

AKUT KORONER SENDROMDA SERUM FİBRİNOJEN DÜZEYİ İLE STENT RESTENOZU ARASINDAKİ İLİŞKİ

*The Relationship Between Serum Fibrinogen Level and Stent Restenosis in Patients with
Acute Coronary Syndrome*

Muhammed KARADENİZ¹, Taner SARAĞ²

^{1,2} Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: İn-stent restenoz, koroner arterlere stent implantasyonu sonrası stentli bölgenin aşamalı olarak yeniden daralmasıdır. İlaç salınımlı stentlerin kullanılmaya başlanmasıyla restenoz oranları azalmış olsa da hala majör problem olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada akut koroner sendrom nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastalarda in-stent restenozu ile fibrinojen düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: İki grup arasında yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içimi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından fark yoktu ($p>0.005$, hepsi için). İSR grubunda erkek cinsiyet ve hiperlipidemi oranı İSR olmayan gruba göre daha yüksekti (sırasıyla, $p=0.04$; 0.007). Biyokimyasal parametrelerden homosistein ve fibrinojen dışında iki grup arasında fark izlenmedi. Serum homosistein ve fibrinojen seviyesi İSR olan grupta İSR olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla, $p=0.009$; 0.032). Dislipidemi, homosistein ve fibrinojen İSR'nin bağımsız prediktörleri olarak saptandı.

Bulgular: Tedavi sonrası WOMAC ağrı, WOMAC tutukluk, WOMAC fonksiyonel durum ve WOMAC toplam skorlarında tedavi öncesi değerlere göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı gelişme saptandı ($p<0.001$). Ancak tedavi sonuçları arasında gruplar arası istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Koroner arter hastalığı nedeniyle çıplak metal stent implante edilmiş hastalarda plazma fibrinojen düzeyi İSR riskini öngörmeye yardımcı olabilecek önemli bir biyokimyasal parametre olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, stent içi restenoz, fibrinojen

Objective: In-stent restenosis (ISR) is a gradual re-constriction of the stented area after stent implantation in the coronary arteries. Although the rate of re-stenosis was decreased after using drug-induced stents, it still remains as a major problem. In this study, we aimed to investigate the relationship between ISR and fibrinogen levels in patients undergoing coronary angiography for acute coronary syndrome.

Material and Methods: We enrolled 321 patients with a history of coronary angioplasty who underwent coronary angiography between December 2014 and June 2019. The patients were grouped in two as patients with and without stent restenosis and their biochemical data were analyzed.

Results: There was no difference between the groups in terms of age, hypertension, diabetes mellitus, smoking and left ventricular ejection fraction ($p>0.005$, for all). Male gender and hyperlipidemia rate were higher in ISR group than non-ISR group ($p=0.04$; 0.007 respectively). Biochemical parameters were not different between the groups except for homocysteine and fibrinogen. Serum homocysteine and fibrinogen levels were significantly higher in the ISR group than in the non-ISR group ($p=0.009$; 0.032 respectively). Dyslipidemia, homocysteine and fibrinogen were identified as independent predictors of ISR.

Conclusion: Plasma fibrinogen levels may be an important biochemical parameter in predicting the risk of restenosis in patients with bare metal stents implanted for coronary artery disease.

Keywords: Coronary artery disease, in-stent restenosis, fibrinogen



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905056012338

Geliş Tarihi / Received: 13.12.2019

ORCID NO: ¹0000-0003-2432-0378, ²0000-0002-5538-502X

Dr. Muhammed KARADENİZ

E-posta / E-mail: drkaradeniz36@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 25.03.2020

