.¹⁷ Ayrıca, stent implantasyonu sonrası VK'yi değerlendirmede intrakoroner asetilkolin veya egzersiz uygulaması yapan bazı çalışmalar bulunmaktadır.¹⁸⁻²¹ Bu durumlarda, stente bağlı kendiliğinden yani spontan değil provokatif bir ilaç veya manevra ile tetiklenen VK'dan bahsedilir. Şekil 1'de stent implantasyonu sonrası spontan VK gelişen bir hasta örneği verilmiştir.



Şekil 1: Stent implantasyonuna bağlı stent proksimalinde ve distalinde spontan VK gelişen olgu örneği. A: Yapılan KAG'da (200 µgr intrakoroner NTG sonrası) CX distalde %90 darlığa yol açan lezyon saptandı. B: Lezyona 3,0 mm x 14 mm boyutlarında bare metal stent direkt implante edildi. C: Stent implantasyonu sonrası yapılan anjiyografide stent proksimalinde ve distalinde spontan VK geliştiği (okla işaretli bölgeler) saptandı. D: İntrakoroner 200 µgr NTG uygulaması sonrası stent proksimal ve distalindeki VK'nın düzeldiği saptandı (okla işaretli bölgeler).

Perkütan koroner girişim işlemi öncesi, kan örnekleri hastalar aç iken sabah saatlerinde antekübital venden vakumlu enjektör aracılığı ile tek seferde alındı. Alınan tüm kanlar bekletilmeden 15-45 dakika içerisinde biyokimya, hematoloji ve mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. PKG işleminden 19-23 saat sonra hastalardan kan alınarak işlem sonrası vWF ve CRP düzeyleri ölçüldü. Serum homosistein düzeyi, Thermo Finnigan model cihazda (Thermo Electron Corporation, Kanada) hyper-performance liquid chromatography (HPLC) yöntemi ile ölçüldü. Ölçümler µmol/L olarak kaydedildi (normal referans aralığı 5-14 µmol/L). Serum yüksek sensitif CRP (hs-CRP) düzeyi, Dade Behring BN systems model cihazda (Dade Behring Marburg GmbH, Almanya) parti-

kül ileletilmiş immünonepholemetrik yöntemi ile ölçüldü. Ölçümler mg/L olarak kaydedildi. Plazma vWF antijen (vWF Ag) düzeyi, BCS Behring Coagulation systems model cihazda (Dade Behring Marburg GmbH, Almanya) immünoturbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Ölçümler % olarak kaydedildi (normal referans aralığı %50-160). Diğer biyokimyasal testler (lipid değerleri, elektrolitler ve kreatinin) Olympus AU 2700 model cihazda (Olympus Europa GmbH, Almanya) ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri SPSS versiyon 13.0 (SPSS Inc., Şikago, ABD) kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıklarını değerlendirmek amacıyla, analitik yöntem olan one-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik değerler ise yüzde şeklinde betimlendi. Kantitatif verilerin karşılaştırılmasında eğer dağılımları normal ise Student t testi, değilse Mann Whitney U testi kullanıldı. Kalitatif verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. İşlem öncesi ve sonrası vWF ve CRP düzeylerini karşılaştırmak amacıyla, normal dağılan değerler için bağımlı gruplar paired t testi, normal dağılmayanlar için Wilcoxon testi kullanıldı. Tek değişken lojistik regresyon analizi sonucunda $p \leq 0,1$ saptananlara, VK'nin bağımsız prediktörlerini belirlemek amacıyla çoklu lojistik regresyon analizini uygulandı. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Bulgular

Spontan VK sıklığı ve hasta özellikleri

Çalışma süresince, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Merkezi ve İbn-i Sina Hastanelerine, stabil angina pectoris veya akut koroner sendrom tanıları ile başvuran, yapılan KAG'de saptanan bir ya da daha fazla sayıdaki sorumlu lezyonuna stent implantasyonu uygulanan, 644 hastanın 57'sinde stent implantasyonuna bağlı spontan VK gelişti. Stent implantasyonuna bağlı spontan VK gelişme insidansı %8,85 olarak hesaplandı. VK gelişen 57 hasta VK grubunu oluşturdu ve bu 57 hastanın hiçbirinde, klinik, anjiyografik veya PKG özelliklerine ait dışlama kriteri saptanmadı. Kontrol grubu, 5 aylık süre zarfında çalışmaya dahil edilen hasta grubu içerisinden son 1 ayda, bir ya da daha fazla lezyonuna stent implantasyonu yapılan ve stent implantasyonu ile spontan VK gelişmeyen ardışık 82 hasta seçildi. Fakat bu hasta grubu içerisindeki 3 hasta idrar yolu enfeksiyonu, 1

hasta malignite şüphesi, 1 hasta hipotiroidi nedeniyle çalışmadan dışlandı. Geriye kalan 77 hasta kontrol grubunu oluşturdu.

