

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KORONER ARTER STENT RESTENOZLU HASTALARDA SERUM
PROLİDAZ DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Tolga MEMİOĞLU

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Selim AYHAN

2014

BOLU

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KORONER ARTER STENT RESTENOZLU HASTALARDA SERUM
PROLİDAZ DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Tolga MEMİOĞLU

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Selim AYHAN

2014

BOLU

ONAY SAYFASI

Etik kurul onayı:

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

BASVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Koroner Arter Stent Restenozlu Hastalarda Serum Prolidaz Düzeyi İlişkisinin İncelenmesi. Value of Serum Prolidase Levels of Patients with Coronary Artery Stent Restenosis
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç. Dr. Selim AYHAN
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Doç.Dr.Mehmet TOSUN, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya AD. Arş.Gör.Dr.Tolga MEMİOĞLU, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji AD
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	A.İ.B.Ü Tıp Fakültesi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2013/08 -249	Tarih (Date):23 /12 / 2013
	Doç. Dr. Selim AYHAN 'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. After reviewing the research file and related documents designed to be performed under the responsibility of, Doç. Dr. Selim AYHAN ,this project was decided to be approved by ethics committee (with unanimity/majority of votes).	

Üyeler (Members)	Uzmanlık alanı (Profession)	Kurumu (Institution)	İmza (Signature)
Prof.Dr.Mehmet Yazıcı <i>Başkanı (Director)</i>	Kardiyoloji (Cardiology)	AlBÜ Tıp Fakültesi (AIBU Medical School)	
Doç.Dr. Esra Koçoğlu <i>Bşk. Yrd. (Ass. Director)</i>	Mikrobiyoloji (Microbiology)	AlBÜ Tıp Fakültesi (AIBU Medical School)	
Doç.Dr. Fatih Demircioğlu <i>Raportör (Rapporteur)</i>	Çocuk Sağ. ve Hast. (Pediatrics)	AlBÜ Tıp Fakültesi (AIBU Medical School)	
Prof.Dr. Fatma Töre <i>Üye (Member)</i>	Fizyoloji (Physiology)	AlBÜ Tıp Fakültesi (AIBU Medical School)	
Doç.Dr. Mesut Erdurmuş <i>Üye (Member)</i>	Göz Hastalıkları (Ophthalmology)	AlBÜ Tıp Fakültesi (AIBU Medical School)	
Yrd.Doç.Dr. Aysu Kıyan <i>Üye (Member)</i>	Halk Sağlığı (Public Health)	AlBÜ Tıp Fakültesi (AIBU Medical School)	
Yrd.Doç.Dr. Akcan Akkaya <i>Üye (Member)</i>	Anestezi (Anesthesiology)	AlBÜ Tıp Fakültesi (AIBU Medical School)	
Yrd.Doç.Dr. Recep Bayram <i>Üye (Member)</i>	Farmakoloji (Pharmacology)	AlBÜ Tıp Fakültesi (AIBU Medical School)	
Hatice Selen Söylemez <i>Üye (Member)</i>	Eczacı	Serbest Private	
Erol Altındaş <i>Üye (Member)</i>	Avukat	Serbest Private	
Dursun Çelik <i>Üye (Member)</i>	Öğretmen	Bolu Fen Lisesi Bolu Science High School	

Akademik kurul tez kararı:

Karar Defteri

15

Karar Tarihi 07.07.2012

Karar No. :

Prof. Dr. M. YAZICI

Yrd. Doç. Dr. S. AYHAN

" " S. ÖZTÜRK

" " F. ÖZLÜ

" " A. ERDEM

Kardiyoloji Anabilim Dalı Akademik Kurul
toplandı.

1. Anestezia protokolü Dr. Selim ÖZTÜRK'e
tez çalışması "Kronik stabil kalp yetmezliği
hastalarında inotropik tedavinin anjial def
sancısı üzerine etki" olarak verildi. Tez
hacmi ve danışmanı Yrd. Doç. Dr. Selim ÖZTÜRK
olarak bildirildi.

2. Anestezia protokolü Dr. Tamer MEMİŞOĞLU'na tez
çalışması olarak "Koronar arter stent restenozları
hastalarında serum proBNP düzeyleri ile ilişkili olarak
(Cilistikinin incelenmesi)
olarak verildi. Tez hacmi ve danışmanı Yrd. Doç.

Dr. Selim AYHAN olarak bildirildi.

Yrd. Doç. Dr. Selim ÖZTÜRK

Prof. Dr. Selim YAZICI

Yrd. Doç. Dr. Selim AYHAN

ÖZET

Koroner arter stent restenozu, koroner revaskülarizasyon sırasında oluşan hasarlanmaya karşı, damar çapında azalma ile ortaya çıkan olumsuz yanıt olarak tanımlanabilir. Prolidaz, kollajen metabolizmasında yeni matriks oluşumunda ve hücre büyümesinde rol alan bir enzimdir. Kollajen oluşumunda etkisi olan serum prolidaz enziminin stent içi restenozda etkili olabileceği düşünülerek bu çalışma planlandı.

Bildiğimiz kadarıyla günümüzde stent içi restenoz (SİR)'lu hastalarda serum prolidaz enziminin değerini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı stent içi restenoz ile serum prolidaz seviyesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji ve Acil polikliniklerine 2013-2014 yılları arasında klinik veya non-invaziv testler sonucunda orta ve yüksek riskli olduğu tespit edilen ve anjiyografi uygulanan 70 hasta çalışmaya dahil edildi. 40 hastada stent içi restenoz saptanırken kalan 30 hastada anjiyografik olarak kritik lezyon saptanmadı. 70 hastanın da serum prolidaz düzeyleri ölçüldü.

Serum prolidaz düzeyi, SİR olan grupta olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$). SİR, sigara içen grupta içmeyen gruba göre anlamlı derece fazla bulundu ($p=0.04$). Restenotik stent yüzdesi artışı ile serum prolidaz düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada ise restenotik stent yüzde oranı arttıkça serum prolidaz düzeyinin de arttığı saptandı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.04$).

Bu çalışmadan elde edilen veriler, serum prolidaz enzim düzeylerinin stent restenozuyla yakından ilişkili ve restenoz ciddiyetinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu göstermektedir. Bulgularımız, koroner stentle PKG yapılan hastalarda prolidaz enzim düzeylerinin stent restenozunun erken ve doğru değerlendirilmesine imkan sağlayacağına, mevcut tedavinin değiştirilmesi ya da yoğunlaştırılması zamanının belirlenmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Stent içi restenoz, prolidaz, koroner stent.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF SERUM PROLIDASE LEVEL OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY STENT RESTENOSIS

Coronary artery stent restenosis can be defined as the negative response resulting from the reduction in the veins due to the damage during coronary revascularization. Prolidase is an enzyme involved in new matrix formation in collagen metabolism and cell development. This study has been planned on the basis that the serum prolidase enzyme that has an impact on collagen formation may have an impact on in-stent restenosis.

