

Timing the Incidence of Restenosis and Some Effective Factors in Patients Undergoing Angioplasty Using Extended Cox Regression Model

Farzad Ebrahimzadeh¹,
Ebrahim Hajizadeh²,
Ahmadreza Baghestani³,
Javad Nasseryan⁴

¹ PhD Student in Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

² Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

³ Assistant Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Mathematics and Statistics, Faculty of Basic Sciences, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran

(Received January 3, 2017 ; Accepted February 13, 2017)

Abstract

Background and purpose: Restenosis after percutaneous transluminal angioplasty is a prevalent phenomenon that might lead to repetition of angioplasty, open heart surgery, myocardial infarction, and death. This study, drawing on extended Cox regression model, pursues examining effective factors on the time to incidence of restenosis.

Materials and methods: In this historical cohort study, 421 patients attending Ayatollah Moosavi Hospital, Zanjan, Iran (from April 2009 to June 2011) for drug-eluting stent implementation were followed up until June 2015 for time of incidence of restenosis. In next stage, some demographic variables and clinical records were studied. The proportional hazards assumption did not hold, so, to model this survival data, extended Cox regression was applied.

Results: Compared to other patients, the hazard ratio of restenosis in patients with drug abuse and hyperlipidemia was 2.09 times and 1.91 times more, respectively. Also, two years after angioplasty, the hazard ratio of restenosis in patients over 60 years old 2 times, diabetic patients 2.91 times, and in patients suffering from hypertension was 2.49 times more than those of other patients ($P < 0.05$).

Conclusion: In this study, drug abuse and a history of hyperlipidemia constitute effective factors on the incidence of restenosis. Compared to these, being over 60 years of age and suffering from diabetes and hypertension had lower effects. Accordingly, preventing the risk factors mentioned and periodic follow-ups are highly suggested in patients with such conditions.

Keywords: angioplasty, drug-eluting stent, restenosis, proportional hazards assumption, extended cox regression

بررسی مدت زمان بروز تنگی مجدد عروق در بیماران تحت آنژیوپلاستی و برخی عوامل موثر بر آن با استفاده از مدل رگرسیون کاکس تعمیم یافته

فرزاد ابراهیم زاده^۱

ابراهیم حاجی زاده^۲

احمد رضا باغستانی^۳

جواد ناصریان^۴

چکیده

سابقه و هدف: تنگی مجدد عروق پس از آنژیوپلاستی از راه پوست پدیده شایعی است که می تواند موجب تکرار آنژیوپلاستی، جراحی قلب باز، سکته قلبی و یا مرگ گردد. این مطالعه با هدف بررسی عوامل موثر بر زمان بروز تنگی مجدد عروق با استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته انجام شده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه هم گروهی تاریخی تمامی ۴۲۱ بیماری که طی فروردین ۱۳۸۸ لغایت خرداد ۱۳۹۰ جهت تعبیه استنت دارویی به بیمارستان آیت اله موسوی زنجان مراجعه کرده بودند تا خرداد ۱۳۹۴ از نظر زمان انتظار بروز تنگی مجدد عروق پی گیری شدند. متغیرهای جمعیت شناختی و بالینی موجود در پرونده استخراج گردید و با توجه به برقرار نبودن پیش فرض مخاطرات متناسب از رگرسیون کاکس تعمیم یافته برای مدل بندی این داده های بقاء استفاده شد.

یافته ها: نسبت مخاطره تنگی مجدد در افراد مصرف کننده مواد مخدر ۲/۰۹ برابر و در افراد دارای سابقه چربی خون بالا ۱/۹۱ برابر بیش تر بوده است. در ضمن با گذشت دو سال پس از آنژیوپلاستی، نسبت مخاطره تنگی مجدد در افراد بالای ۶۰ سال ۲/۰۰ برابر، افراد دیابتی ۲/۹۱ برابر و مبتلایان پرفشاری خون ۲/۴۹ برابر بیش تر از سایرین بوده است ($P < 0/05$).

استنتاج: در این مطالعه مهم ترین عوامل موثر بر تنگی مجدد، مصرف مواد مخدر و ابتلا به چربی خون بالا بوده که سن بالای ۶۰ سال و ابتلا به دیابت و پرفشاری خون در اولویت بعدی قرار می گیرند لذا پیشگیری از مواجهه با عوامل خطرزای فوق و پی گیری های دوره ای در افراد مواجهه یافته توصیه می گردد.

واژه های کلیدی: آنژیوپلاستی، استنت دارویی، تنگی مجدد عروق، پذیره مخاطرات متناسب، رگرسیون کاکس تعمیم یافته

مقدمه

گرفتگی یا تنگ شدن این رگ ها با ایجاد نقص در خون رسانی قلب موجب بروز نارسایی و حملات قلبی می گردد. هم زمان با افزایش سن و در حضور عواملی

قلب به عنوان عضو اصلی خون رسانی بدن، خود نیازمند مصرف اکسیژن و مواد غذایی است که این نیاز اساسی بیش تر از طریق سرخرگ های کرونر تامین می شود.

E-mail: hajizadeh@modares.ac.ir

مؤلف مسئول: ابراهیم حاجی زاده - تهران: دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

۱. دانشجوی دکتری آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲. استاد، گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳. استادیار، گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. استادیار، گروه ریاضی-آمار، دانشکده علوم پایه، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۱۱/۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۱۱/۲۵

نظیر سابقه فامیلی، استعمال دخانیات، بالا بودن چربی‌های خون، پرفشاری خون و دیابت شیرین، چربی به صورت غیرطبیعی در رگ‌ها تجمع پیدا می‌کند که موجب باریک و سخت شدن دیواره آن‌ها شده و خون‌رسانی را دچار اختلال می‌نماید که این پدیده آترو اسکلروز نامیده می‌شود (۱).

