



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SERUM TGF- β DÜZEYLERİ VE STENT-İÇİ RESTENOZ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HAKAN TİBİLLİ

DÜZCE-2015



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SERUM TGF- β DÜZEYLERİ VE STENT-İÇİ RESTENOZ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. HAKAN TİBİLLİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HAKAN ÖZHAN

DÜZCE-2015

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını hiç bir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam, sayın anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hakan ÖZHAN' a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen değerli hocalarım Doç. Dr. E. Sinan ALBAYRAK' a, Doç. Dr. Yasin TÜRKER' e, Doç. Dr. İsmail ERDEN' e, Doç. Dr. Serkan BULUR' a ve Yrd. Doç. Dr. Osman KAYAPINAR' a,

Tezimin biyokimya sürecini yürüten değerli hocamız Prof. Dr. Ramazan MEMİŞOĞLU' na ve Dr. Özlem ADMIŞ' a,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatını bulduğum tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan onur ve gurur duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Ve hiç bir zaman desteklerini esirgemeyen ve anlayışta sınır tanımayan en değerli varlığım aileme,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Giriş: Koroner arter hastalığı (KAH) gelişmiş ülkelerde olduğu gibi Türkiye’de de mortalite ve morbidite nedeni olarak birinci sırada yer almaktadır. Perkütan koroner girişim (PKG), KAH tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti(PTCA) yapılırken, günümüzde olguların %80’inden fazlasına stent uygulanmaktadır. Başarılı PTCA takiben yaklaşık 6 ay sonra olguların %32-57’sinde restenoz ortaya çıkmaktadır (6). Her ne kadar, peruktan koroner stentlemenin (PCI) yaygınlaşmasıyla restenoz oranları PTCA’ya kıyasla anlamlı olarak azalsa da stent-içi restenoz (SİR) hala vakaların %10-40’ında görülmektedir (8,9).

SİR, koroner arter hastalarında stent implantasyonu sonrası erken ve geç dönem morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Restenoz ön görülebilir ise maliyet etkinliği ve mortalite ve morbiditeyi azaltması açısından ve hatta tedavi stratejisini belirlemede çok önemli bir potansiyele sahip olabilir.

Amaç: Biz bu çalışmada serum transforming growth faktör- β (TGF- β) düzeyleri ile restenoz arasında bir korelasyon olup olmadığını ve TGF- β düzeyin gelişebilecek SİR’i ön gördürüp gördürmeyeceğini araştırmayı planladık.

Materyal-metod: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümünde daha önce PCI uygulanmış ve herhangi bir endikasyonla koroner anjiyografi (KAG) planlanmış toplam 82 hasta çalışmaya dahil edildi. Restenoz, stent içinde >%50 daralma olması şeklinde tanımlandı. 34 hastada restenoz saptanırken 48 hastada anjiyografik olarak kritik lezyon saptanmadı. Tüm hastalarda plazma TGF- β düzeyi ölçüldü.

Bulgular: SİR ile TGF- β düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır($p=0,754$). Yapılan alt grup çok değişkenli regresyon analizinde hedef damar çapı ile SİR arasında negatif, RCA lezyonları ile SİR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: TGF- β ile SİR arasındaki ilişkiyi irdeleyen başka çalışma yoktur. Bu çalışma her hangi bir zamanda bakılan TGF- β 'nin SİR ön gördürücü bir özelliği olmadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmanın daha geniş hasta sayılarıyla ve mümkünse prospektif olarak planlanarak tekrarlanması ve başka moleküllerin de beraberinde çalışılması gerekliliği açıktır.

Anahtar kelimeler: Stent-içi restenoz, TGF- β , Koroner arter hastalığı, Perkütan koroner girişim



ABSTRACT

Introduction: Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of mortality and morbidity in Turkey as well as the other developed countries.

Percutaneous coronary intervention(PCI) is the most common revascularization strategy in management of CAD.

Earlier, PTCA is the only revascularization strategy; however, today over %80 of the patients has undergone PCI. Restenosis rate six month after succesfull PTCA is reported as %32-57 (6). Although restenosis rates compared to PTCA has been significantly decreased after PCI has become prevalent, in-stent restenosis(ISR) has been encountered about %10-40 of the cases (8,9).

ISR is one of the most important cause of both early and late morbidity in CAD. If predicted, ISR could have very important potential to decrease the mortality and morbidity rates and provide cost-effectivity and even in picking up the treatment strategy.

Objectives: We planned to investigate if there is a corelation between plasma TGF- β levels and ISR and whether or not this molecule could predict future ISR.

Method: 82 patients who has prior PCI history in Düzce University Medicine Faculty Hospital and is scheduled for coronary angiography for any reason is included the study. ISR is defined as >%50 narrowing inside the stent. Plasma TGF- β levels are studied in all patients.

Findings: We found no significant corelation between ISR and TGF- β levels ($p=0,754$). In multivariate regression analysis there is negative corelation between ISR and target vessel diameter, and positive corelation between ISR and RCA lesions.

Conclusion: As far as we know there is no study investigating the corelation between ISR and TGF- β levels. This study has shown that there is no quality of

TGF- β in predicting ISR. It is clear that this study should be redesigned with larger cohort and conducted as a prospective study with other molecules assumed to have predictive values of ISR as well as TGF- β if possible .

Key words: in-stent restenosis, TGF- β , coronary artery disease, percutaneous coronary implantation

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	x
TABLolar, ŞEKİLLER VE FORMÜLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	4 2.
GENEL BİLGİLER	6
2.1. Normal Arter	6
2.1.1. İntima6
2.1.2. Media Tabakası	6
2.1.3. Adventisya	7
2.2. Normal Endotel Yapısı ve Fonksiyonları	7 2.2.1
Endotel Disfonksiyonu.	8
2.3. Hasara Cevap Hipotezi	8
2.4. Koroner Arter Anatomisi	9
2.4.1. Sol Ana Koroner Arter (LMCA)	9
2.4.2. Sol Ön İnen Koroner Arter (LAD)	9
2.4.3. Sirkumfleks Koroner Arter (CX)	10
2.4.4. Sağ Koroner Arter (RCA)	10
2.4.5. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi	11
2.4.6. Koroner Kan Akımı Ototregülasyonu	11
2.4.7. Kalp Kasının 2 Major Özelliği	12
2.5. Ateroskleroz ve Myokardial İskeminin Patofizyolojisi	12
2.5.1. Ateroskleroz	13
2.5.2. Ateroskleroz Patogenezi	14

2.5.3. Ateroskleroz İçin Risk Faktörler	16
2.5.3.1. Tedavi Edilemeyen Risk Faktörleri	17
2.5.3.1.1. Yaş ve Cinsiyet	17
2.5.3.1.2. Aile Hikâyesi ve Genetik Faktörler	18
2.5.3.1.3. Irk ve Bölge	18
2.5.3.2. Yaşam Tarzı İle İlgili Risk Faktörleri	18
2.5.3.2.1. Sigara	18
2.5.3.2.2. Obezite..	19
2.5.3.2.3. Fiziksel İnaktivite..	19
2.5.3.2.4. Diyet..	20
2.5.3.3. Tedavi Edilebilen Risk Faktörleri	20
2.5.3.3.1. Dislipideminin Rolü	20
2.5.3.3.2. Diyabet ve İnsülin Direnci	21
2.5.3.3.3. Hipertansiyon.....	21
2.5.3.3.4. Metabolik Sendrom	22
2.5.3.3.5. Kronik Böbrek Yetmezliği	22
2.5.3.4. Diğer Risk Faktörler	22
2.6. Koroner Arter Hastalığı.....	
2.6.1. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Girişimsel Olmayan Yöntemler	24
2.6.1.1. Elektrokardiografi (EKG)	24
2.6.1.2. Treadmill Egzersiz Testi	24
2.6.1.3. Ekokardiyografi (EKO)	26
2.6.1.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	27
2.6.1.5. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)	27
2.6.1.6. Gated Myokard Perfüzyon Sintigrafisi (gMPS)	28
2.7. Koroner Arter Hastalığı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	28
2.7.1. Medikal Tedavi	28
2.7.2. Koroner Arter Hastalığında Girişimsel Tedavi	29
2.7.3. Koroner Anjiyografi	29
2.7.4. Koroner Arter Lezyon Morfolojisi	31
2.7.5. Koroner Anjiyoplasti	32

2.7.6. Koroner Stentler	33
2.8.Stent İçi Restenoz	34
2.8.1. Histolojik Restenoz	35
2.8.2. Anjiyografik Restenoz	35
2.8.3. Klinik Restenoz	35
2.9. Restenoz Patogenizi ve Fizyopatolojisi	37
2.9.1. Arteriyel Yeniden Biçimlenme	37
2.9.2. Neointimal Hiperplazi	39
2.9.3. Elastik Büzüşme	40
2.9.4. Trombüs Organizasyonu	40
2.9.5. İnflamasyonun Rezolüsyonu	40
2.10. Restenoz İnsidansı	40
2.11. BMS Stent İçi Restenozu Tetikleyen Faktörler	42
2.12. SİR Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Çalışma Grubu Seçimi Ve Değerlendirmesi	45
3.2. Çalışmanın Türü	46
3.3. EKO, Efor Testi, ve Biyokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi	46
3.4. Anjiyografik Değerlendirme	46
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	47
3.6. Hastaların Demografik ve Temel Özellikleri	48
3.7. Temel Biyokimyasal Özellikler	50
3.8. Hastaların Lezyon Tipi, Lezyon Uzunluğu, Hadaf Dmar Çapı ve stent sayısı İle İlgili Verileri ve SİR Açısından Genel Özellikleri	52
3.9. Hastaların Lezyon Özellikleri ve Lezyon Tipi Açısından SİR Sıklığı ...	53
3. 10.Hastaların Altıncı Ay Kontrol Efor Testi Sonuçları.....	54
4. TATIŞMA	56
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
6. KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR

KAH: Koroner Arter Hastalığı

PKG: Perkütan Koroner Girişim

PTCA: Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti

PCI: Perkütan Koroner Stentleme

SİR: Stent İçi Restenoz

TGF-B: Transforming growth faktör B

KAG: Koroner Anjiyografi

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

BENESTENT: BELgian NETHERlands STENT study

STRESS: STent REStenosis Study

STRES: STent REStenoz

DES: İlaç Kaplı Stent

BMS: Çıplak Stent

CABG: Koroner Bypass Girişim

NO: Nitrik Oksit

ED: Endotel Disfonksiyonu

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

LAD: Sol Koroner Arter

CX: Sirkumfleks

RCA: Sağ Koroner Arter

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Ve Risk Faktörleri

Apo-B: Apolipoprotein-B

LDL: Düşük Molekül Ağırlıklı Protein

ECM: Ekstraselüler Matriks

ICAM: Proinflamatuvar Adezyon Molekülü

GI: Glisemid İndeks

MI: Miyokart İnfarktüsü

AHA: Amerikan Kalp Birliği

ACC: Amerikan Kalp Cemiyeti

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetersizliği

CRP: C Reaktif Protein

IL-6: İnterlökin 6

PAH: Periferik Arter Hastalığı

SVG: Safen Ven Grefti

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKO: Ekokardiyografi

EDB: Endiyastolik Volüm

ESB: Ensistolik Volüm

VT: Ventriküler Taşikardi

MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

Gmps : Gated Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi

STEMI: ST Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Aterosklerozun Histopatolojik Ve Radyolojik Sınıflaması

Tablo 2: Koroner Arter Hastalığında Majör Risk Faktörleri

Tablo 3: Koroner Arter Hastalığında Minör Risk Faktörleri

Tablo 4: Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması

Tablo 5: Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığının Farmakolojik Ve Non-farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

Tablo 6: Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığında Girişimsel Tedavi Yaklaşımları

Tablo 7: SİR gelişimini belirleyici etmenler

Tablo 8: Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların demografik verileri

Tablo 9: Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların cinsiyet özellikleri

Tablo 10: Hastaların SİR açısından temel biyokimyasal özellikleri

Tablo 11: Stent takılan damarlar ve stent implantasyonu yapılan lezyonların prosedürel özellikleri

Tablo 12: Stent implante edilen lezyonların anjiyografik ve stent özellikleri

Tablo 13: TGF B-restenoz ilişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Temel Aterogenez Basamakları

Şekil 2: Tgf-B1 Aktivasyonunun Şematik Görünümü

Şekil 3:Tgf-B1 Sinyal Yolağının Şematik Gösterimi

Şekil 4: Tgf-B1 Düzey Değişimlerinin Ateroskleroz Gelişimindeki Olası Etkileri

Şekil 5: TEKHARF Verilerine Göre 2005-2006 Koroner Arter Hastalığı Yaş Dağılımı

Şekil 6: Tekharf Verilerine Göre Ülkemizde Koroner Kalp Hastalığı Sayısı, Yıllık Koroner Olay Ve Ölümleri Gösteren Şema

Şekil 7: Koroner Arter Hastalığında Darlık Yüzdesinin Hesaplanması

Şekil 8: Stent içi restenoz (Mehran Sınıflaması)

Şekil 9: Stent içi restenoz (SİR) sınıflaması, sıklığı ve hedef lezyon revaskülarizasyon (HDR) oranı

Şekil 10: Neointimal hiperplazi gelişimi

Şekil 11. Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi

Şekil 12: Stent içi restenoz insidansi risk faktör arttıkça, daha da artmaktadır.

Şekil 13: Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların demografik verileri

1-GİRİŞ

1.1 Problemin Tanımlanması

Koroner kalp hastalığı (KKH) gelişmiş ülkelerde olduğu gibi Türkiye’de de mortalite ve morbidite nedeni olarak birinci sırada yer almaktadır. Günümüzde en sık ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklar ve bunların arasında ise KAH’ tır. Son iki dekad içinde, kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranları gelişmiş ülkelerde düşmüş olsa da gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır. Türkiye’de yaklaşık 2 milyon kişinin koroner arter hastası olduğu tahmin edilmektedir (1, 2).

KKH’nın değiştirilemeyen risk faktörleri arasında; ileri yaş, cinsiyet, aile hikayesi, değiştirilebilir risk faktörleri arasında ise; hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet gibi önemli risk faktörlerinin yanında, yaşam tarzı ile ilgili (obezite, sigara içiciliği, fiziksel inaktivite, aterosklerotik diyet), semptomsuz aterosklerotik hastalık, artmış lipoprotein, artmış homosistein, protrombotik ve proinflamatuvar olaylar bulunmaktadır (3).

Koroner aterosklerozun mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte; genetik zemine oturan “risk faktörleri, endotel disfonksiyonu, inflamasyon” zincirlemesi, kabul edilen açıklamadır. İlk lezyon olan yağlı çizgiler erken yaşlarda başlar ve damar duvarını tam tıkamadığı için asemptomatik seyreder. Klinik bulgular genellikle erkeklerde dördüncü, kadınlarda beşinci dekatten sonra plak iyice ilerledikten sonra ortaya çıkmaktadır (4, 5).

Koroner arter hastalıklarının değerlendirilmesinde KAG önemli bir yere sahiptir. KAG işlemi, KAH tanısı ve prognoz belirlenmesinde, darlık derecelerinin değerlendirilmesinde ve revaskülarizasyon sonrası koroner arter açıklığı, lezyon iyileşme düzeyleri ve stent içi restenoz değerlendirilmesinde günümüzde girişimsel kardiyoloji alanında en sık uygulanan yöntemdir.

PKG, KAH tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Dünyada bir yıl içinde yapılan PKG sayısı yaklaşık 1.5 milyondur (6-9). Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti yapılırken, günümüzde olguların %80’inden fazlasına stent uygulanmaktadır. Başarılı PTCA takiben yaklaşık 6 ay sonra olguların %32-57’sinde restenoz ortaya çıkmaktadır (6).

Kardiyak kateterizasyon işlemini ilk defa 1929 yılında Werner Forssmann tarafından kendi üzerinde denemiştir (10). İlk selektif KAG işlemi ABD Cleveland Klinik' te 1958 yılında Dr. Mason Sones ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. 1967'de Judkins, perkütan femoral yaklaşımla KAG gerçekleştirmiştir (11).

Koroner arter hastalıklarının tedavisinde girişimsel yöntemler ilk defa PTCA işlemi ile 1977 yılında Andreas Gruntzing tarafından gerçekleştirildi (12). İlk PTCA olguların yaklaşık %50'sinde restenoz saptanmıştır. Yüksek restenoz oranlarının azaltılması amacıyla koroner stentler geliştirilmiştir (13, 14).

Stent, koroner darlık bölgesine yerleştirilen metalik endoprotezlerdir. Esnek, laserle şekillendirilmiş ve balon üzerine yerleştirilen stent; darlık bölgesinde balonun şişirilmesi ile damara yerleştirilmektedir (15).

Bir çok çalışmada stent implantasyonu ile PTCA karşılaştırıldığında, restenoz oranında önemli düzeyde azalma görülmüştür (8, 9). Her ne kadar PCI ile restenoz oranları PTCA'ya kıyasla anlamlı olarak azalsa da SİR hala vakaların %10-40'ında görülmektedir (8,9).

Restenoz, transluminal koroner revaskülarizasyon sırasında yaratılan hasarlanmaya karşı lümen boyutunda azalma ile giden maladaptif vasküler yanıt olarak tanımlanabilir. Restenoz, travmaya uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücrel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır. (16-18).

Anjiyoplasti sonrası restenozdan başlıca sorumlu olan mekanizmalar zedelenme bölgesinde trombüs, düz kas hücresi proliferasyonu ve migrasyonu ve aşırı ekstraselüler matriks üretimi, elastik büzüşme ve damarın daraltıcı tipte yeniden şekillenmesi iken; stent restenozundan sorumlu olan başlıca mekanizma neointimal proliferasyondur (19-22).

Son zamanlarda koroner perkütan revaskülarizasyon uygulamalarının % 72,7'inde stent kullanılmaktadır, Kompleks lezyonların tedavi sonucunda SİR oranı %10-20 iken; kötü anatomi, eşlik eden diğer morbiditeler gibi nedenlerle daha yüksek riske sahip hastalarda bu oranın %70'lere kadar çıktığı bildirilmiştir (19, 23-27).

Stent ile normal balon anjiyoplastiyi karşılaştıran ilk randomize çalışmalardan BENESTENT (BELgian NETHERLANDS STENT study) çalışmasında restenoz oranı %22'ye karşı %32 (9), STRESS (STent REStenosis Study) çalışmasında ise %32'ye

karşı %42 bulunmuştur (8).

Stent içi restenozun sıklığı lezyon uzunluğu, damar çapı, diyabet ve kararsız angina gibi klinik faktörlere göre değişmekte olup %6-%40 arasında bildirmiştir. (28-30).

Stentlerin kullanımının artması ile birlikte stent içi restenoz daha önemli ve tedavisi zor bir problem haline gelmiştir. PKG, KAH tedavisinde yeni bir çığır açmakla birlikte damarın travmaya karşı iyileşme cevabı olan restenoz, perkütan girişimlerin uzun dönem başarısını azaltmıştır (31).

Stent içi restenoz tipik olarak implantasyondan sonra üçüncü ve altıncı aylarda görülmekte olup on iki ay sorunsuzca geçtikten sonra nadir olarak rastlanır (32). DES kullanımıyla birlikte SİR oranlarının anlamlı derecede azaldığı randomize çalışmalarla gösterilmiş olsa da(33,34), %10'un üzerinde hastada halen revaskülarizasyon ihtiyacı duyulmaktadır (35, 36).

Üstelik ilaç kaplı stent (DES) kullanımından; yakın zamanda cerrahi planlanan ve uzun dönem oral antikoagülan kullanması gereken kanama riski yüksek hastalarda kaçınılmalıdır. Bu hastalarda çıplak stent (BMS) halen en uygun tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır.

Her ne kadar PKG revaskülarizasyon için çok popüler bir yaklaşım olsa da restenoz sıklığı koroner arte bypass greftleme (CABG)' ye oranla daha sık olması nedeniyle kısıtlılıkları mevcuttur.

Sonuç olarak; nativ damarlarda gelişen anlamlı darlıkların tedavisi bugün için CABG'ye alternatif olarak PCI ve eğer mümkünse DES PCI uygulanmasıdır. Bununla birlikte hala restenoz klinik uygulamada bir kısıtlılık ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır ve görünen o ki bununla başa çıkabilmek ve revaskülarizasyon için en uygun stratejiyi belirleyebilmek için SİR ön gördüren prediktörlere ihtiyaç vardır.

1.1. Araştırmanın Amacı

Koroner arter hastalığının tedavisinde amaç hayat kalitesini iyileştirmek, morbidite ve mortaliteyi önlemek ve yaşam süresini uzatmaktır. Koroner arter hastalıklarının tedavisinde iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlar medikal tedavi ve revaskülarizasyondur. Revaskülarizasyon PKG ile yapılabildiği gibi CABG ile de

yapılabilir.

Restenoz anjiyografik ve klinik olarak birçok parametre ile tanımlanmaktadır. Hastanın girişim sonrası altı aylık takiplerinde koroner anjiyografisinde lümen çapında %50 veya daha fazla darlığın tespit edilmesi ve/veya angina yakınması, miyokard infarktüsü ve kardiyak nedenli ölümlerin olması restenoz tanımlamasında kullanılan parametrelerdir (201).

Restenoz ilave girişimsel yöntemler ile tedavi edilip ek masraflara yol açmakta ve morbiditeyi artırmaktadır. Restenozun önceden öngörülebilir olması; maliyet etkinlik, mortalite ve morbidite azaltılması açısından potansiyel önem taşımaktadır. Stent uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinin ve tedavilerinin daha etkin yapılabilmesi için kolay uygulanabilir, ucuz ve istenmeyen kardiyovasküler olayları zamanında belirleyen etkin yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Her ne kadar literatürde SİR, ön gördürücü bazı parametreler üzerinde çalışılmış olsa da, henüz stentleme yapılmadan SİR predikte edebilecek bir marker üzerinde bir çalışma yapılmamıştır. Belki de bahsettiğimiz hedefe yönelik en yakın çalışma, bazal billuribin düzeyi yüksek olan hastalarda SİR riskinin düşük olduğunun gösterildiği Takashi Kuwano ve arkadaşlarının çalışmasıdır ki bu çalışmada billuribin sadece negatif bir prediktör olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada amacımız, SİR açısından risk göstergesi olabilecek ve hastalarda bazal düzeyi, gelişebilecek SİR açısından anlamlı olabilecek bir marker varlığının TGF- β üzerinden araştırılması ve başka çalışmalara bu yönde ışık tutmaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Koroner Arter

Koroner arterler, intima, mediya ve adventisya adı verilen üç tabakalı bir yapıya sahiptir (37, 38).

2.1.1. İntima tabakası

Kan ile temas eden tek tabaka endotel hücreleri ve düz kas hücreleri arasına giren ekstraselüler matriks içerir. Endotel hücrelerinin; damar permeabilitesini düzenleme, nontrombojenik bir yüzey sağlama (PGI₂ yapımı ve yüzeyinin heparan

sülfat ile kaplı olması), vazoaaktif maddelerin (endotelial relaxing faktör, endotelin), büyüme faktörlerinin ve bağ dokusunun yapımı gibi fonksiyonları vardır. Endotel hücre yüzeyinde LDL, büyüme faktörleri ve birçok farmakolojik ajanlar gibi farklı molekül yapılarına ait reseptörler vardır. Ayrıca endotel, LDL'yi okside ederek modifiye LDL'ye dönüştürme potansiyeline sahiptir; endotelden geçen bu molekül (modifiye LDL) makrofajların yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla hücre içine alınır ve köpük hücreleri oluşur. Bu olay aterogeneizde önemlidir (38).

2.1.2. Media tabakası

Arterin msküler duvarı olup internal ve eksternal elastik lamina ile çevrelenmiştir. Bu laminalar değişik madde ve hücrelerin her iki yönde geçişine imkan sağlayan büyüklükte, çok sayıda açıklığa sahip elastik lif tabakalarından oluşurlar. Msküler arterlerin mediasında birbirine tutunmuş düz kas hücrelerinin oluşturduğu spiral tarzda tabakalar yer alır. Elastik arterler ise çok sayıda düz kas hücre lamellerine sahiptir. Bu lamellerin herbiri küçük msküler arter veya arteriyollerin mediasına eşdeğerdir. Her bir lamel iç ve dış yüzeylerinde elastik lamina ile çevrelenmiştir (38).

Düz kas miktarı damar büyüklüğü ile orantılı olarak artar ve kas katmanları arasında elastik laminalar yer alır. Bu yapı ventriküler sistol sırasında oluşan kinetik enerjinin büyük arterler tarafından tamponlanmasını ve basınç dalgalarının yumuşatılarak kan akımının sürekliliğini sağlar (39)

2.1.3. Adventisya

Kollajen ve elastik lif demetleri ile fibroblastlar ve bir miktar düz kas hücresi ihtiva eden yoğun kollajen yapıya sahiptir. Vasküler bir dokudur, çok sayıda sinir lifi de içerir. Ayrıca media tabakasının 2/3'ünü besleyen vasa vasorumları da içermektedir (37, 38).