Tablo 1'de çalışma grubundaki hastaların demografik, klinik özellikleri ve bazal laboratuvar değerleri sunulmuştur. Demografik ve klinik özellikler açısından kontrol grubu ile VK grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. VK grubunda, homosistein, LDL ve total kolesterol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (Tablo 1). Diğer laboratuvar değerleri açısından her 2 grup arasında fark saptanmadı. Hasta grupları arasında işlem öncesi kullandıkları ilaçlar yönünden fark saptanmadı.

vWF ve CRP düzeyleri

Vazokonstriksiyon grubunda, PKG öncesi vWF düzeyi (%) $162,3 \pm 8,0$ iken, PKG sonrası $175,6 \pm 14,6$ yükseldi ($p < 0,001$). Kontrol grubunda, PKG öncesi vWF düzeyi (%) $128,8 \pm 32,1$ iken, PKG sonrası $134,2 \pm 34,8$ 'e yükseldi ($p < 0,001$). PKG öncesi ve sonrası vWF düzeyleri, VK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Tablo 2). PKG öncesi ve sonrasına göre vWF düzeylerindeki artış, VK grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p = 0,033$) (Tablo 2). VK grubunda, PKG öncesi CRP düzeyi $6,6 \pm 3,2$ mg/L iken, PKG sonrası $12,2 \pm 4,9$ mg/L'ye yükseldi ($p < 0,001$). Kontrol grubunda, PKG öncesi CRP düzeyi $6,0 \pm 3,9$ mg/L iken, PKG sonrası $9,2 \pm 5,5$ mg/L'ye yükseldi ($P < 0,001$). Her 2 grup arasında PKG öncesi CRP düzeyleri açısından fark saptanmadı ($p = 0,202$) (Tablo 2). PKG sonrası CRP düzeyi VK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p = 0,037$) (Tablo 2). PKG öncesi ve sonrasına göre CRP düzeylerindeki artış VK grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 2). Tek değişken lojistik regresyon analizinde p değeri $\leq 0,1$ saptanan LDL kolesterol (OR=1,011, $P = 0,062$), total kolesterol (OR=1,009, $p = 0,051$), homosistein düzeyleri (OR=1,158, $p < 0,001$), PKG öncesi vWF düzeyi (OR=1,074, $p = 0,003$), PKG sonrası vWF düzeyi (OR=1,062, $p = 0,001$), vWF düzey artışı (OR=1,067, $p = 0,034$), PKG sonrası CRP düzeyi (OR=1,159, $p = 0,027$) ve CRP düzey artışı (OR=1,408, $p = 0,015$), çoklu değişken lojistik regresyon analizine sokuldu sonucunda VK'nin 3 bağımsız göstergesi saptandı: Homosistein düzeyi (OR=1,164, %95CI: 1,060-1,268, $p = 0,001$), PKG öncesi vWF düzeyi (OR=1,092, %95CI: 1,034-1,154, $p = 0,002$) ve CRP düzey artışı (OR=1,511, %95CI: 1,097-2,082, $p = 0,012$).

Tablo 1: Çalışma grubundaki hastaların demografik, klinik özellikleri ve bazal laboratuvar değerleri