مهم‌ترین تظاهرات بالینی آترو اسکلروز شامل بیماری قلبی ایسکمیک، سکنه مغزی ایسکمیک و بیماری شریانی محیطی است که از مهم‌ترین علل مرگ و میر در ایالات متحده، بریتانیا و بیش‌تر کشورهای اروپایی محسوب می‌شود (۲). معمولاً برای درمان گرفتگی عروق کرونر از جراحی قلب باز و آنژیوپلاستی عروق کرونری از راه پوست با استفاده از استنت‌های دارویی و غیر دارویی استفاده می‌شود. آنژیوپلاستی عروق کرونر از راه پوست، روشی کم‌تر تهاجمی و ارزان‌تر از جراحی بای‌پس عروق کرونر محسوب می‌شود که بیمار می‌تواند زودتر فعالیت‌های روزمره خود را شروع کند (۳). متأسفانه طی مدت زمان شش ماهه اول بعد آنژیوپلاستی از راه پوست، حدود ۱۲ تا ۴۰ بیمار دچار تنگی مجدد عروق می‌شوند که این مشکل می‌تواند باعث پیامدهای معکوسی چون تکرار آنژیوپلاستی از راه پوست، جراحی قلب باز، بیماری قلبی ایسکمیک و یا حتی مرگ گردد (۴، ۵). در بروز تنگی مجدد عروق عوامل خطرزای زیادی چون جنسیت، سن، مصرف سیگار، دیابت، سابقه چربی خون بالا، سابقه پرفشاری خون، سابقه بیماری‌های مزمن کلیوی، سابقه آنژین صدری ناپایدار، سابقه سکنه قلبی و هم‌چنین عواملی نظیر محل ضایعه، طول ضایعه، تعداد شریان کرونر درگیر، نوع استنت، تعداد استنت و طول استنت تعبیه شده تأثیر گذارند (۶-۹). بررسی مطالعات قبلی حاکی از وجود برخی تناقض‌ها بین نتایج آن‌هاست که علت عمده این ناهم‌خوانی‌ها را می‌توان در استفاده از جامعه‌های آماری متفاوت و خصوصاً بهره‌گیری از روش‌های آماری مختلف در مدل‌بندی و آنالیز داده‌ها جستجو کرد.

عمده روش‌های آماری مورد استفاده در مطالعات قبلی شامل آزمون استقلال مجذور کای (۴، ۱۰-۱۲)، مدل رگرسیون لجستیک (۱۳-۱۹)، مدل رگرسیون دوجمله‌ای منفی (۲۰) و نیز مدل رگرسیون کاکس (۲۱-۲۴) بوده است که آزمون اول جزء روش‌های مدل‌بندی محسوب نمی‌شود، مدل دوم فقط به وقوع یا عدم وقوع تنگی مجدد توجه می‌کند، مدل سوم به تعداد وقوع تنگی مجدد در یک بازه زمانی می‌پردازد و مدل چهارم زمان انتظار تا وقوع اولین تنگی مجدد در حضور داده‌های سانسور شده را مورد تأکید قرار می‌دهد.

یکی از روش‌های آماری که برای مطالعه زمان انتظار تا وقوع یک پیشامد در حضور داده‌های سانسور شده به کار می‌رود، تحلیل بقاست که عمدتاً برای بررسی بقاء و یا مخاطره بیماران بر اساس متغیرهای کمکی مختلف به کار می‌رود (۲۵). در تحلیل بقاء اگر هدف بررسی اثر متغیرهای کمکی روی زمان بقاء یا تابعی از آن باشد، معمولاً از مدل‌های رگرسیونی نیمه پارامتری مانند مدل مخاطرات متناسب کاکس استفاده می‌شود. این مدل متداول هیچ پذیره‌ای در مورد تابع مخاطره مبدا در نظر نمی‌گیرد و زمانی استفاده می‌شود که پذیره مخاطرات متناسب برقرار باشد. حال اگر به ازای یک یا چند متغیر کمکی این پذیره برقرار نباشد از مدل رگرسیون کاکس تعمیم یافته استفاده می‌شود (۲۶). حال با توجه به اهمیت تنگی مجدد عروق در بیماران تحت آنژیوپلاستی، وجود برخی عدم توافقی‌ها بین نتایج مطالعات مشابه و با عطف به این که تاکنون در هیچ یک از مدل‌های رگرسیون کاکس معرفی شده در این خصوص به برقراری یا عدم برقراری پذیره مخاطرات متناسب توجه یا اشاره‌ای نشده است، لذا این مطالعه با هدف مدل‌بندی زمان وقوع تنگی مجدد عروق پس از آنژیوپلاستی از راه پوست و بررسی عوامل جمعیت‌شناختی و بالینی مرتبط با آن روی بیماران شهر زنجان بر اساس مدل رگرسیون کاکس تعمیم یافته انجام شده است.

مواد و روش ها

داده‌ها و جمعیت مورد مطالعه

جامعه آماری در این مطالعه هم‌گروهی کلیه بیمارانی بودند که طی اول فروردین ۱۳۸۸ لغایت انتهای خردادماه ۱۳۹۰ جهت انجام آنژیوپلاستی و تعیبه استنت دارویی به بیمارستان آیت ... موسوی زنجان مراجعه کرده و درضمن به علت بیماری ایسکمیک قلب بستری مجدد شده بودند. کلیه بیماران به روش تمام شماری از بدو انجام آنژیوپلاستی تا انتهای خرداد ۱۳۹۴ از نظر زمان انتظار تا بروز اولین تنگی مجدد عروق مورد پی‌گیری قرار گرفتند (براساس اطلاعات موجود در پرونده). در مرحله نخست از طریق پرونده‌های موجود در اسناد پزشکی بیمارستان و نیز شماره تماس موجود در پرونده جهت مصاحبه تلفنی، اطلاعات جمعیت‌شناختی و برخی متغیرهای بالینی بیمار در یک فرم اطلاعاتی محقق ساخته ثبت گردید که قبلاً در یک مطالعه مشابه، روایی صوری و محتوایی آن بر اساس نظر سه نفر از اعضای هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان (دو نفر متخصص قلب و عروق و یک نفر دکترای تخصصی آمار زیستی) و پایایی فرآیند پرونده خوانی و ثبت داده‌ها نیز توسط دو مشاهده‌گر مستقل و با استفاده از آزمون توافق کاپا تایید گردیده بود (۲۰). متغیرهای مستقل موجود در فرم اطلاعاتی فوق شامل رده سنی، جنسیت، وضعیت اشتغال، محل سکونت، سطح تحصیلات، سطح رضایت‌مندی از درآمد، مصرف سیگار، مصرف مواد مخدر، کد پزشکی معالج، سابقه دیابت، سابقه پر فشاری خون، سابقه چربی خون بالا، سابقه بیماری مزمن کلیوی، سابقه آنژین صدری ناپایدار و سابقه سکته قلبی و درضمن متغیر وابسته، زمان انتظار تا بروز اولین تنگی مجدد پس از تعیبه استنت دارویی بوده است. برای تشخیص تنگی مجدد عروق نیز ابتدا توسط متخصصان قلب و عروق برای بیمار دارای علائم ایسکمی قلب تست ورزش تجویز شد و در صورت مثبت شدن نتیجه،

بیمار مورد آنژیوگرافی مجدد قرار گرفت و در نهایت تنگی مجدد عروق به صورت وجود حداقل ۵۰ درصد تنگی در محل آنژیوپلاستی قبلی تعریف گردید (۲۷). درضمن اگر بیماری در انتهای مطالعه (خرداد ۱۳۹۴) هم چنان دچار تنگی مجدد عروق نشده بود، سانسور شده از راست تلقی گردید. لازم به ذکر است که کلیه مراحل جمع‌آوری و آنالیز آماری داده‌ها بدون ذکر نام بیماران انجام شد و برای مصاحبه تلفنی با بیمار از پرسش‌گر هم جنس وی استفاده گردید.