2.2. Normal Endotel Yapisi ve Fonksiyonlari

Endotel, damar duvarını içeren ince bir epitel tabakası olup tüm damar düz kaslarında bulunmaktadır. Endotel vasküler fonksiyonların normal bir şekilde

yürüyebilmesinde temel rol oynayan, vücuttaki en büyük endokrin organ olup, toplam hücre sayısı bir trilyon civarındadır ve yaklaşık 1800 gr ağırlığındadır (40)

Normal endotel kan akımına karşı hem trombozezistan bir yüzey görevi görürken, hem de morfolojik yapısı ve stratejik anatomik pozisyonu dolayısı ile vasküler düz kas hücreleri ile kan dolaşımının komponentleri arasında (trombosit, monosit, enzimler, hormonlar v.b) selektif geçirgen bir bariyer olarak görev alır. Bunun için endotel hücrelerinin lüminal yüzeyi adheziv olmamalıdır. Endotel hücrelerinin görevi, damar tonusunun düzenlenmesi, koagülasyon, lökosit migrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ile migrasyonunun inhibisyonu ve stimülasyonu gibi çeşitli olaylarda rol oynadığı bilinmektedir (41).

Vasküler tonusun sağlanması birçok vazodilatör (nitrik oksit (NO)), ve vazokonstriktör (prostasiklin, bradikinin, endotelin ve anjiotensin), maddenin salınması, ayrıca pıhtılaşma ve fibrinoliz de dahil olmak üzere (heparan sülfat, trombomodülin ve doku plazminojen aktivatörü), birçok biyolojik sürece endokrin, otokrin ve parakrin görevleriyle katkıda bulunur (42, 43).

2.2.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu (ED), endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Ayrıca ED' de hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta ve antikoagülan özellik de kaybolmaktadır. Bunun sonucunda lökosit, trombosit ve çeşitli düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkide anormallikler meydana gelmektedir (44).

ED' de ilk görülen NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluk KAH, hipertansiyon (HT), kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, diabetes mellitus (DM), metabolik sendrom ve obezite gibi kardiyovasküler sistemi hedef alan birçok hastalığa zemin hazırlamakta ve aterosklerozu hızlandırmaktadır (45).

2.3. Hasara Cevap Hipotezi

Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara cevap hipotezinin temel unsurudur (46). Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ile

enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Endotel disfonksiyonu, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar ve sonuç olarak inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Endotel hasarı endotelin dökülmesini gerektirmez (47).

Endotel permeabilitesinde değişiklikler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaaktif madde ve growth faktörlerin salınması endotel disfonksiyonunu gösterir. Endotel hasarı endotel fonksiyonunu değiştirirken, önemli hücrel etkileşimlere neden olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır (38).

2.4. Koroner Arter Anatomisi

Yakın zamanda histokimyasal, organ kültürü ve elektron mikroskopisi çalışmalarının ardından arteryel duvarın karmaşıklığı hakkında daha fazla kanıt elde edilmiştir. Koroner arterler de intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. İntimanın doğrudan kan akımıyla temas halinde olan en içteki hücre tabakası, hücre çekirdiğinin bulunduğu bölge haricinde 1 mikrondan daha ince olan poligonel endotel hücre kılıfından oluşur.

Altta kalan media katmanı, yönü arterin ana eksenine transvers olan, uzunlukları 1-25 mikron arasında değişen konsantrik düz kas hücresi tabakaları ile karakterizedir. Eksternal elastik membran mediayı adventisyadan ayırır. Adventisya gevşek bir şekilde paketlenmiş kolajen ve elastik liflerin varlığı ile karakterizedir (48).

Koroner arterler, aorta ile miyokard içindeki kapiller yatak arasındaki damar yolları olup, miyokardın ihtiyaçlarını (oksijen (O₂) ve metabolik) içeren kanı kardiak kaslara taşıyan vasküler yapılardır. Myokardın kan akımı sağ ve sol ana koroner arterler tarafından sağlanır (49, 50).

Sağ ve sol koroner arterler karşılıklı aort kapak yaprakçıklarının arkasından çıkarlar. Orifisleri genellikle valsava sinüsünün üst 1/3 'ündedir. Aortik kapağın oblik yerleşiminden dolayı sol koroner arterin orifisi daha yukarıda ve arkadadır (49).

2.4.1. Sol Ana Koroner Arter (LMCA)

Valsalvanın sol sinüsünden anterior - inferior yönde çıkarak ve pulmoner trunkus ile sol atrial appendiks arasında sola doğru seyreder. Tipik olarak 10-20 mm uzunluğundadır. Sol anterior desenden arter (LAD) ve sirkumfleks arter (Cx) olmak üzere 2 dala ayrılır (49).

2.4.2. Sol ön inen koroner arter (LAD):

Anterior interventriküler sulkusta ilerler, apekse uzanır ve apeksi perfüze eder. Septal dallar verir ve septumun anterior 2/3'ünü beslenir. Diagonal dalları lateral duvarı perfüze eder. Genelde kendisi ve ilk iki diagonal dalı bypass için kullanılabilir. LAD, kalp apeksini dolandıktan sonra 1-2 cm ilerleyerek bifurkasyon şeklinde sonlanır (49, 51).

2.4.3. Sirkumfleks koroner arter (Cx):

Sol ana koroner arterden çıkar, atrioventriküler sulkus boyunca sol atrial apendiks altına doğru bir rota çizer. Seyri boyunca sol ventriküle çeşitli yan dallar verir, Bunlar birinci marjinal, ikinci marjinal şeklinde isimlendirilir. Sol koroner arter dominansı olanlarda sirkumfleks dal aşağı doğru son bir dal olan posterior desendan koroner arteri verir. İnsanların %10' nunda sirkumfleks posterior interventriküler sulkusa kadar uzanabilir ve bu durumda atrioventriküler nodu besler (49).

2.4.4. Sağ koroner arter (RCA):

Valsalva sinüsünün sağ ön kısmından çıktıktan sonra atrioventriküler alan boyunca aşağı doğru epikardial yağ dokusu içinde seyreder. Sinoatrial düğüme giden arter sağ koroner arterin ilk 2 cm 'den çıkar. İnsanların %90' nında atrioventriküler sulkustan posterior interventriküler sulkusa doğru uzanır ve anjiyografik olarak sol anterior oblik pozisyonda 'C' şeklinde görülür. Atrioventriküler nod arteri insanların %90 'nında sağ koroner arterden çıkar. Sol ventrikülün diyafragmatik yüzü hangi arter tarafından kanlanıyorsa cerrahi bakımdan o koronere 'dominant koroner' adı verilir. İnsanların %90' nında sağ dominant, %10' nunda sol dominanttır (49). Sağ koroner arterden ilk ayrılan dal pulmoner konus dalıdır ve sağ atriumu perfüze

eder. Daha sonra ise sağ ventrikül myokardını besleyen dallar verir. Sinoatrial nod ve atrioventriküler nodu perfüze eder. Kalbin diafragmatik yüzünde seyreder ve posterior desendan arter (PDA) dalını verir.

PDA; posterior interventriküler olukta seyreder. Septal dalları septumun arka 1/3'ünü perfüze eder (51).

2.4.5. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi

İstirahat esnasında bir yetişkinin kalp debisi 4-6 lt/dk olup, koroner kan akımı yaklaşık 225 ml/dk'dır ve total kardiyak outputun %4-5'ini oluşturur. Bu değer egzersiz sırasında 4-6 kat artabilir. Bir kalp siklusu boyunca koroner kan akımının 2/3'ü diastolde, 1/3'ü sistolde gerçekleşir. Koroner kan akımını belirleyen en önemli faktör myokardın oksijen tüketimidir. İş yükü arttıkça koroner kan akımı artar. İstirahat halinde koroner arter kanında bulunan oksijenin %65-70'i myokard tarafından alınır (52).

Myokardın O₂ tüketimi 8-10 mL/100g/dk'dır. Myokardın O₂ ihtiyacının artması durumunda ihtiyaç-sunu dengesini sağlayan mekanizma ise koroner kan akımının artmasıdır. Ağır egzersiz durumunda koroner kan akımı 4-7 kat artabilir. Koroner kan akımında ihtiyaca bağlı gelişen bu artışa koroner vasküler rezerv adı verilir. Kan akımını belirleyen faktörler ise; sistemin iki ucu arasındaki basınç farkı ve kan akımına karşı dirençtir. Koroner perfüzyon basıncı aort diyastolik basıncı ve sağ atriyum arasındaki basınç farkı olarak tanımlanır (53 -55).

2.4.6. Koroner Kan Akımı Otoregölasyonu

Perfüzyon basıncının belirli bir aralıktaki değişimlerinde miyokardiyal kan akımı sabit bir seviyede kalabilmektedir. Yapılan insan ve deneysel hayvan çalışmalarında 40-130 mmHg arasındaki perfüzyon basıncı değişimlerinde koroner kan akımının sabit kaldığı gösterilmiştir (56).

Perfüzyon basıncı alt limite ulaştığında koroner vazodilatasyon maksimum olur ve koroner kan akımı perfüzyon basıncına bağlı olur. Basınç daha da düştüğünde artık dilatasyonla kompanse edilemeyeceğinden kan akımı azalır ve 20 mmHg altına indiğinde ise akım tamamen kesilir, bu nokta "kritik kapanma basıncı" olarak adlandırılır (55-57). 130 mmHg ise otoregülatuvar aralığın üst sınırı olup maksimum

vazokonstriksiyonun olduğu noktadır. Bu değerin üzerindeki perfüzyon basıncında ise kan akımı doğrusal bir artış gösterir (55).

Epikardiyal koroner arterlerde darlık varlığında perfüzyon basıncında düşme olur. Otoregüstasyon sayesinde koroner vazodilatasyon gelişir ve darlık distalindeki perfüzyon basınç düşüşü kompanse edilerek koroner kan akımı sabit tutulur. Darlığın şiddeti arttıkça kullanılan otheregülatuvar kompensasyon miktarı artar. Bir noktada maksimum vazodilatasyon kapasitesi kullanılmış olur (~%90 darlık) ve koroner kan akımı perfüzyon basıncına bağımlı hale gelir. Perfüzyon basıncındaki düşüş veya oksijen ihtiyacındaki artış karşılanamaz ise anjina oluşur (57).

2.4.7. Kalp Kasının 2 Major Özelliği:

1. *Elektriksel uyarılabilme:* Uyarı sırasıyla sinoatriyal (SAN) nod, atrioventriküler (AVN) nod, His demeti ve Purkinje lifleri ile iletilir.

2. *Kasılabilme:* Kalp kasının kasılabilen en küçük unitine sarkomerdenir. Sarkomer aktin ve myozin proteinlerinden oluşur. Kalp kası hücreleri arasındaki iletişimi ise interkalar diskler sağlar (58).

Koroner arterlerden birinin tam tıkanması sonucunda, oklüzyonun distalinde kalan myokarda olan kan akımının yeterli olup olmaması, kollateral dolaşım tarafından belirlenir. Kollateral dolaşım, ciddi tıkanıklık oluşmuş bir damarda, distal damar bölümlerinin farklı yollardan kanlanmasını sağlayan yeni damarsal oluşumlardır. Normal insan kalbinde doğumsal arteriyel anastomozlar mevcuttur. Ancak bunlar ciddi darlık oluşana kadar fonksiyonel değildir. Darlık durumlarında, mevcut anastomozlarda yapısal değişim ve gelişim görülür ve beslediği miyokard dokusunun canlılığını idame ettirebilirler. Ancak, çoğu zaman egzersiz iskemisi oluşumunu önleyemezler (51).

2.5. Ateroskleroz ve Myokardial İskeminin Patofizyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), myokard hücrelerinin ihtiyaçlarına oranla perfüzyon değişiklikleri sonucu azalmış koroner kan akımını, myokard iskemisi olarak tanımlamıştır. En sık karşılaşılan nedeni ise aterosklerotik plaklardır ki bunlar koroner arter darlığına ve akımın sınırlanmasına yol açmaktadır (59).

Ateroskleroz, lipit kökenli bir hastalık olup arter intimasında plazma kaynaklı lipoprotein birikimine karşı gelişen inflamatuvar-fibroproliferatif bir yanıttır.

3 komponenti vardır: Endotelyal disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve intimada lipit, kalsiyum, inflamatuvar hücreler ve hücrel debrislerin birikimi. Ateroskleroz doğuştan önce yağlı çizgilenme olarak başlar, zamanla aterosklerotik plaklara dönüşerek lümen daralmasına ve klinik semptomlaraneden olmaktadır. Bu hastalık aort, iliofemoral, koroner, karotis ve daha az oranda intrakranial arterleri etkilemektedir. Ateroskleroza en duyarlı damarlar koroner arterlerdir.

Aterosklerozun evreleri:

1. Plak oluşumu
2. Vasküler remodeling
3. Akut ve kronik luminal daralma
4. Kan akımında bozulma
5. Hedef organlara oksijen sağlamada azalma (60).

2.5.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz çoğunlukla lipid toplanmasına bağlı olarak orta ve büyük çaplı arterlerde görülen kronik ve multifokal, immunoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (61).

19. Yüzyılın ortalarında aterosklerozda rol alan hücreleri ilk defa Virchow tanımlamış ve aterosklerozu proliferatif bir hastalık olarak değerlendirmiştir. Rokitansky ise ateromun trombüsün iyileşmesi ve resorpsiyonu ile oluştuğuna inanmış ve bu iki karşıt fikir arasında tartışma 20. yüzyılın başlarına kadar devam etmiştir. 20.yüzyılın başında yapılan çalışmalarda, diyet değişimi ile tavşanlarda aterosklerotik plağın oluştuğunun gösterilmesi, hastalık sürecinde kolesterolün temel rol oynadığını belgelemiştir. 20. yüzyılın ortalarında insan lipoprotein partiküllerinin tanımlanmasıyla, lipitlerin ateroskleroz gelişimine sebep olan faktör olduğu gösterilmiştir. Günümüzde ise açıklanan tüm bu patogenetik teorilerin ateroskleroz sürecine katkı yaptığı anlaşılmıştır (20).

Arteriyoskleroz, arterlerde kalınlaşma ve esneklik kaybına yol açan üç damar hastalığı için kullanılan genel terimdir (63, 64).

1. En önemli tip, sıklıkla santralde lipidden zengin çekirdek içeren intimal yağlı

fibrözplak formasyonu ile karakterli *aterosklerozis*dir.

2. *İkinci morfolojik form*, müsküler arterlerin mediyasında kalsifikasyonla karakterli Mnckeberg'in *mediyal kalsifik sklerozis*idir.

3. *nc tip*, küçük arter ve arteriyollerin hastalığıdır (*arteriyosklerozis*). Küçük damar sklerozisi en sık hipertansiyon ve DM ile birlikte. Hyalen ve hiperplastik olmak üzere iki anatomik varyantı vardır.

Ateroskleroz, aorta, karotisler, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere orta-büyük arterlerde görülen bir intima hastalığıdır. Bu boyutlardaki bazı arter sistemleri ateroskleroza karşı çok duyarlı iken (rneğin koroner arterler), a. thoracica interna gibi bazı arterler ateroskleroza dirençlidir. Söz konusu direnç farklılığının sebebi bilinmemektedir. Aterosklerozun son derece spesifik bir yanı da yaygın değil fokal bir hastalık olmasıdır. Koroner arterler kesit kesit incelendiğinde aterosklerozun bölgesel niteliği daha da iyi anlaşılmaktadır; damarın bir bölümü anormal iken başka bir kısmı normal olabilir (65).

Epikardiyal koroner arterler vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler (66). Kan akımlarının ayrıldığı dallanma veya çatallanma noktalarından sonra arterlerin proksimal bölümlerinde lezyonların oluşma eğilimi erken lezyon gelişmesinin hidrodinamik bir tabanı olduğunu düşündürmektedir. Çok dallı olmayan arterler (rneğin internal meme arterleri veya radyal arterler) ateroskleroz geliştirme eğilimi göstermemektedir (67).

Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yaklaşık yarısından sorumludur. Koroner ateroskleroz, iskemik Kalp Hastalığına yol açabildiği gibi trombozla komplike olduğunda akut koroner sendromlara neden olabilir. İskemik kalp hastalığı ve myokard infarktüsü ABD'deki ölümlerin % 20-25'ini teşkil etmektedir. Bu nedenle ateroskleroz araştırmacıların dikkatini çeken önemli konulardan biridir (68).

TEKHARF(Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) alışmasının 12 yıllık izlem sonucuna göre, Türkiye'de iki milyon koroner kalp hastası vardır ve yılda 160 bin kişi koroner kalp hastalığından hayatını kaybetmektedir. TEKHARF alışması, yıllık KKH mortalitesini erişkin erkeklerde binde 5.2, kadınlarda ise binde 3.2 olarak saptanmıştır (2).

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda ölüm ve morbiditenin en önemli nedenidir. Dünya Sağlık Örgütünün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci, inme ise dördüncü sıradadır. Kardiyovasküler hastalıklar global bir epidemi olarak kabul edilmektedir.

Aterogenez, arter endotelinin zedelenmesi ile başlar (69, 70). Ateromatoz plak aterosklerozun belirleyici lezyonudur. Lipidden zengin içeriği olabilir, fakat daha sık olarak yağlı-fibröz bir lezyon şeklindedir ve bazen hemen tamamen hücreden zengin, solid ve fibrotiktir (46).

Endotel damar iç yüzeyinde tek sıra hücrelerden oluşmuş bir tabakadır ve kana geçirgen değildir. Pasif bir bariyer olmayıp son derece aktiftir; endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları vardır ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynar. Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı, oksidatif stres, mekanik, hemodinamik ve şimik etkiler sonucu endotelin yapısı bozulabilir(71,72).

2.5.2. Ateroskleroz Patogenezi

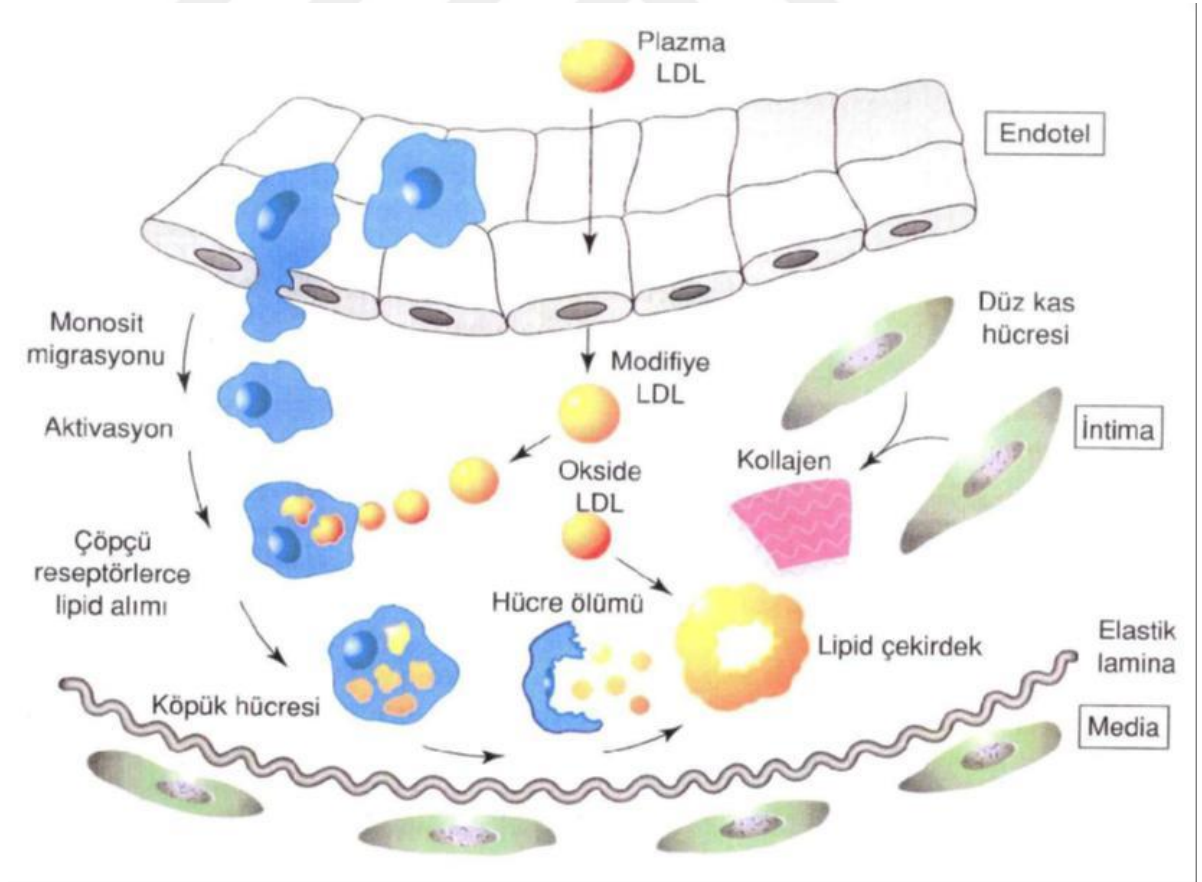
Koroner ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı ilk kez 1966 yılında Constantinides'in plak histolojik spesimenlerinde yoğun bir inflamasyon ve makrofaj infiltrasyonu olduğunu göstermesi ile anlaşılmıştır (73). Ateroskleroz, orta ve büyük arterleri etkileyen, damar lümeninde daralmaya yol açan yama tarzında subintimal kalınlaşmayla karakterize progresif bir hastalıktır. Subendotel bölgede lipid, köpük hücreleri birikimi ile karakterize erken lezyonu yağlı çizgilenme olarak adlandırılmaktadır. Zamanla lezyonda apoptotik ve nekrotik hücre debrislerinin birikimi sonucu lezyonda nekrotik kor gelişimi ile daha kompleks bir lezyon oluşmaktadır. Mevcut lezyonun farklı mekanizmalarla komplike olması sonucunda hastalık komplikasyonlarla karşımıza gelmektedir.

Ateroskleroz ilk olarak çocukluk veya adolesan dönemde başlayan yağlı çizgilenme ile başlamaktadır. Yağlı çizgilenme dolaşımında bulunan LDL partiküllerinin intima tabakasında birikimi ile oluşmaktadır. Oluşan bu ilk değişiklikler damarların hemodinamik strese maruz kaldığı, intimal kalınlaşmanın olduğu arter dallarında oluşmaktadır. İntimada biriken bu lipid partiküllerin enzimler

yardımıyla modifikasyonu ve oksidasyonu ile intimada immun sistemin aktivasyonuna bağılı inflamasyon başlamaktadır(74-77).

İnflamasyonda özellikle endotel hücrelerinden salgılanan adezyon molekülleri ve düz kas hücrelerinden salgılanan kemokin ve kemotaktik moleküller sorumlu olmaktadır. İntimal düz kas hücreleri aynı zamanda ekstrasellüler matriks proteoglikan, kollajen ve elastik fibrillerin sentezini de yapmaktadır. Damar duvarı içerisine monosit, makrofaj, lenfosit, mast hücreleri ve nötrofillerin göçü ile inflamasyon artmaktadır.

İntimaya göç eden monositlerin transformasyonu sonrası oluşan makrofajlar lipid partiküllerini içine alarak köpük hücrelerine dönüşür. Aterosklerozun erken evresinin tanısında lipid birikiminin derecesi kritik süreçtir. İzole köpük hücreleri, izole ekstrasellüler matriks birikimler geri dönüşümlü olup mikroskopik olarak görülebilmektedir. Bu lezyonun önemi ise başlangıç lezyonu olup bu aşama tespit edilememekte ve lezyon ilerleyebilmesidir(77). Şekil 1’de temel aterojenik mekanizma gösterilmiştir.



Şekil 1. Temel aterojenez basamakları (78)

Yaşamın ikinci dekadında intimada hücrel birikim devam etmekte, damar içi inflamasyon giderek artmaktadır. Düz kas hücreleri tarafından sentezlenen ekstrasellüler matriks proteoglikanlarının artan lipid bağlama kapasiteleri, lipid birikimi ve makrofaj ile düz kas hücrelerinin ölümü sonucu nekrotik debris oluşmaktadır. Oluşan nekrotik debris damar duvarı volümünün %30-50'sini kaplamaktadır. Yüzey endotelinin hemen altında yer alan bu yapı fibröz dokular tarafından çevrelenerek fibröz plağı oluşturur.

Yaşamın beşinci dekadından sonra oluşan fibröz plak proteolitik enzimlerin etkisiyle ince ve zayıf bir şekil alır. Direnci azalan bu fibröz plağın rüptüre olmasıyla dolaşıma salınan trombojenik faktörlerin etkisi ile trombüs oluşumu gerçekleşmektedir. *Vulnerable plak* olarak adlandırılan bu lezyon rüptür ve takibinde gelişen trombüs nedeni ile yaşamsal açıdan riskli olup hastalar kalp krizine bağlı ani kardiyak ölümle kaybedilmektedir.

Klinik olarak sessiz olan lezyonlarda rüptür ve trombüs sonrası fibröz doku sentezi ile plak tekrar kapanabilmekte ve bu şekilde tekrarlayan iyileşme evreleri sonrasında çok tabakalı iyileşme dokusu oluşmakta ve damar lümenini iyice daraltmaktadır. Sonrasında gelişen küçük bir trombüs bile kalp krizine yol açabilmektedir. Kalp krizine bağlı ölümlerde %60 olguda sessiz rüptür ve trombüs sonrası gelişen komplikasyonlar nedeni ile gelişmektedir(77,79-82). Ateroskleroz gelişimde yer alan bu lezyonlar Amerikan kalp derneği tarafından histopatolojik olarak sınıflandırılmış bu sınıflandırma ve klinik etkileri Tablo 1' de gösterilmiştir(80, 83, 84).