Based on what is known to date, there has been no study done on assessing the serum prolidase enzyme levels in in-stent restenosis patients. For this reason, our study objective is to identify the relationship between the in-stent restenosis and serum prolidase levels.

70 patients identified as medium or high risk on the basis of clinical or non-invasive tests and subject to an angiography in 2013-2014 at Abant İzzet Baysal University research and application hospital cardiology and emergency polyclinic were included in the study. In 40 patients, in-stent restenosis was identified. In the other 30 patients, angiographically determined critical lesion was not identified. In all patients the serum prolidase levels were measured.

The serum prolidase levels in the group with in-stent restenosis as compared to the group without was found to be meaningfully higher and to be statistically meaningful ($p=0.02$). In-stent restenosis was found to be meaningfully higher in smokers compared to non smokers ($p=0.04$). In the comparison between the increase in the stenotic stent percentage and serum prolidase levels, it was found that as the stenotic stent percentage increased the serum prolidase levels increased in a statistically meaningful way ($p=0.04$). The data from this study shows that serum prolidase enzyme levels are closely related to stent restenosis and are independent indicators of restenosis seriousness. Our findings lead us to think that in patients subject to coronary stent and PKG, prolidase enzyme levels may enable early and correct assessment of stent restenosis, and may contribute to the change in the treatment or determination of the timing of increasing the intensity.

Keywords: In-stent restenosis, prolidase, coronary stent

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve kardiyoloji eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Selim AYHAN'a, asistanlık eğitimim boyunca yardım ve desteğini esirgemeyen ve bizlerin eğitimi için gösterdiği büyük gayretlerden dolayı Prof. Dr. Mehmet YAZICI'ya, anneme, babama ve tüm aileme, eğitimim boyunca beraber çalışmaktan büyük onur duyduğum ve benden desteklerini esirgemeyen tüm hocalarıma, değerli ağabeyim ve güzel insan Cüneyt BİLGİN'e, asistan, teknisyen ve hemşire arkadaşlarıma, tüm hastane personeline, üzerimde emeği olan tüm sevdiklerime ve özellikle de her zaman yanımda olduğunu hissettiğim canım dedem Reşit YILMAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Tolga MEMİOĞLU

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
Etik kurul onayı.....	iii
Akademik kurul tez kararı.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER.....	x
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Ateroskleroz Gelişimindeki Basamaklar.....	3
2.1.1 Aterosklerotik Lezyonların Sınıflaması.....	6
2.1.2 Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri.....	7
2.2. Koroner Arter Hastalığı.....	8
2.2.1 Koroner Arter Hastalığı Genel Bilgiler.....	8

2.2.2 Koroner Arter Hastalıklarında Tedavi.....	9
2.3. Perkütan Koroner Girişimler(Koroner Anjiyografi, PTCA ve Koroner Stentleme).....	10
2.3.1 Stent Gelişimi ve Tipleri.....	12
2.3.2 İdeal bir stentte bulunması gereken özellikler.....	13
2.4. Stent İçi Restenoz.....	14
2.4.1 Stent İçi Restenoz Sınıflaması	15
2.4.2 Restenoz Patofizyolojisi.....	16
2.4.3.Restenoz Belirteçleri.....	20
2.4.4 Restenozda Tedavi Yaklaşımları.....	23
2.4.5 Serum Prolidaz Düzeyi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR.....	40
8. ÖZGEÇMİŞ.....	48

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

TABLolar

- Tablo 1:** Stent içi restenoz (SİR) gelişimini belirleyici etkenler
- Tablo 2:** Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri
- Tablo 3:** Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri
- Tablo 4:** Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin kullandıkları ilaçlar.
- Tablo 5:** Hasta ve kontrol gruplarındaki ilaç salınımlı stent - çıplak metal stent sayı ve oranları
- Tablo 6:** Hasta ve kontrol gruplarının anjiyografik özellikleri
- Tablo 7:** Hasta ve kontrol gruplarında anjiyografik Gensini Skorları
- Tablo 8:** Hasta ve kontrol gruplarında serum prolidaz düzeyleri
- Tablo 9:** Çok değişkenli lineer regresyon analizinde stent restenozunun bağımsız öngördürücüleri

ŞEKİLLER

- Şekil 1:** Ateroskleroz oluşum mekanizması
- Şekil 2:** Stent içi restenoz sınıflaması, sıklığı ve hedef damar revaskülarizasyon (HDR) oranı
- Şekil 3:** Neointimal hiperplazi gelişimi
- Şekil 4:** Neointimal hiperplazi ve restenoz ilişkisi
- Şekil 5:** Balon anjiyoplasti sonrası restenoz ve stent sonrası restenoz
- Şekil 6:** Stent içi restenozun anjiyografik görüntüsü
- Şekil 7:** Prolidaz Mekanizması
- Şekil 8:** Hasta ve kontrol gruplarında serum prolidaz düzeyi karşılaştırılması (Box-Plot grafiği)

SİMGE VE KISALTMALAR

AHA: American Heart Association

BENESTENT: Belgium Netherlands Stent

CABG: Coronary Artery By-Pass Graft

ÇMS: Çıplak Metal Stent

DCA: Direksiyonel koroner aterektomi

DM: Diabetes Mellitus

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentetaz

HDL: High Density Lipoprotein

HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu

HT: Hipertansiyon

IVUS: İnvazivasküler Ultrasonografi

İSS: İlaç salımlı stent

KAG: Koroner anjiyografi

KAH: Koroner arter hastalığı

KVH: Kardiyovasküler hastalıklar

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

LDL: Low Density Lipoprotein

M-HEART: Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial

MI: Miyokard enfarktüsü

NO: Nitrik oksit

NSTEMI: Non ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü

PDGF: Platelet-derived growth factor

PEPCAD-III: Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Coronary Artery Disease) III

PKG: Perkütan koroner girişim

PSS: Paclitaxel salınlımlı stent

PTCA: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti

RKÇ: Randomize klinik çalışma

SİR: Stent içi restenoz

SSS: Sirolimus salınlımlı stent

STEMI: ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü

STRESS: Stent Restenosis Study

TEKHARF: Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı

vWF: Von Willebrand factor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz; genellikle küçük yaşlarda başlayan, orta ve geç yaşlarda klinik olarak belirti veren kronik, inflamatuvar, progressif ve plak oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (1,2,3). Miyokard enfarktüsü, inme, ani kardiyak ölüm, kalp yetmezliğinin başta gelen sebebidir (4,5,6). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), ateroskleroz sebebiyle meydana gelmektedir.

KVH, gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en sık sebebi durumundadır (7). KVH için risk faktörleri terimi ilk kez 1960'ların başlarında sonuçları elde edilmeye başlanan Framingham Kalp Çalışması'nda kullanılmıştır (8). KVH; koroner arter hastalıkları (KAH), periferik damar hastalıkları, hipertansiyon (HT), serebrovasküler hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği (KKY), konjenital ve valvüler kalp hastalıklarını içermektedir. KAH ise; anjina, miyokard enfarktüsü (MI), koroner yetmezlik, koroner ölüm gibi durumları içermektedir (9). Yaş, diabetes mellitus (DM), HT, sigara, dislipidemi, obezite ve sedanter yaşam tarzı KAH için bilinen en önemli risk faktörleridir (10). KAH, ABD'de her yıl 1,2 milyondan fazla miyokard enfarktüsüne (MI) ve 500.000'den fazla ölüme neden olmaktadır (11). KAH'ın tedavisinde medikal ve girişimsel tedavi yöntemleri mevcuttur.