روش‌های آماری

آنالیز تک متغیره و انتخاب متغیرها جهت مدل بندی

در مواردی که منحنی‌های بقا در زیر گروه‌ها یکدیگر را قطع نمی‌کردند برای مقایسه منحنی‌های بقا به ازای سطوح متغیرهای مستقل از آزمون لگ-رتبه استفاده گردید و در مواردی که منحنی‌های بقای مذکور یکدیگر را قطع می‌کردند از آزمون رینی (Renyi) استفاده شد (۲۸). آن دسته از متغیرهای مستقل که در آنالیز تک متغیره دارای p -مقدار کم‌تر از ۰/۲ بودند، جهت مدل‌بندی چند متغیره مدنظر قرار گرفتند. با وجود این متغیرهای وضعیت اشتغال و محل سکونت که با سایر متغیرهای مستقل هم‌خطی بالایی داشتند نیز از مدل نهایی کنار گذاشته شدند. در نهایت متغیرهای سن، سطح رضایت از درآمد، مصرف مواد مخدر، دیابت، پرفشاری خون، چربی خون بالا، بیماری مزمن کلیوی، آنژین ناپایدار و سابقه آنفارکتوس میوکارد وارد مدل نهایی شدند.

بررسی پذیره‌های مدل

در این مطالعه پذیره مخاطرات متناسب با استفاده از نمودارهای $LOG-LOG$ و آزمون هارل ولی بررسی گردید (۲۶). آزمون هارل ولی که بر اساس ضریب همبستگی بین باقیمانده‌های شونفلد و زمان‌های شکست مرتب شده بنا می‌شود نشان داد که پذیره

مخاطرات متناسب به ازای متغیرهای سن، دیابت و پرفشاری خون برقرار نمی‌باشد ($p=0/095$, $p=0/017$) و $p=0/018$. هم‌چنین براساس روش نموداری LOG-LOG مشخص گردید که نسبت مخاطرات در برخی زیرگروه‌ها تا قبل از روز ۱۷۳۰ام و بعد از روز ۱۷۳۰ام پس از آنژیوپلاستی کاملاً متفاوت است.

مدل کاکس تعمیم یافته

این مدل نیمه پارامتری دارای فرم کلی به صورت زیر است:

$$h(t, X(t)) = h_0(t) \times \exp\left[\sum_{i=1}^{p_1} \beta_i X_i + \sum_{j=1}^{p_2} \delta_j X_j(t)\right]$$

که در آن، $h(t)$ تابع مخاطره، $h_0(t)$ تابع مخاطره مبدا، β_i ضریب رگرسیونی متغیر کمکی X_i ، λ_i مقدار متغیر کمکی مستقل از زمان λ_i ، δ_j ضریب رگرسیونی متغیر کمکی وابسته به زمان $X_j(t)$ مقدار متغیر کمکی وابسته به زمان λ_j می‌باشند (۲۶). با توجه به عدم برقراری پذیره مخاطرات متناسب به ازای متغیرهای سن، دیابت و پرفشاری خون در این مطالعه از مدل کاکس تعمیم یافته زیر استفاده گردید:

$$h(t; Age, Income, Drug Abuse, Diabet, Hypertension, Hyperlipidemia, Renal Disease, Angina, MI History) = h_0(t) \times \exp[\beta_0 + \beta_1 \times Income + \beta_2 \times Drug Abuse + \beta_3 \times Hyperlipidemia + \beta_4 \times Renal Disease + \beta_5 \times Angina + \beta_6 \times MI History + \delta_1 \times Age \times g(t) + \delta_2 \times Diabet \times g(t) + \delta_3 \times Hypertension \times g(t)];$$

$$g(t) = \begin{cases} 1 & \text{if } t \geq 730 \\ 0 & \text{if } t < 730 \end{cases}$$

لازم به ذکر است که کلیه تجزیه و تحلیل‌های مورد استفاده در این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SAS نسخه ۹/۲ و R نسخه ۳٫۱٫۰ تحت سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام گردیده است.

یافته‌ها

از بین ۴۲۱ بیمار مورد مطالعه، ۵۱/۸ درصد در گروه سنی ۶۰ سال یا بیش‌تر قرار داشتند، ۶۸/۶ درصد دارای جنسیت مذکر، ۴۱/۱ درصد شاغل، ۸۰/۰ درصد ساکن شهر، ۸۱/۵ درصد افراد دارای تحصیلات زیر

دیپلم، ۷۸/۵ درصد از نظر سطح رضایت از درآمد در حد متوسط یا زیاد، ۲۹/۵ درصد مصرف‌کننده سیگار، ۵/۵ درصد مصرف‌کننده مواد مخدر، ۱۸/۸ درصد دارای سابقه دیابت، ۵۷/۵ درصد دارای سابقه پرفشاری خون، ۹۰/۰ درصد دارای سابقه هیپر لیپیدمی، ۴۳/۳ درصد دارای سابقه بیماری‌های مزمن کلیوی، ۸۶/۲ درصد دارای سابقه آنژین ناپایدار و ۳۹/۴ درصد بیماران دارای سابقه سکته قلبی بودند. در حدود ۳۰/۴ درصد افراد (۱۲۸ نفر)، حداقل یک مورد تنگی مجدد عروق در بازه زمانی مورد مطالعه اتفاق افتاده بود. بر اساس نتایج آزمون‌های لگ-رتبه و رنی، عوامل مرتبط با زمان انتظار تا بروز اولین تنگی مجدد عروق در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ شامل رده سنی ($p=0/047$) و سابقه چربی خون بالا ($p=0/031$) بوده‌اند. هم‌چنین زمان انتظار تا بروز اولین تنگی مجدد عروق در ارتباط معنی‌دار با متغیرهای جنسیت، وضعیت اشتغال، سطح تحصیلات، سطح رضایت از درآمد، مصرف سیگار، مصرف مواد مخدر، پزشک معالج، سابقه دیابت، سابقه پرفشاری خون، نارسایی مزمن کلیوی، آنژین ناپایدار و آنفارکتوس میوکارد نبود ($p>0/05$). برای جزئیات بیش‌تر به جدول شماره ۱ مراجعه شود.