Konvansiyonel AHA Klasifikasyonu	MR* modifiye AHA Klasifikasyonu	Büyüme paterni	Başlangıç yaşı	Klinik
Tip I: köpük hücre	Tip I-II: normal arterler	Lipid birikimi	İlk dekat	Sessiz
Tip II: yağlı çizgilenme	-	Lipid birikimi	İlk dekat	Sessiz
Tip III: preateroma	Tip III: Diffüz intimal kalınlaşma veya küçük eksentrik plak	Lipid birikimi	Üçüncü dekat sonrası	Sessiz
Tip IV: ateroma	Tip IV-V: Nekrotik çekirdek, lipid ve fibröz plak içeren lezyon	Lipid birikimi	Üçüncü dekat sonrası	Sessiz veya klinik bulgu
Tip V: fibroateroma	-	Düz kas hücreleri ve ECM artışı	Dördüncü dekat sonrası	Sessiz veya klinik bulgu
Tip VI: kompleks plak	Tip VI: kompleks plak	Trombosis, hemoraji	Dördüncü dekat sonrası	Sessiz veya klinik bulgu
Tip VII: kalsifiye plak	Tip VII: kalsifiye plak	Rüptür, iyileşme	Dördüncü dekat sonrası	Sessiz veya klinik bulgu
Tip VIII: Fibröz plak	Tip VIII: fibröz plak	Rüptür, iyileşme	Dördüncü dekat sonrası	Sessiz veya klinik bulgu

*MR: Manyetik rezonans

Tablo 1: Aterosklerozun histopatolojik ve radyolojik sınıflaması

Aterosklerozun tüm evrelerinde meydana gelen bu değişimler lokal hemodinamik değişimleri ve kan akım paternini etkileyen risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, diabet) tarafından anlamlı derecede etkilenmektedir. Bu risk faktörlerinin ateroskleroz oluşumunu hangi mekanizmalar üzerinden etkilediği bugün için hala araştırma konusu olup geliştirilecek tedaviler için hedef noktayı oluşturmaktadır.

2.5.3 Ateroskleroz oluşumunda hipotezler

Son yüzyılda aterosklerozun oluşumu sırasında meydana gelen kompleks olayların nasıl geliştiğini anlamak için birçok çalışma yapılmaktadır. Bu alanda aterom plak oluşumunu başlatan mekanizmalarla ilgili farklı görüşler ortaya konmuştur. Bugün için geçerliliğini koruyan ve araştırmaların devam ettiği üç temel hipotez mevcuttur:

1. Hasara yanıt hipotezi
2. Lipid hipotezi
3. Birikime yanıt hipotezi

2.5.3.1 Hasara yanıt hipotezi

Ross ve Glomset tarafından ortaya konulan bu hipotezin temelinde ateroskleroza başlatan faktörün endotel tabakasının hasarlanması olduğu düşünülmektedir (85).

Hasara cevap hipotezinin temelinde şu özellikler yer almaktadır;

1. Endotel geçirgenliğinde artış veya diğer endotel fonksiyon bozukluğu bulguları ile sonuçlanan genellikle hafif, fokal, kronik endotel hasarı alanları oluşması.
2. Esas olarak yüksek kolesterol içerikli LDL veya modifiye LDL ve aynı zamanda VLDL'ler olmak üzere lipoproteinlerin damar duvarı içine doğru sızmasının artması.
3. Bu hasarlanma odaklarında endotel hücreleri, monosit / makrofajlar, T lenfositler ve intima ya da medyanın düz kas hücrelerini içeren bir dizi hücresel etkileşimlerin olması.
4. Ekstraselüler matriks oluşumu ile birlikte intimadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu (86)

Bu hipotez aterosklerozun endotel hasarı oluşturan farklı etkenlere karşı ortaya çıkan inflamatuvar-fibroproliferatif yanıt olduğu görüşünü savunmaktadır.

Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ile infeksiyonlar endotel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilmektedir. Endotel hücre hasarı sonucu bariyer geçirgenliğinde artma, tromboz eğiliminde artış, kemotaktik ve vazoaaktif maddelerin salınımında artış gibi mekanizmalar aktive olmaktadır. Tüm bunların sonucu endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, trombositler, lenfosit ve düz kas hücrelerinin yer aldığı bir dizi inflamatuvar ve proliferatif olaylar zinciri, aterosklerotik lezyon oluşumuna neden olmaktadır. Endotel geçirgenliğindeki değişiklikler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaaktif madde ve büyüme faktörlerinin salınması endotel işlev bozukluğunu gösterir. Endotel hasarı endotel işlevini değiştirirken, önemli hücresel etkileşimlere neden olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır(78).

2.5.3.2 Lipid Hipotezi

İlk olarak 1913 yılında Anitschkow tarafından hayvanlarda kolesterol

yüksekliğinin damarda aterosklerotik değişimlere neden olduğunun gösterilmesi ile ortaya konulan bu hipotezde aterosklerozun oluşumunda kolesterol yüksekliği sorumlu tutulmaktadır(87). Kronik hiperkolesteroleminin endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısını artırarak endotel hasarına neden olduğu, endotelial plazma membranında kolesterol/fosfolipid oranı yükselmesi sonucu membran viskozitesi arttırdığı gösterilmiştir. Daha viskoz ve daha rijit olan endotelial yüzey, akım değişikliklerinin neden olduğu strese karşı koyamaz hale gelmektedir. Bu da endotel hücrelerinin birbirinden ayrılmasına, hücrelerin retraksiyonlarına neden olmaktadır. Hiperkolesterolemi ayrıca monosit-endotel adezyonunda da değişikliğe yol açabilmektedir. Monositler hasara uğrayan endotelin olduğu bölgelerde toplanmaktadır. Endotel hücreleri ve onlara yapışmış monositlerden oluşan mikro çevredeki düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL), bu aktive hücrelerce oluşturulmuş serbest radikallere maruz kaldığı varsayılmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin LDL'nin dış kısmındaki fosfolipitlere etki etmesi ile lipid peroksidasyon ürünleri oluşur. Lipid peroksidasyon ürünleri, LDL'nin apolipoprotein-B (apo-B) bileşeni ile reaksiyona girerek onları bozmakta ve reseptör bağlama özelliklerini değiştirmektedir. Bu oksidatif olarak modifiye olmuş LDL, çöpçü reseptör (scavenger reseptörü) denilen bir reseptör sınıfı aracılığı ile makrofajlar tarafından alınmaktadır. Çöpçü reseptör doğal LDL reseptörü gibi down-regülasyona uğramaz ve makrofajlar tarafından düzensiz alımın devam etmesi ile hücre lipidle dolu hale gelmekte ve köpük hücreleri oluşmaktadır. Oluşan modifiye LDL'ninde inflamasyonu tetiklemesiyle daha sonraki lezyonların oluştuğu düşünülmektedir(77, 87, 88).

2.5.3.3 Birikime Yanıt Hipotezi

Tabas ve Williams tarafından 1995 yılında ortaya atılan bu hipotezde erken dönem aterosklerozu başlatan olayın arteriyel intimada ekstraselüler matriks komponentleri ile etkileşime giren LDL ve diğer aterojenik lipoproteinlerin birikimi olduğu savunulmaktadır (89-91).

Yapılan diğer çalışmalarda ise lipoprotein kapasitesi yüksek proteoglikan sentezinin mekanik gerilim veya sitokin sentezi gibi predispozan faktörler varlığında uyarıldığı gösterilmiştir (92-95).

İntimada biriken aterojenik lipoproteinlerin oksidasyona eğiliminin arttığı,

okside LDL'nin inflamasyonu tetikleyerek aterosklerozun gelişimini sağladığı kabul edilmektedir (90).

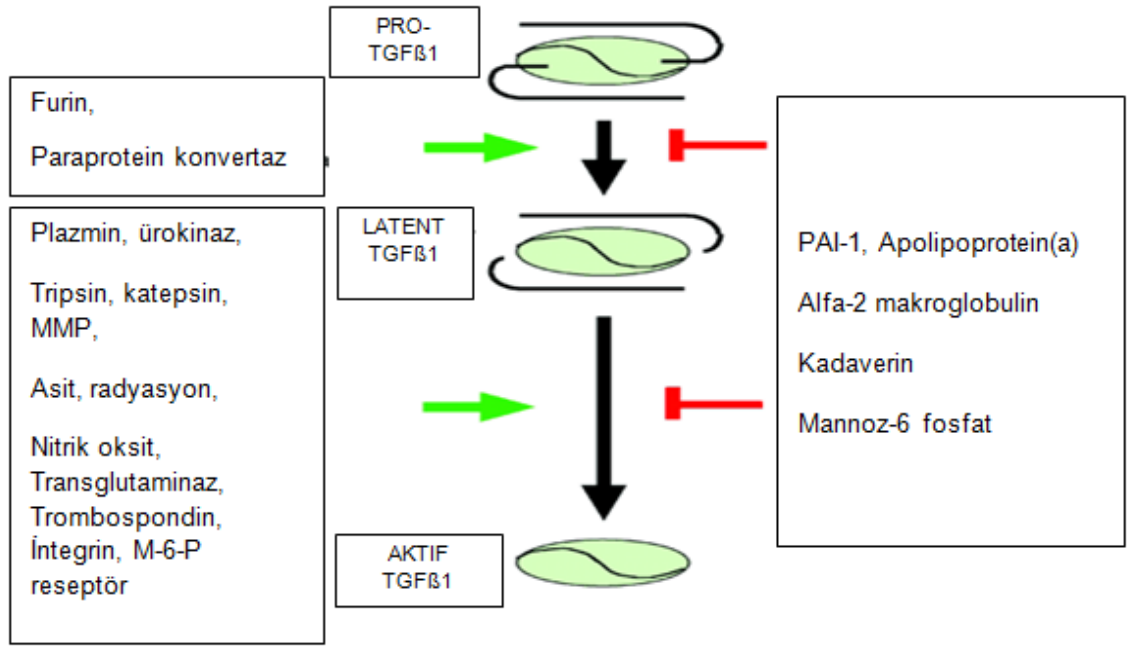
Her üç hipotezde de aterom plak gelişiminde ortak olan endotel hasarı ve damar duvarı tarafından lipoprotein tutulumunun artması bugün için aterogeneze üzerinde çalışmaların devam ettiği alanı oluşturmaktadır.

2.5.4 TGF- β 1 (transforming growth factor β 1) ve Ateroskleroz

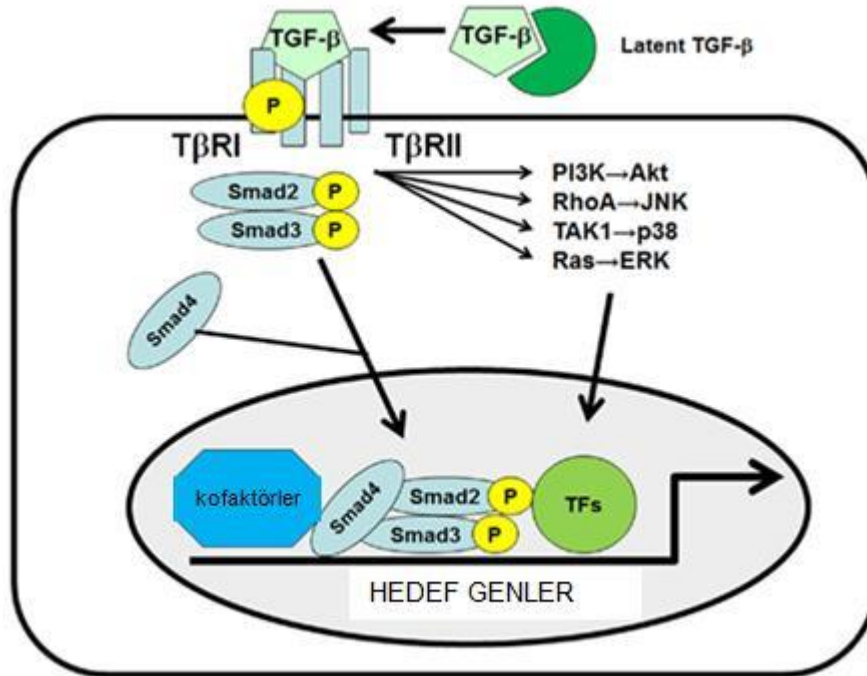
TGF- β , farklı organ sistemlerinde ekstraselüler matriks (ECM) sentezi, hücre büyümesi, farklılaşması, migrasyonu ve apoptoz gibi kritik süreçlerde yer alan TGF- β süperailisinin bir üyesidir (96). Farklı genler tarafından kodlanan TGF β 1, TGF β 2 ve TGF β 3 olmak üzere üç farklı izoformu bulunmaktadır. Bu izoformlar içerisinde TGF β 1 kardiyovasküler sistem yer alan ve endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri ve myofibroblastlar tarafından sentezlenen izoformudur (97).

TGF β 1, latent protein(LAP) adı verilen propeptitle bağlı şekilde sentezlenmekte, hücre içinde bu bölge ayrılarak küçük latent kompleksi oluşturmaktadır. Küçük latent kompleks latent TGF bağlayan protein ile birleşerek büyük latent kompleksi oluşturmaktadır. Bu kompleks biyolojik olarak inaktif olup reseptörleri aktifleştirememektedir. Farklı proteazların etkisi ile aktif forma dönüştürülen TGF β 1, hücre yüzeyinde TGFBR2 reseptörüne bağlanarak TGF β 1 reseptörü ile kompleks oluşturarak hücre içi sinyali başlatmaktadır. TGF β 2-TGF β 1 reseptör kompleksi serin-treoninkinaz üzerinden Smad yolunu aktifleştirmekte ve Smadlar aracılı transkripsiyon faktörleri aktifleşerek etki oluşmaktadır (98).

Şekil 2 ve 3'de TGF β 1'in aktifleşme ve sinyal yolağın aktivasyonu gösterilmektedir.



Şekil 2: TGF β1 aktivasyonunun şematik görünümü (99)



Şekil 3: TGF β1 sinyal yolağının şematik gösterimi (100)

Vasküler sistemde endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, mezenşimal

hücreler, makrofaj ve lenfositler tarafından TGF B2 ve TGF B1 reseptörlerini eksprese olmakta ve Smad bağımlı veya bağımsız yollarla bu hücreler üzerine etkisini göstermektedir (97).

TGF β , yapılan hücre kültür çalışmalarında damar düz kas hücreleri üzerine ortaya konulan etkileri nedeni ile koruyucu sitokin olarak tanımlanmış TGF β heterozigot susturulan farelerde yapılan çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde damar duvarında lipid lezyon oluşumuna eğilimin arttığı gösterilmiştir (99, 101).

Yapılan ilk hücre kültür çalışmalarında da TGF β 'nın damar düz kas hücre proliferasyonu, migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ise, TGF β susturulan farelerde, tüm organlarda lökosit birikimi ile karakterize yaygın inflamasyon sonrası perinatal ölüm görülmüştür(102). Bu sonuçlar aterosklerozun erken evre lezyonlarında tespit edilen lökosit birikimini düşük TGF β düzeyi ile ilişkili olabileceği hipotezini geliştirmiştir (99).

İlerleyen çalışmalarda TGF β 'nin antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra vasküler endotelden pro-inflamatuvar adezyon moleküllerinin(ICAM) sentezini baskıladığı, kültüre makrofajlarda köpük hücre oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (103,104). Aterogenezde sorumlu tutulan ECM üzerine etkileri araştırılan TGF β 'nin plakta damar düz kas hücreleri tarafından matriks oluşumunu arttırarak fibröz başlığın stabilizasyonunu sağladığı ve lezyon stabilizasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (99).

TGF β 'nin aterojenik olduğu düşünülen ECM degradasyonunda görevli ADAMTS-4 düzeyini baskılamasının yanısıra; McCaffrey ve arkadaşları tarafından TGF β 'nin antiaterojenik sitokin olduğu ile ilişkili farklı bir mekanizma ortaya konmuştur (105, 106). Yapılan bu çalışmada lezyonlu damarlarda, damar düz kas hücrelerinde tip 1 (TGF B1) reseptör ekspresyonunun, normal damarda ise tip 2 (TGF B2) reseptör ekspresyonunun yüksek olduğu saptanmış bu iki reseptör farklılığının fonksiyonel etkilerini ortaya koymak için yapılanin vitro çalışmada tip 1 reseptör aktivasyonunun damar düz kas hücresinde masif ECM sentezine yol açtığı gösterilmiştir. Normal damar duvarında elde edilen hücrelerin in vitro ortamda TGF β uygulaması sonrasında Tip 2 reseptörün eksprese ettiği ve damar düz kas hücrelerinden ECM sentezi yerine kontraktıl proteinlerin sentezinin arttığı, TGF β

uygulanmadığında ise Tip 2/Tip 1 reseptör oranının azaldığı gösterilmiş bu hücrelerin TGF β'ya yanıtı ise ECM sentezi olarak görülmüştür (99, 106). Ortaya konulan bu hipotezde TGF β aktivasyonunun azalması reseptör oranlarını etkileyerek ECM sentezini uyardığı, buna bağlı oluşan ECM değişikliklerinin normal damar yapısını bozarak ateroskleroz gelişimine yol açtığı öngörülmektedir. TGF β aktivasyonunun düşük devam etmesi lökositlerin plakta birikimine yol açması ve damar düz kas hücresinden ECM sentezinin azalmasıyla stabil olmayan plak oluşumuna neden olarak rüptür gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.



Şekil 4: TGFβ1 düzey değişikliklerinin ateroskleroz gelişimindeki olası etkileri

TGF β1 ateroskleroz gelişim evrelerinin tümünde mevcut antiaterojenik fonksiyonları nedeni ile bugün için antiaterojenik bir sitokin olarak kabul edilmektedir. TGF β1 düzeyini azaltan faktörlerin ateroskleroza yatkınlık oluşturacağı hipotezini ortaya koymaktadır.

2.5.5 TGF β1 geni polimorfizmlerinin koroner arter hastalığındaki rolü

Ateroskleroz gelişiminde rolü olduğu düşünülen TGF β1 serum düzeyinin ağırlıklı olarak genetik kontrol altında olduğu ve kalıtılabilirliğinin %56 olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (99). TGF β1, 19q13.1 bölgesinde lokalize 7 eksondan oluşan TGF β1 geni tarafından kodlanmaktadır. TGF β1 geni promotör

bölgesinin translasyon başlama noktasından önceki yaklaşık 2,6 kb uzunluğunda DNA dizisini kapsadığı gösterilmiştir. Özellikle distal segmentin(-2,665-----2,204) güçlü enhancer etkisi olduğu bilinmektedir. Bu bölgede ayrıca birinci ve ikinci promotor bölgesi(P1,P2), iki adet negatif regülatuar bölge(N1,N2) ve bir enhancer bölgesi(E1) bulunmaktadır. Bu bölgede yer alan polimorfizmlerin TGF β1 serum düzeyini etkilediği bilinmektedir(108,109).

rs1800469 (-509C-T, c.-1347C>T) polimorfizmi proksimal negatif regülatuar bölgede yer alan TGF β1 ekspresyonunu etkilediği bilinen bir polimorfizmdir. -1347T allelini taşıyan bireylerin daha yüksek TGF β1, -1347C allelinin ise daha düşük serum TGF β1 düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda da T allelinin koroner arter hastalığı riski taşıdığı bildirilmektedir (108,110).

rs1800470 (+869T-C, c.+29T>C, p.Pro10Leu) polimorfizmi ise ekzon 1’de yer alan 10. kodonda lösin aminoasidinin yerine prolin aminoasidinin kodlandığı, peptid sinyal sekansı içinde yer alan bir polimorfizmdir. Preprotein olarak sentezlenen TGF β’in endoplazmik retikuluma transportunu etkileyerek serum düzeyini değiştirdiği düşünülmektedir (111-115).

Yapılan çalışmalarda +29C alleli taşıyan bireylerin daha yüksek serum TGF β1 düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir(111).

İntron 2’de yer alan rs4803455 (c.517-740G>T) polimorfizmi ile rs1800470 polimorfizmi bağlantı dengesizliği (LD) çalışmalarında, yüksek skor almış polimorfik bölgelerdir. Deng ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada karotisteki aterom plak varlığı ile ilişkisi tespit edilmiştir. Bunların yanında literatürde koroner arterler açısından yapılan bir çalışma bulunmamaktadır (112).

2.5.6 Ateroskleroz İçin Risk Faktörler

KAH’ın risk faktorleri ilk kez, 1948 yılında Framingham çalışmasında belirlenmiştir. KAH’nın patofizyolojisinde primer olarak dislipidemi düşünülmele beraber, diğer risk faktörleri de önemli rol oynamaktadır (116).

Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilen sigara, obezite, fiziksel inaktivite, ve/veya ilaçlarla modifiye edilebilen HL, HT, diyabetes mellitus ve insülin rezistansının yanı sıra yaş, cinsiyet ve aile hikayesi gibi tedavi edilemeyen ve inflamatuvar faktörler gibi risk faktörleri de aterosklerozun başlangıcında ve

progresyonunda önemli role sahiptir (117, 118).

Koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörleri (NCEP ATP III) ve Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzunda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörleri (119, 120):

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55),
2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması),
3. Sigara içiyor olmak,
4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı),
5. Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl),
6. Yüksek LDL kolesterol (LDL ≥ 130 mg/dl), (total kolesterol ≥ 200 mg/dl),
7. Diabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.

KAH için majör ve minör risk faktörleri Tablo 2 ve 3' de özetlenmiştir.

Tablo2: Koroner arter hastalığında majör risk faktörleri

Modifiye edilebilen majör risk faktörleri	Modifiye edilemeyen majör risk faktörleri
Hiperlipidemi	Cinsiyet
Diabetes mellitus	Aile öyküsü
Sigara kullanımı	Etnik yapı
Obezite	Yaş
Fiziksel inaktivite	
Yağlı beslenme tarzı	
Hipertansiyon	

Tablo: koroner arter hastalığında minör risk faktörleri

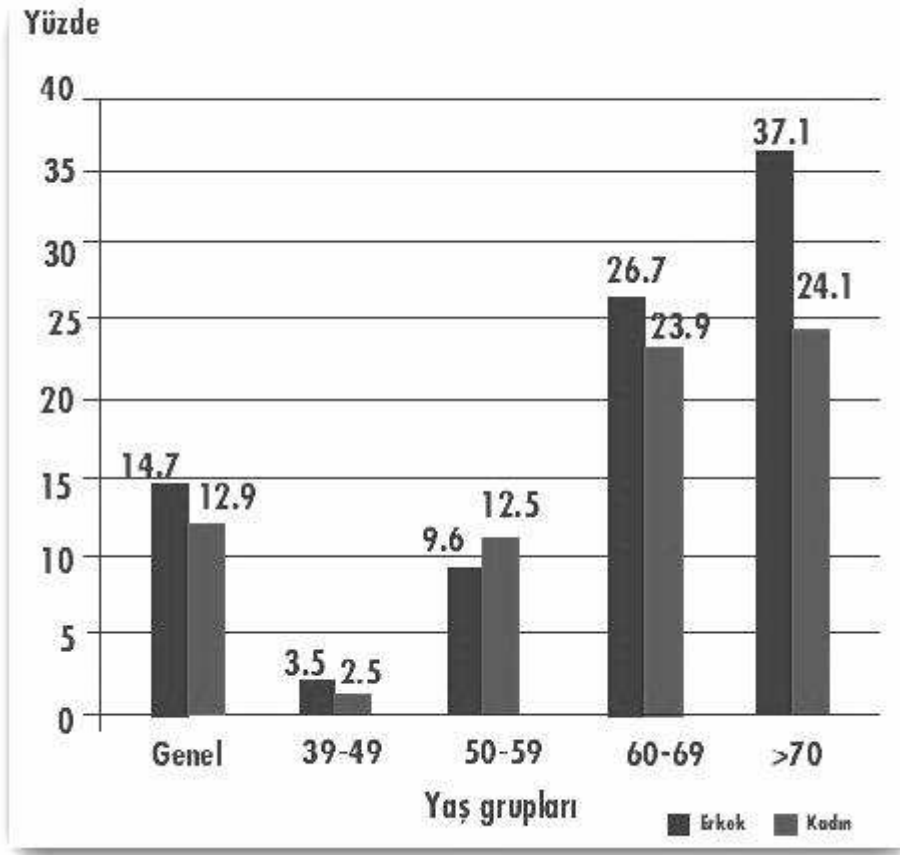
Diğer risk faktörleri

Düşük sosyekonomik düzey
Psikiyatrik hastalık varlığı
Psikososyal stres
Alkol kullanımı
Lipoprotein (a)
Sol ventrikül hipertrofisi
Homosistein yüksekliği
İnflamatuar marker yüksekliği (CRP)
Koagülasyon bozuklukları

2.5.6.1. Tedavi Edilemeyen Risk Faktörleri:

2.5.6.1.1. Yaş ve Cinsiyet

Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artmaktadır (38). 40 yaşından 60 yaşına kadar myokard infarktüsü insidansı 5 kattan daha fazla artmaktadır (40). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için önemli ve bağımsız bir risk faktör olarak bilinmektedir (46, 69, 121-123). Kesin sebebi belli olmayıp, erkek cinsiyet KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ateroskleroz erkeklerde, kadınlara göre 3-6 kat daha fazla görülmekte ve 10-20 yıl daha erken başlamaktadır. Bu risk artışının “Y” kromozomu ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (124, 125).