KAH tedavisinde girişimsel teknik olarak en yaygın kullanılan yöntemler perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA), koroner stent implantasyonu ve bazı teropatik koroner cihazlardır. Bu yöntemler perkütan koroner girişim (PKG) başlığı altında toplanmaktadır (12). Günümüzde ABD'de 1 yılda gerçekleştirilen PKG sayısı yaklaşık 1.000.000'dur (13). Koroner stent implantasyonu PTCA ile kıyaslandığında erken komplikasyonların daha az olması ve uzun süreli klinik sonuçların daha iyi olması sebebiyle zamanımızda daha fazla kullanılmaktadır.

Brakiterapi, atarektomi, lazer anjiyoplasti de koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılan girişimsel tedavilerdir (14). Koroner stent implantasyonu sonrası karşılaşılan en mühim sorunlardan biri koroner arter stent restenozudur.

Koroner arter stent restenozu, koroner revaskülarizasyon esnasında meydana gelen hasara karşı damar çapında azalma ve bunun sonucunda ortaya çıkan olumsuz yanıt olarak tanımlanabilir (15). Koroner arter stent restenozu sıklıkla stent içi restenoz (SİR) şeklinde meydana gelir.

%10-30 arasında olan SİR oranı günümüzde %60-80'lere kadar çıkabilmektedir. Diabetes mellitus gibi riskli hastalarda bu oran %70'e yükselebilmektedir (16). Koroner stent implantasyonu PTCA'ya göre SİR'i azaltmıştır. Günümüzde SİR'i azaltmak için obstrüktif KAH'n tedavisinde en sık uygulanan yöntem koroner stent implantasyonudur ve cerrahi revaskülarizasyona göre daha iyi bir seçenektir. Medikal ve teknolojik gelişmelere rağmen SİR henüz çözülmemiş bir problemdir. Düz kas hücre çoğalması ve neointimal hiperplazi SİR'in en önemli sebepleridir. Kollajen oluşumunda etkisi olan serum prolidaz enziminin SİR'de etkili olabileceği düşünülerek bu çalışmamız planlanmıştır.

Prolidaz; prolin içeren dipeptidlerin (X-Pro) peptid bağı kırarak koparan ve kemik, bağ dokusu, böbrek, kalp, intestinal mukoza, karaciğer, beyin, uterus, timus, eritrositler, lökositler, fibroblastlar, plazma gibi birçok dokuda bulunan bir enzimdir. Kollajen metabolizmasında yeni matriks oluşumuna ve hücre büyümesine katkı sağlar. Hücre içinde prokollajen, kollajen, prolin ve hidroksiprolin içeren proteinlerin katabolizmasında rol oynamaktadır. Prolidaz enzimi ile açığa çıkan prolin ve hidroksiprolin amino asitleri, kollajen dokusunun yaklaşık % 25'ini meydana getirir ve bağ dokusunun devamlılığının sağlanmasına yardımcı olur. Prolidaz ile ilgili yapılmış bir çalışmada farklı iskemi tiplerinde serum prolidaz aktivitesi ve iskemi süresi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Sonuç olarak serum prolidaz enzimi aktivitesinin iskeminin süresinin saptanmasında önemli bir öngördürücü biyobelirteç olabileceği bulunmuştur (17). SİR'in belirlenmesinde başka biyobelirteçler de araştırılmıştır (18,19).

Günümüze dek bildiğimiz kadarıyla stent içi restenozlu hastalarda serum prolidaz enziminin değerini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı SİR ile serum prolidaz seviyesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ateroskleroz Gelişimindeki Basamaklar

Ateroskleroz; aort, karotis, koroner arterler, iliak ve femoral arter ve daha az oranda da intrakraniyal arterleri içeren, sıklıkla orta ve büyük boy arterlerin tutulduğu kronik, inflamatuvar, proliferatif ve plak oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (1,2,3). Koroner arterler vücutta ateroskleroza en yatkın damarlardır. Miyokard içindeki arterler ise ateroskleroza dirençlidir (20,21).

Metabolik, immünolojik, toksik mekanizmalar ve enfeksiyonlar gibi endotel fonksiyonlarını hasara uğratan faktörlerin aterosklerotik süreci tetiklediği öne sürülmüştür (22,23). Ateroskleroz, yaygın olmayan fokal bir hastalıktır. Koroner arterler incelendiğinde arterin bir bölümü anormal olurken başka bir kısmı normal olabilir (24).

Arteriyoskleroz, arteryel zedelenmeye yol açan ve üç damarsal patoloji için kullanılan bir terimdir (25,26). Bunların birincisi ve en mühimi sıklıkla santralde lipidden zengin bir çekirdek içeren intimal yağlı fibroz plak ile karakterize olan aterosklerozdur. İkinci tip, musküler arterlerin mediasında kalsifikasyonla karakterize olan Mönckeberg'in mediyal kalsifik sklerozudur. Üçüncü tip, küçük arter ve arteriyollerin hastalığı olan arteriolosklerozdur. Bu üçüncü tip en sık HT ve DM ile beraber görülür. Hyalen ve hiperplastik olmak üzere iki alt tipi mevcuttur.

1. Endotel Disfonksiyonu: Endotel, dokular ve kan arasında bulunan biyolojik yapının adıdır. Vasküler tonusun düzenlenmesinde, hemostaz ve inflamasyon olayında ve ayrıca kan ile subendotelyal doku arasında pıhtılaşmaya karşı koruyucu rol oynamaktadır. Vasküler endotelde aterogenezi engellemektedir.

Endotel disfonksiyonu, damar duvarında tonus ve trombojenite değişiklikleri, proliferasyon-antiproliferasyon dengesi ve endotelin kan ile damar duvarı arasındaki seçici geçirgenliğinin hasar görmesi sonucu gelişir. Aterosklerozda ilk basamaktır. Başta nitrik oksit (NO) olmak üzere vazodilatatörlerin biyoyararlanımındaki değişiklikler, endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma veya endotel kaynaklı kontraktil faktörlerinin artması ile oluşmaktadır. (22).