در جدول شماره ۲ نتایج مدل‌بندی هم‌زمان عوامل موثر بر زمان انتظار تا بروز اولین تنگی مجدد عروق با استفاده از مدل رگرسیون کاکس تعمیم یافته آمده است. یافته‌ها نشان داد که رده سنی در ارتباط معنی‌دار با مدت زمان انتظار تا وقوع تنگی مجدد عروق بوده است به طوری که پس از طی زمان بقای ۷۳۰ روز (۲ سال بعد از آنژیوگرافی)، نسبت مخاطره تنگی مجدد عروق در بیماران بیش‌تر یا مساوی ۶۰ سال حدود ۲/۰۰ برابر بیش‌تر از بیماران کم‌تر از ۶۰ سال بوده است (۳/۸۹۱-۱/۰۲۹ CI: ۹۵ درصد، $p=0/031$). در ضمن نسبت مخاطره فوق، قبل و بعد از زمان بقای ۷۳۰ روز تفاوت معنی‌داری داشته است ($p=0/040$). نمودار شماره ۱ این یافته را به خوبی نمایش می‌دهد.

جدول شماره ۱: مقایسه زمان انتظار تا بروز اولین تنگی مجدد عروق در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان آیت ... موسوی شهر زنجان جهت انجام آنژیوپلاستی به تفکیک برخی متغیرهای جمعیت شناختی و بالینی

مقدار احتمال	زمان انتظار تا بروز اولین تنگی مجدد عروق				تعداد (درصد)	نام رده	نام متغیر
	خطای معیار میان زمان بقا	میان زمان بقا	خطای معیار میانگین زمان بقا	میانگین زمان بقا			
۰/۰۴۷	۷۴/۸	۶۸/۰	۴۵/۴	۶۸۵/۰	(۵۱/۸) ۲۱۸	۶۰	بیش تر یا مساوی ۶۰
۰/۰۸۳۴	۱۰۶/۲	۸۱۹/۰	۵۲/۶	۷۶۷/۷	(۴۸/۲) ۲۰۳	۶۰	کم تر از ۶۰
۰/۰۱۰۳	۶۸/۵	۷۵۲/۰	۴۳/۰	۷۳۵/۰	(۶۸/۶) ۲۸۹		مرد
۰/۰۱۷۶	۸۰/۶	۶۹۲/۰	۶۲/۱	۷۱۳/۱	(۳۱/۴) ۱۳۲		زن
۰/۰۱۰۳	۶۹/۱	۶۶۲/۰	۵۰/۴	۶۵۱/۶	(۴۱/۱) ۱۷۳		شاغل
۰/۰۱۰۳	۹۹/۰	۶۹۲/۰	۵۶/۷	۷۲۸/۵	(۳۴/۴) ۱۴۵		بی کار یا خانه دار
۰/۰۱۷۶	۹۶/۳	۹۱۵/۰	۸۲/۰	۸۶۶/۱	(۲۴/۵) ۱۰۳		بازنشسته
۰/۰۱۷۶	۱۰۹/۶	۶۳۱/۰	۶۲/۹	۶۵۱/۱	(۲۰/۰) ۸۴		روستا
۰/۰۹۹۵	۴۱/۰	۷۵۲/۰	۴۲/۹	۷۵۷/۹	(۸۰/۰) ۳۳۷		شهر
۰/۰۹۹۵	۵۱/۰	۷۳۶/۰	۳۹/۵	۷۳۰/۱	(۸۱/۵) ۳۴۳		زیر دیپلم
۰/۰۱۹۸	۱۷۹/۱	۷۵۰/۰	۸۳/۱	۷۴۲/۳	(۱۸/۵) ۷۸		دیپلم یا بالاتر
۰/۰۱۹۸	۱۵۸/۰	۵۴۷/۰	۷۲/۴	۶۵۸/۰	(۲۱/۱) ۸۹		کم
۰/۰۴۳۱	۴۳/۹	۷۵۲/۰	۴۰/۵	۷۴۸/۱	(۷۸/۹) ۳۳۲		متوسط یا زیاد
۰/۰۴۳۱	۹۶/۲	۷۶۵/۰	۵۸/۹	۷۲۱/۷	(۲۹/۵) ۱۲۴		بلی
۰/۰۱۰۴	۵۰/۰	۶۹۲/۰	۴۳/۰	۷۳۰/۵	(۷۰/۵) ۲۹۷		خیر
۰/۰۱۰۴	۱۲۴/۴	۵۰۴/۰	۷۵/۸	۴۸۷/۹	(۵/۵) ۲۳		بلی
۰/۰۲۰۶	۴۶/۹	۷۵۲/۰	۳۶/۳	۷۴۰/۱	(۹۴/۵) ۳۹۸		خیر
۰/۰۲۰۶	۴۶/۸	۷۵۲/۰	۳۸/۴	۷۴۵/۶	(۸۲/۴) ۳۴۷		کد ۱
۰/۰۱۵۳	۷۲/۲	۵۹۳/۰	۵۲/۴	۵۹۱/۱	(۱۷/۶) ۷۴		کد ۲ یا ۳
۰/۰۱۵۳	۸۷/۲	۷۵۳/۰	۶۸/۵	۶۷۹/۳	(۱۸/۸) ۷۹		بلی
۰/۰۱۷۰	۴۴/۵	۷۳۶/۰	۴۰/۴	۷۴۱/۰	(۸۱/۲) ۳۴۲		خیر
۰/۰۱۷۰	۶۹/۳	۶۹۳/۰	۴۹/۸	۷۵۷/۸	(۵۷/۵) ۲۴۲		بلی
۰/۰۱۷۰	۴۸/۶	۷۵۰/۰	۴۶/۳	۶۹۶/۸	(۴۲/۵) ۱۷۹		خیر
۰/۰۱۳۱	۴۶/۸	۷۵۲/۰	۳۷/۶	۷۵۲/۱	(۹۰/۰) ۳۷۹		بلی
۰/۰۱۳۱	۱۴۷/۰	۴۰۹/۰	۹۴/۰	۵۲۸/۸	(۱۰/۰) ۴۲		خیر
۰/۰۱۸۶	۲۵۵/۹	۴۱۷/۰	۱۰۸/۸	۵۱۷/۱	(۴/۳) ۱۸		بلی
۰/۰۱۸۶	۴۴/۷	۷۵۰/۰	۳۶/۳	۷۳۸/۱	(۹۵/۷) ۴۰۳		خیر
۰/۰۱۸۲	۴۰/۰	۷۳۶/۰	۳۷/۶	۷۳۱/۰	(۸۶/۲) ۳۶۳		بلی
۰/۰۱۸۲	۳۵۳/۸	۹۸۷/۰	۱۰۳/۸	۷۳۰/۹	(۱۳/۸) ۵۸		خیر
۰/۰۱۹۵	۵۳/۴	۸۱۹/۰	۵۳/۷	۷۲۶/۶	(۳۹/۴) ۱۶۶		بلی
۰/۰۱۹۵	۶۹/۰	۶۷۶/۰	۴۵/۴	۷۲۹/۶	(۶۰/۶) ۲۵۵		خیر

*: آزمون مورد استفاده، آزمون رنیی بوده است.