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada ölümün en sık sebebidir (1). Koroner stent, KAH'nın tedavisinde en sık kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. İSR, koroner arterlere stent implante edildikten sonra stentli bölgenin aşamalı olarak yeniden daralması şeklinde meydana gelir. İSR, ilaç salınımlı stentlerin kullanılmaya başlanmasıyla oranları azalmış olsa da hala majör problem olmaya devam etmektedir. Anjiyoplasti ve stent işlemi esnasında travmaya maruz kalan endotelde gelişen moleküler, hücrel ve inflamatuvar olaylar stent içinde restenoza neden olmaktadır. Bu süreçte salınan vazoaktif maddeler, trombojenik ve mitojenik faktörler de bu süreci hızlandırmaktadır. İki temel mekanizma stent restenozuna neden olmaktadır; arteryel yeniden biçimlenme ve neointimal hiperplazi. Arteryel yeniden biçimlenmede negatif biçimlenme, İSR'nin başlıca nedenidir (2). Neointimal hiperplazide ise balonun koroner plağı kırmasıyla trombositler aktive olur ve trombositlerden serotonin, tromboksan A2 ve trombosit kökenli büyüme faktörü gibi mitojenler salınmaya başlar. Bu mitojenler endotelde düz kas hücrelerinin çoğalmasına ve intimaya göç etmesine neden olur. Ayrıca hücre dışında matriks ve kollajen sentezini de artırarak neointima gelişmesine neden olurlar (2, 3). Endotelial disfonksiyon da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur. Koroner artere stent implantasyonu sırasında mediyal hasar oluşursa bu hasara yanıt olarak lümenin trombüse doğru mononükleer hücreden zengin bir inflamatuvar yanıt oluşur. Bu hücrelerden trombüsün erimesine ve remodelinge sebep olan fibrinolitik enzimler salgılanır (4).

Fibrinojen karaciğerde megakaryositler tarafından sentezlenen, koagülasyon mekanizmasında rol oynayan bir plazma proteini olup bir pozitif akut faz reaktandır. Fibrinojen ve türevleri endotel üzerine olan etkileriyle aterosklerotik lezyonların başlangıcında, gelişiminde, koagülasyon yolunda ve trombüs gelişiminde rol

oynarlar (5). Ayrıca hemostaz sırasında doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli işlevi vardır. Perkütan koroner girişim sonrası uzun süreli olumsuz majör kardiyovasküler olaylarla da ilişkilidir (6, 7). Birçok çalışma yüksek fibrinojen düzeylerinin KAH'da bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (8-10). Önceki çalışmalarda fibrinojen düzeyinin stabil KAH'da ve ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde stent restenozunu predikte ettiği gösterilmiştir (11, 12). Bu değerler, hastalar non-invaziv olarak değerlendirilirken İSR'nu düşündüren bulgular olması açısından ve stent implante edilmiş hastalardan hangisine tekrar koroner anjiyografi yapılacağını göstermesi açısından önemli bilgiler verebilir.

Bu çalışmada akut koroner sendrom (AKS) nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastalarda İSR ile fibrinojen düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada daha önce herhangi bir sebeple koroner anjiyografi yapıp çıplak metal stent implante edilmiş ve Aralık 2014-Haziran 2019 tarihleri arasında AKS nedeniyle hastanemize yatırılan, koroner anjiyografisi yapılan 321 hastanın (97 kadın, 224 erkek) kliniği, biyokimyasal verileri ve anjiyografi görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Araştırma için Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Tarih: 04.09.2019, karar no: 2019.07.14).

Stent içinde %50'den fazla darlık olan hastalar İSR grubuna, stent içinde darlık olmayan hastalar İSR yok grubuna dahil edilmiştir. Kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, periferik arter hastalığı, ilaç salınımlı stent implante edilen hastalar, ciddi karaciğer yetmezliği, otoimmün hastalık, malignite, akut/kronik böbrek yetmezliği, aktif enfeksiyon ve tiroid hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, sigara içme durumu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, tam

kan sayımı, tüm biyokimyasal değerleri hastane kayıtlarından incelenmiştir.

Hipertansiyon; en az iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanılması olarak tanımlanmıştır. Diyabetes mellitus; açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dL olması veya antidiyabetik tedavi alması olarak tanımlanmıştır. Hiperlipidemi; açlık total kolesterol düzeyinin ≥ 200 mg/dL veya trigliserit düzeyinin ≥ 150 mg/dL'nin üzerinde olması ya da lipid düşürücü ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır. Son 6 ay içerisinde sigara kullanımı sigara içicisi olarak kabul edilmiştir.

Beyaz kan hücresi sayısı, hemoglobin ve platelet değerleri otomatik hematoloji cihazı Mindray BC-6800 ile ölçülmüştür. Biyokimyasal parametreler ise otomatik biyokimya analizörü Mindray BS-800M ile ölçülmüştür.