Nitrik oksit (NO), vasküler endotelde endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir. Vasküler düz kasları gevşetir, endotel bağımlı vazodilatasyonun gerçekleşmesini sağlayan başlıca maddedir (27). NO salınımının vasküler tonusun ve kan basıncının düzenlenmesindeki rolü bazı çalışmalarda gösterilmiştir (28,29). NO, trombosit ve lökositlerin endotele tutunmasını engeller. Low-density lipoprotein (LDL) oksidasyonunu kısıtlar ve bu sayede LDL'nin aterojenik LDL'ye dönüşümünü engeller. Endotelde NO seviyesindeki azalma LDL oksidasyonunu artırır ve ateroskleroza sebep olur (30). DM, preeklampsi, HT, böbrek yetmezlikleri, sigara kullanımı ya da süperoksit düzeylerinin yükselmesi durumlarında NO miktarı etkilenir ve endotel disfonksiyonu meydana gelebilir (31,32). Endotel hücreleri, güçlü vazodilatatör ve fibrinolitik ajan olan plazminojenin salınımından da sorumludur.

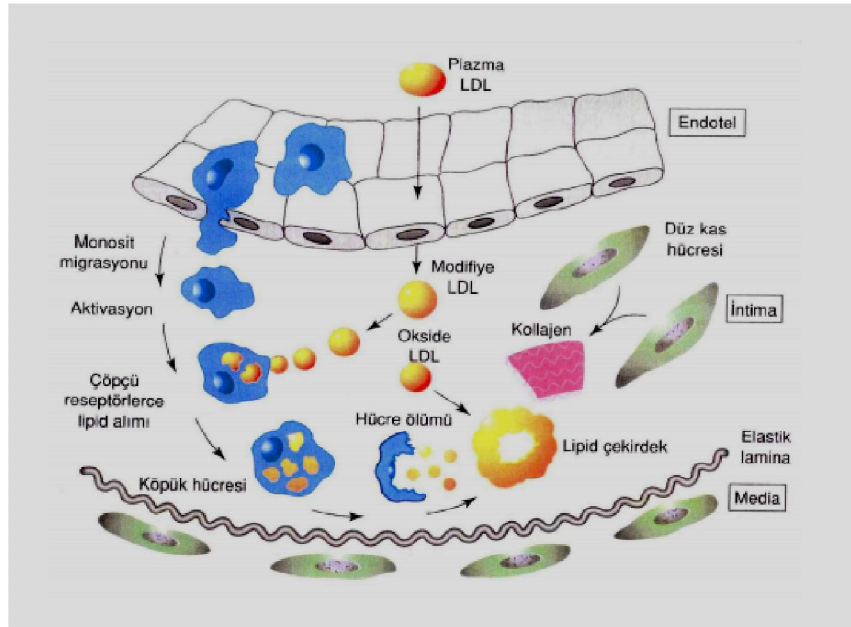
2. İnfiltrasyon: Lipid, makrofaj ve lökositlerin arteriyel intima tabakasında yoğunlaşması sonucu hücrel infiltrasyon meydana gelir (33).

3. İnflamasyon: İnflamasyon ve makrofajların LDL partiküllerini sindirmesi ile lipitten zengin köpüksü hücreler meydana gelir. Bu köpüksü hücrelerin birikmesi ile birlikte arteriyel lümene doğru büyüyen yağlı çizgilenmeler oluşur.

4. Proliferasyon: Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve ardından media tabakasına migrasyonu neticesinde yağlı lezyonun üzerinde fibröz bir kısım meydana gelir. Bu geri dönüşümsüz bir lezyonun oluşmasına neden olur.

5. Plak ilerlemesi: Lipid tabakanın genişlemesi, kanama, plak içinde kalsifikasyon ve tıkaçıcı olmayan pıhtı oluşumu ile karakterize olan eroziv durumdur.

6. Plak rüptürü: Matriks metalloproteinazlarının tetiklemesiyle incelen plak damar lümeni yüzeyinden geçen kan akımının yaptığı basınç sonucu rüptüre olur. Koroner arterde %70'den daha az darlık oluşturan plakların rüptür olma riski daha fazladır. Çünkü bu plaklar daha fazla lipid içerir ve daha ince bir fibröz dokuya sahiptir (34,35,36).



Şekil 1: Ateroskleroz oluşum mekanizması (24).

2.1.1 Aterosklerotik Lezyonların Sınıflaması

Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması

Amerikan Kalp Birliği aterosklerotik lezyonları 5 evreye ayırmıştır.

Evre 1: Klinik bulgu vermeyen Tip I, II ve III lezyonlar bu evrede yer alır.

Tip I: İlk oluşun tipidir. Yenidoęanlarda görülür. Az miktarda lipid birikimi ve az miktarda köpük hücresi ile içermektedir (21).

Tip II: Azalmış T lenfosit sayısı, artmış makrofaj sayısı, lipid birikimli düz kas hücreleri ve mast hücreleri bulunur.

Tip IIa: İntimal kalınlaşma mevcuttur. Ateroskleroza yatkın lokalizasyonlarda bulunur. Progresiftir.

Tip IIb: Bu lezyonların progresif özelliği yoktur.

Tip III: Aterom plağı olarak adlandırılan ilk lezyondur. Gelecekte meydana gelecek hastalığın göstergesi kabul edilmektedir.

Evre 2: Klinik bulgu vermez. Aterom plağı meydana gelmiştir. Bu lezyonlar komplikasyona sebep olabilir. İki tipi vardır:

Tip IV: Bu lezyonda hücre bulunmaz. Yağ birikintileri vardır. Çevresinde inflamatuvar hücreler, düz kas hücreleri ve bağ dokusu mevcuttur. Plak yapısında damarlanmalar oluşmuştur.

Tip Va: Bu lezyonda lipid çekirdek üstünde ince, fibröz şapka benzeri bir oluşum mevcuttur. Damar yapısı daha belirginleşmiştir.

Evre 3: Tip VI lezyonlar bu evrededir.

Tip VI: Evre 2 lezyonların yırtılması, ülserasyonu, erozyonu ya da yeni oluşmuş kapillerlerden kanama sonucu meydana gelir. Hasarlanmış plak üzerine

trombüs yapıştır. Trombüs damarda obstruksiyon oluştursa evre 4 lezyon meydana gelir.

Evre 4: Akut ya da komplike olan tip VI lezyonlar mevcuttur. Bu evrede oluşan trombüs tıkalıcıdır ve akut koroner sendroma yol açar.

Evre 5: Tip Vb ve Vc lezyonları içerir.

Tip Vb ve Tip Vc: Evre 3 ve 4'te oluşan lezyonlardaki hasarın rejenerasyonu ve yapışmış olan trombüsün organize olması plağın boyutunu büyütür ve tıkalıcı tipler olan tip Vb ya da Vc lezyonlar meydana gelir (21).

2.1.2 Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

Değiştirilebilen ve değiştirilemeyen olmak üzere ikiye ayrılır:

Erkeklerde 45 yaş üzeri olmak, kadınlarda 55 yaş üzeri olmak veya erken menapoz, aile öyküsü (erkeklerde birinci derece yakınında 55 yaşından önce, kadınlarda birinci derece yakınında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı olması) ve erkek cinsiyet değiştirilemeyen risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Kontrolsüz DM, HT, yüksek LDL, düşük high Density Lipoprotein (HDL), metabolik sendrom, sigara, stres, obezite, fazla alkol kullanımı, fiziksel inaktivite ise değiştirilebilir risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

C-reaktif protein, lipoprotein-a yüksekliği, homosistein, D-Dimer, fibrinojen yeni aterosklerotik risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (34,35).