** : آزمون مورد استفاده، آزمون لگ-رتبه بوده است.

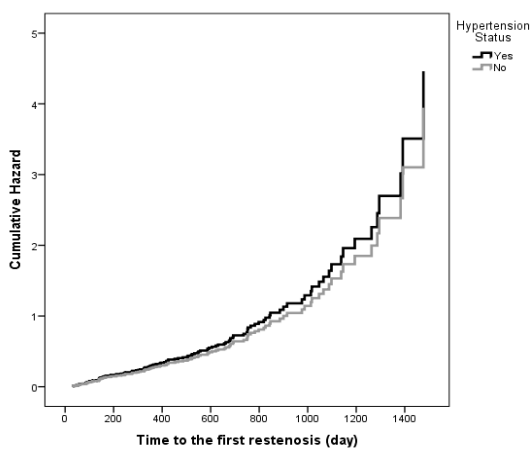
جدول شماره ۲: مدل بندی عوامل موثر بر مدت زمان انتظار تا بروز اولین تنگی مجدد عروق در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان آیت ... موسوی شهر زنجان جهت انجام آنژیوپلاستی با استفاده از مدل رگرسیون کاکس تعمیم یافته

مقدار احتمال	فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای نسبت مخاطره		برآورد نسبت مخاطره	برآورد خطای معیار	برآورد ضریب	نام رده	نام متغیر
	کران بالا	کران پایین					
۰/۸۸۵	۱/۷۴۹	۰/۶۵۵	۱/۰۷۱	۰/۲۵۰	۰/۰۶۸	۶۰	t<730
۰/۰۳۱	۳/۸۹۱	۱/۰۲۹	۲/۰۰۰	۰/۳۳۹	۰/۰۹۳	۶۰	t>=730
۰/۰۸۳	۲/۲۲۲	۰/۹۲۹	۱/۴۳۷	۰/۲۲۲	۰/۳۶۳	کم	سطح رضایت از درآمد
۰/۰۳۵	۴/۲۹۲	۱/۰۱۶	۲/۰۸۸	۰/۳۶۷	۰/۷۳۶	بلی	مصرف مواد مخدر
۰/۸۶۸	۱/۷۶۷	۰/۶۱۹	۱/۰۴۶	۰/۲۶۷	۰/۰۴۵	بلی	t<730*
۰/۰۳۱	۷/۶۹۲	۱/۱۰۰	۲/۹۰۷	۰/۴۹۶	۱/۰۶۷	بلی	t>=730**
۰/۸۴۴	۱/۵۲۳	۰/۵۹۸	۰/۹۵۴	۰/۱۳۹	-۰/۰۴۷	بلی	t<730*
۰/۰۲۵	۵/۵۴۰	۱/۱۲۳	۲/۴۹۴	۰/۴۰۷	۰/۹۱۴	بلی	t>=730**
۰/۰۱۶	۳/۲۲۵	۱/۱۲۹	۱/۹۰۸	۰/۲۶۸	۰/۶۴۶	بلی	سابقه هیپر لیپیدمی
۰/۳۶۸	۳/۰۷۷	۰/۶۵۹	۱/۴۲۵	۰/۳۹۳	۰/۳۵۴	بلی	سابقه نارسای مزمن کلیوی
۰/۵۵۷	۲/۳۴۶	۰/۶۲۲	۱/۲۱۷	۰/۳۳۵	۰/۱۹۷	بلی	سابقه آرتروز ناپایدار
۰/۱۴۷	۲/۲۹۴	-۰/۸۸۳	۱/۴۲۳	۰/۲۴۴	۰/۳۵۳	بلی	سابقه سکنه قلبی

*: منظور زمان های بقای کمتر از ۷۳۰ روز می باشد.

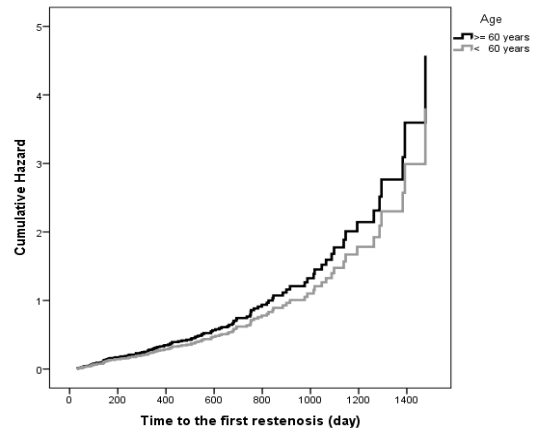
** : منظور زمان های بقای بزرگتر یا مساوی ۷۳۰ روز می باشد.

وقوع تنگی مجدد عروق بوده است به طوری که پس از طی زمان بقای ۷۳۰ روز، نسبت مخاطره تنگی مجدد عروق در بیماران مبتلا به پرفشاری خون حدود ۲/۴۹ برابر بیشتر از بیماران دارای فشارخون طبیعی بوده است (۹۵٪ CI: ۱/۱۲۳-۵/۵۴۰، $p=۰/۰۲۵$). در ضمن نسبت مخاطره فوق، قبل و بعد از زمان بقای ۷۳۰ روز نیز از نظر آماری متفاوت بوده است ($p=۰/۰۱۸$). برای درک جزئیات این تفاوت به نمودار شماره ۳ مراجعه گردد.



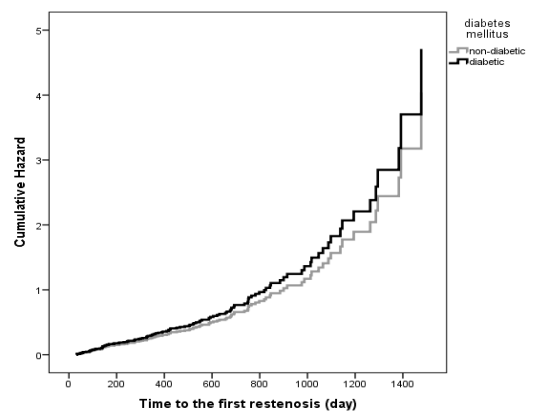
نمودار شماره ۳: تابع مخاطره تعدیل شده تنگی مجدد عروق در بیماران تحت آنژیوپلاستی شهر زنجان به تفکیک ابتلا به پرفشاری خون