Şekil 5: TEKHARF verilerine göre 2005/2006 koroner arter hastalığı yaş dağılımı

2.5.6.1.2. Aile Hikâyesi ve Genetik Faktörler

Risk derecelendirilmesi açısından geleneksel risk faktörleri ile birlikte aile hikayesinin de sorgulanması gerekmektedir. Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaş, kadın akrabalarda 65 yaşından önce KAH gelişiminin olması, ateroskleroz gelişim riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır. İki veya daha fazla birinci derece akrabalarında KAH olan bireylerde ise bu risk 3-6 kat artmaktadır. Aynı zamanda erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın akraba sayısı arttıkça bireysel risk de artar (126, 127).

Genetik faktörler KAH'nın oluşumu için önemli rol oynamaktadır. Genetik etkiye bağlı gelişen KAH çoğunlukla poligeniktir ve sadece küçük bir hasta grubunda tek gen mutasyonu sorumludur. Endotel fonksiyonları, lipid ve apolipoprotein metabolizması, inflamatuvar cevap, platelet fonksiyonları, tromboz, fibrinoliz, homosistein metabolizması, insülin sensitivitesi ve kan basıncı

regülasyonunu içeren birçok biyokimyasal süreç, ateroskleroz oluşumu ve ilerleyişinde etkin rol oynar. Bu biyokimyasal olayların herbirinde, birçok gen tarafından kodlanan enzimler, reseptörler ve ligandlar gibi bileşenler yer almaktadır (128).

2.5.6.1.3. Irk ve Bölge

Siyah ırkta KAH görülme prevalansı ve mortalite oranları beyazlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni KAH ile ilişkili lipoprotein düzeylerinin siyah ırkta daha yüksek olmasıdır (129).

2.5.6.2. Yaşam Tarzı İle İlgili Risk Faktörleri:

2.5.6.2.1. Sigara

Sigara sempatik sinir sisteminin uyarılmasına, kan basıncının artmasına ve miyokard oksijen sunumunun azalmasına sebep olur. Ayrıca ateroskleroz üzerine de birçok etkileri vardır. Sigara, LDL kolesterol oksidasyonunu hızlandırır ve endotel vazodilatasyonunu engeller.

Sigara içiciliği KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha fazla artışına neden olur. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur. Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenebilir nedenidir (69, 130, 131).

TEKHARF çalışması, sigara içiminin Türkiyede en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1.7 kat, herhangi bir nedenden ölüm oranını 2-2.5 kat yükseltmektedir (73).

Sigara kullanımının bırakılması koroner kalp hastalığı olaylarında düşüş ile birlikte (2, 132). Sigara içiciliği riski tek başına artırdığı gibi, diğer risk faktörleri ile etkileşerek de riskin artışına neden olur. Günde 20 ve daha fazla sigara içen kadınlarda 6 kat, erkeklerde ise 3 kat artmış MI riski mevcuttur (133).

2.5.6.2.2. Obezite

Obezite toplumumuzu etkileyen ve giderek artan önemli bir risk faktördür.

Obezite AHA tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artmaktadır. ABD’de yetişkinlerin üçte biri fazla kilolu ve beşte biri ise obez olarak bildirilmektedir (134-136).

TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaşüzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda ise % 43’tür. Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir (137). Obezite artmış kardiyovasküler ölümün yanı sıra, tüm nedenlere bağlı mortalitede artışla beraberdir (138).

2.5.6.2.3. Fiziksel İnaktivite

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller (139, 140).

Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta, kan basıncı, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte, insülin duyarlılığı artmakta, fibrinolitik aktivite ve endotele bağlı vazodilatasyon da artmaktadır (141-147). İlk kez INTERHEART çalışmasında, Mİ geçiren hastaların %12 ‘sinde düzenli olmayan fiziksel aktivite önemli bir risk faktör olarak bildirilmiştir (148).

2.5.6.2.4. Diyet:

Meyve ve sebze tüketimi, KAH risk azalması ile ilişkilidir. INTERHEART çalışması da bunu desteklemektedir. Kırmızı et ve yağlı yiyeceklerin tüketimi KAH gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. Yüksek glisemik indeks (Gİ) de KAH ile ilişkilidir. 2012 yılında yayınlanan büyük çalışmalar sonucunda kadınlarda yüksek Gİ’li diyet ile KAH arasında ilişki gözlenirken, erkeklerde bu ilişki saptanmamıştır (149-151).

2.5.6.3 Tedavi Edilebilen Risk Faktörleri

2.5.6.3.1. Dislipideminin Rolü

Yapılan büyük çalışmalar, total kolesterol, LDL, VLDL'deki artışın ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca lipid profilinin düzeltilmesi ile aterosklerozun azaltıldığı da gösterilmiştir. LDL kolesterol yüksekliği endotel hasarı ve damar duvarındaki inflamatuvar yanıtta artışla ilişkilidir. LDL arteriyel endotele infiltre olarak intima tabakasına geçmektedir. Burada oksidatif modifikasyona uğrayarak makrofaj göçüne ve kolesterol birikimine yol açar. Okside LDL, makrofajlar tarafından fagosite edilir ve köpük hücre oluşumuna neden olarak aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır (152).

Plazma total kolesterol oranında %10 düşüş, 5 yıllık KAH insidasında %25 ve 40 mg/dL' lik azalma, kardiyovasküler olaylarda ise %20 oranında azalma sağlamaktadır. HDL kolesterol damar duvarındaki kolesterolü toplayıp katabolizmasını hızlandırmakta ve plak oluşumuna karşı koruyucu etki göstermektedir. Çok sayıda, anjiyografik, lipid düşürücü, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda LDL, aterosklerozun temel nedeni olarak tanımlanmıştır (153-156). Son zamanlarda yapılan prospektif çalışmaların meta analizinde sınırda (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200mg/dl'den yüksek) trigliserid düzeyleri de KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (157, 158).

Tablo 4: Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (119):

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdaki yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-500
Çok yüksek		≥190	>500

2.5.6.3.2. Diyabet ve İnsülin Direnci

TEKHARF çalışmasında, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerde 2 milyona vardığını, diyabeti olan hasta sayısının ise yılda ortalama % 6 arttığını

gözlenmiştir (2). DM önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. DM, arteriyel inflamasyonu tetiklemektedir. Diyabetik hastalarda belirgin endotel ve düz kas hücre fonksiyon bozukluğu yanında lökositlerin endotele yapışmasında, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon sisteminin aktivitesinde artış izlenmektedir. DM hastalarında kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski 2-6 kat artmaktadır (159). Myokard infarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, myokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (160). Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid, artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lipoprotein(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış PAI-1, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve endotel disfonksiyonunu içerir (69). Diyabetli hastaların %80'inde koroner ateroskleroz gelişmekte, endotel disfonksiyonu gözlenmekte ve endotel erozyonu ön planda olmak üzere plak yırtılması sonucu koroner tromboz gelişmektedir. Bu hastalar risk faktörü olarak KAH eşdeğeri sayılmaktadır (161).

2.5.6.3.3. Hipertansiyon

Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35' inden HT sorumludur. Kan basıncında yükselme endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak ateroskleroz patogenezinde rol almaktadır. HT'si olanlarda KAH sıklığı 2-3 kat daha fazla gözlenmiştir. Yapılmış çalışmalarda kan basıncındaki azalmaya paralel olarak kardiyovasküler olaylarda önemli derece azalma görülmüştür. Bu nedenle kan basıncı kontrolü, major kardiyovasküler olaylar için hem primer hem de sekonder korunmada kritik bir öneme sahiptir. INTERHEART çalışmasında miyokard infarktüsü geçiren hastaların %18'inden hipertansiyonun sorumlu olduğu belirlenmiştir (148, 162, 163).

2.5.6.3.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom varlığı ile miyokard infarktüsü (MI) riski 2 kat artırmıştır. HT, DM, abdominal obezite, hiperlipidemiden oluşan metabolik

sendrom, KAH için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. Metabolik sendromun tüm faktörleri üzerine en güçlü etkiye sahip olan hayat tarzı değişikliği unutulmamalıdır. Bu nedenle kilo verme ve fiziksel aktivite tedavinin temelini oluşturmaktadır (118, 163, 164).

2.5.6.3.5. Kronik Böbrek Yetmezliği

AHA/ACC kılavuzu KBY'yi, KAH eşdeğeri kabul etmektedir (41). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), KAH açısından önemli bir risk olarak bilinmekte olup, hafif ve orta dereceli kronik böbrek hastalıklarının da KAH riskini artırdığı ileri sürülmektedir (165, 166).

2.5.6.4. Diğer Risk Faktörler

Psikososyal Faktörler: Stres, anksiyete bozukluğu ve depresyon aterosklerozun gelişimini hızlandırır, Mİ veya ani kardiyak ölüme sebep olabilir (167).

İnflamatuvar Belirteçler: Birçok inflamatuvar belirtecin KAH ile ilişkisi araştırılmıştır ancak bunlardan en iyi tanımlanmış olanları C-reaktif protein (CRP) ve İnterlökin-6 (IL-6) dir. Birçok çalışmada, CRP, fibrinojen, D-Dimer ve diğer inflamasyon belirteçlerindeki yükselme kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (116, 168, 169).

Mikroalbuminüri: Mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte vasküler hasar ve KAH ortaya için risk faktörüdür (170).

Homosistein: Homosistein'in yüksek olması, düz kas hücre proliferasyonu, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimine yol açarak, KAH için önemli ve bağımsız bir risk faktör olarak tanımlanmaktadır (171).

Radyasyon Maruziyeti: Hodgkin lenfoma ve meme kanseri nedeniyle göğüs duvarına radyoterapi alan hastalarda KAH, kardiyomiyopati ve perikard hastalıkları daha sık rastlanmaktadır. Koroner ana damar osteal lezyonları radyasyon ile ilişkilidir (172).

HIV enfeksiyonu: Tedavi gören HIV' li hastalar daha uzun yaşamaktadır. Bu nedenle HIV, KAH ve Mİ riskini artmaktadır (173).

Lipoprotein (a) ve İnterlökin-6 (IL-6): Yapılan çalışmalarda Lipoprotein (a)

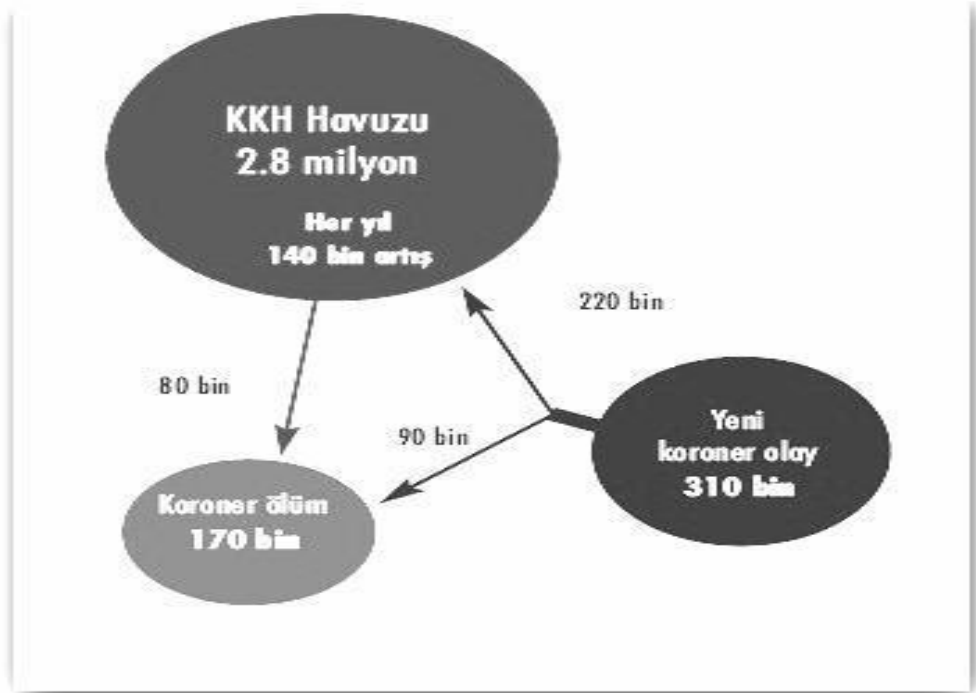
yüksekliği ile, KVH, Mİ, beyin damar hastalığı, PAH, balon anjiyoplasti ve safen ven grefti (SVG) bypass operasyonu sonrası restenoz arasında anlamlı ilişki bulunduğunu göstermektedir. IL-6 KAH ilişkisi 2 büyük meta-analiz ile ortaya konulmuştur (168, 174-177).

2.6. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, iskemiyle karakterize, ani ölüm, kararlı veya kararsız anjina, akut miyokard enfarktüsü, ritim-ileti bozukluğu gibi klinik bulguları veren, tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir (178).

Gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanmasına, DM ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH sıklığı giderek artacaktır (179).

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde görülen koroner olay ve ölümlerin sayısal verileri şekil 6'da verilmiştir (2).



Şekil 6: TEKHARF verilerine göre ülkemizde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner ölümleri gösteren şema (2).

Avrupa ülkelerinde koroner kalp hastalığından yıllık mortalitenin 45-74 yaş kesiminde erkeklerde binde 2 ile 9, kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında değiştiği

bildirilmiştir. Halbuki TEKHARF çalışması, ülkemizde aynı yaş kesiminde koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerimizde binde 8.5, kadınlarımızda binde 4.5 olarak belirlemiştir. Koroner mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya ve Estonya'dan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktayız (2).

Erkeklerde KAH sıklığı bayanların dört katıdır. Genç yaşlarda bu oran 8 katına kadar çıkmaktayken, ileri yaşlarda ise erkek ve kadında eşit oranda KAH gözlenmektedir (180).

Framingham kalp çalışması verilerine göre 40 yaşından sonra hayat boyu semptomatik KAH gelişim riski erkeklerde %49, bayanlarda %32'dir. Yetmiş yaşına ulaşanlarda, erkeklerde bu oran %35, bayanlarda %24'dür. 2001 yılında KAH tüm kardiyovasküler hastalıktan ölümlerin %54'ünü oluşturmuştur (181).

2.6.1. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Girişimsel Olmayan Yöntemler

2.6.1.1. Elektrokardiyografi (EKG):

KAH tanısında ilk tercih edilecek tanı yöntemidir. Uygulaması kolay, maliyeti düşük bir yöntemdir. Fakat tek başına tanı için yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip değildir. Kalpte oluşan elektriksel aktivitenin elektrodlar aracılığı ile vücut yüzeyinden kaydedilmesine dayanır. Günümüzde en sık 12 derivasyonlu EKG kullanılmaktadır. Bunlar;

- DI, DII, DIII Bipolar standart ekstremite derivasyonları,
- aVR, aVL, aVF Ünipolar ekstremite derivasyonları,
- V1, 2, 3, 4, 5, 6 Göğüs derivasyonlarıdır.

Normal EKG ritmi sinus ritmidir ve kalp hızı dakikada 60–100 arasındadır. Daha önce geçirilmiş infarktüslerin saptanmasında ve mevcut iskeminin tanısını koymada yardımcı olabilir. EKG 'de ST segmentinin horizontal hattan 1 mm den daha fazla çökmesi veya yükselmesi miyokard iskemisinin kardinal bulgusudur. İstirahat EKG'sinde Q dalgası nekrozu, T dalga inversiyonu iskemiye gösterirken, aritmiler KAH açısından şüpheli kabul edilir ve bir sonraki basmağa geçilir. Bu da genellikle egzersiz EKG yöntemidir (182, 183).

2.6.1.2. Treadmill Egzersiz Testi

Eforlu EKG testi olup 3 dakika ara ile eğim ve hızın arttığı (Bruce protokolü) koğu bandı ile yapılan egzersizdir. Hedef kalp hızının (220-yaş) en az %85'ine ulaşılması hedeflenmektedir (184).

Efor testi KAH tanısı ve yaygınlığını değerlendirme, prognozu, tedavi etkinliğini ve fonksiyonel kapasiteyi belirlemede, günümüzde çok yaygın kullanılan ucuz bir yöntemdir. Tanısal duyarlılığı %70, özgülüğü ise %80 olarak bildirilmiştir. Maksimum kalp hızının %80'ine ulaşan hastanın test başarısı iyi, %90 ve daha fazlasına ulaşan ise mükemmel olarak değerlendirilir (50,185).

Treadmill stres testi için hazırlanmış standart protokoller vardır. Bunlardan en çok kullanılanı Bruce protokolüdür. Ancak; yaşlı, kondüsyonu zayıf, ağır egzersizin zararlı olabileceği hastalar göz önüne alınarak modifiye Bruce protokolü geliştirilmiştir. Bu protokolde daha düşük iş yükü uygulanmakta ve daha düşük egzersiz düzeyi amaçlanmaktadır (186).

METS (Metabolic Equivalents), yani metabolik eşdeğer, 40 yaşında ve 70 kg ağırlığındaki bir erkek hastanın oturur pozisyonda istirahat oksijen tüketimini ifade eder. 1 METS 3,5 ml/dk/kg oksijen tüketimine eşittir. Efor kapasitesinin 5 METS'in altında olması, kötü prognozu gösterirken 13 ve üzeri değerler iyi prognoz göstergesidir (187).

Egzersiz, miyokard kontraktilesini, preload ve afterloadu, ve miyokard O₂ ihtiyacını artırır. Bu artış hız-basınç çarpımıyla yanı kalp hızı ve sistolik kan basıncı ile orantılıdır.

Treadmil efor testi, Duke treadmill skoru (DTS) ile değerlendirilir.
DTS = egzersiz süresi (dakika)-15 x maksimum net ST devasyonu)-(4 x anjina indeksi).

- 11 veya daha düşük skorlar yüksek risk
- 10 ile 4 orta risk
- 5 veya üzeri düşük risk olarak kabul edilir.

Egzersiz EKG' yüksek risk belirteçleri:

-Erken pozitif test,

- Bruce protokolüne göre 6 dk' nın altında egzersiz,
- Güçlü pozitif test (>2 dk STdepresyonu),
- Egzersiz kesildikten >3 dk sonra halen devam eden ST depresyonu,
- Down-Sloping ST depresyonu,
- Düşük kalp hızında iskemi <120/dk,
- Sabit veya düşük kan basıncı cevabı,
- Kalp hızı <120 /dk olan ciddi ventriküler aritmiler (188).

Egzersiz testinin sonlandırılacağı durumlar:

1. Göğüs ağrısı,
2. Hipotansiyon,
3. Ventriküler taşı/bradikardi,
4. EKG'de iskemik değişikliklerin olması (2mm'den fazla ST segment çökmesi)
5. Halsizlik veya dispne nedeniyle teste devam edemeyecek duruma gelmek
6. Maksimum kalp hızının %80'ine ulaşmak,

Treadmill stres testinin kesin kontraendikasyonları:

1. Akut MI (son 2 gün içinde geçirilmiş),
2. Unstabil anjina (daha önceden medikal tedaviyle kontrol altına alınmamış),
3. Semptomatik, kontrol altına alınamayan aritmi,
4. Aort stenozu (semptomatik),
5. Kalp yetmezliği (semptomatik),
6. Akut pulmoner emboli,
7. Akut miyokardit veya perikardit,
8. Akut aort diseksiyonu,

Treadmill stres testinin göreceli kontraendikasyonları: (185).

1. Sol ana koroner arter stenozu,
2. Stenotik kalp kapak hastalığı,
3. Elektrolit bozukluğu,
4. Arteriyel hipertansiyon (SKB>200 mmHg, DKB>100 mmHg),
5. Taşiaritmi veya bradikardi,

6. Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati,
7. Egzersiz yapmaya engel mental veya fiziksel bozukluk,
8. Atrioventriküler blok.

2.6.1.3. Ekokardiyografi (EKO) ;

Anatomik yapı ve kalp fonksiyonunu incelemek için invaziv olmayan bir yöntemdir.

Ekokardiyografi, yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak kardiyovasküler sistemin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin incelenmesini sağlayan bir tanı yöntemidir. İyonizan radyasyon içermeyen hamilelerde ve çocuklarda da güvenilir, maliyeti düşük ve non invaziv bir tetkiktir. KAH tanısında sık kullanılan bir yöntem olup sol ventrikül fonksiyonları, ejeksiyon fraksiyonu (EF), (End-diastolik volüm-EDV ve End-sistolik volüm-ESV), kapak ve konjinital hastalıkları ve myokardial enfarktüs ve prognoz değerlendirmesi EKO ile yapılabilmektedir (188, 189).

2.6.1.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, KAH değerlendirilmesinde iki amaçla kullanılmaktadır: Kontrast kullanılmaksızın, koroner arter kalsifikasyonunun değerlendirilmesi ve multidedektör BT teknolojisinin gelişmesi sayesinde kontrastlı koroner BT anjiyografi değerlendirmesi ve koroner arterlerin noninvaziv olarak görüntülenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Görüntüleme tekniği intravenöz kontrast madde enjeksiyonu gerektirir. Çok detektörlü BT kullanılır. Testin duyarlılığı, özgüllüğü, değerleri sırasıyla %85, %91, olarak bildirilmiştir (190, 191).

2.6.1.5. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

MRA, non-invaziv, multiplanar ve üç boyutlu görüntülerin elde edilebildiği radyasyon içermeyen bir yöntemdir. EKG tetiklemeli sine görüntülerle fonksiyonel bilgi ve kantitatif ölçümler de yapılabilmektedir. MRA'de EDV, ESV, EF ve duvar kalınlıkları belirlenebilmektedir. Ventriküler boşlukların, segmenter duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde, infarkt büyüklüğü ve canlı myokardın belirlenmesinde önem taşır.

Koroner arter MR anjiografinin KAH tanısında duyarlılık, özgüllük, değerleri sırasıyla %100, %85, olarak belirlenmiştir. Ancak rutin klinik uygulamaya tekniğe ulaşım zorluğu ve çekim süresinin uzun olması sebebiyle girmemiştir (192).

2.6.1.6. Gated Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (gMPS)

Miyokard perfüzyon sintigrafisi koroner arter stenozunun fizyolojik öneminin ve etkilenen miyokard alanının belirlenmesinde pratik yararlılığı kanıtlanmış, miyokardiyal iskemi ve skarın saptanması, lokalizasyonu ve yaygınlığının belirlenmesi, miyokard canlılığının değerlendirilmesi, revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmenin ön görülmesi, MI sonrası ve kalp dışı cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılan güvenilir bir tanı yöntemidir (193, 194). Günümüzde radyonüklid kardiyak görüntüleme uygulamalarının büyük çoğunluğu yaygın kullanılabilirliği nedeni ile Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) görüntülemeyle yapılmaktadır. KAH'ın tespit edilmesinde, SPECT duyarlılığı %87, özgüllüğü %74 ve doğruluğu ise %76 olarak bildirilmiştir (195).

2.7. Koroner Arter Hastalığı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Koroner arter hastalığının tedavisi medikal ve girişimsel olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Tablo 5'de farmakolojik ve non-farmakolojik, tablo 6'da girişimsel tedavi yöntemleri verilmiştir (24).

Tablo 5: Tablo 1.KAH'da farmakolojik/non-farmakolojik tedaviyaklaşımları (24).

1. Aspirin
2. Klopidoğrel
3. Nitratlar
4. Beta Blokerler
5. Kalsiyum Kanal Blokerleri
6. ACEİ/ARB
7. Lipit Düşürücü İlaçlar (Statinler Vs)
8. Unfraksiyone Heparin/Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
9. Glikoprotein Reseptör Blokerleri
10. Trombolitik Tedavi (Streptokinaz, Alteplaz Vs)
11. Risk Faktörlerinin Modifiye Edilmesi (Egzersiz, Diyet, Sigara Bıraktırılması, Şeker Kontrolü)

*ACEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü*ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

Tablo 6: KAH'da girişimsel tedavi yaklaşımları

1. Perkütan Transluminel Koroner Anjiyoplasti
2. İntrakoroner Stentler
3. Koroner Arter By-Pass Greftleme

2.6.1. Koroner Arter Hastalığında Girişimsel Tedavi:

Kardiyak kateterizasyon işlemini ilk defa 1929 yılında Werner Forssmann kendi üzerinde denemiştir (10).

1941 yılında Cournand ve Ranges sağ kalp kateterizasyonunu gerçekleştirmişlerdir. 1958 yılında Sones brakiyal arteriyotomi yoluyla, 1967'de Judkins perkütan femoral yaklaşımla selektif koroner anjiyografiyi (KAG) gerçekleştirmiştir (196).

Stent terimi Londralı bir diş hekimi olan Charles Stent (1807–1885) tarafından geliştirilmiş olan dental protezden gelmekte olup, günümüzde genişleyen, gerilebilen ve açılmış durumda sabit bir şekilde yerleştirilebilen tüm cihazları tanımlamaktadır (197).

PKG ilk defa 1977 yılında Andreas Gruentzig tarafından uygulanmıştır. Gruentzig sol ön inen artere (LAD) PTKA uygulayarak koroner darlığı tedavi etmiş şaşırtıcı bir şekilde 10 yıl sonra yapılan KAG'da damarın hala açık olduğu gözlenmiştir (198).