Anjiyografik görüntüler koroner anjiyografi ünitesi kayıtlarından incelenmiştir. Koroner anjiyografik kayıtlar girişimsel kardiyologlar tarafından incelenerek İSR; daha önce implante edilen stentin içinde ya da 5 mm proksimal veya distalinde %50'den fazla darlık olması durumu olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 18.0 programı (Statistical Package for Social Science Inc., Chicago, Illinois,

USA) kullanılarak yapıldı. Normal dağılım testi olarak Shapiro-Wilk kullanıldı. Normal dağılıma sahip sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenlerin gösteriminde ise sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca ve %25-75 aralık kullanıldı. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken Ki-kare, parametrik değişkenler karşılaştırılırken Student t-testi ve parametrik olmayan değişkenler karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi, İSR'nin bağımsız prediktörlerini tanımlamak için kullanıldı (değişkenler: yaş, cinsiyet, dislipidemi, glukoz, LDL kolesterol, fibrinojen, hs-CRP). $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 33 stent restenozu ve 288 stent restenozu olmayan toplam 321 hasta dahil edilmiştir. Olguların ortalama yaşı 61.2 ± 12.6 yıl olup erkekler %69.8'ini oluşturmaktaydı. İki grup arasında yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içimi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından fark yoktu (sırasıyla, $p=0.66$; 0.61 ; 0.18 ; 0.98 ; 0.89) (Tablo 1). İSR grubunda erkek cinsiyet ve hiperlipidemi oranı İSR olmayan gruba göre daha yüksekti (sırasıyla, $p=0.04$; 0.007) (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların klinik, demografik ve anjiyografik özellikleri

	İSR (n=33)	İSR yok (n=288)	p
Yaş (yıl, ortalama \pm SD)	60.3 \pm 10.7	61.3 \pm 12.9	0.66
Erkek cinsiyet	28 (%84.8)	196 (%68.1)	0.04
Hipertansiyon	17 (%53.1)	138 (%48.4)	0.61
Diyabetes mellitus	7 (%21.9)	95 (%33.3)	0.18
Sigara	15 (%46.9)	133 (%46.7)	0.98
Hiperlipidemi	14 (%43.8)	63 (%22.1)	0.007
Sol ventrikül EF (%)	47 \pm 9	47 \pm 10	0.89
Hedef koroner arter			0.024
LAD	14 (%43.8)	143 (%50.5)	
Cx	7 (%21.9)	66 (%23.3)	
RCA	10 (%31.3)	74 (%26.1)	

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkümfleks arter, RCA: Sağ koroner arter, SD: Standart deviasyon

Tablo 2: Hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	İSR (n=33)	İSR yok (n=288)	p
WBC ($\times 10^3$ μ l)	9.5 \pm 3.2	10.5 \pm 3.6	0.12
Hemoglobin (gr / dl)	14.1 \pm 1.7	14.0 \pm 1.8	0.63
Ortalama platelet hacmi (fl)	8.7 \pm 0.9	8.7 \pm 1.1	0.96
Platelet sayısı ($\times 10^3$ μ l)	225 \pm 74	239 \pm 69	0.37
Glukoz (mg/dl)	151 (102-184)	152 (99-180)	0.58
Kreatinin (mg/dl)	1.1 \pm 0.3	1.1 \pm 0.3	0.75
Ürik asit (mg/dl)	5.9 \pm 1.0	5.7 \pm 1.6	0.34
Total kolesterol (mg/dl)	182 (155-227)	195 (164-223)	0.32
LDL kolesterol (mg/dl)	110 (81-147)	125 (99-151)	0.16
HDL kolesterol (mg/dl)	39 (32-46)	40 (33-46)	0.77
Trigliserit (mg/dl)	175 (102-253)	175 (94-197)	0.68
Lipoprotein (a) (mg/dl)	200 (95-275)	211 (95-263)	0.73
Homosistein (μ mol/L)	18.1 (11.1-20.0)	11.4 (8.4-16.5)	0.009
Fibrinojen (mg/dl)	375 (306-465)	311 (302-387)	0.032
Hs-CRP (mg/L)	5.73 (2.27-10.55)	5.98 (1.95-10.60)	0.78

WBC: Beyaz kan hücresi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, Hs-CRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