Değişkenler	Kontrol grubu (n= 77)	Vazokonstriksiyon grubu (n= 57)	p
Yaş, yıl	61 ± 10	58 ±10	0,128
Erkek cinsiyet, n (%)	59 (76,6)	46 (80,7)	0,571
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	26,7 ± 4,0	27,4 ± 3,1	0,284
Hipertansiyon, n (%)	47 (61,0)	30 (52,6)	0,330
Sigara içme, n (%)	28 (36,4)	27 (47,4)	0,436
Diabetes Mellitus, n (%)	19 (24,7)	12 (21,1)	0,623
Önceki Mİ öyküsü	26 (33,8)	19 (33,3)	0,958
Önceki KABG öyküsü	8 (10,4)	7 (12,3)	0,731
Önceki PKG öyküsü	27 (35,1)	15 (26,3)	0,280
Laboratuvar değerleri			
Kreatinin, mg/dL	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,632
Potasyum, mEq/L	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,4	0,225
Magnezyum, mg/dL	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,2	0,125
Kalsiyum, mg/dL	9,1 ± 0,4	9,1 ± 0,5	0,742
LDL kolesterol, mg/dL	96 ± 29	109 ± 47	0,028
HDL kolesterol, mg/dL	39 ±10	40 ± 13	0,502
Total kolesterol, mg/dL	163 ± 39	180 ± 57	0,027
Trigliserid, mg/dL	135 ± 70	152 ± 77	0,173
Homosistein, mol/L	11,0 ± 1,8	14,7 ± 1,7	<0,001
KAG endikasyonu			
Stabil angina pectoris	25 (32,5)	18 (31,6)	0,582
ST elevasyonlu Mİ	11 (14,3)	5 (8,8)	
ST elevasyonsuz Mİ	41 (53,2)	34 (59,6)	
Fonksiyonel sınıf			
NYHA I veya II	48 (62,3)	41 (71,9)	0,245
NYHA III	29 (37,7)	16 (28,1)	
PKG öncesi kullandığı ilaçlar			
Beta-blokör, n (%)	58 (75,3)	46 (80,7)	0,460
ACEI/ARB, n(%)	56 (72,7)	41 (71,9)	0,998
CaCB, n (%)	17 (22,1)	10 (17,5)	0,518
Nitrat, n(%)	35 (45,5)	22 (38,6)	0,427
Statin, n(%)	61 (79,2)	50 (87,7)	0,197

ACEİ: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, CaCB: Kalsiyum kanal blokörü, KABG: Koroner arter baypas greft operasyonu, KAG: Koroner anjiyografi, KB: Kan basıncı, Mİ: Miyokard enfarktüsü, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, PKG: Perkütan koroner girişim, VK: Vazokonstriksiyon

Tablo 2: PKG öncesi ve sonrası vWF ve CRP düzeyleri

Değişkenler	Kontrol grubu	Vazokonstriksiyon grubu	p
PKG öncesi vWF, %	128,8 ± 32,1	162,3 ± 8,0	<0,001
PKG sonrası vWF, %	134,2 ± 38,8	175,6 ± 14,6	<0,001
vWF düzeyinde artış, %	13,4 ± 14,0	5,4 ± 4,6	0,033
PKG öncesi CRP, mg/L	6,0 ± 3,9	6,6 ± 3,2	0,202
PKG sonrası CRP, mg/L	9,2 ± 5,5	12,2 ± 4,9	0,037
CRP düzeyinde artış, mg/L	3,2 ± 3,0	5,6 ± 2,7	<0,001

CRP: C-reaktif protein, PKG: Perkütan koroner girişim, VK: Vazokonstriksiyon, VWF: Von Willebrand faktör

Lezyonların anjiyografik ve girişimsel özellikleri

Tüm çalışma grubu (n:134) içerisinde toplam 194 lezyona stent implantasyonu uygulandı. VK grubunda (n:57), toplam 82 lezyona stent implantasyonu yapıldı. Bunların 60'ında stent implantasyonuna bağlı spontan VK gelişti (VK lezyon grubu). VK grubunda geriye kalan

ve VK gelişmeyen 22 lezyon ile kontrol grubunda (n=77) PKG yapılan 112 lezyon birleştirilerek Kontrol lezyon grubu (n=134) oluşturuldu. VK lezyon ve kontrol lezyon gruplarının anjiyografik özellikleri tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3: Çalışma grubunda lezyonların anjiyografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol lezyon grubu (n=134)	Vazokonstriksiyon lezyon grubu (n=60)	p
Darlık yüzdesi, %	80,8 ± 11,5	84,1 ± 11,7	0,095
Lokalizasyon			
LAD, n (%)	50 (37,3)	26 (43,3)	0,427
CX, n (%)	41 (30,6)	23 (38,3)	0,289
RCA, n (%)	43 (32,1)	11 (18,3)	0,071
Lezyon tipi (ACC/AHA)			
A veya B1, n (%)	111 (82,8)	29 (48,3)	<0,001
B2 veya C, n (%)	23 (17,2)	31 (51,7)	
Lezyon Morfolojisi			
Kalsifik, n (%)	0 (0,0)	2 (3,3)	0,126
Ekzantrik, n (%)	5 (3,7)	10 (16,7)	0,003
Osteal, n (%)	4 (3,0)	1 (1,7)	1,00
Bifurkasyon, n (%)	0 (0,0)	1 (1,7)	0,309
Diffüz, n (%)	7 (5,2)	13 (21,7)	<0,001
Trombüs içeren, n (%)	8 (6,0)	9 (15,0)	0,040
Total tıkalı, n (%)	2 (1,5)	5 (8,3)	0,030