İşlem ilk yıllarda hastaların %10'undan azında; semptomatik KAH'ı bulunan, tek, fokal, kalsifik olmayan proksimal koroner darlıklarda kullanılmıştır. Ancak ilerleyen yıllarda operatörlerin deneyim kazanması ve kullanılan aletlerin tasarımındaki gelişmeler sonucunda PKG çoklu damar hastalıkları, kronik total oklüzyonlar, safen greftlerindeki lezyonlar ve ST elevasyonlu myokard enfaktüsü gibi karmaşık darlıklarda da kullanılmaya başlanmıştır (199, 200).

Hastaların %5–8'inde ani damar tıkanması gözlenmesi, %3–5'inde acil koroner arter bypas greft (CABG) uygulanmasını gerektiren komplikasyonların gelişmesi ve takipte restenoz nedeniyle hastaların %30'unda semptomların tekrarlaması gibi nedenler PTKA'nin KAH tedavisinde daha yaygın bir şekilde kullanılmasını kısıtlamıştır (199, 200).

PTKA'nin kısıtlılıklarını gidermek için ilk olarak 1986 yılında uygulamaya

giren çıplak metal stentler PTKA ile ortaya çıkan ani tıkanma (akut tromboz), elastik büzülme (elastik recoil), intima tabakasının yırtılması (diseksiyon) gibi sorunları ortadan kaldırmıştır (201).

1994'te yayınlanan BENESTENT ve STRESS çalışmalarında restenoz oranlarının çok düşük bulunması, o yıllarda stent kullanımını teşvik eden nedenlerden biri olmuştur. Ancak bu çalışmalarda lezyon tipi ve olgu seçiminde oldukça seçici davranılmıştı. Çalışmaya alınma kriterleri dikkate alınır sa lezyonların ancak %20'si bu kriterlere uyabilir. Nitekim restenoz oranı bu seçilmiş grupta %11 iken, çalışmaya alınmayan lezyonlarda restenoz %30'dan fazla bulunmuştur (8, 9).

Balon anjiyoplasti sonrasında oluşan restenotik lezyonlarda stent uygulamasının sonuçlarını araştırmak amacıyla da REST alışması yapılmıştır. Bu çalışmada hastalarda 6 aylık izlem döneminde klinik olaylarda azalma ile birlikte (olaysız yaşam oranı %85'ekarşılık%66) restenoz oranında da belirgin azalma saptanmıştır (%22'ye karşılık %37) (202).

Daha sonra yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalardan ve gözlemlerden ulaşılan diğer bir sonuç stentler ile ne kadar büyük birl men açıklığı sağlanırsa (akut kazanç) kısa ve uzun dönem sonuçlarının o kadar daha iyi olacağıdır (203).

Teknikteki ilerlemeler, daha etkin antiplatelet ajanlarının kullanımı, kıvrımlı lezyonlardan daha kolay geçen ve yerleştirilmesi daha kolay ikinci kuşak stentlerin varlığı nedeniyle stent uygulamaları PKG'nin en önemli bölümünü oluşurmaktadır (204).

2.6.2 Koroner Anjiyografi

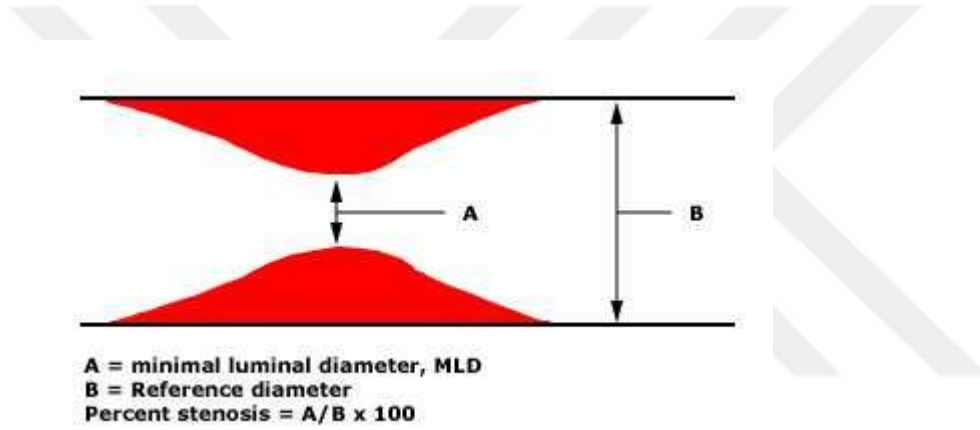
Periferik arter ve venlerden sol kalp içine girilerek, kataterler ile kalp içi basınçların incelenmesi, kalp içi boşluklara ve damarlara verilen radyopak maddelerle x-ray altında görüntüleme yöntemidir. Darlık yüzde olarak belirtilir. Koroner arterlerin incelenmesinde altın standart olarak bilinmektedir (205, 206). Koroner anjiyografi (KAG) ile direkt olarak anatomik bilgi elde edilir ve darlığın derecesi belirlenir. Kollateral dolaşım nedeniyle koroner arter darlığı değerlendirmesinde fonksiyonel önemi kısıtlıdır. KAH olasılığı yüksek hastalar

haricinde, morbidite ve mortalite nedeniyle, non-invaziv testler yapılmadan rutin KAG işlemleri önerilmemektedir (205).

Ölüm (%0,1–0,2), ölümcül olmayan MI, aritmi, myokard perforasyonu ve serebrovasküler olaylardır en ciddi komplikasyonlardandır (207).

Koroner anjiyografi koroner arter darlığının anatomik belirlenmesi için standart bir yöntem olup önemli prognostik bilgi sağlar. Bu yöntemin yardımıyla stent içi restenoz değerlendirilmesi de yapılmaktadır (188).

Koroner arterlerde darlık yüzdesi kontrast anjiyografi sonucunda elde edilen görüntüler yardımıyla minimal lümen çapı/normal (referans) lümen çapı x 100 hesaplanmasıyla belirlenmektedir (Şekil 7) (208).



Şekil 7: Koroner arterlerde darlık yüzdesi hesaplanması

2.6.2.1 Koroner Arter Lezyon Morfolojisi

Koroner anjiyoplastide lezyona özgü karakteristikler

Tip A lezyon (başarı %85, düşük risk); (ACC/AHA tiplemesi).

1. Diskret (<10mm),
2. Konsantrik,
3. Kolay ulaşılabilir,
4. 45° dereceden fazla açılı yerde olmaması,
5. Düzgün yüzeyli,
6. Az veya hiç kalsifikasyon,
7. Tam oklüzyon olmaması,
8. Ostial olmaması,

9. Büyük yan dal lezyonu olmaması,
10. Trombüs yokluğu,

Tip B lezyonlar (başarı%85-60, orta risk);

1. Tübüler (10-20mm),
2. Eksantrik,
3. Lezyon proksimalde orta derecede kıvrımlı oluş,
4. Orta derece ($>45^\circ$, $<90^\circ$) açılı oluş,
5. Düzensiz yüzeyli
6. Orta ve ağır kalsifikasyon,
7. Üç aydan yeni tam tıkanma,
8. Ostial lezyon,
9. Bifürkasyon lezyonu,
10. Trombüs mevcudiyeti,

Tip B1 ve B2: Yukarıdaki özelliklerden birinin olması B1, >1 olması B2 olarak sınıflandırılır

Tip C lezyonlar (başarı <60 , yüksek risk)

1. Diffüz (20mm'den uzun),
2. İleri kıvrımlı arter,
3. Aşırı açılı oluş $>90^\circ$
4. Üç aydan eski tam tıkanma,
5. Büyük yan dalın korunmaması,
6. Dejenere ven graftında gevrek lezyon (209, 210).

2.6.3 Koroner Anjiyoplasti

Balon koroner anjiyoplasti günümüzde nadiren tek başına kullanılan bir yöntemdir. Hastaların %5–8'inde erken tıkanma, %3–5'inde acil CABG ihtiyacı ve yüksek elastik büzüşme ve restenoz nedeniyle kısa ve uzun dönemde başarısız revaskülarizasyon gibi önemli kısıtlılıkları olan bir yöntemdir (199). Bu nedenle günümüzde sıklıkla stent implantasyonu ile birlikte kullanılmaktadır. Günümüzde olguların, >80 stent uygulanmaktadır. Dünyada bir yıl içinde yapılan PKG sayısı yaklaşık 1.5 milyondur (211).

Koroner anjiyoplasti için ince bir kılavuz tel ile darlık bölgesi geçilir. Üzerinde balon bulunan kateter, kılavuz tel üzerinde ilerletilerek, balon koroner darlığa yerleştirilir ve balonun şişirilmesi ile darlık açılır (212).

KAH tedavisinde girişimsel yöntemler ilk kez 1977 yılında Andreas Gruentzig tarafından, PTCA uygulaması ile başladı. Gruentzig sol on inen artere (LAD) PTCA uygulayarak koroner darlığı tedavi edilip 10 yıl sonra yapılan kontrol KAG'de damar açık olarak gözlenmiştir (190). İlk yıllarda PTCA işlemi sadece semptomatik KAH'ı bulunan, tek, fokal, kalsifik olmayan ve proksimal koroner darlıklarda kullanılmıştır. Sonra teknolojik gelişme ve kazanılan tecrübenin artmasıyla PTCA çoklu damar hastalıkları, kronik total oklüzyonlar, safen ven greft lezyonu ve akut STEMI hastalara uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde işlemsel başarı oranı %90'ın üzerindedir (12).

Teknolojik gelişmelere rağmen, PTCA uygulanan hastaların yaklaşık %35'inde gelişen restenoz, balon anjiyoplastinin en önemli sınırlılığı olmuştur. PKG'nin cerrahiye göre üstünlüğü genel anestezi ve torakotomi gerektirmemesi, merkezi sinir sistemi komplikasyonlarının daha az olması ve iyileşme sürecini çok daha kısa olmasıdır (201). PTCA'nin kısıtlılıklarını gidermek için ilk olarak 1986 yılında uygulamaya giren çıplak metal stentler PTCA ile ortaya çıkan ani tıkanma (akut tromboz), elastik büzülme (elastik recoil), intima tabakasının yırtılması (diseksiyon) gibi sorunları büyük oranda ortadan kaldırmıştır (201).

2.6.4 Koroner Stentler

Koroner stentin insanlara uygulanabilmesi ilk kez 1987 yılında Sigwart tarafından gerçekleştirilmiştir. Perkütan koroner girişim 1990'lı yılların başlarında geliştirilmeye başlanmış ve 90'lı yılların ikinci yarısında koroner stentler yaygın klinik kullanıma girmiştir (14).

Stent, koroner darlık bölgesine yerleştirilen metalik endoprotezdir. Balon üzerine yerleştirilen stent, darlık bölgesinde balonun şişirilmesi ile damara yerleştirilmektedir. Balon anjiyoplasti işlemi sonrası restenozun nedeni, balon ile genişleten damarın bir süre sonra eski haline gelmesi (elastik büzüşme-recoil) ve darlık bölgesinde intimal hiperplazi olmasıdır. Stent yerleştirilmesi ile elastik büzüşmenin önlenmesi mümkün olmuştur. Ancak stent sonrası intimal hiperplazi

önlenememiş, hatta balon anjiyoplastiye göre daha fazla intimal hiperplazi meydana gelmiştir. Bu nedenle balon anjiyoplastinin en önemli sınırlılığı olan restenoz, stent uygulaması ile daha az olmakla birlikte önemli bir sorun olmaya devam etmiştir.

Stent ile normal balon anjiyoplastiyi karşılaştıran ilk randomize çalışmalardan BENESTENT (Belgian NEtherlands STENT study) çalışmasında restenoz oranı %22 ye karşı %32, STRESS (STent REStenosis Study) çalışmasında %32 ye karşı %42 ve BENESTENT II çalışmasında %16'ya karşı %31 bulunmuştur (9, 28).

Çıplak metal stent uygulaması ile restenoz oranı yaklaşık %25'tir. Stent uygulamasının normal balon anjiyoplastiye en önemli üstünlüğü işlemin başarı şansının yükselmesi, daha zor lezyonların açılabilme ve PTCA'nın akut komplikasyonlarının azalması olmuştur. Stent uygulanan hastalarda intimal hiperplazi ve restenozu azaltmaya yönelik birçok araştırma yapılmış, değişik teknikler ve ilaçlar denenmiştir. Bu çalışmalar genellikle başarısız olmuş ve restenoz sorun olmaya devam etmiştir (33).

Ölüm, miyokard infarktüsü (Mİ) veya acil bypass gereksinimi doğmadan, TIMI 3 akım sağlanarak, girişim yapılan darlığın %50'nin altına indirilmesi başarılı PTCA olarak kabul edilmektedir. Stentlerin kullanıma girmesi ile sadece %20 rezidüel darlık görülmüştür (201).

Stentlerin kullanıma girmesi ile elektif PKG başarı oranı %95'lere, acil cerrahi gereksinimi %1'lere, ölüm oranı ise %1'in altına inmiştir. Stentlerin kullanıma girmesi ile yılda uygulanan PKG sayısı, bypass sayısının yaklaşık iki katına ulaşmıştır (211, 214, 215).

İkibinli yıllarda koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık %40'ına PKG ve %20'sine bypass uygulanmaktadır, PKG uygulanan hastaların yaklaşık %40'ında tek damar, %30'unda iki damar ve %25'inde üç damar hastalığı vardır (151).

Önümüzdeki yıllarda PKG oranı artmakta ve tüm koroner revaskülarizasyon işlemlerinin %80-85'inin PKG olması beklenmektedir (211, 214).

Koroner içi stent uygulamaları perkütan girişimlerin büyük bir çoğunluğu oluştururken kısa ve uzun dönem sonuçları balon anjiyoplastiye belirgin üstünlük göstermektedir (8, 9, 16).

Son zamanlarda koroner perkütan revaskülarizasyon uygulamalarının %72,7'sinde stent kullanılmaktadır (19). Giderek daha kompleks lezyonların tedavi

edilmesine karşın in-stent restenozu (ISR) %10- 20 arasındır. Riskli hastaların tedavisinde bu oran %70'e kadar çıkabilmektedir(17, 23-26). Yapılan bazı çalışmalarda, ilk birkaç ay içinde semptomlar nedeniyle başvuran hastalarda yapılan anjiyografik kontrollerde stent içi restenoz seyrek olarak bildirilmiştir (216). Bu nedenle erken dönemde yakınıması olan hastalarda daha ziyade girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirme ön planda tutulmasına karşın, bunun en büyük olumsuzluğu, restenoza bağlı tam olarak tıkanmış stentlerle karşılaşılma sıklığının artmış olmasıdır. Bu nedenle erken dönemde girişimsel yöntemlerin rutin olarak uygulanması da kabul edilmiş bir restenoz surveyans yöntemidir.

2.7 Stent İçi Restenoz

2.7.1 Restenoz tanımı:

IVUS'da stenoz alanı(kesitsel olarak minimal lümen alanının, referans lümen alanına oranı) $>75\%$ ise ve ya kantitatif anjiyografik değerlendirmede stenoz çapı $>50\%$ ise stent iç restenoz olduğu kabul edilir. SİR kendi içinde diffüz(stenoz, stent uzunluğunun $>50\%$ ise) ve ya fokal(stenoz stent uzunluğunun $<50\%$ ise) olmak üzere ikiye ayrılır. Fokal SİR de kendi içinde a) Marginal restenoz paterni(maksimal stenoz alanı stentin proksimal ve ya distal marjiniinden birini içeren ve marjine mesafesi 2 mm içinde olan restenoz) b) santral artikülasyon restenoz paterni(maksimal stenoz alanının santral boğuma mesafesi 2 mm içinde olan restenoz) ve c) gövde restenoz paterni(maksimal restenoz alanının santralden ve ya marjinlerden 2 mm'den daha uzak olan restenoz) olmak üzere üç kategoride incelenir.

Stent trombozu ile SİR'i birbirinden ayırmak önemlidir. Stent trombozu sıklıkla MI ile prezente olmasına karşın bu durum SİR için çok nadir bir durumdur. 30 gün içinde gereken hedef lezyon revaskülarizasyonu, neointimal hiperplazi gelişimi için süreç kısa olduğu için sıklıkla subakut stent trombozu ve ya prosedürel komplikasyonla ilişkilendirilmelidir.

Anjioplastiden sonraki 6 aylık takip sırasında infarktüs, kardiyak nedenli ölüm ya da revaskülarizasyon indikasyonunun doğması klinik restenoz olarak sınıflandırılır. Tedavinin etkinliği açısından belki daha anlamlı olsa da klinik

restenoz anjiyografik restenoza eşit değildir ve literatürde klinik restenozun azaldığı ancak anjiyografik restenozun değişmediği çalışmalar mevcuttur(.....).

Restenoz hasara uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücrel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır. Stent restenozunun tanımı üç farklı şekilde yapılabilir.

2.7.1.1 Histolojik Restenoz:

Damar lümeni içinde hücrel düzeyde oluşan ve intravasküler ultrasound ile belirlenen restenoz tipidir.

2.7.1.2 Anjiyografik Restenoz:

Anjiyografik restenoz 3 kriterden birinin mevcudiyeti ile tanımlanabilir:

- 1) Koroner artere girişim sonrasında damar lümeninde bitişik damar segmentindeki normal lümen çapına göre $>50\%$ tekrar daralma,
- 2) Kazanılan lümenin 50% 'sinden fazlasının kaybedilmesi,
- 3) İşlem sonucu 50% 'nin altına inen darlığın kontrolde 70% veya daha fazla darlık göstermesi olarak tanımlanabilir.

TİP 1 Fokal restenoz: restenotik segment uzunluğu <10 mm olan

- IA artikülasyon veya gap
- IB marjin
- IC fokal gövde
- ID multifokal

TİP 2 Diffüz restenoz: restenotik segment uzunluğu >10 mm olan

TİP 3 Proliferatif restenoz: stent dışına taşmış ve uzunluğu >10 mm olan TİP 4 Total oklüzyon: Lümeni tam tıkalı olan restenoz ve TIMI 0 akım

2.7.1.3 Klinik Restenoz:

Hedef damarın veya lezyonun tekrar revaskularizasyonu ya da medikal tedavi

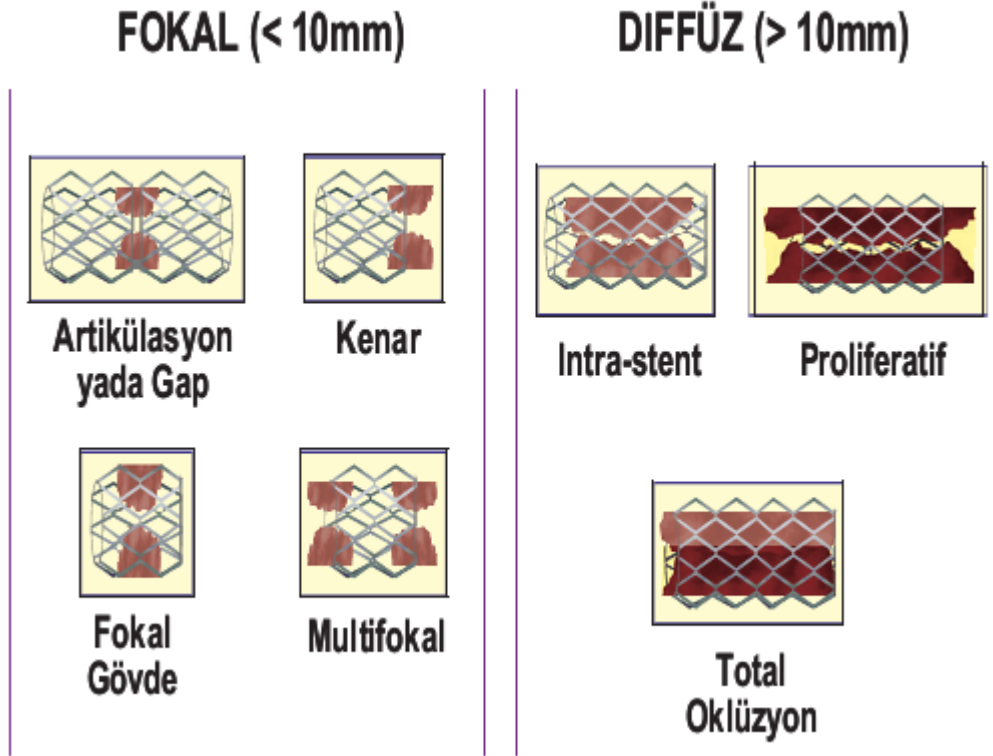
gerektiren belirtilerin tekrarıdır (190).

$\% \geq 50$ restenoz veya aşağıdakilerden birinin olması halinde klinik restenozdan söz edilir:

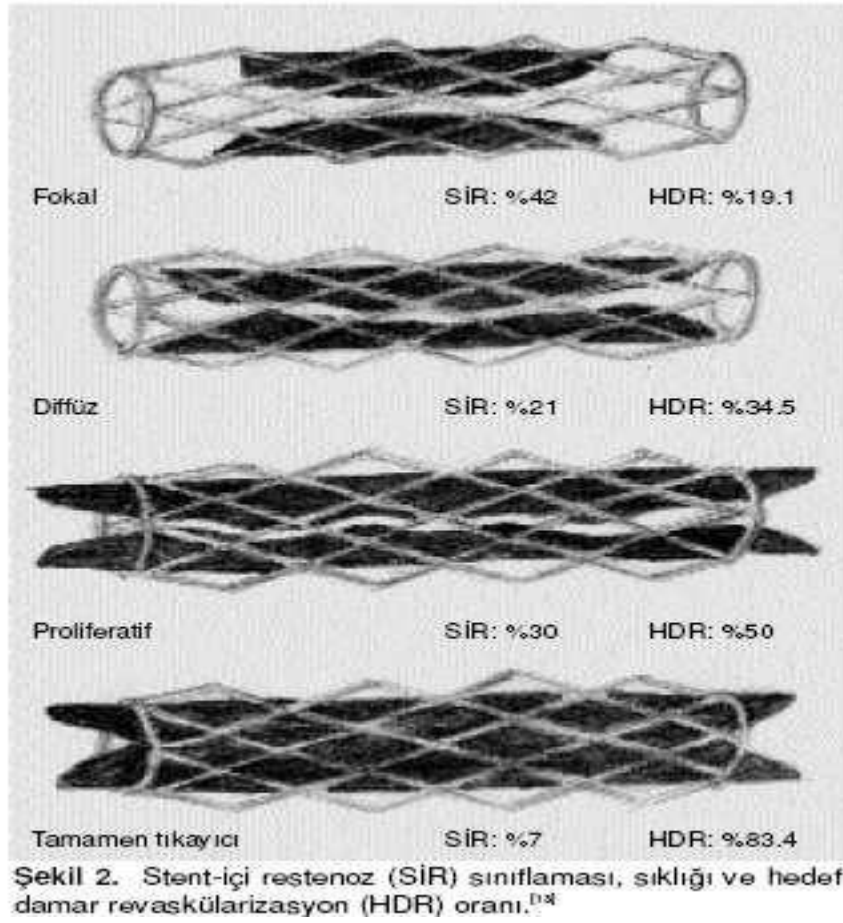
- Tekrarlayan pozitif Anjina hikayesi
- İstirahatta objektif belirti ((EKG) değişikliği)
- Egzersiz testin hedef damar pozitifliği
- Fonksiyonel invaziv testlerde anlamlı darlığın olması (FFR < 0.80)
- IVUS ile minimum damar kesit alanının $< 4 \text{ mm}^2$ olması (Sol ana koroner arter için $< 6.0 \text{ mm}^2$)
- Hedef lezyon restenoz oranının $\geq \%70$ olması ve yukarıda adı geçen belirti ve semptomların varlığı (217).

2.7.2 Restenoz sınıflaması:

Günümüzde, stent içi restenoz sınıflamasında en çok kullanılan sınıflama Mehran ve arkadaşları tarafından önerilen ve restenotik lezyonun uzunluğuna ve morfolojisine dayanan sınıflamadır (Şekil 8) (32, 190).



Şekil 8: Stent içi restenoz (Mehran Sınıflaması) (190).



Şekil 9: Stent ıçi restenoz (SİR) sınıflaması, sıklığı ve hedef lezyon revaskülarizasyon (HDR) oranı (32).