2.2. Koroner Arter Hastalığı

2.2.1 Koroner Arter Hastalığı Genel Bilgiler

KAH, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir. KVVH; Avrupa’da 75 yaş altı ölümlerin kadınlarda %45’i, erkeklerde ise %38’inden sorumludur (1). Türkiye İstatistik Kurumu’nun yaptığı bir araştırmada %39.9 ile (kadınlarda %44.4, erkeklerde %36.2) KAH ölüm sebepleri arasında en başta gelmektedir. İkinci sırada ise kansere bağlı ölümler bulunmaktadır (%21.1) (37). KAH’ın sebebi olan ateroskleroz sessiz, kronik ve aynı zamanda ilerleyici bir süreçtir. KAH hastalarında ilk değerlendirmede görülebilecek tek tip belirti ve bulgu yoktur. Kronik stabil anjina, unstabil anjina, mikrovasküler anjina, prizmantal anjina ve akut miyokard enfarktüsünde çoğunlukla baskın semptom göğüs ağrısıdır.

KAH; konjestif kalp yetmezliği, sessiz iskemi, kardiyak aritmiler ve ani ölüm gibi göğüs ağrısının hiç olmadığı ya da daha az görüldüğü bir biçimde de meydana gelebilir. KAH’ın ateroskleroz dışında başka sebepleri de vardır. Miyokardiyal bridge, koroner arterlerin konjenital anomalileri, vaskülitlerin neden olduğu koroner arterit, radyasyonun neden olduğu koroner hastalık bu duruma örnek gösterilebilir.

Miyokardiyal iskemi ve göğüs ağrısı; aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, idiopatik dilate kardiyomiyopatideki gibi KAH olmayan durumlarda da meydana gelebilir. KAH, başka kalp hastalıkları ile beraber de görülebilir (38).

Dünya Sağlık Örgütü eldeki mevcut verilere göre koroner arter hastalıklarına bağlı ölümlerin önümüzdeki yirmi yılda kadınlarda %120, erkeklerde %137 artacağını öngörmektedir (39). Erişkin nüfusta KAH prevalansı yaklaşık %3.8’dir. Erişkinlerde kalp hastalığı prevalansının yaşlara göre dağılımı değerlendirildiğinde 49 yaş veya daha altı yaşlarda %2.3, 50-59 yaş grubunda %13.3, 60-69 yaş grubunda %21.6, 70 yaş üzerinde ise %20 olduğu saptanmıştır (40). ABD’de yatarak tedavi giderlerinin dörtte birini 71.2 milyar dolarla KAH oluşturmaktadır (41).

KAH'a bağlı mortalite 1990'lı yıllarda erkeklerde binde 8.1'den, 2000'li yıllarda 7.2'ye, kadınlarda binde 3.3'e gerilemiştir. TEKHARF 2013 verilerine göre ülkemizde KAH'ın yıllık insidansı 400 bin kişidir. Yeni tanıların büyük kısmı yeni başlangıçlı angina ve/veya EKG'de iskemi ya da sol dal bloğu gelişmesine, bir kısmında da akut miyokart enfarktüsü, stent implantasyonu veya By-pass girişimine bağlı meydana gelmekteydi. 45-74 yaşı aralığında meydana gelen tüm nedenli ve KAH kökenli ölümler yılda bin kişide 13.2 (erkeklerde 16.8, kadında 9.9) seviyesindeydi. KAH kökenli ölümler bu yaşı aralığında tarama başlangıcından bu yana erkeklerde bin kişi-yılında 7.5, kadınlarda bin kişi-yılında 3.74 düzeyindeydi (42).

2.2.2 Koroner Arter Hastalıklarında Tedavi

KAH tedavisinde yaşam tarzı değişikliği, farmakolojik tedavi ve girişimsel tedavi gibi seçenekler kullanılabilir. Hastalar öncelikle koroner arter hastalığı hakkında bilgilendirilmelidirler. Hastalara sebze, meyve, balık ve beyaz etten zengin bir diyet tavsiye edilmelidir. Sigara kullanımı mevcutsa mutlaka bırakılmalı ve aşırı alkol tüketiminin uzak durulması önerilmelidir.

Omega-3'ten zengin balık yağı ürünlerinin kullanımı tavsiye edilebilir. Fiziksel aktivite egzersiz toleransını arttırmakta ve semptomları azaltmaktadır. Fiziksel aktivite vücut ağırlığı, kan lipid profili, kan basıncı, glukoz toleransı ve insüline duyarlılık üzerinde olumlu etkileri sebebiyle teşvik edilmelidir. DM, HT ve dislipidemi gibi ateroskleroz sürecini kötü etkilediğı kanıtlanmış hastalıklar da optimal şekilde tedavi edilmeye çalışılmalıdır.

KAH'ın medikal tedavisinde iki amaç vardır. Birincisi, MI ve ölümü engelleyip yaşam süresini uzatmaktır. İkincisi ise anjina, iskemi sıklığını ve şiddetini azaltıp hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Mortalite ve morbidite üzerindeki pozitif etkileri kanıtlanmış olan dört farmakolojik ilaç grubu aspirin, beta blokerler, ACE inhibitörleri/ARB ve statinlerdir. Girişimsel tedavide perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA), intrakoroner stentler ve koroner arter By-pass greftleme (CABG) kullanılmaktadır.

Miyokardiyal revaskülarizasyon, yaklaşık elli yıldan beri KAH tedavisinde başlıca tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir. Klinik uygulamalarda 1960'lerden itibaren kullanılan CABG, cerrahi yöntemler arasında en fazla incelenmiş yöntem iken, 30 yıldan uzun süredir kullanılan perkütan koroner girişim (PKG), diğer girişim şekillerine göre daha fazla randomize kontrollü çalışmaya (RKÇ) konu olmuştur.

CABG'de kullanılan greftler sorumlu lezyonun distalinde koroner damara yerleştirilerek miyokarda ekstra kan akımı kaynağı sağlamaktadır. Çoğunlukla proksimal tıkalıcı hastalığa karşı koruma sağlar. Koroner stentler ile stentin proksimalinde yeni hastalığa karşı korunma sağlamadan koroner damarların normal kan akımını tekrar yerine koyulması amaçlanmaktadır. Miyokardiyal revaskülarizasyonun amacı, iskeminin ortadan kaldırılması için en iyi sonuçları elde etmektir. Anstabil anjina, ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) ve ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) ile başvuran hastalarda, miyokardiyal iskemi belirgindir ve yaşamı tehdit eder (43).