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association, CX: circumflex arter, LAD: Sol ön inen arter. RCA: Sağ koroner arter

Darlık yüzdesi ve lezyon lokalizasyonu açısından her 2 grup arasında fark saptanmadı. B2 + C lezyon tipi, VK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,001). Lezyon morfolojileri ayrıntılı incelendiğinde, ekzantrik, diffüz, trombüs içeren ve total tıkalı lezyon tipleri VK grubunda kontrol grubuna göre an-

lamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla, p=0,003, p<0,001, p=0,040 ve p=0,030). Kalsifik, osteal ve bifurkasyon lezyon morfolojileri açısından her 2 grup arasında fark saptanmadı (Tablo 3).

Vazokonstriksiyon lezyon ve kontrol lezyon gruplarının girişimsel özellikleri tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4: Çalışma grubunda lezyonların girişimsel özellikleri

Değişkenler	Kontrol lezyon grubu (n=134)	VK lezyon grubu (n=60)	P
PKG öncesi ik NTG, n (%)	76 (56,7)	33 (55,0)	0,824
PKG tipi			
Direkt stent implantasyonu, n (%)	82 (61,2)	24 (40,0)	0,006
PTCA sonrası stent implantasyonu, n (%)	52 (38,8)	36 (60,0)	
Poststent PTCA, n (%)	2 (1,5)	4 (6,7)	
PKG öncesi MLÇ, mm	0,54 ± 0,33	0,44 ± 0,35	0,059
PKG sonrası MLÇ, mm	2,74 ± 0,40	2,70 ± 0,35	0,327
Akut kazanç, mm	2,21 ± 0,46	2,24 ± 0,38	0,681
Stent/lezyon uzunluk oranı	1,19 ± 0,07	1,19 ± 0,18	0,681
Referans çap ≥ 3 mm, n (%)	89 (66,4)	44 (73,3)	0,338
Referans çap < 3 mm, n (%)	45 (33,6)	16 (26,7)	
Nominal stent/referans çap oranı*	1,02 ± 0,05	1,06 ± 0,07	0,005
Stent şişirilme basıncı			
Nominal - <Burst	114 (85,1)	52 (86,7)	0,921
≥ Burst	20 (14,9)	8 (13,3)	
İmplant stent şişme çapı, mm	3,16 ± 0,47	3,10 ± 0,43	0,396
Maksimal stent /referans çap oranı**	1,12 ± 0,14	1,14 ± 0,07	0,018
İlaç kaplı stent***	17 (12,7)	12 (20,0)	0,270

İK: İntrakoroner, MLÇ : Minimal lümen çapı, NTG: Nitroglicerine, PKG: Perkütan koroner girişim, PTCA: Balon anjiyoplasti, * Lezyona implantasyon için seçilen stentin nominal çapının referans arter çapına oranı, ** Stentin implantasyon sırasında atm olarak şişirilen maksimal çapının (balon kompiyans tablosuna göre) referans arter çapına oranı, *** Birinci kuşak paklitaksel veya sirolimus stent

Direkt stent implantasyon işlemi kontrol lezyon grubunda yüksek oranda iken, VK lezyon grubunda PTCA sonrasında stent implantasyon işlemi daha yüksek oranda saptandı ($p=0,006$). Lezyona implantasyon için seçilen stentin nominal çapının referans arter çapına oranı, VK lezyon grubunda kontrol lezyon grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,005$). Stentin implantasyon sırasında atm olarak şişirilen maksimal çapının (balon kompiyans tablosuna göre) referans arter çapına oranı, VK lezyon grubunda, kontrol lezyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,018$) (Tablo 4).

Tek değişken lojistik regresyon analizinde p değeri $\leq 0,1$ saptanan darlık yüzdesi ($OR=1,026$, $p=0,066$), RCA lezyon lokalizasyonu ($OR=0,475$, $p=0,051$), B2-C lezyon tipi ($OR=5,159$, $p<0,001$), ekzantrik lezyon tipi ($OR=5,160$, $p=0,004$), difüz lezyon tipi ($OR=5,018$, $p=0,001$), trombüs içeren lezyon tipi ($OR=6,000$, $p=0,035$), PTCA sonrası stent implantasyon (provizyonel stent) işlemi ($OR=2,365$, $p=0,007$), PKG öncesi minimal lümen çapı ($OR=0,409$, $p=0,061$), nominal stent/referans çap oranı ($OR=2,758$, $p=0,001$) ve maksimal stent/referans çap oranı ($OR=1,099$, $p=0,040$) çoklu değişken lojistik regresyon analizine sokuldu ve sonucunda VK'nin 2 bağımsız göstergesi saptandı: B2-C lezyon tipi ($OR=8,683$, %95CI: 3,925-19,211, $p<0,001$) ve nominal stent/referans çap oranı ($OR=4,227$, %95CI: 2.109-8,472, $p<0,001$).