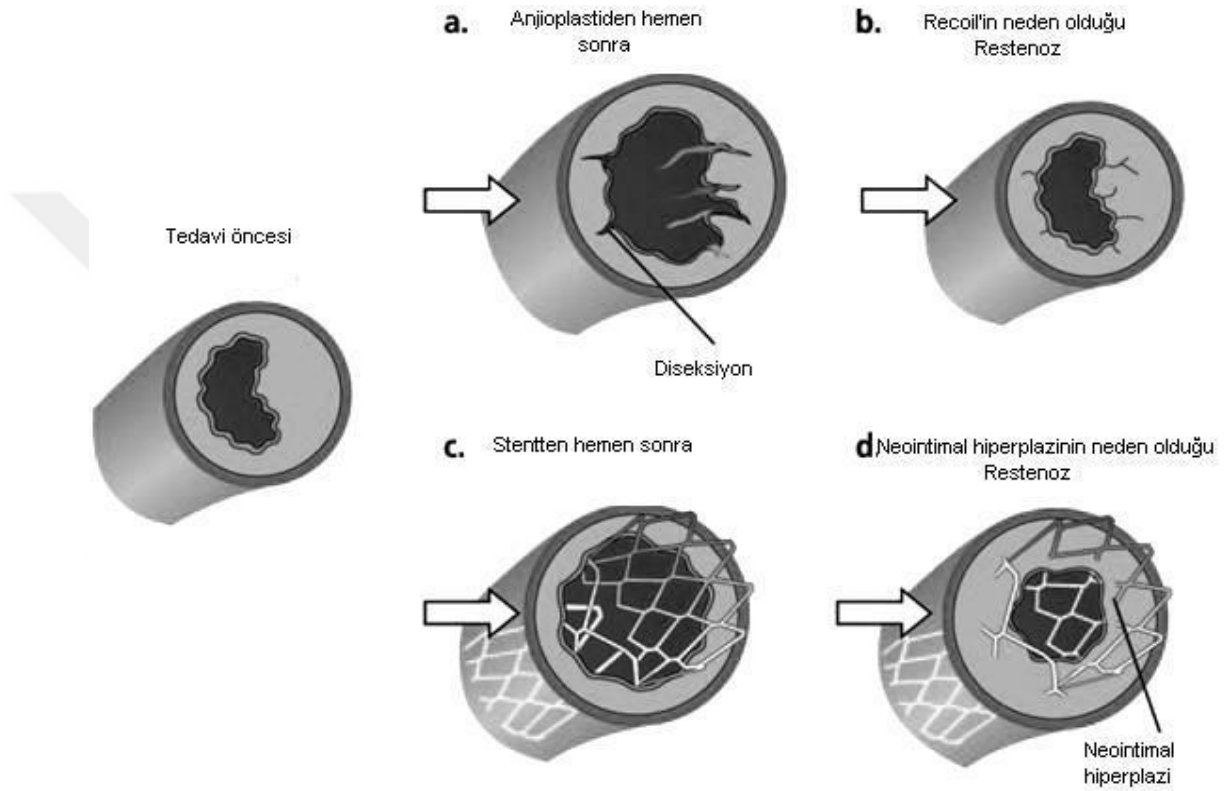
Hedef damar revaskularizasyonu SİR'in tipiyle yakından ilişkili olduğundan, bu sınıflama prognostik önem taşır. İlaç kaplı stentlerin kullanıma girmesiyle diffüz SİR'den ziyade fokal SİR oranı artmaktadır (218).

2.7.3 Restenoz Patogenezi ve Fizyopatolojisi

Restenoz, travmaya uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücresel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır.

SİR, balon anjiyoplasti sonrası görülen restenozdan histolojik olarak oldukça farklıdır (Şekil 10). Post anjiyoplasti restenozu, elastik rekoil, negatif remodeling veya kontraksiyon, injuri bölgesinde trombüs, düz kas hücre proliferasyonu ve

migrasyonu, aşırı ekstrasellüler matriks üretimi sonucu oluşur. Düz kas hücre proliferasyonu ve aşırı ekstrasellüler matriks üretimi neointima oluşumuna neden olur. İntravasküler ultrasound çalışmaları stent uygulamasının elastik rekoil ve negatif remodeling olgularını ortadankaldırdığını ve böylece stent içi restenozun büyük ölçüde neointima oluşumu sonucu olduğunu göstermiştir (219, 220)



Şekil 10: Balon anjiyoplasti sonrası restenoz (a-b), stent sonrası restenoz (c-d) (220).

2.7.3.1 Arteriyel yeniden biçimlenme:

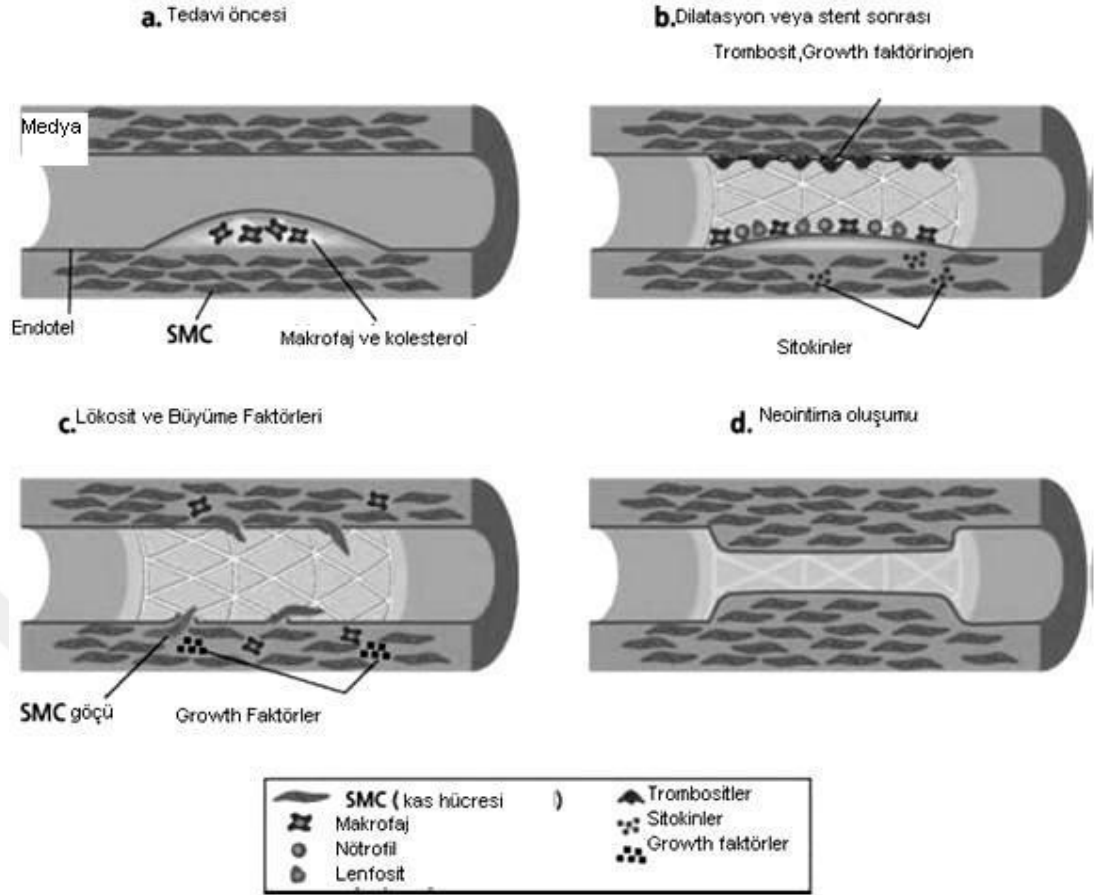
Aterosklerotik plak oluşumu sırasında doğal olarak pozitif biçimlenme gelişebilir. Negatif biçimlenme, balon anjiyoplasti restenozunun başlıca nedenidir. Anjiyoplasti sonrasında pozitif biçimlenme gelişebilir, ancak elastik büzüşmeden (elastic recoil) dolayı bu kazanç önemli oranda azalır. Koroner stentlerle bu olayın üstesinden gelinmesine karşın, yeniden biçimlenmenin kesin mekanizması veya bunun zedelenmeye karşı media veya adventisyanın yanıtını

gösterip göstermediği bilinmemektedir (17) (Şekil 6).

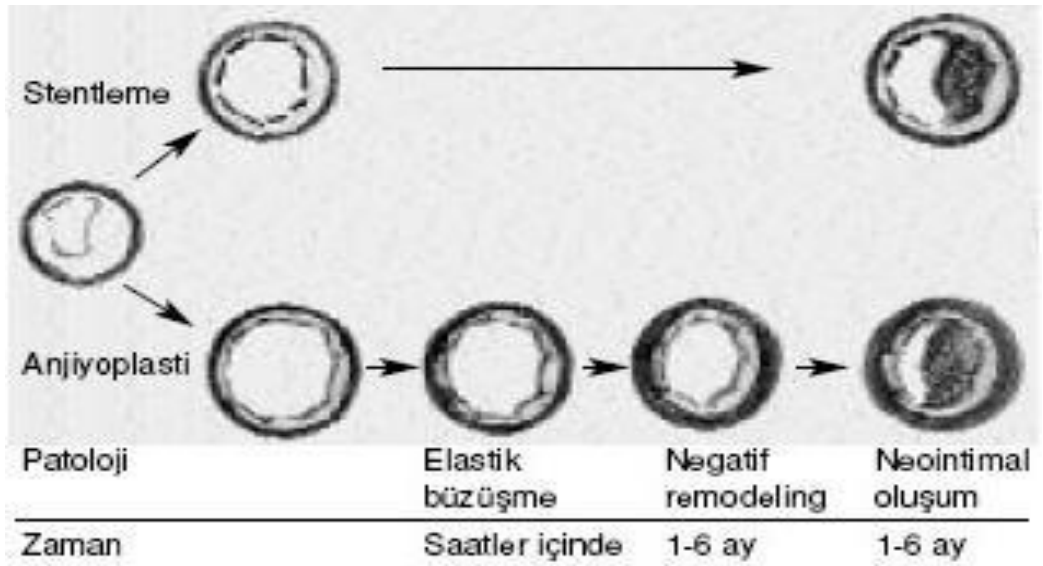
2.7.3.2 Neointimal hiperplazi:

Balon travması ile aterosklerotik plak kırılır; trombosit adezyonu ve aktivasyonu uyarılır. Aktifleşen trombositlerden tromboksan A2, serotonin ve trombosit-kökenli büyüme faktörü gibi mitojenler salınır. Bu mitojenler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarır. Düz kas hücrelerinde mitojenik proto-onkogen maddelerin düzeyleri artar ve hücreler kontraktıl fonksiyonu yerine sentez işlevi görürler. Sonuç olarak, aktifleşen düz kas hücreleri hem çoğalır hem de intimaya göç ederler. Ayrıca, hücre dışı matriks ve kollajen sentezini de artırmak suretiyle neointima gelişimine neden olurlar. Adventisyadaki miyofibroblastlar da intimaya göç edebilirler. Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur; çünkü sağlam endotelden salınan nitrik oksit düz kas hücre büyümesini önler (9).

Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal oluşum/hiperplazi SİR'in başlıca nedenidir (Şekil 10 ve 11) (220). Neointima gelişim hızı altıncı aya kadar yüksektir; sonrasında ise altı ay ile üç yıl arasında yavaşlar. Anjiyoplasti restenozu ile karşılaştırıldığında, SİR lezyon örneklerinde hücre sayısı çok olmasına karşın genelde hiposellülerdir. Stent sonrası neointimal oluşum medyal yırtıkla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler. Dolayısıyla proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir reaksiyon olması da muhtemeldir. Primer plaklara kıyasla restenotik lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır. Bundan dolayı stent içi restenozun önlenmesinde, hem hücreçoğalmasını hem de matriks sentezini önleyecek bir yöntem daha yararlı gibigörünmektedir. Stentleme sırasında plağın lezyona yakın segmentlere aksiyal hareketide neointimal oluşuma katkıda bulunabilir (221).



Şekil 10: Neointimal hiperplazi gelişimi (220).



Şekil 11. Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi (17).

2.7.3.3 Elastik büzüşme:

Koroner arterlerin iç ve dış elastik membranlarında bol miktarda elastik lif vardır. Balonun şişirilmesiyle gerilen bu lifler, balonun söndürülmesini izleyen saniyeler veya dakikalar içinde büzülür ve lümen alanında %40'a varan kayba yol açarlar. Ancak, stentler aşırı gerilmeye bağlı gelişen bu fenomeni önemli oranda azaltır.

2.7.3.4 Trombüs organizasyonu:

PKG endotelde bozulmaya ve mediyal diseksiyona yol açar. Kollajen, von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subintimal içeriğin açığa çıkması trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır. Fibrin ve trombositler stent stratları üzerinde birikir. SİR yerinde fibrin ve trombositlerin, neointimal oluşum ve aşırı neovaskülarizasyonla ilişkisi, mural trombüs organizasyonunun restenoza katkıda bulunabileceğini gösterir. Özellikle diyabetik olgularda trombüs gelişimi daha belirgindir (20).

2.7.3.5 İnflamasyonun rezolüsyonu:

Hayvan modellerinde, zedelenmeye yanıt olarak, lümeden trombüse doğru mononükleer hücre açısından zengin bir inflamasyon izlenmiştir. Bu hücrelerden, trombüs erimesine veya remodelinge yol açan birçok fibrinolitik enzim salınır. Stentleme sırasında mediyal zedelenme olması durumlarında, SİR ile inflamasyon ve lipid içeriğin penetrasyonu arasında yakın ilişki bildirilmiştir. Bazı inflamatuvar hücreler (sıklıkla makrofajlar) SİR'in bütün evrelerinde bulduklarından, inflamasyonun rezolüsyonu restenozda önemli bir rol oynar (20).

2.7.4. Restenoz Belirteçleri

Restenoza öngörmek için pek çok faktör ileri sürülmüştür. Bunlardan kabul görenler tablo 7'de özetlenmiştir. Bu faktörler hasta, lezyon ve koroner işlem ile ilişkili olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir. Hastaya ait faktörlerin en önemlisi DM varlığıdır; çünkü diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi

gelişmektedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim reseptöründe DD polimorfizmi, glikoprotein IIIa, plazminojen aktivatör-inhibitör-1/plazminojen aktivatör-inhibitör-2, plazminojen aktivatör-inhibitör-1, haptogloblin, ürokinaz-plazminojen aktivatör ve doku faktörü gibi faktörler de restenozda rol oynamaktadır (221).

Stent içi restenoz(SİR) gelişimini belirleyici etmenler

Hastayla ilgili	İşleme ilgili	Lezyonla ilgili
Yaş Cinsiyet Diabetes mellitus* Kararsız angina Hipertansiyon Hiperlipidemi Sigara Myokard infarktüsü öyküsü Kronik böbrek yetmezliği Çok damar hastalığı Restenoz öyküsü DD-genotipi(ACE geni)	Stent uzunluğu* Stent sayısı Stent overlap Son minimal lümen çapı Son kesitsel alan Stent tipi Yüksek balon/arter oranı	Önceki Stent içi restenoz* Yüksek dereceli restenoz Küçük damar çapı* Uzun lezyon Safen ven grefti LAD lezyonu* Osteal lezyon* Kalsifikasyon

*: ilaç kaplı stent restenozu için bağımsız belirteçleri gösterir.

Tablo 7: SİR gelişimini belirleyici etmenler

2.7.4.1 Hastayla ilgili etkenler:

Pek çok klinik etkenle restenoz gelişimi arasındaki ilişki araştırılmışsa da bunlardan yalnızca ikisi restenozla yakından ilgili bulunmuştur. Bunlar DM ve kararsız anjina pektoristir (222-224).

Diyabetik ve özellikle kan şekeri iyi regüle olmayan hastalarda restenoz oranı daha yüksek bulunmuştur. Çünkü diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir(222).

PKG yapıldığı sırada kararsız angina klinik tablosu gösteren hastalarda da restenoz gelişme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bunun da yırtılmış olan aktif bir plakta ikinci bir hasar oluşturulduğunda iyileşme cevabının aşırı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Böyle aktif bir plaktan PKG sırasında daha fazla sitokin ve büyüme faktörü salgılanmasının intimal proliferasyonu daha fazla

uyardığı düşünülmektedir. Bunların dışında hiperkolesterolemi ve tedavisinin, erkek cinsiyetin, sigara içiminin, fibrinolitik sistemle ilgili bazı parametrelerin (plazminojen aktivatör-inhibitör-1, fibrinojen, Faktör VII-VIII gibi) restenozla ilgili olabileceğini belirten çalışmalar yapılmış olmakla birlikte bunların hiçbirisi gerçekbir prediktör olarak kullanılamaz.

2.7.4.2 Lezyonla ilgili etkenler:

Lezyon tipi ve morfolojisi ile restenoz gelişmesi arasında da ilişki saptanmıştır. Bu konuda yapılan önemli çalışmalardan birisi olan M-HEART çalışmasında darlığın yeri, başlangıçtaki darlık yüzdesi, lezyonun uzunluğu, komşu damar segmentinin çapı, işlem sonrası darlık derecesi restenoz prediktörü olarak bulunmuştur (224). Ayrıca; ACC/AHA derecelendirmesine göre daha kompleks olan lezyonlarda restenoz sıklığı artmıştır(225).

Damar çapı küçüldükçe ve başlangıçtaki darlık yüzdesi arttıkça restenoz oranı da artmaktadır. LAD restenoz oranının özellikle yüksek bulunduğu damardır. Ostiyal ve proksimal lezyonlarda restenoz oranı distal lezyonlara göre daha yüksektir. Total oklüzyonlar özellikle kronik olduklarında hem işlemsel başarı oranları düşük kalmakta hem de restenoz oranları yükselmektedir. Yine uzun lezyonlar restenoz oranı daha yüksek olan lezyonlardır.

2.7.4.3 İşleme ilgili etkenler:

İşlem sonrası rezidü darlık ne kadar fazlaysa restenoz oranı o kadar yüksek kalmaktadır. Bu nedenle “daha geniş daha iyidir” yaklaşımı benimsenmiştir (203). Ancak akut kazanım ne kadar fazlaysa geç kayıp da o oranda fazla olmaktadır. Balon ve diğer çeşitli yöntemler karşılaştırıldığında kayıp indeksi birbirine yakın değerlerdedir. Bu nedenle hemen işlem sonrası elde edilen sonuç, geç daralmanın en önemli belirleyicisi gibi görünmektedir (203, 221

İşleme ilişkili faktörler arasında; kullanılan stent sayısı (226), total stent uzunluğu ve stent overlap’i sayılabilir. Gelişebilecek restenozla ilişkili önemli bir prediktör de intravasküler ultrason (IVUS) ile belirlenen işlem sonrası minimal lümen çapı ve

lümenin minimal kesitsel alanıdır (227). Stent implantasyonundan önce plakları ortadan kaldırmak için uygulanan yönsel atarektomi de restenozları azaltıyor görünmektedir(228, 229).

Ayrıca stent yapısıyla ilgili dizaynın da gelişen neontimal hiperplazi düzeyi üzerinde anlamlı etkileri var görünmektedir. (222).

Oluklu stentler tübüler olanlarla kıyaslandıklarında NH'yi %38 oranında azalttıkları gösterilmiştir(222).

2.7.5. Stent İçi Restenozun Tedavisi

PKG, KAH'nın tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti yapılırken, günümüzde olguların %80' inden fazlasına stent uygulanmaktadır. Dünyada bir yıl içinde yapılan PKG sayısı yaklaşık 1.5milyondur. PKG sırasında maruz kalınan arteriyel zedelenmeye karşı gelişen, iyileşme yanıtı olarak tanımlanan restenoz, sıklıkla stent-içi restenoz şeklinde oluşur. Seçilmiş olgularda %10-30 arasında olan SİR oranı günlük uygulamalarda %60-80' lere kadar çıkabilmektedir. Restenozu önlemek için pek çok ilaç ve mekanik girişim test edilmiş; ancak bunların başarı oranları düşük bulunmuştur. Yüksek restenoz oranı PKG'nin yararını kısıtlamaktadır (221). Restenozu azaltmada en olumlu sonuçlar ilaç salınımlı stentlerle (DES) alınmıştır. Birçok ilaç bu amaçla araştırılmış ve halen de araştırılmaktadır. Bunların başlıcaları, en yaygın olarak kullanılan sirolimus(rapamycin), takrolimus (paclitaxel), everolimus ve zotarolimus olmak üzere, deksametazon, tirozin kinaz inhibitörü, nitrik oksit ve estradioldür. De novo darlıklarda alınan başarılı sonuçlar, SİR tedavisi için dayanak oluşturmaktadır (230).

2.7.5.1 Restenozu önlemede farmakolojik tedavi:

Restenozu önlemek için düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden pek çok ilaç denenmiş fakat sonuçlar başarılı olmamıştır. Primer ve sekonder korumada etkili olan statinler restenozu azaltmamıştır. Bununla birlikte yüksek doz atorvastatinle plak progresyonunun önlenemediği gösterilmiştir.

Oksidatif stres de neointimal hiperplazi gelişiminde rol oynayabilir. Bu mantıkla

restenoz tedavisinde kullanılan, antioksidan özelliklere sahip karvedilol de restenozu önlememiştir. Ancak anjiyoplasti yapılanlarda stent içi restenoz oranı açısından probukol plasebodan (%11'e karşı %27, p=0.009) üstün bulunmuştur. Ancak QT süresini uzatması kısıtlamaktadır. Akut koroner sendrom tablosunda, düşük molekül ağırlıklı heparin ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri akut stent trombozu riskini azaltırlar. Ancak glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve uzun süreli heparin kullanımı (3ay) stent içi restenoz riskini azaltmamıştır. Benzer olarak, hirudin de restenozu önlemede yararlı bulunmamıştır (221).

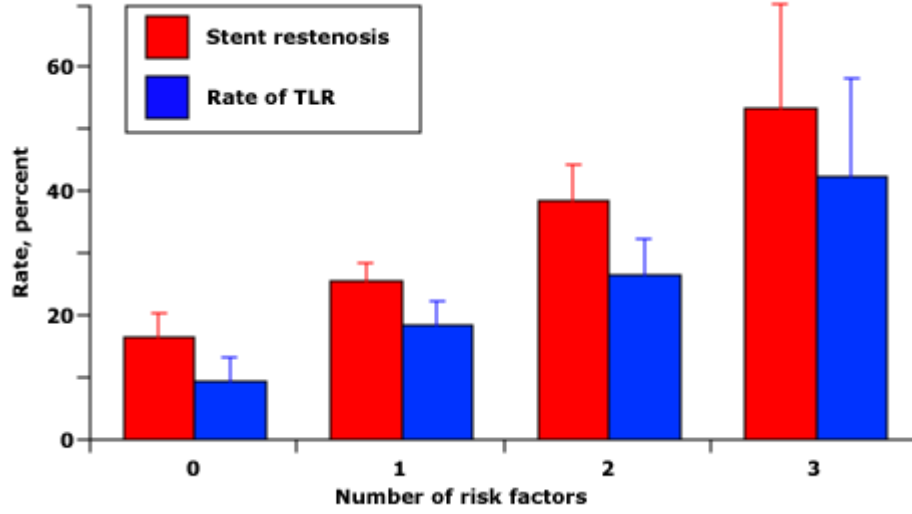
2.7.5.2 Restenozun tedavisi ve önlenmesinde girişimsel tedavi:

Stent içi restenozu tedavi etmek için pek çok perkütan yöntem bulunmaktadır. Bunlar; balon anjiyoplasti, cutting balon anjiyoplasti, rotasyonel veya direksiyonel atarektomi, tekrar düz stentleme, lazer kateter ablasyonu, brakiterapi ve ilaç kaplı stent kullanımımıdır. Restenozu azaltmada en olumlu sonuçlar DES'lerle alınmıştır(221).

2.7.6 Restenoz İnsidansı

1994 yılında yayınlanan STRESS ve BENESTENT çalışmaları 1. nesil Palmatz-Schatz (BMS) koroner stentlerini incelemişler. 6 ay sonra yapılan anjiyografik kontrolde restenoz oranı tek başına PTCA 'dan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (32'ye karşılık %42 ve %22'ye karşılık%32). Bu çalışmalardaki lezyon tipleri fokal, >3mm çaplı damarlardaki nispeten basit stenozlardan oluşmuştur. Yüksek stent içi restenoz oranları, uzun segment lezyonlarda, küçük damar çapında ve çoklu lezyonlarda görülmüştür (8, 9, 11, 13, 27).

6186 hastada yapılmış olan 6 büyük çalışmada 2. nesil çıplak metal stentler değerlendirilmiştir. Klinik restenoz, 30 gün sonra hedef lezyon ya da hedef damar revaskülarizasyonu, hedef damar alanında ölüm ve Mİ olarak tanımlanmıştır (226).



Şekil 12: Stent içi restenoz insidansı risk faktör arttıkça, daha da artmaktadır.

Stent içi restenozun sıklığı lezyon uzunluğu, damar çapı, diyabet ve kararsız angina gibi klinik faktörlere göre değişecek şekilde %6-%40 arasında bildirmiştir (9). (Şekil-12)

Başarılı bir koroner stent implantasyonu sonrası restenoz oranı %10-60 arası değişmektedir (28, 231).

Stent içi restenoz tedavisi olarak konvansiyonel stent içi balon anjioplasti işlemi uygulanmaktadır. Koroner anjioplastinin sınırlamalarını ve risklerini içeren farklı endikasyonlar için geliştirilmiş olan stent yerleştirilmesi, uygulamadaki tecrübenin artması, uygun stent ile lezyon seçimi neticesi başarıyla uygulanabilir. Ancak stent içi restenoz riski hala devam etmektedir (211). Stent içi intimal proliferasyon sonucu oluşan stent restenozu özellikle diffüz karakterde ise konvansiyonel balon dilatasyonuna yanıtı kötüdür ve tekrar restenoz oranı %42 ile %63, gibi yüksek bir rakamdır (175, 176). Stent restenozun farklı tiplerde ortaya çıkmasına sebep olan faktörler net olarak bilinmemektedir (232, 234).