هم چنین مدل نامبرده نشان داد که سابقه مصرف مواد مخدر در ارتباط معنادار با مدت زمان انتظار تا وقوع تنگی مجدد عروق بوده است به طوری که نسبت مخاطره تنگی مجدد عروق در بیماران دارای سابقه مصرف مواد مخدر حدود ۲/۰۹ برابر بیش تر از سایر بیماران غیر مصرف کننده مواد مخدر بوده است (۹۵٪ CI: ۱/۰۱۶-۴/۲۹۲، $p=۰/۰۳۵$). سرانجام یافته‌ها حاکی از آن بود که سابقه چربی خون بالا نیز در ارتباط معنی دار با مدت زمان انتظار تا وقوع تنگی مجدد عروق بوده است به نحوی که نسبت مخاطره تنگی مجدد عروق در بیماران مبتلا به چربی خون بالا حدود ۱/۹۰۸ برابر بیش تر از بیماران غیر مبتلا به هیپرلیپیدمی بوده است (۹۵٪ CI: ۱/۱۲۹-۳/۲۲۵، $p=۰/۰۱۶$). یافته‌های



نمودار شماره ۱: تابع مخاطره تعدیل شده تنگی مجدد عروق در بیماران تحت آنژیوپلاستی شهر زنجان به تفکیک گروه سنی

سابقه دیابت نیز با مدت زمان انتظار تا وقوع تنگی مجدد عروق در ارتباط بوده است به طوری که پس از طی زمان بقای ۷۳۰ روز، نسبت مخاطره تنگی مجدد عروق در بیماران دیابتی ۲/۹۱ برابر بیش تر از بیماران غیر دیابتی بوده است (۹۵٪ CI: ۱/۱۰۰-۷/۶۹۲، $p=۰/۰۳۱$). لازم به ذکر است که نسبت مخاطره فوق‌الذکر، قبل و بعد از زمان بقای ۷۳۰ روز نیز متفاوت بوده است ($p=۰/۰۴۵$). نمودار شماره ۲ این تفاوت را قبل و بعد از روز ۷۳۰ ام به خوبی به نمایش می گذارد.



نمودار شماره ۲: تابع مخاطره تعدیل شده تنگی مجدد عروق در بیماران تحت آنژیوپلاستی شهر زنجان به تفکیک ابتلا به دیابت

هم چنین یافته‌ها حاکی از آن بود که سابقه پرفشاری خون در ارتباط معنادار با مدت زمان انتظار تا

مدل کاکس تعمیم یافته نشان داد که نسبت مخاطره تنگی مجدد عروق در بیمارانی که میزان رضایت از درآمدشان در حد کم بوده حدود ۴۳/۷ درصد بیش تر از بیمارانی بوده که سطح رضایت از درآمدشان را در حد متوسط یا بالا اعلام کرده‌اند که البته این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبوده است (۲/۲۲۲-۰/۹۲۹ CI: ۹۵ درصد، $p=0/083$). بر اساس مدل رگرسیون کاکس تعمیم یافته، سایر متغیرها شامل سابقه بیماری مزمن کلیوی، سابقه آنژین ناپایدار و سابقه آنفارکتوس میوکارد در ارتباط معنادار با مدت زمان انتظار تا وقوع تنگی مجدد عروق نبودند ($p>0/050$). سایر جزئیات این مدل بندی در جدول شماره ۲ آمده است.

بحث

در این مطالعه که با هدف بررسی تاثیر برخی متغیرهای جمعیت شناختی و بالینی بر مدت زمان انتظار تا بروز اولین تنگی مجدد عروق در بیماران تحت آنژیوپلاستی صورت گرفته است، نشان داده شد که متغیرهای سابقه مصرف مواد مخدر و سابقه چربی خون بالا بر کاهش زمان تنگی مجدد بیماران به طور معناداری اثر گذار بوده‌اند و البته عواملی چون سن بیش تر از ۶۰ سال، سابقه ابتلا به دیابت و سابقه ابتلا به پرفشاری خون نیز پس از گذشت دو سال بعد از آنژیوگرافی، اثر معنی دار خود بر کاهش زمان تنگی مجدد عروق را نشان داده‌اند. به عبارت بهتر اثر خطرزای سه متغیر اخیر در مقایسه با مصرف مواد مخدر و چربی خون بالا، کندتر بروز پیدا کرده است. لازم به ذکر است که اثر متغیرهایی چون سطح رضایت مندی از درآمد، سابقه ابتلا به بیماری های مزمن کلیوی، سابقه آنژین ناپایدار و سابقه آنفارکتوس میوکارد روی زمان بروز تنگی مجدد عروق غیر معنادار نشان داده شده است.

در این مطالعه نقش سن بالای ۶۰ سال به عنوان یک عامل خطرزا در کاهش مدت زمان بروز تنگی مجدد مورد تایید قرار گرفت که در تایید مطالعه حسنی

و همکاران و نیز مطالعه مروری Dangas و همکاران می باشد (۴،۳).

با وجود این در مطالعه Mohan و همکاران، Rathore و همکاران، Wihanda و همکاران، Cassese و همکاران و سرانجام دو مطالعه اخیر ناصریان و همکاران اثر سن بر وقوع تنگی مجدد عروق معنادار نبوده است (۱۲، ۱۷، ۱۹، ۲۰). علت عدم همخوانی ها را می توان در این مساله جستجو کرد که چون در مطالعه حاضر، پذیره مخاطرات متناسب به ازای متغیر سن برقرار نبوده لذا استفاده صحیح از مدل رگرسیون کاکس تعمیم یافته موجب افزایش توان مدل در شناسایی اثر بالقوه متغیر سن شده و بنابراین اثر سن را معنادار تشخیص داده است.

در برخی مطالعات نظیر مطالعه Wihanda و همکاران و نیز مطالعه ناصریان و همکاران اثر مصرف دخانیات بر تنگی مجدد عروق مورد تایید قرار گرفته که از نظر معنی داری در تایید مطالعه فعلی است (۱۷، ۱۵). با وجود این در برخی مطالعات دیگر اثر مصرف دخانیات از جمله مواد مخدر بر تنگی مجدد عروق معنادار تشخیص داده نشده است که بارزترین این مطالعات، متا آنالیز انجام شده توسط Hu و همکاران بوده است (۱۲، ۱۶، ۱۹، ۲۰، ۲۲، ۲۹). علت این عدم توافق ها را می توان در تفاوت الگوی مصرف دخانیات در بین مطالعات مختلف دانست.