Tartışma

Balon anjioplastiye bağlı gelişen spontan VK ve bunun klinik önemi ile ilgili, literatürde çok sayıda preklinik ve klinik çalışma bulunmaktadır.^{2,8,22-28} Fakat BA'ya bağlı gelişen spontan VK'nun vWF, CRP ve homosistein düzeyleri ile olan ilişkisini irdeleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Öte yandan stent implantasyonuna bağlı gelişen spontan VK ile ilgili literatürde bildirilen vakalar ve 2 prelinik çalışma dışında, çalışma mevcut değildir.¹⁰⁻¹⁵ İlaveeten, son yıllarda ilaçlı stentler ile yapılan çalışmalarda spontan VK araştırılmamış, intrakoroner asetilkolin veya egzersiz provakasyonu ile gelişen VK araştırılmıştır.¹⁸⁻²¹ Bizim çalışmamız, varyant angina hikayesi olmayan hastalarda stent implantasyonu ile gelişen spontan VK hakkında yapılmış ilk klinik çalışmadır. Bu çalışmada, ilk kez stent implantasyonuna bağlı spontan VK gelişme insidansı ve bunun endotel disfonksiyonu/hasarı göstergesi olan vWF düzeyi, homosistein düzeyi ve enflamasyon göstergesi olan CRP ile olan ilişkisi araştırılmış ve ayrıca anjiyografik-girişimsel özellikler ile

olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda, stent implantasyonuna bağlı gelişen spontan VK insidansı % 8,85 olarak saptanmıştır. Hastaların klinik, demografik ve biyokimyasal beraber değerlendirildiğinde, homosistein düzeyi, PKG sonrası vWF düzeyi ve PKG sonrası CRP artışı, stent implantasyonuna bağlı gelişen spontan VK'nın bağımsız göstergeleri olarak bulundu. Ayrıca anjiyografi ve girişimsel özellikler değerlendirildiğinde, B2-C lezyon tipi ve nominal stent / referans çap oranı, stent implantasyonuna bağlı gelişen spontan VK'nın bağımsız göstergeleri olarak saptandı.

Balon anjioplastiye bağlı gelişen spontan VK görülme sıklığı %1-7,9 arasındadır.^{2,29} Çalışmamızda, spontan VK görülme sıklığı daha yüksek saptanmasının birkaç nedeni olabilir. Birincisi, BA ile yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda tek damara ve tek lezyona BA uygulanması yapılmış olmasındandır. Bizim çalışma grubumuzda ise 47 (%35) hastaya çoklu lezyon girişimi uygulanmıştır. İkincisi, BA ile yapılan çalışmalarda, VK tanımı için farklı işlem sonrası daralma oranları kullanılmıştır. Çalışmaların bir kısmında distal ve/veya proksimal segmentin işlem sonrası, bazal çapa göre $>75\%$ azalması, bir kısmında $>50\%$ azalması, bazılarında ise herhangi bir çap azalması VK olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise VK, distal ve/veya proksimal segmentin işlem sonrası, bazale göre $>30\%$ azalması olarak tanımlandı. Çalışmamızda, stent implantasyonuna bağlı VK gelişimi, lezyonların %53'ünde stent distalinde, %25'inde stent proksimal ve distalinde, %22'sinde stent proksimalinde geliştiği saptandı. Rogerve ark.^{10'} nın domuz koroner arterlerinde stent implantasyonuna bağlı spontan VK/VS gelişimi ile ilgili yaptığı prelinik çalışmada stent implantasyonuna bağlı stent distalinde spontan VK gelişimi %53 hayvanda saptanmıştır. Bu çalışma, koroner arterlere stent implantasyonu sonrası gelişen spontan VK/vazospazm ile ilgili yapılmış tek prelinik çalışmadır.¹⁰ Diğer bir prelinik çalışma, tavşan iliyak arterlerinde yapılmış olup, benzer sonuçlar elde edilmiştir.¹¹

Akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda, BA'ye bağlı spontan VK gelişiminin daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır.³⁰ Fakat bizim çalışmamızda böyle bir ilişki fark saptanmadı. Ayrıca, işlem öncesinde nitrat veya CaCB kullanımı ve implantasyon öncesi intrakoroner nitrat kullanımı stent implantasyonuna bağlı gelişecek spontan VK'yı önlemediği saptandı. Benzer sonuçlar BA'ya bağlı gelişen spontan VK vakalarında da bildirilmiştir.^{29,30} Bunun nedenleri arasında,

KAH'da bozulmuş NO salınımı/endotel disfonksiyonunun varlığı, işleme bağlı gelişen endotel hasarı ve vazomotor fonksiyonlarda bozukluk, işleme bağlı artmış vazokonstriktör mediyatörlerin (TXA2, serotonin, endotelin, vs) salınımı bulunmaktadır.

Hafif derecede homosistein yüksekliğinin bile endotel disfonksiyonu/hasarına yol açtığı bilinmektedir.³¹⁻³³ Bu etkisini özellikle oluşturduğu reaktif oksijen radikalleri sonucunda azalmış endotel kaynaklı NO biyoyararlanımı ile göstermektedir.³¹⁻³³ Homosistein düzeyi arttıkça endotel disfonksiyonu/hasarı artmaktadır.^{32,33} Çalışmamızda, homosistein düzey yüksekliği, stent implantasyonuna bağlı gelişen spontan VK'nın bağımsız prediktörü olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında, VK grubundaki hastaların endotel disfonksiyonunun, kontrol grubuna kıyasla daha belirgin olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır.

LDL kolesterol yüksekliği, endotel disfonksiyonu/hasarı gelişimi, ateroskleroz gelişimi, kardiyovasküler morbidite ve mortalite için majör risk faktörüdür.³⁴ Okside LDL kolesterol vazokonstriktör, mitojenik, proenflamatuar, trombojenik ve kemotaktik özelliklere sahiptir.³⁴ VK grubunda, LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. LDL kolesterolün endotel bağımlı vazodilatör yanıtı azlığı ve endotelin vazokonstriktör uyarılara karşı daha duyarlı olmasına yol açtığı bilinmektedir.³⁵ Yüksek vWF düzeyi, endotel disfonksiyonu/hasarı ve aterosklerozun bir göstergesi olup, artmış KAH riski ile ilişkili olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.^{36,37} Bizim çalışmamızda, VK grubunun PKG öncesi (kontrol grubuna kıyasla) yüksek vWF düzeyine sahip olmasını, VK grubunun kontrol grubuna kıyasla daha kompleks (B2-C) lezyon tiplerine sahip olması açıklayabilir.³⁷

C-reaktif protein yüksekliğinin kardiyovasküler sonlanımda yüksek risk ile ilişkili olduğu, endotel disfonksiyonu, KAH, AKS gibi birçok farklı kalp hastalığının yanı sıra PKG sonrası stent trombozu veya restenozu durumlarında da arttığı gösterilmiştir.³⁸ Enflamasyon, stent restenozunun mekanizması ve stent restenozunu azaltmaya yönelik tedavinin ana hedefidir.^{39,40} Çalışmamızda, VK grubunda PKG sonrası ölçülen CRP düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni, VK grubunda PKG sonrası gelişen endotel hasarının kontrol grubuna göre daha belirgin olması ve dolayısıyla daha belirgin enflamasyona neden olması ile açıklanabilir. Bu varsayımı destekleyen çalışma

bulgumuz ise, PKG sonrası vWF düzeyinin ve PKG sonrası saptanan vWF düzeyi artışının, VK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmasıdır. Heper ve ark.⁴¹'nin yaptığı bir çalışmada çoklu stent implantasyonu yapılan hastalarda tek stent implantasyonu yapılan hastalara göre vWF'nın daha belirgin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca kompleks lezyonlarda (C tipi), vWF düzeyi artışının A ve B lezyon tipine göre daha belirgin olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, VK grubunda PTCA sonrası stent implantasyon işlemi yani "provisional" stent işlemi, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda uygulandı. "Provisional" stent implantasyon işleminin, direkt stent implantasyonu işlemine kıyasla daha fazla endotel hasarına yol açtığı bilinmektedir.⁴² İlâveten, çalışmamızda VK grubunun kontrol grubuna kıyasla daha kompleks (B2-C) lezyon tipine sahip olması da, PKG sonrası vWF düzey artışının VK grubunda daha yüksek olduğunu açıklayabilir. Endotel disfonksiyon düzeyi ilerledikçe, aterosklerotik plakların kararlı durumdan komplike duruma geçtikleri bilinmektedir.^{43,44} Bu mekanizmalar, komplike lezyon girişimlerinde gerek BA'ye gerekse stent implantasyonuna bağlı spontan VK gelişiminin neden daha sık olduğunu açıklayabilir.