Stent implantasyonunun, perkütan koroner müdahalenin güvenilirliğini artırdığı genel olarak kabul edilmiş olmasına ve koroner bypass cerrahisi gereksinimini önemli derecede azaltmış olmasına rağmen, prosedüre bağlı komplikasyon oranını azaltmamıştır. Akut ve subakut stent trombozu ile geç in-stent restenozu hala çözüm bekleyen stent implantasyonunun iki temel

problemidir. Yeni tanımlanan işlem teknikleri, cihazlar ve farmakolojik ajanlara rağmen restenoz oranı 6 ile 12 aylık dönemde halen %25-40 arasında bildirilmektedir (234).

Restenoz oranı tedavi edilen damarın tipi, lezyon ve lezyonların yerleşimi, damar boyutu, işlem sonrası lezyonun uzunluğu gibi klinik ve morfolojik özelliklerden etkilenir. Restenozu etkileyen klinik risk faktörleri arasında diyabet, hiperlipidemi, sigara ve bozulmuş renal fonksiyonlar bulunur (30, 235).

Balon anjiyoplasti sonrasında oluşan restenotik lezyonlarda stent uygulamasının sonuçlarını araştırmak amacıyla da REST çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada hastalarda 6 aylık izlem döneminde klinik olaylarda azalma ile birlikte (olaysız yaşam oranı %85'e karşılık %66) restenoz oranında da belirgin azalma saptanmıştır (%22'ye karşılık %37) (202). Daha sonra yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalardan ve gözlemlerden ulaşılan diğer bir sonuç stentler ile ne kadar büyük bir lümen açıklığı sağlanırsa (akut kazanç) kısa ve uzun dönem sonuçlarının o kadar daha iyi olacaktır (203). Restenoz gelişimi sadece hasta ve lezyon ile ilgili özellikleri içeren bir süreç değildir. Restenoz süreci, damar duvarı özellikleri, kan bileşenleri, sistemik risk faktörleri ve muhtemelen genetik özellikleri de içeren çok faktörlü biyolojik bir süreçtir (236).

2.7.7 Stent içi Restenoz Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

KAH tanısında kullanılan girişimsel olmayan (EKG, EKO, Efor testi, gMPS, koroner BT ve MRG) ve girişimsel (KAG, PKG) ve intravasküler ultrasonografi (IVUS) gibi yöntemler olup klinik pratikte stent içi restenoz değerlendirilmesinde yaygın olarak uygulanmaktadır.

Hangi işlem söz konusu olursa olsun, kalp kateterizasyonuna karar vermede risk/yarar oranını dikkate almak gerekir. Genel olarak bakıldığında, kuşku edilen kardiyak lezyonun varlığı ya da ağırlığı hakkında noninvazif yöntemlerle tatmin edici bilgi elde edilemez. Oysa bu bilginin klinik olarak önem taşıdığı durumlarda; tanısal ve tedavi amaçlı kalp kateterizasyonu yapılması hasta ve hekime büyük yarar sağlar.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak, yerel etik kurul olan Düzce Üniversitesi Etik Kurulunun 26.04.2012 tarihli ve 26.04.2012/188 nolu toplantı kararında alınan onay sonrası başlanmıştır. (EK-1)

3.1. Hasta seçimi:

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümünde daha önce PCI uygulanmış ve Mayıs 2013- Ocak 2015 tarihleri arasında, yeni oluşan bir endikasyon nedeniyle KAG yapılmak üzere kliniğimize gelmiş ardışık toplam 82 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan ve kontrol grubu olgularından aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

3.2. Verilerin toplanması

Çalışmamıza dâhil edilen 82 hastanın yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, komorbid hastalıklar, stent takılma endikasyonu, daha önceki PKG öyküsü, EF, lipit parametreleri, kullandıkları ilaçlar, lezyon darlık oranı, lezyon uzunluğu, stent çapı, stent uzunluğu, stent tipi (çıplak metal stent/ilaç salımlı stent), lezyon tipi ve hastalara ait demografik özellikler detaylı bir biçimde incelenerek kaydedildi.

3.3. Serum TGF-B düzeyi ölçümleri:

Tüm hastalardan onam alınmak suretiyle KAG esnasında sheat takıldıktan sonra 5 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra -80 santigrad derecede saklandı. Çalışmada örnek toplama sonlandırıldıktan sonra, tüm kanlar aynı gün Roche Cobas T501 marka cihazla uygun kalibrasyon ve kontrol sonrası çalışıldı.

3.4. Ekokardiyografik ölçümler:

Tüm hastalara, doktor tarafından istirahat halinde, sol dekübit pozisyonunda ekokardiyografik inceleme yapıldı. LV EF; M Turbo, SonoSite Inc. , Bothell, WA, USA cihazı ile 2-5 MHz'lik, alan çalışmaları için spesifik prob ile bi-plane Simpson metodu kullanılarak hesaplandı .

3.5. Anjiyografik Değerlendirme:

Tüm KAG ve PKG'ler GE anjiyografi cihazında, yılda ≥ 100 girişimsel işlem deneyimi olan girişimsel kardiyologlar tarafından standart metodlarla yapılmıştır. Tüm hastaların daha önceki ve yeni yapılan anjiyografi görüntüleri izlenerek gerekli veriler toplandı. Stent bölgesindeki lümen çapındaki daralma $\geq 50\%$ ise restenoz var olarak kabul edildi. Lezyon tipleri AHA/ACC tanımına bağlı kalınarak değerlendirildi. İşleme ait komplikasyonlar; koroner diseksiyon, rüptür, akut tromboz, no reflow gelişimi, stent embolizasyonu, stent malapozisyonu, yan dal oklüzyonu olup olmadığı şeklinde değerlendirildi.

3.6 Verilerin değerlendirilmesi

Bu çalışmada veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 istatistik programı ile bilgisayar ortamında değerlendirildi ve p anlamlılık seviyesi < 0.05 olarak kabul edildi. Sayısal değerler ortalama \pm SD (standart sapma) veya oransal olarak değerlendirildi. Devamlı değişkenler için Student's t-test kullanıldı. Şayet değişkenler ikiden fazla ise ANOVA testi ile değerlendirildi. Devamsız değişkenler sayı veya yüzde olarak değerlendirildi ve χ^2 testi kullanıldı. İki değişken arasındaki korelasyon Pearson testi ile çalışıldı. Çok değişken analizinde ise lineer regresyon yöntemi kullanıldı.

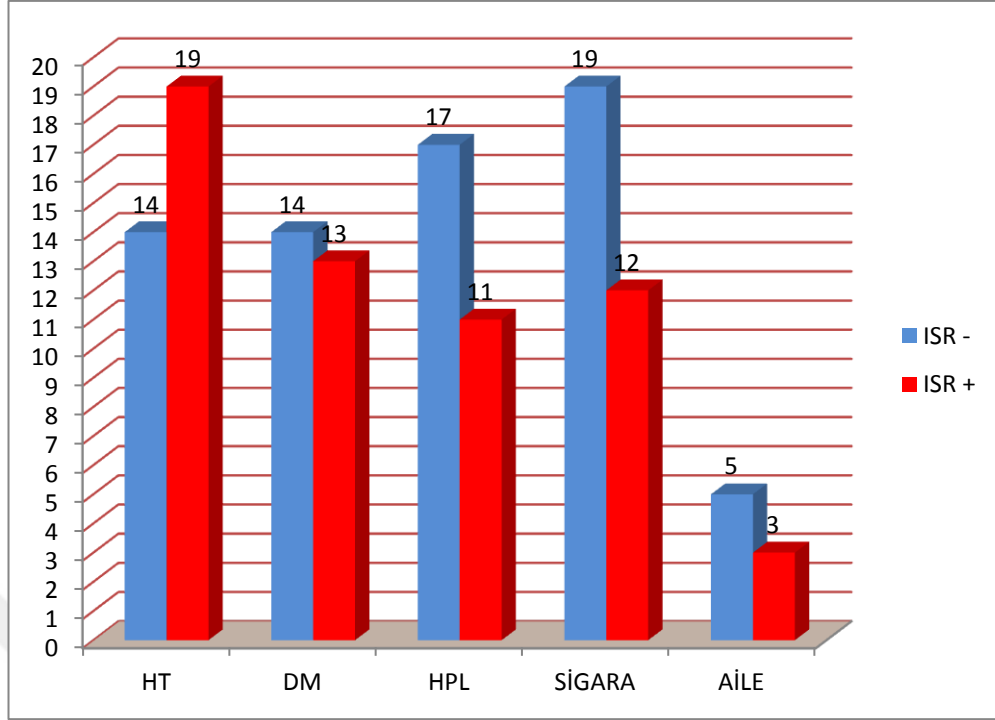
BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri

Çalışmaya; daha önce PKG uygulanmış, Mayıs 2013- Ocak 2015 tarihleri arasında yeni oluşan bir endikasyon nedeniyle KAG yapılmak üzere kliniğimize gelmiş ardışık toplam 82 hasta dahil edildi. Hastaların 60'ı erkekti. Hastaların 34 tanesinde restenoz(>%50 darlık) saptandı. Çalışmaya alınan restenoz grubundaki hastaların ortalama yaşı 61.4 ± 10.8 , restenoz olmayan gruptaki hastaların ortalama yaşı 61.0 ± 10.8 olarak saptandı. Hastaların anjiyografileri en erken stent implantasyonu sonrası 2.ay, en geç ise 50.ayda gerçekleştirilmiştir. Stent implantasyonundan koroner anjiyografiye kadar geçen süre restenoz grubunda ortalama 7 ay, restenoz olmayan grupta ortalama 12,5 ay olarak saptandı. Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 8 ve şekil 13'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların demografik verileri

	Restenoz olmayan (n=48)	Restenoz olan (n=34)	P değeri
YAŞ	61,1	61,4	0,893
CİNSİYET(kadın)	15	7	0,283
HT Öyküsü	14	19	0,163
DM Öyküsü	14	13	0,389
HPL Öyküsü	17	11	0,773
SİGARA	19	12	0,693
AİLE Öyküsü	5	3	0,811
İLAÇ KULANIMI			
ASİRİN	48	34	
KLOPİDOGREL	25	21	0,384
B-BLOKER	46	31	0,656
KKB	4	5	0,363
ACE-ARB	36	29	0,257
OAD	8	10	0,17
İNSÜLİN	2	6	0,09



Şekil 13: Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların demografik verileri

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında yaş, DM, hipertansiyon, dislipidemi öyküsü, sigara kullanımı, aile öyküsü ve ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Restenoz grubundaki hastaların 7'si (%20) kadın, 27'si (%80) erkek, restenoz olmayan gruptaki hastaların 15'i (%31) kadın 33'ü (%69) erkekti (Tablo 9). İki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p = 0,28$).

Tablo 9: Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların cinsiyet özellikleri

	Restenoz Olan Grup	Restenoz Olmayan Grup	P Değeri
KADIN(n)	7	15	0,283
ERKEK(n)	27	33	

4.2 Temel Biyokimyasal Özellikler

Restenoz olan ve olmayan hastaların lipit panelleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.005$). (Tablo 10)

Tablo 10: Hastaların SİR açısından temel biyokimyasal özellikleri

	RESTENOZ OLAN	RESTENOZ OLMAYAN	P DEĞERİ
LDL	114	112	0,753
HDL	38	39	0,858
KOLESTEROL	187	185	0,771
TRİGLİSERİT	172	156	0,435

4.3. Hastaların anjiyografik özellikleri, stent tipi, çapı, uzunluğu ve stent implantasyonu uygulanan damar tipi açısından SİR sıklığı

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında stent implantasyonu yapılan lezyonların anjiyografik özellikleri ve stent tipi (çiplak metal stent/ilaç salınımlı stent) açısından fark yoktu ($p>0,05$). Stent implantasyonu uygulanan damar açısından bakıldığında RCA işlemlerinde restenoz sıklığının daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0,05$). (Tablo 11)

Tablo 11: Stent takılan damarlar ve stent implantasyonu yapılan lezyonların prosedürel özellikleri

	SİR+	SİR-	P değeri
<u>Lezyon Tipi</u>			
A	10	5	0,321
B1	20	10	
B2	13	13	
C	2	5	
<u>Stent Lokalizasyonu</u>			
LAD	10	18	
CX	12	6	

RCA	21	9	0,048
Stent Tipi			
DES	9	7	0,83
BMS	39	27	

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında takılan stent uzunluğu, stent takılan damar sayısı açısından fark yoktu($p>0,05$). Ancak stent çapı azaldıkça restenoz oranları artmaktadır ($p=0,023$). (Tablo 12)

Tablo 12: Stent implante edilen lezyonların anjiyografik ve stent özellikleri

	Restenoz Olan Grup	Restenoz Olmayan Grup	P değeri
Stent Çapı	2,8	3	0,023
Stent Uzunluğu	23,6	21,3	0,333
Stent Takılan Damar Sayısı	1,06	1,06	0,946

4.4. Stent restenozu ile TGF B arasındaki ilişki

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında TGF B düzeyleri açısından fark yoktu($p>0,05$). (Tablo 13)

Tablo 13: TGF B-restenoz ilişkisi.

	Restenoz Olan Grup	Restenoz Olmayan Grup	P değeri
TGF-B Düzeyi	6237	6536,5	0,754

4.5. İki Gruptaki Hastaların Klinik, Laboratuvar, Demografik, Anjiyografik ve Girişimsel Özelliklerinin Restenoz Üzerine Bağımsız Etkileri:

Restenozun bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla yapılan multivariate

regresyon analizinde damar çapı ile restenoz arasında negatif korelasyon saptandı.(p=0.025) (Tablo 14)

Tablo 14: İki Gruptaki Hastaların Klinik, Laboratuvar, Demografik, Anjiyografik ve Girişimsel Özelliklerinin Restenoz Üzerine Bağımsız Etkileri:

	OR	% 95 C.I.	P değeri
Yaş	1,01	0,97-1,06	0,513
Cinsiyet	3,27	0,9-11,85	0,07
DM	2,26	0,75-6,75	0,143
Damar Çapı	0,27	0,09-0,85	0,025
Uzunluk	1,01	0,96-1,05	0,602

TARTIŞMA

Perkütan koroner girişimler günümüzde koroner arter hastalığı tedavisinde medikal ve cerrahi tedaviye ciddi alternatif olmuştur. Ancak restenoz adı verilen ve abartılı bir iyileşme cevabı olan bu durum, tedavinin uzun dönem başarısını ciddi biçimde azaltmaktadır (237-239). Stent yerleştirilmesi ile elastik recoil ve negatif yeniden şekillenmenin engellenmesi neticesinde stent restenozunda ağırlıklı olarak neointimal hiperplazi rol oynar. Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal hiperplazi stent içi restenozun başlıca nedenidir (221,240). Stentlerle geç neointimal hiperplazi engellenemediğinden, halen hastaların %10-40'ında koroner stent uygulamasından sonra restenoz görülmektedir(8, 9). Restenozun önceden öngörülebilir olması, maliyet etkinlik ve morbidite azaltılması açısından potansiyel önem taşımaktadır. Stent uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinin ve tedavilerinin daha etkin yapılabilmesi için kolay bakılabilen ve istenmeyen kardiyovasküler olayları tahmin ettirici değeri olan bir parametreye ihtiyaç duyulmaktadır.

Aterogenezde sorumlu tutulan ECM üzerine etkileri araştırılan TGF β 'nın plakta damar düz kas hücreleri tarafından matriks oluşumunu artırarak fibröz başlığın

stabilizasyonunu sağladığı ve lezyon stabilizasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir(99). TGF β aktivasyonunun düşük devam etmesi lökositlerin plakta birikimine yol açması ve damar düz kas hücresinden ECM sentezinin azalmasıyla stabil olmayan plak oluşumuna neden olarak rüptür gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

Daha önce stent uygulanmış ve klinik restenoz bulgularıyla koroner anjiyografi yapılacak olan hastalardan alınan periferik kanlarında TGF-B düzeylerinin SİR ile ilişkili olup olmadığını araştırdığımız bu çalışma bildiğimiz kadarıyla ilk kez yapılmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak hastalarda işlem öncesi ve sonrası kontrol düzeylerinin bakılmamış olması bir eksiklik olarak görülebilmese rağmen, bu çalışmada esas olarak bu molekülün anti-inflamatuar bir sitokin olmasının ötesinde her hangi bir zamandaki plazma düzeyinin SİR'i predikte edip edemeyeceği araştırılmıştır. Ne yazık ki çalışmamızda SİR ile restenoz arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda değerlendirilen ve daha önceki çalışmalarda restenoz göstergesi olan birçok parametrenin de restenozu göstermede yetersiz kalması bu çalışmanın yetersizliğine ve kısıtlılıklarına işaret etmektedir. Bu konu çalışmanın kısıtlılıkları bölümünde tartışılmıştır.

Restenozu öngörmek için pek çok faktör ileri sürülmüştür ve literatürde bu konuyla ilgili birçok çalışma mevcuttur.

Alban Dibra ve arkadaşları yaptıkları geniş çaplı bir çalışmada, koroner stentlemeye karşı gelişen ve derecesini pre-prosedürel ve post-prosedürel CRP düzeyleri arasındaki farkla değerlendirdikleri inflammatuar cevabın hem klinik hem de anjiyografik restenozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma sonuçlarına göre inflammatuar cevap ne kadar güçlü ise restenoz riski o kadar artmaktadır. Ayrıca 30 gün içindeki MACE delta CRP en yüksek grupta belirgin olarak yüksek saptanmıştır (241).

NH daha çok düz kas hücrelerinden oluşur ki bu hücreler kemik iliğinden elde edilebilirler. Andreas Schober ve arkadaşları koroner stentleme sonrası periferik progenitör hücre sayılarındaki değişimin restenoz gelişimini ön gördürebileceğini hipotezize ettikleri bir çalışmada; hastaların işlem öncesi ve işlemden 1 gün sonra periferik kan örneklerini alarak CD34+ hücreleri saymışlardır ve işlem sonrası CD34+ sayıları artan hasta grubunda restenoz oranlarının ve stenoza çapı artışının

düşen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Multivariate regresyon modelinde CD34+ hücre sayısındaki değişiklik, lezyon uzunluğu, işlem öncesi minimal lümen çapı; lümen kaybını bağımsız ön gördürücüleri olarak bulunmuştur. Bu bulgular işlem sonrası dolaşan CD34+ hücre sayısındaki değişimin insanlarda SİR gelişimini göstermede öngördürücü bir marker olabileceğini ortaya koymaktadır (242).

Trombin; ateroskleroz ve PCI sonrası restenoz gelişiminde; endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlardaki trombin reseptörlerini(PAR-1 ve-4) aktive etmek yoluyla önemli rol oynamaktadır.(243, 244).

Heparin kofaktör II (HCFII) arter duvarında bol miktarda bulunan dermatan sülfat varlığında trombin aktivasyonunu inhibe ederek vasküler remodellingi etkileyebilmektedir. Nobuyuki Takamori ve arkadaşları PCI uygulanacak olan 134 hastada işlem öncesi, hemen sonrası ve işlemden 6 ay sonra HCFII düzeylerini ölçtükleri bir çalışmada HCFII düzeyi yüksek olan grupta SİR oranının, düşük olan gruba kıyasla anlamlı olduğunu ve multivariat analizde HCFII aktivitesinin anjiyografik restenozu engellemede bağımsız bir faktör olduğunu göstermişlerdir. HCFII'nin etkisi, hasarlanmış arter duvarından salınan trombini inaktive etmek suretiyle vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonunu inhibe etmesi ile ortaya çıkıyor olabilir. (245).

Homosistein, lipoprotein(a), insülin, insülin benzeri büyüme faktörüI, ve solubl CD40 ligandının yüksek plazma düzeyleri SİR ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bütün bu faktörler plazma düzeyleri yüksek iken prostenotik göstergeler iken HCFII SİR için negatif prediktör olarak görülmektedir.(231, 247, 248)

HEM katabolizmasının son ürünlerinden biri olan billuribin yakın zamana kadar toksik bir metabolit olarak bilinmesine karşın ilk kez Stocker ve arkadaşları tarafından potent antioksidan özelliği olan kimyasal bir madde olarak tanımlanmıştır (249). Bu çalışmayı takiben yapılan bir çok çalışmada yüksek normal ve ya normalin hemen üzerinde total billuribin düzeyleri olan hastalarda KAH insidansının belirgin olarak az olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar yayınlanmıştır.(250- 255). Bütün bu çalışmalar ışığında artık billuribinin LDL oksidasyonunu inhibe ettiği, oksijen radikallerini temizlediği ve vasküler düz kas proliferasyonunun sınırladığı kabul edilmektedir. Takashi Kuwano ve arkadaşları koroner stent uygulanan 1076

hasta üzerinden yaptıkları psrospektif bir çalışmada; yüksek ve ya yüksek normal total billuribin düzeyi olan hastalarda SİR oranlarının düşük total billuribin düzeyi olanlara kıyasla anlamlı olarak az olduğunu göstermişlerdir.(256)

Nitrit oksit(NO), nitrit oksit sentetaz adı verilen enzim ailesi tarafından L-arginin amino asidinden sentezlenir. Endotelyal nitrit oksit sentetaz(eNOS) endotelden sentezlenir. Endotel kaynaklı NO'nun; vazodilatasyon, vasküler düz kas hcreti inhibisyonu, anti aterosklerotik etki, platelet agregasyonunu önlemek ve damar duvarına beyaz hücrelerin adhezyonunun engellemek gibi özellikleri vardır.(256-258)

NO ayrıca; hem potent vazokonstriktör olan hem de vazkler düz kas hücre proliferasyonunu tetikleyen endotelin ve anjiotensin II'nin üretimini baskılar (259, 260)

No'nun eNOS'un genetik polimorfizmine bağlı azalmış ve ya bozulmuş sentezi, vasküler SMC proliferasyonuna ve böylelikle de SİR'e neden olan neointimal hiperplazi gelişmine katkıda bulunur. A. H. Gomma ve arkadaşları koroner stent uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada, eNOS geninin en sık varyantları olan Glu298Asp ve -786T>C sahip olan hastalarda SİR oranlarının daha yüksek olduğunu göstererek NO sisteminin restenozda önemini vurgulamışlardır (213).

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışmanın hasta sayısının yetersiz olması, prospektif bir çalışma olmaması ve kontrol KAG sürelerinin çok değişken olması, hastalara uygulanan nceki PCI işleminin farklı uzmanlar tarafından yapılmış olması, stent markalarının farklı olması gibi durumlar bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak KAH'nın girişimsel tedavisindeki gelişmelere rağmen restenozperktan koroner girişimler için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu alışma koroner stentlerde restenoz ile TGF B arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bu alışma her hangi bir zamanda llen serum TGF- ̢ düzeyinin SİR n gördürücü bir özelliği olmadığını ortaya koymuştur.

Bu çalışmanın daha geniş hasta sayılarıyla ve mümkünse prospektif olarak planlanarak tekrarlanması ve başka moleküllerin de beraberinde çalışılması gerekliliği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000, 102:1193-209.
2. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
3. Ross R. Atherosclerosis. In: McGee J, Isaacson PG, Wright NA, editors. *Oxford textbook of pathology*. Vol.2, Oxford: Oxford University Press; 1992. p.798-812.
4. Napolie Glas CK, Witztum JL, et al: Influence maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354:1234-1241.
5. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281:727.
6. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 221–7.
7. Adelman AG, Cohen EA, Kimball BP et al. A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty for lesions of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1993; 329: 228–33.
8. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331:496–501.
9. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–95.

10. Forssmann-Falck R. Werner Forssmann: A pioneer of cardiology. *Am J Cardiol* 1997;79:651-60.
11. Türk Kardiyoloji Derneği. TKD Girişimsel Kardiyolojide Yetkinlik Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33:28.
12. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Non-operative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 301:61, 1979.
13. Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 335:1290-1302,1996.
14. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberg L: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-706.
15. C.Becker M., Percutaneous coronary intervention, *Manual of Cardiovascular Medicine*, Topol 3.th editoin, 2010; 814-820.
16. Schwartz RS. Animal models of human coronary restenosis. In Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1994:365-81.
17. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med* 2003;115:547-53.
18. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003;89:218-24.
19. Lane DM. Dramatic increase in the use of coronary stents. *Am J Cardiol* 1999; 84:11-41.
20. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999; 99:44.
21. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodelling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:35-43.
22. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:1247.
23. Bourassa MG, Detre KM, Johnston JM, et al. Effect of prior revascularization on outcome following percutaneous coronary intervention. *NHLBI Dynamic Registry*. *European Heart Journal* (2002) 23, 1546-555.
24. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-

radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001; 344:250-56.

25. Goldberg SL, Loussararian A, De Gregorio J, Di Mario C, Albiero R, Colombo A. Predictors of diffuse and aggressive intrastent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1019-25.

26. Yokoi H, Kumura T, Nakagawa Y, Nosaka H, Nobuyoshi M. Long-term clinical and quantitative angiographic follow-up after the Palmaz-Schatz stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:224A.

27. Cai Q, Skelding K, Armstrong A, et al. Predictors of long-term major adverse cardiac events and clinical restenosis following elective percutaneous coronary stenting. *Angiology* 2009;60 (2): 141-147.

28. Serruys PW, van Hout B ve ark. For the benestent study group. Randomized comparison of implantation of heparin coated stents with balon angioplasty in selected patients with coronary artery disease. (Benestent II) *Lancet*;352: 673, 1998.