Teknolojideki gelişmeler, koroner lezyonların çoğunun PKG'ye yanıt vereceğini düşündürmektedir. Teknik uygulanabilirliğin gerçekleşebilmesi için klinik tablonun, iskemi derecesinin, anjina şiddetinin, tıbbi tedaviye yanıtın ve anjiyografi ile belirlenmiş olan anatomik hastalık derecesinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Revaskülarizasyon yöntemleri, hız ve zaman açısından farklılık gösteren bazı risklere sahiptir. Bu yüzden hastalar ve hekimlerin, daha az invazif olan PKG işleminin kısa dönemdeki uygulama kolaylığı ile cerrahi işlemin sürekliliğini iyi değerlendirmesi gerekmektedir (43).

2.3. Perkütan Koroner Girişimler (Koroner anjiyografi, perkütan transluminal koroner anjiyoplasti ve koroner stentleme)

Kardiyak kateterizasyon işlemini ilk defa 1929 yılında Werner Forsmann uygulamıştır (44). 1941 yılında da Cournand ve Ranges sağ kalp kateterizasyonunu gerçekleştirmişlerdir.

1958 yılında Sones brakiyal arteriotomi ile koroner anjiyografiyi (KAG) gerçekleştirmiştir. Dotter ve Judkins 1964 yılında ilk kez transluminal koroner anjiyoplasti kavramını daralmış damar lümeninin bir kateter yardımıyla genişletilmesi olarak öne sürmüşlerdir. 1967'de ise Judkins perkütan femoral yolla KAG'yi gerçekleştirmiştir (45,46). 1979 yılında Gruentzig sert dilatatörlerin yerine daha küçük kateter gövdesi üzerine yerleştirilmiş, şişirilebilen ve elastomer olmayan balonu keşfetmiştir (47). Gruentzig bilinci açık insanda stenoza uğramış koroner artere ilk kez perkütan transluminal koroner anjiyoplasti işlemini gerçekleştirmiş olan kişidir (16 Eylül 1977) (48). PTCA, yeni tekniklerin ortaya çıktığı 1990'lı yılların ortalarına kadar yaygın olarak kullanılan tek kateter temelli revaskülarizasyon tekniğiydi. Başka tekniklerin de eklenmesiyle artık bu teknik genel olarak perkütan koroner girişim (PKG) olarak isimlendirilmektedir. PTCA'nın yalnız başına kullanımı son yıllarda azalmakla birlikte hala endovasküler girişimlerin temelini oluşturmaya devam etmektedir. Balonun şişirilmesi ile ilk önce intima tabakasında (sıklıkla da media tabakasında) lokalize diseksiyon ve adventisya tabakasının genişlemesi meydana gelmektedir. PTCA'nın geniş şekilde kullanılabileceği iki özel durum vardır:

Birincisi, acil CABG için uygun olup akut koroner sendrom ile başvuran hastaları kapsamaktadır. İkincisi, cerrahi öncesi aşamada anlamlı derecede KAH saptanmış hastalardır. PTCA sonrası anlamlı SİR saptanan hastalarda koroner stent implantasyonu şiddetle tavsiye edilmektedir (49).

PTCA; stent yerleştirilmesi öncesinde, stent yerleştirilirken ya da stent yerleştirildikten sonra stentin daha fazla genişletilmesi için PKG'nin tamamlayıcı komponentidir. Günümüzde tek başına balon anjiyoplasti işlemi, koroner stentlerin ya da stent içi brakiterapinin faydalarının kısıtlı olduğu daha çok 2.5 mm'nin altında çapı olan damarlarda, 25 mm den uzun lezyonlarda, safen ven greftlerinin anastomotik darlıklarında kullanılmak üzere sınırlandırılmıştır. Koroner stentler, girişimsel kardiyojide erken komplikasyonları ve geç klinik sonuçları geniş bir hasta grubunda iyileştirmiştir (50).

2.3.1 Stent Gelişimi ve Tipleri

Stent terimi ilk kez Londralı bir diş hekimi olan Charles Stent (1807–1885) tarafından geliştirilip gündeme getirilmiştir. Sabitleyici, genişletici ve gerdirici olarak kullanılan herhangi bir cihazı ifade etmiştir (51).

İlk arteryel stentleme girişimi, dissekan aort anevrizmalı üç hastada kendiliğinden genişleyen sarmal coil stent implante eden İsviçreli Maas ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (52). İlk koroner Palmaz-Schatz stent 1887'de Brezilya 'da Dr. Eduardo Sousa tarafından bir hastada kullanılmıştır (53). 1984'de Julio Palmaz ince duvarlı paslanmaz çelikten, altındaki taşıyıcı balon şişirildiğinde elmas şeklinde pencerelere benzeyen tüp stenti bulmuştur (54). 1989'da balon anjiyoplasti ile elektif Palmaz-Schatz stentlemenin uzun dönem sonuçlarını kıyaslayan iki randomize çok merkezli çalışma başlatıldı (STRESS ve BENESTENT). Bu çalışmaların her birinin sonunda balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında klinik ve anjiyografik restenozda %20-30'luk azalma olduğu görülmüştür. Ek olarak daha düşük oranda subakut damar tıkanması, daha az rezidüel diseksiyon ve daha büyük işlem sonrası luminal çap ile birlikte başlangıç anjiyografik sonuçların iyileştiğini anlamlı biçimde göstermişlerdir (55,56). 1990'ların ilk yıllarında Colombo ve arkadaşları intravasküler ultrasonografiyi kullanmıştır (57).

Sonraki yıllarda balonla veya kendiliğinden açılan stentler klinik uygulamaya girmiştir. Stentler metalik bileşimi, uzunluğu, fleksibilitesi, sitratının yapısı, endikasyonu, ulaşımı, arteryel yüzeyi ve diğer faktörlere göre farklılıklar göstermektedir.

Palmaz-Schatz'ı referans alarak ikinci kuşak stentleri kıyaslayan çalışmalarda subakut stent trombozu ve ilerleyen dönemlerdeki restenoz oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır (58).

Stentlerdeki majör komponent olan paslanmaz çeliğin, sınırlı radyoopasite ve fleksibilite eksikliği gibi yapısal özellikleri sebebiyle farklı metal alaşımlar kullanılmaya başlanmıştır. Kobalt-krom sitrat kalınlığı ile karşılaştırıldığında paslanmaz çeliğe kıyasla daha iyi radyoopasite ve ulaşım özelliklerine sahiptir. İlaç salınımlı stentler SİR'i azaltmada çıplak metal stentlere göre daha etkindir. Bazı ilaç salınımlı stentler SİR'i engellerken (örn: everolimus, sirolimus, polimer kökenli paklitaxel), bazılarının etkisi sınırlı olmuş veya etkisiz kalmış (örn: deksametazon, stent bazlı paklitaksel) veya klinik olarak zararlı bulunmuşlardır (örn: 7-hekzanoiltakso, aktinomisin D) (59).

2.3.2 İdeal Bir Stentte Bulunması Gereken Özellikler

Stent trombozu ve SİR klinik uygulamada önemli bir sorundur. Stent trombozu ilk 24 saat içinde gelişirse akut stent trombozu, 1-30 gün arasında gelişirse erken stent trombozu, 30 gün-1 yıl arasında gelişirse geç stent trombozu, 1 yıldan sonra gelişirse çok geç stent trombozu olarak tanımlanır. Klinik, biyolojik, anjiyografik ve hekimin yönlendirdiği birçok faktör stent trombozu riskini etkilemektedir.