Stent implantasyonu sırasında da değişik derecelerde endotel hasarı meydana geldiği saptanmıştır.^{42,45,46} Yapılan çalışmalarında, stent şişirilmesi sırasında meydana gelen hasarın, stent gövdesi arasından ve kenarlarından balon-arter temasına, stent gövdesi ve damar duvarı arasında hapsolan kanın oluşturduğu basınca, stent kenarlarının endotele oluşturduğu basınca ve homojen olmayan çevresel basınca bağlı olduğu gösterilmiştir.^{45,46} Çalışmamızda, implantasyon için seçilen stentlerin, nominal stent/referans çap oranı ve maksimal stent /referans çap oranı, VK grubunda, kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Dolayısıyla, referans çapa göre daha büyük stent implante edilmesi, stent uçlarında daha fazla endotel hasarına yol açmış ve sonucunda VK gelişmiş olabilir.

Çalışma kısıtlılıkları

Çalışmamızda, endotel disfonksiyonu/hasarını gösteren invazif koroner testler, invazif ön kol pletismografisi, PET veya ultrasonografik FMD gibi testler yerine daha basit, ucuz, çalışılması ve yorumlanması kolay, endotel fonksiyonlarının dolaşımdaki göstergesi olan vWF düzeyi kullanıldı. Ayrıca asimetrik dimetilarginin, endotelin-1, doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitör-1, adezyon molekülleri ve dolaşan endotel hücrelerinin ölçümü de dolaşımdaki endotel hasarı gös-

tergeleridir. Fakat bunların çalışılması da oldukça pahalıdır. Stent implantasyonuna bağlı stent distalinde ve proksimalindeki küçük diseksiyonları daha ayrıntılı tespit edebilecek ve stent implantasyonuna bağlı gelişen VK'nun mekanizması hakkında daha ayrıntılı bilgi edinmemizi sağlayacak ileri görüntüleme yöntemleri olan intravasküler ultrasonografi ve optik koherans tomografi yöntemleri bu çalışmada kullanılmadı. Diğer kısıtlamalar, çalışmanın randomize olmaması ve hasta gruplarının az sayıda hasta içermesidir.

Sonuç

Stent implantasyonuna bağlı gelişen spontan VK'nın görülme sıklığı %8,85 olarak saptandı. Homosistein düzeyi, PKG sonrası VWF düzeyi ve PKG sonrası CRP artış düzeyi stent implantasyonuna bağlı gelişen spontan VK'nın klinik bağımsız prediktörleri, komplike (B2-C) lezyon tipi ve nominal stent/ referans arter çap oranı ise anjiyografik-girişimsel bağımsız prediktörleri olarak bulundu.