29. Sawade Y, Noskan H, ve ark. İntial and six months outcome of palmaz-schatz stent implantation:stres/benestent equivalent vs. noneqvivalent lesions. *J Am Coll Cardiol*; Suppl A; 252, 1997.

30. Kornowski R ve ark. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions due to exaggerated intimal hyperplasia. *Circulation*; 95: 1366, 1997.

31. Bossi I, Klersy C, Black AJ, Cortina R, Choussat R, Cassagneau B, et al. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1569-76.

32. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100:1872-1878.

33. Moses JW., Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-23.

34. Stone GW, et al. : Apolymer based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004; 350: 221-231.

35. Ortolani P, et al.: Two-year clinical outcomes with drug eluting stents for

diabetic patients with de-novo coronary lesions: results from a real World multicenter registry. *Circulation*, 2008; 117:923-930.

36. Stettler C, et al.: Outcomes associated with drug eluting and bare metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007;370: 937-948

37. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387.

38. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474.

39. Libby P, Bonow O, Mann, Zipes D.P. Braunwald's Heart Disease. 2008:988.

40. Zoghi M, Nalbantgil I. Hypertension and endothelial dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002;2(2):142-7.

41. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12(4):383-9.

42. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lafeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 275:39027–39031;2000.

43. Zengin E, Chalajour F, Gehling UM, Ito WD, Treede H, Lauke H et al. Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis. *Development.* 2006;133(8):1543-51.

44. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1983-92.

45. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20(6):547-51.

46. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289.

47. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma, Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. 2001, Sayfa 101-190.

48. F. Netter, The netter collection of medical illustration, Heart, 5.cilt, S: 212,213

49. Paç M, Akçevin A, Aykut Aka A, Buket S, Sarıoğlu T, Solak H, Görmüş N. Kalp ve Damar Cerrahisi Kalbin Cerrahi Anatomisi Chapter 1, Sayfa:10-15.

50. Libby P, B.R., Mann DL, Zipes DP ed. Braunwald's Heart Disease. 8 ed. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. 2008: Saunders: Philadelphia. 1167-1194.
51. Newman P.E., The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. Am Heart J, 1981. 102(3 Pt 1): p. 431-45.
52. C.Guyton A., Textbook of medical physiology. 1986, W.B. Saunders Comp.: Philadelphia.
53. Braunwald E, Sarnoff SJ, Case RB, Stainby WN, Welch GH. Hemodynamic determinants of coronary flow: Effect of changes in aortic pressure and cardiac output on the relation ship between myocardial oxygen consumption and coronary blood flow. The American Journal of Physiology 192:157-163,1958.
54. Bassenge E, Heush G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology 1990,116:77-165.
55. Kılıçkap M, Alpman A: Koroner Dolaşım ve İskemi In: Kardiyoloji. Ed: Candan İ, Oral D. Antıp A.Ş.Yayımları, 2002, s.630-646.
56. Kern JM. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed., Ed: Braunwald E. Elsevier Saunders Comp 2005,pp:1103-1127.
57. Kırış A, İzole koroner arter ektazili olgularda arteryel stifnes incelenmesi, Uzmanlık tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kardiyoloji Bölümü, Trabzon, 2008.
58. Elgazzar A.H., ed. The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. 2 ed. 2006: New York. 330-395.
59. Organisation, W.H., The World Health Report. 2002: Switzerland.
60. Crawford, M., DiMarco, JP.,Paulus, WJ. , Cardiology. 2010: Philadelphia.
61. Libby P., Inflammation in atherosclerosis. Nature, 2002; 420:868-874.
62. Kruth hs. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages.Curr opin lipidol 2002; 13: 483-8.
63. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkcesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.Temmuz 2000. Sayfa 283-289
64. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Sixteenth Edition. Robert Berkow,M.D. , Edito-in-Chief. Andrew J. Fletcher, M. B., B. Chir., Assistant Editor.

Published by, Merck Research Laboratories. Division of MERCKCO., INC. Rahway, N.J. 1992. Sayfa, 409-413.

65. Atlas of coroner artery disease, Lippincott- publishers Türkçesi Yelkovan yayıncılık 2000; sayfa 23-54.

66. Öztürk Ü. Aterosklerotik oklüziv koroner arter hastalığı ve koroner arter ektazisi ile normal koroner arter anatomili olgularda serum adinopektin düzeylerinin karşılaştırılması. Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2007.

67. Blackshear JL, Kantor B. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Murphy JG, Lloyd MA. Editors. Mayo Clinical Cardiology 2007; 699-714.

68. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289.

69. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109

70. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.

71. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-6.

72. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, et al. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. Circulation 1997; 96: 3287-3293.

73. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for The Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Atherogenesis Paul S. Jellinger, MD, FACE Endocrin Practice Vol 6 No 2 March/April 2000.

74. Bui QT, Prempeh M, Wilensky RL. Atherosclerotic plaque development. Int J Biochem Cell Biol. 2009 Nov; 41(11): 2109-13.

75. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb. 1992 Jan; 12(1): 120-34.

76. Ross, Michael H. Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular

biology/Michael H. Ross, Wojciech Pawlina.—6th ed.2006:173-178

77. William Insull. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *Am J Med.* 2009 Jan;122(1 Suppl):S3-S14

78. Dr. Gül Babacan Abanonu. Koroner arter hastalığı majör risk faktörleri ve C-reaktif proteinin değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2005

79. Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. Elsevier. 2012:897-904

80. Chilton RJ. Pathophysiology of coronary heart disease: a brief review. *J Am Osteopath Assoc.* 2004 Sep;104(9 Suppl 7):S5-8.

81. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005 Jun 28;111(25):3481-8.

82. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Sep;32(9):2045-51

83. Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002 Sep 10;106(11):1368-73.

84. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 May;20(5):1177-8.

85. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1976 Aug 19;295(8):420-5.

86. Kumar & Robbins & Cotran Temel Patoloji 2000 Çeviri editörü Uğur Çevikbaş altıncı edisyon. Bölüm 10 -Sayfa 284

87. Steinberg D. In Celebration of the 100th Anniversary of the Lipid Hypothesis of Atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2013 Aug 23.

88. Keizer HG. The "Mevalonate hypothesis": a cholesterol-independent alternative for the etiology of atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2012 Nov 5;11:149

89. Borén J, Gustafsson M, Skålen K et al. Role of extracellular retention of low density lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2000 Oct;11(5):451-6.

90. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res.* 2008 Jul 1;79(1):14-23.

91. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551–561.
92. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis. Update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116:1832–1844.
93. Chait A, Wight TN. Interaction of native and modified low-density lipoproteins with extracellular matrix. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:457–463.
94. Lee RT, Yamamoto C, Feng Y et al. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2001;276:13847–13851.
95. Little PJ, Tannock L, Olin KL. Proteoglycans synthesized by arterial smooth muscle cells in the presence of transforming growth factor- β 1 exhibit increased binding to LDLs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:55–60.
96. Khan R, Agrotis A, Bobik A. Understanding the role of transforming growth factor- β 1 in intimal thickening after vascular injury. *Cardiovasc Res.* 2007 May 1;74(2):223-34.
97. Ghosh J, Murphy MO, Turner N. Et al. The role of transforming growth factor β 1 in the vascular system. *Cardiovasc Pathol.* 2005 Jan-Feb;14(1):28-36.
98. Singh NN, Ramji DP. The role of transforming growth factor- β in atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006 Dec;17(6):487-99.
99. Grainger DJ. *Epub* 2003 Dec 29. Transforming growth factor β and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Mar;24(3):399-404
100. Ozaki I, Hamajima H, Matsuhashi S, Mizuta T. Regulation of TGF- β 1-Induced Pro-Apoptotic Signaling by Growth Factor Receptors and Extracellular Matrix Receptor Integrins in the Liver. *Front Physiol.* 2011 Oct 24;2:78
101. Grainger DJ, Mosedale DE, Metcalfe JC et al. Dietary fat and reduced levels of TGF β 1 act synergistically to promote activation of the vascular endothelium and formation of lipid lesions. *J Cell Sci.* 2000 Jul;113 (Pt 13):2355-61
102. Kulkarni AB, Huh CG, Becker D et al. Transforming growth factor β 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Jan 15;90(2):770-4.

103. Gamble JR, Khew-Goodall Y, Vadas MA Transforming growth factor-beta inhibits E-selectin expression on human endothelial cells. *J Immunol.* 1993 May 15;150(10):4494-503.
104. Armann CA, Van Den Diepstraten CH, Sawyez CG. Transforming growth factor-beta1 inhibits macrophage cholesteryl ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001
105. Salter RC, Arnaoutakis K, Michael DR et al. The expression of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 in human macrophages is inhibited by the anti-atherogenic cytokine transforming growth factor- β and requires Smads, p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011 May;43(5):805-11
106. McCaffrey TA, Consigli S, Du B, Falcone DJ et al. Decreased type II/type I TGF-beta receptor ratio in cells derived from human atherosclerotic lesions. Conversion from an antiproliferative to profibrotic response to TGF-beta1. *J Clin Invest.* 1995 Dec;96(6):2667-75.
107. Lu Y, Boer JM, Barsova RM, Favorova O, Goel A, Müller M, Feskens EJ; PROCARDIS CARDIoGRAM Consortium. TGFB1 genetic polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2012 May 18;13:39.
108. Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, et al. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type β 1. *Hum Mol Genet.* 1999;8:93-97.
109. Shah et al. Allelic diversity in the TGFB1 regulatory region: characterization of novel functional single nucleotide polymorphisms. *Hum Genet* (2006) 119: 61-74.
110. Crobu et al. Role of TGF- β 1 haplotypes in the occurrence of myocardial infarction in young Italian patients. *BMC Medical Genetics* 2008, 9:13.
111. Yokota et al. Association of a T29-->C polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to myocardial infarction in Japanese. *Circulation.* 2000 Jun 20;101(24):2783-7.
112. Deng HB, Jiang CQ, Tomlinson B et al. A polymorphism in transforming growth factor- β 1 is associated with carotid plaques and increased carotid intima-media thickness in older Chinese men: the Guangzhou Biobank Cohort Study-Cardiovascular Disease Subcohort. *Atherosclerosis.* 2011 Feb;214(2):391-6
113. Najjar et al. Association of Transforming Growth Factor- β 1 Gene

Polymorphisms With Genetic Susceptibility to Acute Myocardial Infarction. *Am J Med Sci* 2011;342(5):365–370

114. Winkelmann BR, Hager J. Genetic variation in coronary heart disease and myocardial infarction: methodological overview and clinical evidence. *Pharmacogenomics*. 2000 Feb;1(1):73-94.

115. Koch W, Hoppmann P, Mueller JC et al. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 May;26(5):1114-9.

116. Allison TG. Coronary Heart Disease Epidemiology. In: Murphy JG, Lloyd MA, editors. *Mayo Clinical Cardiology*. 2007;687-693.

117. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(10):917-38.

118. Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009. P 535-97.

119. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002.

120. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002.

121. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1736

122. Elisaf M, The treatment of coronary heart disease: an update. Part 1: An overview of the risk factors for cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*, 2001. 17(1): p. 18-26.

123. 77. Castelli WP, Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am J Med* 1984; 76:4.

124. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743.
125. Charchar FJ, Bloomer LD, Barnes TA, et al. Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. *Lancet* 2012; 379:915.
126. Scheuner MT, Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genet Med*. 2003;5(4):269-85.
127. Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part II: clinical implications. *Circulation*. 2004;110(14):2066-71.
128. Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways. *Circulation*. 2004;110(13):1868-73.
129. Corti, M.C., et al., Evidence for a black-white crossover in all-cause and coronary heart disease mortality in an older population: the North Carolina EPESE. *Am J Public Health*, 1999. 89(3): p. 308-14.
130. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2003;138(11):891-7.
131. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419.
132. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking : A report from the Framingham study. *Lancet* 1974 ; 2: 1345.
133. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996; 93:450.
134. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099.
135. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Int Med* 2000; 160: 2581-9.
136. 90. Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097.

137. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
138. Eckel RH, York DA, Rössner S, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. Circulation 2004; 110:2968.
139. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. Circulation 1996; 94:857.
140. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. J Am Coll Cardiol 1993; 22:468.
141. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? Am J Clin Nutr 1997; 66:239-46.
142. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. N Eng J Med 1996;334:1298-1303.
143. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1991;325:147-52.
144. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2000; 35:838-43.
145. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. Mayo Clin Proc 2002;77:165-73.
146. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Eng J Med 2000; 342; 454-60.
147. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. Circulation

1991;83:1692-7.

148. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937.

149. Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, et al. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:e000752.

150. Law MR, Morris JK. By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:549.

151. Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, et al. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2010; 122:876.

152. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. 1999;25(3):199-211.

153. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.

154. Brewer HB, Jr. Increasing HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 2004; 350(15):1491-4.

155. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assman G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990, 11:462-71.

156. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited;2001.

157. Assmann G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998; 19 (suppl M): M8-M14.

158. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 7B-12B.

159. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2

diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.

160. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229

161. Davies MJ, The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997, 336:1312-4.

162. Kannel WB, Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996, 275:1571-6.

163. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 (Suppl. 2):E1-40.

164. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:403.

165. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1.

166. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382:339.

167. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99:2192.

168. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Butterworth AS, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012; 379:1205.

169. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:2007.

170. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421.
171. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995, 274:1049-57.
172. Vallis KA, Pintilie M, Chong N, et al. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1036.
173. Kamin DS, Grinspoon SK. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *AIDS* 2005; 19:641.
174. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:519-25.
175. Linden T, Taddei-Peters W, Wilhelmsen L, et al. Serum lipids, lipoprotein(a) and apo (a) isoforms in patients with established coronary artery disease and their relation to disease and prognosis after coronary by-pass surgery. *Atherosclerosis*. 1998;137:175–186.
176. Woods A, et al., genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 *Eur Heart J*, 2000;21 (19):1574-83
177. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012; 379:1214.
178. Murray C.J. and A.D. Lopez, Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997. 349(9061): p. 1269-76.
179. Braunwald's heart disease, textbook of cardiovascular medicine, 7th Edition, p-1281, p1243
180. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–1143.
181. Nichols GA, Erbey Jr et al: congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence incidence and risk factors *diabetes care* 24:1614,2001.

182. Castallanos A, K.K., Myerburg RJ. , Hursts The Heart, in The Resting Electrocardiogram. 1998: McGraw-Hill.
183. Linzer M., et al., Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 1997. 126(12): p. 989-96.
184. Santos-Ocampo, C.D., et al., Comparison of exercise, dipyridamole, and adenosine by use of technetium 99m sestamibi tomographic imaging. *J Nucl Cardiol*, 1994. 1(1): p. 57-64.
185. Gibbons R.J., et al., ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(1): p. 260-311.
186. Cohn K., et al., Use of treadmill score to quantify ischemic response and predict extent of coronary disease. *Circulation*, 1979. 59(2): p. 286-96.
187. Okin, P.M. and P. Kligfield, Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 25(7): p. 1726-35.
188. Eric J. Topol, Kardiyovasküler Hastalıklar, kararlı anjina, 2010, 3. Baskı: 79, 80, 611.
189. Cheitlin M.D., et al., ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 29(4): p. 862-79.
190. Garcia M.J., J. Lessick, and M.H. Hoffmann, Accuracy of 16-row multidetector computed tomography for the assessment of coronary artery stenosis. *JAMA*, 2006. 296(4): p. 403-11.
191. Sharir T., et al., Underestimation of extent and severity of coronary artery disease by dipyridamole stress thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in patients taking antianginal drugs. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 31(7): p. 1540-6.

192. Kim W.Y., et al., Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med*, 2001. 345(26): p. 1863-9.
193. Mackey D.C., et al., Bradycardia and asystole during spinal anesthesia: a report of three cases without morbidity. *Anesthesiology*, 1989. 70(5): p. 866-8.
194. Marcassa C., et al., Clinical value, cost-effectiveness, and safety of myocardial perfusion scintigraphy: a position statement. *Eur Heart J*, 2008. 29(4): p. 557-63.
195. Husmann L., et al., Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging with single photon emission computed tomography and positron emission tomography: a comparison with coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008. 24(5): p. 511-8.
196. Candan İ, Oral D: Koroner Kalp Hastalıklarında İnvazif Tedavi. *Kardiyoloji. Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları*. Ankara 2002. S.276-277.
197. Mulliken JB, Goldwyn RM. Impressions of Charles Stent. *Plast Reconstr Surg*. 1978 Aug; 62(2):173-6.
198. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301:61-8.
199. Holmes DR, Selzer F, Johnston JM, Kelsey SF, Holubkov R, Cohen HA, Williams DO, Detre KM; National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. Modeling and risk prediction in the current era of interventional cardiology: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Circulation*. 2003; 107: 1871-6.
200. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361(9351): 13-20.
201. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, for the writing committee. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006, 113; 156-175
202. Renkin J, Melin J, Robert A, Richelle F, Bachy JL, Col J, Detry JM, Wijns W. Detection of restenosis after successful coronary angioplasty: improved clinical

- decision making with use of a logistic model combining procedural and follow-up Variables. *J am collcardiol.* 1990 nov;16(6):1333–40.
203. Stone gw. Çeviri: erol mk. Koroner stentleme. Çeviri editörü şahin m. Grossman's kardiyak kateterizasyon, anjiyografi ve girişim. 7. Baskı. Nobel & Güneş Kitabevi; 2007. S.492–542. angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis study investigators. *N engl j med.* 1994 aug 25;331(8):496–501.
204. Holmes Dr Jr, Hirshfeld J Jr, Faxon D, Vlietstra Re, Jacobs A, King sb 3rd. Accexpert consensus document on coronary artery stents. Document of the American college of cardiology. *J am coll cardiol* 1998; 32: 1471–82.
205. Scanlon P.J., et al., ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*, 1999. 33(6): p. 1756-824.
206. Ertaş FS. Koroner anjiyografi: Candan İ, Oral D. Kardiyoloji, Ankara Üniv Tıp Fak A.Ş, Bölüm 2, Chapter 11, Sayfa:229-261.
207. Grossman WB., *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention.* 1991, Lea and Febiger.
208. Reiber JH, Kooijman, CJ, Slager, CJ, et al. Computer-assisted analysis of the severity of obstructions from coronary cineangiograms: A methodological review. *Automedica* 1984; 5:219.
209. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990; 82:1193.
210. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, et al. Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 100:1285.
211. Ong AT., Aoki J, McFadden EP, Serruys PW. Classification and current treatment options of in-stent restenosis. Present status and future perspectives. *Herz*

2004;29:187-94.

212. Baim DS., New devices for percutaneous coronary intervention are rapidly making bypass surgery obsolete. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:593–597.

213. A.H. Gomma, M.A. Elrayess, et al. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and - 786T>C) gene polymorphisms are associated with coronary in-stent restenosis. (*Eur Heart J*, 2002; 23: 1955–1962, doi:10.1053/euhj.2002.3400

214. Anderson HV., Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry (ACC–NCDR) *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1096-1103.

215. Levine GN., Kern MJ, Berger PB, et al. Management of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization *Ann Intern Med.* 2003;139:123-136.

216. Erik J. ve ark. Restenosis in coronary bare metal stents. Importance of time to follow-up: A comparison of coronary angiograms 6 months and 4 years after implantation, *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2009; 43: 87-93.

217. Dangas GD., Claessen BE, Caixeta A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56,1897.

218. Rzany A., Schaldach M. Smart material silicon carbide: Reduced activation of cells and protein on a-SiC:H-coated stainless steel. *Prog Biomed Res* 2001;4.182–194.

219. Batyraliev T, Avşar Ö. Stent İçi Restenoz ve İlaçlarla Kaplı Stentler. *Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi.* 2007;11: 163-169.

220. Kivela A, Hartikainen J. Restenosis Related to Percutaneous Coronary Intervention Has Been Solved? *Annals of Medicine.* 2006;38: 173-187.

221. Doğan A, Kozan Ö, Tüzün N. Stent-içi restenozun fizyopatolojisi ve tedavisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33(2):115-125.

222. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation.* 1995 Jun 15;91(12):2995–3001.

223. Abizaid A, Kornowski R, Mintz Gs, Hong Mk, Abizaid As, Mehran R, Et Al. The Influence Of Diabetes Mellitus On Acute And Late Clinical Outcomes Following coronary Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:584-9

224. Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S, Savage MP, Bass TA, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART Investigators.

JAmCollCardiol.1991 Sep;18(3):647-56.

225. Schuhlen H, Hausleiter J, Elezi S et al. Are ACC/AHA lesion characteristics predictors for late angiographic results after coronary stent placement? J Am Coll Cardiol 1997; 29: 239A.
226. Kastrati A, Schomig A, Elezi S et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1428–36.
227. Hayase M, Oshima A, Zidar JP et al. Comparison of ultra-sound vs angiographic guidance for stenting in the CRUISE study. Circulation 1997; 96: I-222.
228. Moussa I, Moses J, Di Mario C et al. Stenting after optimal lesion debulking (SOLD) Registry. Circulation 1998; 98:1604–9.
229. Bramucci E, Angoli L, Merlini PA et al. Adjunctive stent implantation following directional coronary atherectomy in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998;32: 1855–60.
230. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. Circulation 2001;104:2007-11.
231. Lowe HC., Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. J Am Coll Cardiol 2002;39:183-193.
232. Kornowski R., et al. Procedural result and late clinical outcomes after percutaneous interventions using long (>25mm) versus short (>20mm) stents. J Am Coll Cardiol. 35: 612, 2000.
233. Sharma S., et al. Angiographic pattern of in-stent restenosis after Palmaz-Schatz stent implantation. J Am Coll Cardiol; 27, Suppl A,; 313A. 1997.
234. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS: Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. J Am Coll 1993;21:15.
235. Carrozza J. et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long term results from large single center experience, J Am Coll Cardiol: 23, 1052, 1994.
236. Singh M., Gersh BJ, McClelland RL, et al. Clinical and angiographic predictors

of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes(PRESTO) trial. *Circulation* 2004; 109:2727.

237. Sir JJ, Chung WY, Hwang SJ, Kang HJ, Cho YS, Koo BK et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide As A Predictor of Repeat Coronary Revascularization. *International Journal of Cardiology*. 2007;1-11.

238. Yakan S. Tek Damara Stent İmplantı Edilen Stabil Anjina Pektorisli Hastalarda Periferik Kan Monosit Kemoatraktan Protein 1(MCP 1) Seviyeleri ile Klinik ve Anjiyografik Restenoz Arasındaki İlişki. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2006.

239. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M et al. Effect of Abciximab on Clinical and Angiographic Restenosis In Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Cardiology*. 2008;1-6.

240. Weintraub WS. The Pathophysiology and Burden of Restenosis *Am J Cardiol* 2007;100[suppl]:3K-9K.

241. Alban D. Et al. 'Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting' *Am Heart J* 2005;150 : 344-50.

242. Schober A, Hoffman R. et al. Peripheral CD34+ cells and the risk of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1116-1122.

243. DiCorleto PE. Cellular mechanisms of atherogenesis. *Am J Hypertens*. 1993;6:314S-318S.

244. Wilensky RL, Pyles JM, Fineberg N. Increased thrombin activity correlates with increased ischemic event rate after percutaneous trans-luminal coronary angioplasty: lack of efficacy of locally delivered urokinase. *Am Heart J*. 1999;138:319-325.

245. Takamori N, Azuma H, et al. High plasma heparin cofactor II activity is associated with reduced incidence of in-stent restenosis after percutaneous coronary implantation. *Circulation*. 2004;109:481-486.

246. Imazu M, Sumii K, Yamamoto H, et al. Hyperinsulinemia as a risk factor for restenosis after coronary balloon angioplasty. *Jpn Circ J*. 2001;65:947-952.

247. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B 12, and vitamin B 6 on clinical outcome after

percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:973–979.

248. Frystyk J, Ledet T, Moller N, et al. Cardiovascular disease and insulin-like growth factor I. *Circulation*. 2002;106:893–895

249. Stocker R, Yamamoto Y, et al. Billuribin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 1987; 235: 1043-1046.

250. Novotny L, Vitek L: Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Exp Biol Med* (Maywood), 2003; 228: 568-571

251. Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G: Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem*, 1994; 40: 18-23.

252. Breimer LH, Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG: Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. *Clin Chem*, 1995; 41: 1504-1508

253. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR: Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996; 16: 250-255

254. Vitek L, Jirsa M, Brodanova M, Kalab M, Marecek Z, Danzig V, Novotny L, Kotal P: Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis*, 2002; 160: 449-456

255. Lin JP, O'Donnell CJ, Schwaiger JP, Cupples LA, Lingenhel A, Hunt SC, Yang S, Kronenberg F: Association between the UGT1A1 * 28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2006; 114: 1476-1481

256. Yingzhu C, Xianxian C, et al. Protective and Indicating Effect of Indirect Bilirubin in Intracranial or Extracranial Artery Atherosclerotic Stenosis Progresses. *J Atheroscler Thromb*, 2011; 18:574-583

256. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1774–7.

257. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP et al. Nitric oxide activity in the human

coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95:

1747–55.

258. Yao SK, Ober JC, Krishnaswami A et al. Endogenous nitric oxide protects against platelet aggregation and cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured arteries. *Circulation* 1992; 86: 1302–9.

259. Takemoto M, Egashira K, Usui M et al. Important role of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the patho-genesis of coronary vascular and myocardial structural changes induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *J Clin Invest* 1997; 99: 278–87.

260. Boulanger C, Luscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990; 85: 587–90.