در اکثر مطالعات صورت گرفته، اثر سابقه دیابت بر بروز تنگی مجدد عروق مورد تایید قرار گرفته که تا حدی نتیجه مطالعه حاضر را تایید می کنند (۴، ۱۴، ۱۶، ۱۷، ۱۹، ۲۰، ۲۳، ۳۰). البته در مطالعه Cosottini و همکاران، Mohan و همکاران، Lee و همکاران و هم چنین دو مطالعه متفاوت از ناصریان و همکاران اثر دیابت غیر معنی دار تشخیص داده شده است (۱۲، ۱۵، ۲۱، ۲۴، ۳۱) که علت این تفاوت ها را می توان در شیوع کم تر دیابت در مطالعه فعلی نسبت به مطالعات فوق (حدود ۱۹ درصد) و یا تعاریف متفاوت از متغیر وابسته در مدل بندی داده ها دانست.

در برخی پژوهش‌ها اثر بیماری‌های مزمن کلیوی بر بروز تنگی مجدد عروق مورد تایید قرار گرفته که موید نتایج مطالعه حاضر نمی‌باشند (۷-۱۱، ۱۶، ۲۰، ۳۲). هم‌چنین در مرورهای سیستماتیک صورت گرفته توسط Skelly و همکاران و نیز Golukhova و همکاران، اثر بیماری‌های مزمن کلیوی بر بروز تنگی مجدد عروق تایید شده است (۱۴، ۲۲). علت این عدم هم‌خوانی را می‌توان در شیوع بسیار پایین بیماری‌های مزمن کلیوی در مطالعه حاضر دانست (حدود ۴ درصد) که باعث شده تا تفاوت زمان بقای افراد مبتلا و غیر مبتلا به بیماری‌های مزمن کلیوی معنی‌دار نشان داده نشود. در اکثر مطالعات صورت گرفته اثر سابقه آنژین ناپایدار بر بروز تنگی مجدد عروق معنی‌دار گزارش شده که با یافته‌های مطالعه فعلی هم‌خوانی ندارد (۱۲، ۱۳، ۱۵، ۲۰، ۲۱). با وجود این مطالعه حسنی و همکاران و نیز Rathore و همکاران از نظر عدم تاثیر متغیر نامبرده موید نتایج مطالعه فعلی است (۴، ۱۶). علت احتمالی این عدم توافق‌ها می‌تواند ناشی از تفاوت جامعه‌های آماری از نظر ساختار جمعیت شناختی و یا شیوع بسیار بالای آنژین ناپایدار در بیماران مطالعه فعلی در مقایسه با سایر مطالعات قبلی باشد (حدود ۸۶ درصد).

در بسیاری از مطالعات قبلی، معنی‌داری اثر سابقه سکت قلبی بر بروز تنگی مجدد به تایید نرسیده است که با مطالعه فعلی هم‌خوانی دارد (۴، ۱۶، ۱۹، ۲۱-۲۳). با وجود این نتایج مطالعه مروری Kim و همکاران و دو مطالعه اخیر ناصریان و همکاران دال بر وجود ارتباط معنادار بین سابقه آنفارکتوس میوکارد و بروز تنگی مجدد عروق بوده است (۷، ۱۵، ۲۰). علت احتمالی این تفاوت‌ها را نیز می‌توان در استفاده از آزمون‌های آماری متفاوت و نیز ترکیب متفاوت متغیرهای مستقل مورد استفاده در فرآیند مدل‌بندی داده‌ها جستجو کرد. در برخی مطالعات اثر سابقه پرفشاری خون بر وقوع تنگی مجدد عروق معنادار تشخیص داده شده که تا حد زیادی نتیجه مطالعه حاضر را تایید می‌کنند (۱۲، ۱۷، ۲۰، ۲۱، ۳۰). با وجود این در

مطالعات متعددی نیز اثر این متغیر بر وقوع تنگی مجدد عروق به تایید نرسیده است (۱۵، ۱۶، ۱۹، ۲۲، ۲۳) که عمده‌ترین علت این تفاوت‌ها را می‌توان به ترکیب متفاوت متغیرهای مستقل مورد استفاده در مدل‌بندی داده‌ها و خصوصاً تعاریف متفاوت از تنگی مجدد عروق نسبت داد.

در مطالعه Gröschel و همکاران و نیز مطالعه Sukhija و همکاران، اثر چربی خون بالا بر وقوع تنگی مجدد عروق معنی‌دار تشخیص داده شده که نتیجه مطالعه حاضر را تایید می‌کنند (۱۸، ۳۰). با وجود این در برخی از مطالعات قبلی، اثر متغیر نامبرده بر وقوع تنگی مجدد عروق به تایید نرسیده است (۱۵، ۱۶، ۱۹، ۲۳) که عمده‌ترین علت این عدم هم‌خوانی را می‌توان در شیوع بسیار بالاتر چربی خون بالا در مطالعه حاضر نسبت به مطالعات نامبرده (۹۰ درصد) و یا تفاوت ماهیتی موجود بین مدل‌های رگرسیونی مورد استفاده جهت آنالیز داده‌ها (رگرسیون لجستیک و رگرسیون کاکس) دانست.

مهم‌ترین دلیل احتمالی دیگری که ممکن است باعث برخی عدم هم‌خوانی‌ها بین نتیجه مطالعه حاضر و سایر مطالعات مشابه شده باشد، استفاده از مدت زمان انتظار تا بروز اولین تنگی مجدد عروق به عنوان متغیر وابسته و خصوصاً بهره‌گیری از مدل رگرسیون کاکس تعمیم یافته در فرآیند مدل‌بندی داده‌ها است. چرا که این مدل در صورت عدم برقراری پذیره مخاطرات متناسب، توان آماری بالاتری نسبت به رگرسیون مخاطرات متناسب کاکس در شناسایی اثرات بالقوه متغیرهای مستقل دارد. دلیل عمده دیگری که ممکن است باعث ایجاد برخی ناهم‌خوانی‌ها بین نتیجه این مطالعه و سایر مطالعات قبلی شده باشد، عدم توجه به مشکل هم خطی چندگانه (همبستگی بالای بین متغیرهای مستقل مورد استفاده) در فرآیند مدل‌بندی داده‌ها در مطالعات مشابه بوده است. مهم‌ترین نقاط قوت این مطالعه استفاده از مدل‌های تحلیل بقاء و به تبع آن توجه به مشاهدات سانسور شده، توجه ویژه به پذیره مخاطرات متناسب در مدل‌بندی داده‌ها، مدت زمان نسبتاً طولانی پی‌گیری

تحت عنوان مدل وقایع بازگشت پذیر استفاده گردد. در این مطالعه بر نقش عوامل خطرزایی نظیر سن بالای ۶۰ سال، مصرف مواد مخدر، سابقه دیابت، سابقه پرفشاری خون و سابقه چربی خون بالا در کاهش مدت زمان بروز تنگی مجدد عروق در بیماران تحت آنژیوپلاستی تاکید گردید. لذا ضروری است تا در وهله اول با ارائه آموزش‌های لازم در جهت ارتقای آگاهی و نگرش بیماران قلبی-عروقی تلاش شود تا حتی الامکان از مواجهه این افراد با عوامل خطر شناسایی شده پیشگیری گردد. در گام بعدی نیز لازم است تا در بیماران مواجهه یافته با عوامل خطرزا، پی گیری‌های دوره‌ای و مراقبت‌های مداوم بیش از پیش صورت گردد.