Hematolojik parametreler karşılaştırıldığında iki grup arasında fark yoktu. Biyokimyasal parametrelerden ise homosistein ve fibrinojen dışında iki grup arasında fark yoktu. Serum homosistein ve fibrinojen düzeyi İSR olan grupta İSR olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla, p=0.009; 0.032) (Tablo 2).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde dislipidemi, homosistein ve fibrinojen İSR ile ilişkili saptandı (Tablo 3). Bu değişkenler çok değişkenli analize dahil edildiğinde ise dislipidemi, homosistein ve fibrinojen İSR için bağımsız prediktörler olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 3: Tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	%95 GA	p
Yaş	0.994	0.996-1.022	0.667
Cinsiyet	2.629	0.983-7.027	0.054
Dislipidemi	2.741	1.292-5.816	0.009
Glukoz	1.000	0.995-1.004	0.930
LDL kolesterol	0.991	0.982-1.001	0.071
Fibrinojen	0.998	0.996-1.000	0.047
Homosistein	1.032	1.002-1.062	0.034
Hs-CRP	0.986	0.903-1.076	0.752

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, Hs-CRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı

Table 4: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	%95 GA	p
Dislipidemi	2.997	1.328-6.763	0.008
Fibrinojen	0.996	0.994-0.999	0.014
Homosistein	1.039	1.003-1.075	0.032

OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı

TARTIŞMA

Çalışmamızda daha önce çıplak metal stent implante edilmiş hastalarda akut koroner sendrom nedeniyle koroner anjiyografi öncesi bakılan serum fibrinojen seviyeleri İSR olan grupta daha yüksektir. Ayrıca serum fibrinojen seviyesi dislipidemi ve homosistein ile birlikte İSR için bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır.

Koroner anjiyoplasti, KAH'ın tedavisinde en yaygın uygulanan tedavi yöntemi olmakla birlikte İSR büyük bir problem olmaya devam etmektedir. Anjiyoplasti esnasında endotelde mekanik hasar oluşur ve bu hasara karşı arter duvarında hücresel ve moleküler bir yanıt oluşur (13). Bu süreçte iyileşme yanıtı olarak gelişen İSR'nin patogenezinde trombositlerin ve trombozisin etkileri bilinmektedir. Fibrinojen yüksekliği ile stent restenozu arasındaki ilişki tam olarak bilinmemekle birlikte bazı çalışmalarda fibrin yıkım ürünlerinin düz kas hücre büyümesini stimüle ederek restenozu sebep olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (14). Prospektif epidemiyolojik çalışmalar ve metaanalizler fibrinojenin sigara ve kolesterol gibi KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (15,16). Ayrıca bazı çalışmalar, fibrinojen ile koroner darlıkların varlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi bildirerek, fibrinojenin koroner aterosklerozun ilerlemesinde rol oynadığını ortaya koymuştur (17,18). Schumacher ve ark. koroner anjiyoplasti hastalarında fibrinojen düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında stent restenozu ile fibrinojen düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır, bunun nedeni hem hasta sayılarının yetersiz olması hem de hastaları kısa süre izlemiş olmaları olabilir

(19). Ancak Lupi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde primer perkütan koroner girişim yapılan hastalarda fibrinojen yüksekliği ile İSR arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır (12). Bu farkın nedeni hastaların akut miyokard infarktüsü kliniğinde olmaları olabilir çünkü miyokard infarktüsünde inflamatuvar markerlar yükselebilir. Rahel ve ark. da stabil koroner arter hastalığında plazma fibrinojen düzeyi ile stent restenozu arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (20). Çalışmamızda da literatürle paralel olarak akut koroner sendromlu hastalarda fibrinojen yüksekliği ile stent restenozu gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulduk.

İnflamasyon, aterosklerotik süreçte endotelial disfonksiyonun başlangıcından plak oluşumuna ve iskeminin oluşmasına kadar her evrede önemli bir rol oynar (21). Hs-CRP, sistemik inflamasyonun göstergelerinden bir akut faz reaktanı olup ateroskleroz ve KAH için önemli bir risk faktörüdür (22). Baktashian ve ark. hs-CRP ve İSR arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında serum hs-CRP düzeyinin İSR hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (23). Ayrıca Yeter ve ark.'nın da yaptıkları çalışmada İSR olan grupta serum CRP seviyesini yüksek bulmuşlardır (24). Çalışmamızda ise diğer çalışmalardan farklı olarak hs-CRP düzeyi ile İSR arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebi çalışmamızda İSR olan hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olması ve çalışmaya dahil edilen hastaların özelliklerindeki farklılık olabilir.

Geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden diyabet, endotelial disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve glikozilasyon son ürünlerinde artışa neden olarak stent restenozuna neden olur (25). Sigara da endotel ve platelet fonksiyonlarına olan etkisiyle KAH progresyonuna ve stent restenozuna neden olur (26). Yüksek kan basıncı, shear stres, growth hormon birikimi, endotelial disfonksiyona neden olarak İSR'yi artırmaktadır (27). Birçok çalışmada geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinin İSR'nin majör risk

faktörleri oldukları saptanmıştır (25-27). Çalışmamızda ise hiperlipidemi dışında kardiyovasküler hastalık risk faktörleri açısından İSR ve İSR olmayan grup arasında fark saptanmamıştır. İSR olmayan gruptaki hasta sayısı yeterli olmasına karşın İSR grubundaki hasta sayısının az olması bu sonucun çıkmasında etkisi olabilir.

Hiperlipideminin stent restenozuyla ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda birbirinden zıt sonuçlar elde edilmiş, ilk çalışmalar hiperlipideminin restenozu artırdığı ve statinlerin restenozu azalttığı yönünde iken; sonraki çalışmalar böyle bir ilişkinin ve statin tedavisinin etkisinin olmadığı yönünde olup çalışmamızda ise ilk çalışmalarla uyumlu olarak İSR grubunda hiperlipidemi oranını daha fazla saptadık (28-31).

Homosistein, metioninin demetilasyonu sırasında oluşan ve sülfid içeren bir aminoasittir. Homosistein yüksekliği endotelde toksik etkilere neden olarak vasküler endotelde kalınlaşmaya, elastisitenin kaybına ve stent içi sklerotik plak oluşumuna neden olur. De Luca ve ark. yaptıkları çalışmada homosistein yüksekliğinin stent restenozuna ve subakut trombozise neden olduğunu göstermişlerdir (32). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak homosisteinin stent restenozunun bağımsız bir prediktörü olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur bunlar; son yıllarda stent teknolojisindeki gelişmeden dolayı stentlerin strut kalınlığı azaltılmış ve krom-kobalt yapıda üretilmeye başlanması nedeniyle stent restenozu oranı giderek azalmıştır. Bundan dolayı İSR olmayan hasta sayısı fazla olmasına karşılık İSR olan hasta sayısı azalmıştır. Çalışmamızda da İSR olmayan hasta sayısı yeterli sayıda olup İSR olan hasta sayımız rölatif olarak daha azdır. İkincisi çalışmamız retrospektif olarak dizayn edildiği için hastaların koroner anjiyoplasti işlemleri önceden yapılmış olup bazı hastaların anjiyoplasti raporları ve stent çapları hakkında yeterli sayıda veri elde edilememiştir.

Sonuç olarak; bu çalışmada KAH nedeniyle çıplak metal stent implante edilmiş İSR olan hastalarda serum fibrinojen düzeyi İSR olmayanlara göre yüksek saptandı. Serum homosistein ve fibrinojen düzeyi yüksekliği stent restenozu riskini öngörmede yardımcı olabilecek önemli biyokimyasal parametreler olabilir.

KAYNAKLAR

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia. Elsevier, Saunders, 2015.
2. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. Am J Med. 2003;115(7):547-53.
3. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary instent restenosis: current status and future strategies. J Am Coll Cardiol. 2002;39(2):183-93.
4. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. Circulation. 1999;99(1):44-52.
5. Smith EB, Thompson WD, Crosbie L, Stirk CM. Fibrinogen/fibrin in atherogenesis. Eur J Epidemiol. 1992;8(Suppl 1):83-7.
6. Ang L, Behnamfar O, Palakodeti S, Lin F, Pourjabbar A, Patel MP et al. Elevated baseline serum fibrinogen: effect on 2-year major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention. J Am Heart Assoc. 2017;6(11):e006580.
7. Mahmud E, Ramsis M, Behnamfar O, Enright K, Huynh A, Kaushal K et al. Effect of serum fibrinogen, total stent length, and type of acute coronary syndrome on 6-month major adverse cardiovascular events and bleeding after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2016;117(10):1575-81.

8. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1984;311(8):501-5.
9. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation.* 1997;96(12):4204-10.
10. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 1997;96(4):1102-8.
11. Otsuka M, Hayashi Y, Ueda H, Imazu M, Kohno N. Predictive value of preprocedural fibrinogen concerning coronary stenting. *Atherosclerosis.* 2002;164(2):371-8.
12. Lupi A, Secco GG, Rognoni A, Rossi L, Lazzerro M, Nardi F. Plasma fibrinogen levels and restenosis after primary percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33(4):308-17.
13. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2011;9(1):53-62.
14. Naito M, Stirk C, Smith E, Thompson W. Smooth muscle cell outgrowth stimulated by fibrin degradation products. The potential role of fibrin E in restenosis and atherogenesis. *Thromb Res.* 2000;98(2):165-74.
15. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ et al. Fibrinogen, viscosity and White blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation.* 1991;83(3):836-44.
16. Collaborative metaanalysis of prospective studies of plasma fibrinogen and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(1):9-17.
17. Handa K, Kono S, Saku K, Sasaki J, Kawano T, Sasaki Y et al. Plasma fibrinogen levels as an independent indicator of severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1989;77(2-3):209-13.
18. Broadhurst P, Kelleher C, Hughes L, Imeson JD, Raftery EB. Fibrinogen, factor VII clotting activity and coronary artery disease severity. *Atherosclerosis.* 1990;85(2-3):169-73.
19. Schumacher M, Eber B, Tiran A, Toplak H, Luha O, Gasser R et al. Fibrinogen values in patients with and without restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cardiology.* 1992;80(5-6):345-8.
20. Rahel M, Visseren FLJ, Suttorp MJ, Plokker THW, Kelder JC, de Jongh BM et al. Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res.* 2003;60(1):136-40.
21. Assadpour Piranfar M. The Correlation between high-sensitivity c-reactive protein (HSCRP) serum levels and severity of coronary atherosclerosis. *Int Cardiovasc Res J.* 2014;8(1):6-8.
22. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5126-34.
23. Baktashian M, Saffar Soflaei S, Kosari N, Salehi M, Khosravi A, Ahmadinejad M et al. Association of high level of hs-CRP with in-stent restenosis: A case-control study. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(7):583-7.
24. Yeter E, Aygül N, Kayrak M, Tokaç M, Gök H. Revaskularizasyon sonrası restenozun efor testi ile değerlendirilmesi ve restenoz için bir risk olarak fibrinojen ve C-reaktif proteinin değeri. *Genel Tıp Derg.* 2005;15(3):111-5.
25. Hong SJ, Kim MH, Ahn TH, Ahn YK, Bae JH, Shim WJ et al. Multiple predictors of coronary

- restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes. *Heart*. 2006;92(8):1119-24.
26. Hu RT, Liu J, Zhou Y, Hu BL. Association of smoking with restenosis and major adverse cardiac events after coronary stenting: A meta-analysis. *Pak J Med Sci*. 2015;31(4):1002-8.
27. Tocci G, Barbato E, Coluccia R, Modestino A, Pagliaro B, Mastromarino V et al. Blood pressure levels at the time of percutaneous coronary revascularization and risk of coronary in-stent restenosis. *Am J Hypertens*. 2016;29(4):509-18.
28. Veinot JP, Edwards WD, Camrud AR, Jorgenson MA, Holmes DR Jr, Schwartz RS. The effects of lovastatin on neointimal hyperplasia following injury in a porcine coronary artery model. *Can J Cardiol*. 1996;12(1):65-70.
29. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, Van Belle E, Commeau P, Grollier G et al. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial Investigators. Prevention of restenosis by elisor after transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):863-9.
30. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, King SB 3rd, Ivanhoe R et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovastatin Restenosis Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(20):1331-7.
31. Violaris AG, Melkert R, Serruys PW. Influence of serum cholesterol and cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty. A quantitative angiographic analysis of 3336 lesions. *Circulation*. 1994;90(5):2267-79.
32. Luca GD, Suryapranata H, Gregorio G, Lange H, Chiariello M. Homocysteine and its effects on in-stent restenosis. *Circulation*. 2005;112(19):307-11.