Restenoz, perkütan koroner girişim sırasında gelişen arteriyel hasara (injury) karşı meydana gelen iyileşme yanıtıdır. Sıklıkla stent içi restenoz (SİR) şeklinde meydana gelmektedir. SİR, çıplak metal stentlerde ilaç kaplı stentlere kıyasla daha fazla görülmektedir. Ancak ilaç kaplı stent kullanımının artmasıyla yeni stent içi restenoz tipleri ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple girişimsel kardiyojide ciddi ilerlemeler sağlanmış olmasına karşın en ideal stent tipi henüz bulunamamıştır.

İdeal bir stent, yan dal tıkanıklığı yapmamalıdır. Trombojenitesi en az düzeyde olmalıdır. Fonksiyonel olması için yeterli fizik gücü olmalı ve yeterli miktarda esnek yapıda olmalıdır. Stent ve stentten çözülen maddeler vücuda uyum sağlamalıdır. Stent dizaynı koroner arter dolaşımı ile uyumlu olmalıdır. 12 ile 24 ay içinde stent materyali azalmalıdır. Stentin toksik olmayan ürünlere dönüşmesi ve absorbe olması gerekmektedir (60). Stentin boyu, stent trombozu ve restenoz için risk faktörü oluşturduğundan dolayı aşırı uzun stenten sakınılmalı, ancak lezyonun yeterli kapatılması sağlanmalıdır (61). İlaç salımlı stentlerde, stent ve lezyon boyu restenoz için kritik değildir. Bu yüzden uzun stentlerin daha cesurca kullanımı onaylanmıştır (61).

2.4. Stent İçi Restenoz

PKG, KAH tedavisinde en sık kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Başlangıçta yalnızca balon anjiyoplasti yapılırken, günümüzde hastaların %80'inden fazlasında stent implantasyonu yapılmaktadır. Dünyada bir yıl içinde yapılan PKG sayısı yaklaşık 1.5 milyondur (62,63). Restenoz, perkütan koroner girişim sırasında oluşan arteriyel hasara (injury) karşı meydana gelen iyileşme yanıtı olarak tanımlanmış olup çoğunlukla SİR şeklinde meydana gelir. Seçilmiş hastalarda %10-30 arasında olan SİR oranı, günlük pratikte %60-80'lere kadar çıkabilmektedir (62,63).

Restenozu önlemek için birçok ilaç ve girişim denenmiştir. Ancak, başarı oranları düşüktür. Yüksek restenoz oranı PKG'nin yararını kısıtlamaktadır. Bununla beraber, “de novo” darlıklarda ilaç salımlı stentler (İSS) (takrolimus, sirolimus, vb...) SİR oranlarını %8'lere düşürmüştür (64,65).

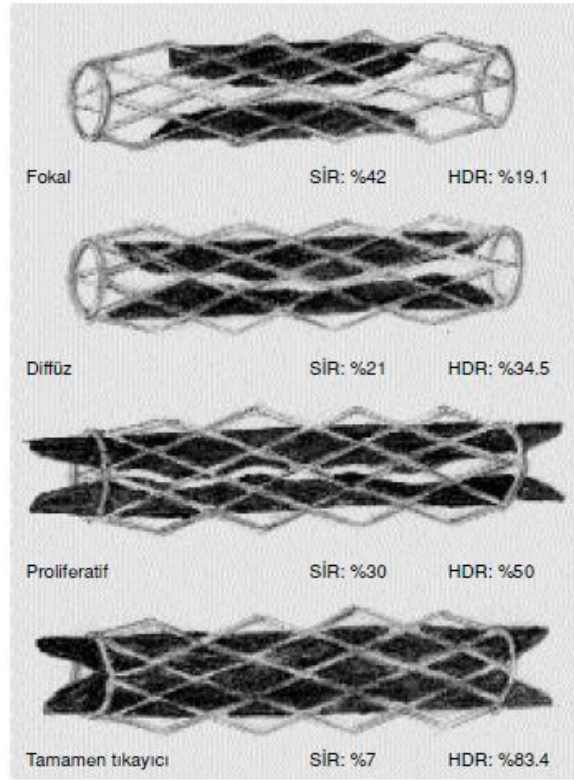
Stent restenozunun tanımı üç farklı yöntemle yapılır:

Bunlardan birincisi olan histolojik restenoz, intravasküler ultrasonografi ile saptanan restenoz tipidir. İkincisi olan anjiyografik restenoz, stent içinde ya da stent kenarlarından 5 mm proksimal veya distal segmentte %50'den fazla çap daralması olarak belirtilebilir (66). PKG sonrası damar lümenindeki komşu segmentte normal lümen çapına göre %50 ve üzerinde daralma olması, PKG sonrası %50'den daha az seviyeye inen darlığın kontrolde %70 veya daha fazla dereceye ilerlemesi, elde edilmiş olan lümenin %50'sinden fazlasının kaybedilmesi gibi faktörlerden en az birinin varlığı durumunda anjiyografik restenozdan bahsedilebilir. Üçüncü ve son tanımlama olan klinik restenoz, hedefteki lezyonun yeniden revaskülarizasyonu ya da medikal tedavi gerektiren anjina, iskemik semptom ve bulguların tekrarlamasıdır (67).

Psödorestenoz, dilate edilmiş olan darlıkların yaklaşık %15'inde yetersiz dilatasyon sebebiyle ilk dakikalarda damar lümeninde elastik recoilden dolayı belirli bir miktar tekrar daralma oluşmaktadır. Bu vakalarda 6 ay sonra gerçek restenoz gelişme ihtimali daha fazladır (68).

2.4.1 Stent içi Restenoz (SİR) Sınıflaması

En çok kullanılan sınıflama Mehran ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine dayanan sınıflamadır.



Şekil 2: Stent içi restenoz sınıflaması, sıklığı ve hedef damar revaskülarizasyon (HDR) oranı (69).

Fokal tip (uzunluk <10 mm); diffuz tip (uzunluk >10mm); proliferatif tip (stentin dışına taşmış olan ve uzunluk >10 mm); tıkaçıcı tip (Şekil 2). Hedef damar revaskülarizasyonu restenozun tipiyle yakından ilişkilidir.