بیماران و توجه توأم به متغیرهای جمعیت شناختی و بالینی در مدل‌بندی داده‌ها بوده است. مهم‌ترین محدودیت مطالعه حاضر نیز ناقص بودن پرونده برخی بیماران و فقدان برخی متغیرهای مهم تاثیرگذار نظیر محل ضایعه، طول ضایعه، تعداد رگ‌های درگیر و هم‌چنین نوع، سایز، طول و تعداد استنت‌های دارویی تعبیه شده در فرآیند تجزیه و تحلیل داده‌ها می‌باشد. لذا پیشنهاد می‌گردد با استفاده از مطالعات هم‌گروهی آینده‌نگر، اثر متغیرهای نامبرده اندازه‌گیری و کنترل گردد. از دیدگاه آماری نیز توصیه می‌شود تا در مطالعات آتی به وقوع تنگی‌های مجدد به عنوان یک فرآیند تکراری‌پذیر در طول زمان توجه شود و در نتیجه در آنالیز داده‌ها از مدل بقای خاصی

References

- Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH. Brunner and Suddarth's Textbook of Medical-Surgical Nursing, 12th ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res* 2016; 118(4): 535-546.
- Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(23): 1897-1907.
- Hasani H. Clinical Evaluation of In-stent Restenosis in Coronary Artery Disease. *Feyz* 2005; 9(1): 40-44 (Persian).
- Steinberg DH, Pinto Slottow TL, Buch AN, Javaid A, Roy PK, Garg S, et al. Impact of in-stent restenosis on death and myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 100(7): 1109-1113.
- 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.
- Kim MS, Dean LS. In-stent restenosis. *Cardiovascular Therapeutics* 2011; 29(3): 190-198.
- Ashrith G, Elayda MA, Wilson JM. Revascularization options in patients with chronic kidney disease. *Tex Heart Inst J* 2010; 37(1):9-18.
- Athappan G, Ponniah T. Clinical outcomes of dialysis patients after implantation of DES: meta-analysis and systematic review of literature. *Minerva Cardioangiol* 2009; 57(3): 291-297.
- Nematipour E, Hashemifard O. Evaluation of Early and Late Results of Percutaneous Coronary Intervention of Long Coronary Lesions. *Tehran University Medical Journal (TUMJ)* 2005; 63(8): 685-691 (Persian).
- Aoyama Y, Hirayama H, Ishii H, Kobayashi K, Ishikawa K, Takigawa M, et al. Impact of chronic kidney disease on a re-percutaneous coronary intervention for sirolimus-eluting

- stent restenosis. *Coron Artery Dis* 2012; 23(8): 528-532.
12. Mohan S, Dhall A. A comparative study of restenosis rates in bare metal and drug-eluting stents. *Int J Angiol* 2010; 19(2): e66-72.
 13. Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, et al. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986; 73(4): 710-717.
 14. Golukhova EZ, Grigorian MV, Ryabinina MN, Bulaeva NI, Fortmann S, Serebruanu VL. Independent Predictors of Major Adverse Events following Coronary Stenting over 28 Months of Follow-Up. *Cardiology* 2015; 132(3): 176-181.
 15. Nasseryan J, Hajizadeh E, Rasekhi A, Ahangar H. Assessment of the clinical factors related to the prevalence of restenosis in patients undergone angioplasty using logistic regression. *JHPM* 2016; 5(2): 1-9 (Persian).
 16. Rathore S, Terashima M, Katoh O, Matsuo H, Tanaka N, Kinoshita Y, et al. Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients. *EuroIntervention* 2009; 5(3): 349-354.
 17. Wihanda D, Alwi I, Yamin M, Shatri H, Mudjaddid E. Factors Associated with In-stent Restenosis in Patients Following Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Med Indones* 2015; 47(3): 209-215.
 18. Sukhija R, Aronow WS, Sureddi R, Aleti S, Molavi B, Sachdeva R, et al. Predictors of in-stent restenosis and patient outcome after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100(5): 777-780.
 19. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Piniack S, Joner M, Ibrahim T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart* 2014; 100(2): 153-159.
 20. Nasseryan J, Hajizadeh E, Rasekhi A, Ahangar H. The Association of Demographic and Clinical Factors with the Frequency of Restenosis in Patients Undergoing Angioplasty Using Negative Binomial Regression. *IRJE* 2016; 12(2): 9-17 (Persian).
 21. Nasseryan J, Hajizadeh E, Rasekhi A, Ahangar H. Investigation factors affecting the first recurrence of coronary artery disease in patients undergone angioplasty using cox survival model. *Med J Islam Repub Iran* 2016; 30 (1): 1019-1025.
 22. Skelly CL, Gallagher K, Fairman RM, Carpenter JP, Velazquez OC, Parmer SS, et al. Risk factors for restenosis after carotid artery angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2006; 44(5): 1010-1015.
 23. Yusefnezhad K, Shabankhani B, Etemadinezhad S, Yazdani Cherati J, Masoomi S. Analysis of Survival Data in Coronary Artery Disease Patients after Angioplasty Using Cox Regression Model. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 21(86): 100-106 (Persian).
 24. Cosottini M, Michelassi MC, Bencivelli W, Lazzarotti G, Picchiatti S, Orlandi G, et al. In stent restenosis predictors after carotid artery stenting. *Stroke Res Treat* 2010; 2010pii: 864724.
 25. Kalbfleisch J, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*, 2nd ed. Wiley: New York; 2002.
 26. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*, 3rd ed (Statistics for Biology and Health). Springer: New York; 2012.
 27. Topol E, Teirstein P. *Textbook of Interventional Cardiology*. 6th ed. Philadelphia (USA): Elsevier Saunders; 2012.

28. Klein JP, Moeschberger ML. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data, 2nd ed. Springer: New York; 2003.
29. 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): 1002-1008.
30. Gröschel K, Riecker A, Schulz JB, Ernemann U, Kastrup A. Systematic Review of Early Recur-rent Stenosis After Carotid Angioplasty and Stenting. Stroke 2005; 36: 367-373.
31. Lee CW, Park SJ. Predictive Factors for Restenosis after Drug-Eluting Stent Implantation. Korean Circ J 2007; 37(3): 97-102.
32. Ota T, Umeda H, Yokota S, Miyata S, Takamura A, Sugino S, et al. Relationship between severity of renal impairment and 2-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation. Am Heart J 2009; 158(1): 92-98.