Kaynaklar

1. Perrins EJ. Intra-coronary stenting. In: Norrel MS, Perrins EJ, editors. Essential interventional cardiology, 1st ed. London: WB Saunders; 2001:63-79.
2. Freed MS. Coronary artery spasm. In: Safian RD, Freed MS, editors. The manual of interventional cardiology, 3rd ed. Michigan: Physicians press; 2002:381-6.
3. Scheinert D, Strand V, Müller R, et al. High-dose intravascular β -radiation after de novo stent implantation induces coronary artery spasm. *Circulation* 2002;105:1420-3.
4. Daniel WC, Pirwitz MJ, Willard JE, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedural variables to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:647-6.
5. Leisch F, Harringer W, Kerschner K, et al. Importance of coronary spasm for recurrences following percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Eur Heart Journal* 1991;12: 1029-33.
6. Fischell TA, Geraldine D, Tse TM, et al. Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1988;78: 1323-34.
7. Bertrand ME, Lablanche JM, Fourrier JL, et al. Relation to restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty to vasomotion of the dilated coronary arterial segment. *Am J Cardiol* 1989;63:277-81.
8. Fischell TA. Coronary artery spasm after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathophysiology and clinical consequences. *Cathet Cardiovasc Intervent* 1990; 19:1-3.
9. Vijay KM, Agirbasli M, Fischell TA. Coronary artery vasomotion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1997;20:915-22.
10. Rodger GP, Raizner AE, Cromeens DM, et al. Coronary spasm induced by stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:194A.
11. Bailey SR, Guy DM, Garcia OJ, et al. Polymer coating of Palmaz-Schatz stent attenuates vascular spasm after stent placement. *Circulation* 1990;82 (suppl III):III-541.
12. Rubboli A, Vecchia LL, Fontanelli A. Severe "candy-wrapper" spasm of the right coronary artery associated with direct stent implantation. *Ital Heart J* 2001;2:789.
13. Tarantini G, Cardaioli P, Chioin R. Coronary spasm resistant to intracoronary nitrates following successful stent implantation. *Italian Heart J* 2001;2(11):858-9
14. Kim JW, Park CG, Seo HS, Oh DJ. Delayed severe multivesel spasm and aborted sudden death after Taxus stent implantation. *Heart* 2005; 91:e15.
15. Kjelsberg MA, Cothorn ME, Rogers C. Vasoconstriction after coronary stenting. *Circulation* 1998;98:822.
16. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1988;78:486-502.
17. Maseri A, Davies G, Hackett D, et al. Coronary spasm and vasoconstriction: The case for a distinction. *Circulation* 1990;81:1983-91.
18. Hokimoto S, Mizuno Y, Sueta D, et al. High incidence of coronary spasm after percutaneous coronary interventions: comparison between new generation drug-eluting stent and bare-metal stent. *Int J Cardiol* 2015;182:171-173.
19. Ito S, Nakasuka K, Morimoto K, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with acetylcholine-induced coronary vasospasm on follow-up coronary angiography following drug-eluting stent implantation. *J Invasive Cardiol* 2011; 23: 57-64.
20. Hung MJ, Hsu KH, Chang NC, et al. Prevalence of coronary artery spasm after stent placement and its association with inflammation. *Int J Cardiol* 2015;179:252-55.
21. Togni M, Räber L, Cocchia R, et al. Local vascular dysfunction after coronary paclitaxel-eluting stent implantation. *Int J Cardiol* 2007;120:212-20.
22. Mannucci PM. Von Willebrand Factor: a marker of endothelial damage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:

- 1359-62.
23. Konidala S, Gutterman D. Coronary vasospasm and the regulation of coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;46:349-373.
24. Misra VK, Agirbasli M, Fischell TA. Coronary artery vasomotion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1997;29:915-922.
25. Leosco D, Fineschi M, Pierli C, et al. Intracoronary serotonin release after high-pressure coronary stenting. *Am J Cardiol* 1999;84:1317-22.
26. Golina P, Piscione F, Benedict CR, et al. Local effect of serotonin released during coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1994;330:523-8.
27. Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Psychari SN, et al. Coronary vasoconstriction after coronary angioplasty is attenuated by endothelin a receptor antagonism. *Am J Cardiol* 2001;87:1011-13.
28. Peterson MB, Machaj V, Block PC, et al. Thromboxane release during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1986;111:1-6.
29. Leisch F, Schützenberger W, Kerschner K, et al. Incidence of spontaneous and provoked coronary spasms after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1988;21:11-19.
30. Mandinov L, Kaufmann P, Eberli F, et al. Enhanced coronary vasoconstriction after PTCA in patients with acute ischemia. *Basic Res Cardiol* 1998;99:44-9.
31. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, et al. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002;54:599-618.
32. Stranger O, Herrmann W, Pietrzik K, et al. DASH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and the thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1392-403.
33. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Ann Nutr Metab* 2015;67:1-12.
34. Helkin A, Stein JJ, Lin S, et al. Dyslipidemia Part 1-Review of lipid metabolism and vascular cell physiology. *Vasc Endovascular Surg* 2016;50:107-18.
35. Rosendorff C. Effects of LDL cholesterol on vascular function. *J Hum Hypertension* 2002;16:S26-S28.
36. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, et al. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen. Systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thromb Haemost* 2016;115:520-32.
37. Sonneveld MA, Cheng JM, Oemrawsingh RM, et al. Von Willebrand factor in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome. Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Thromb Haemost* 2015;113:577-84.
38. Adukauskienė D, Čiginskienė A, Adukauskaitė A, et al. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina (Kaunas)* 2016;52:1-10.
39. Lee SY, Bae IH, Sung Park D, et al. Prednisolone- and sirolimus-eluting stent: Anti-inflammatory approach for inhibiting in-stent restenosis. *J Biomater Appl* 2016; pii: 0885328216630498 [Epub ahead of print].
40. Drachman DE, Simon DI. Inflammation as a mechanism and therapeutic target in-stent restenosis. *Curr Ather Report* 2005;7:44-9.
41. Heper G, Murat SN, Durmaz T, et al. Prospective evaluation of von Willebrand factor release after multiple and single stenting. *Angiology* 2004;55:177-86.
-