2.4.2 Stent İçi Restenoz Patofizyolojisi

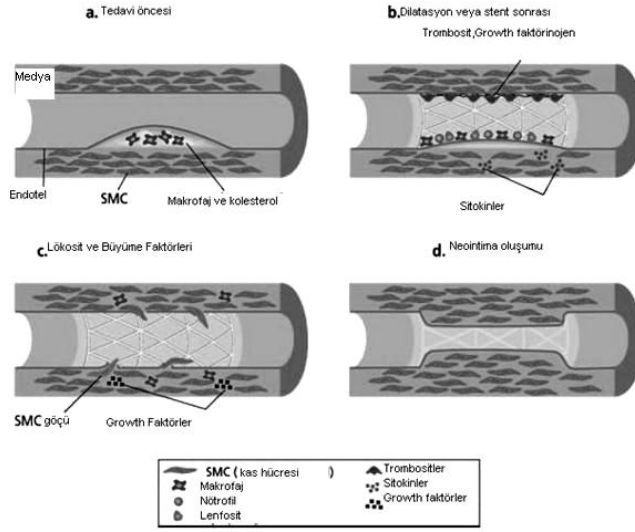
Restenoz, hasarlanmış olan arter duvarında meydana gelen, moleküler ve hücrel olayları içeren iyileşme yanıtıdır. Bu dönemde endotelden birçok vazoaaktif, trombojenik ve mitojenik faktör salınmaktadır.

Özellikle arteriyel yeniden biçimlenme (remodeling) ve neointimal hiperplazi olmak üzere, elastik büzüşme, trombüs organizasyonu, inflamasyonun rezolüsyonu gibi durumlar stent içi restenoz patofizyolojisinde rol oynar (70,71).

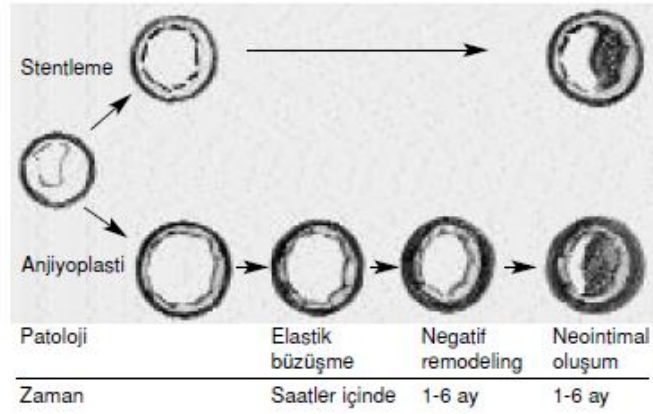
Arterial remodeling (yeniden biçimlenme) klinik uygulamalarda önemli bir yere sahiptir. Ateroskleroza bağlı plak gelişimi esnasında ve anjiyoplasti sonrasında pozitif biçimlenme meydana gelebilir. Yeniden biçimlenmenin kesin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (70,71,72,73). Son dönemlerde intravasküler ultrasonografi (IVUS) çalışmaları sonucunda "negatif yeniden biçimlenme" ya da "arteriyel büzülme" olarak tanımlanan yeni bir kavram ortaya atılmıştır. Negatif biçimlenmede, damar çapı hasarlı kısımda daralarak lümen alanının küçülmesine yol açar. Negatif biçimlenme, balon anjiyoplasti sonrası meydana gelen restenozunun en önemli sebebidir.

SİR'in altında yatan mekanizmalarından biri de neointimal hiperplazidir. Düz kas hücresi ve matriksten meydana gelen neointimal hiperplazi stent içi restenozun en önemli nedenidir. Neointima oluşum hızı ilk altı ay en fazladır. Altı ay ile üç yıl arası dönemde bu hız azalır (67). Stent implantasyonu sonrası aterosklerotik plak yırtılır. Trombosit adezyonu ve aktivasyonu meydana gelir (74). Aktifleşmiş olan trombositlerden serotonin, PDGF, tromboksan A2 gibi mitojen maddeler salınır. Bu maddeler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarmaktadır. Sonuç olarak aktifleşen düz kas hücreleri çoğalır ve intimal bölgeye göç olur. Ekstrasellüler matriks ve kollajen sentezi artar ve neointimal hiperplaziye meydana gelir. Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonunu tetikler (67).

Neointimal hiperplazi gelişiminden şekil 3'te bahsedilmiştir (74). Neointimal hiperplazi ve restenoz ilişkisinden ise şekil 4'te bahsedilmiştir (70,71).

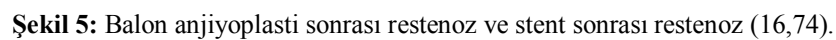


Şekil 3: Neointimal hiperplazi gelişimi (74).



Şekil 4: Neointimal hiperplazi ve restenoz ilişkisi (70,71).

Balon anjiyoplasti sonrası restenoz ve stent sonrası restenozda elastik büzüşme ve neointimal hiperplazinin rolünden şekil 5'te bahsedilmiştir (16,74).



Stent implantasyonu anında media tabakasındaki zedelenme durumunda SİR ile inflamasyon ve lipid içeriğin penetre olması arasında yakın ilişki saptanmıştır. Bazı inflamatuvar hücreler ve özellikle de makrofajlar SİR'in tüm evrelerinde rol

oynadıklarından dolayı inflamasyon gerilemesi olayı restenozda önemli bir yer tutar (75).



Şekil 6: Stent içi restenozun anjiyografik görüntüsü (99).

2.4.3 Restenoz Belirteçleri

Restenozu belirlemek için hastayla, lezyonla ve işlemle alakalı etkenler üç başlıkta incelenebilir:

Hastayla alakalı etkenler: Başlıcaları restenozla yakından ilişkili olan diabetes mellitus ve kararsız anjina pektoristir. Diabetik ya da kan şekeri regülasyonu bozuk olan hastalarda restenoz oranları daha yüksektir. DM'li hastalarda abartılı neointimal hiperplazi saptanmıştır (35). Girişim yapıldığı dönemde kararsız angina pektoris klinik tablosu olan hastalarda restenoz gelişme oranları daha yüksektir. Bu durumun hasarlı olan plakta ikinci bir hasar neticesinde gelişen abartılı iyileşme cevabından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Lezyonla alakalı etkenler: Left Anterior Descending (LAD) arterde SİR daha sık görülmektedir. Restenoz oranlarını arttıran faktörler; lezyonun osteal ve proksimal lezyon olması, damar çapının küçük olması, total okluzyonlar sayılabilir. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART) çalışmasında, restenotik darlığın bulunduğu lokalizasyon, lezyonun uzunluğu, başlangıçtaki darlık yüzdesi, lezyona bitişik damar segmentinin çapı SİR'in öngördürücüsü olarak saptanmıştır (76).

İşlemle alakalı etkenler: Stentin uzunluğu ve tipi, stentlerin üst üste implante edilmiş olması, stent sayısı, son minimal lümen çapı ve son kesitsel alan, yüksek balon/arter oranı bu etkenler içinde sayılabilir. İşlemin ardından rezidü kalan darlık ne kadar fazlaysa restenoz oranları o kadar yüksektir (77).

Tablo 1: Stent içi restenoz (SİR) gelişimini belirleyici etkenler (67).

Hastayla İlgili	İşlemle ilgili	Lezyonla ilgili
Yaş	Stent uzunluğu*	Stent içi restenoz öyküsü*
Cinsiyet	Stent tipi	Küçük damar çapı*
Miyokard enfarktüsü öyküsü	Stent sayısı	LAD lezyonu*
Sigara	Stent overlap'i	Osteal lezyon*
Çoklu damar hastalığı	Son minimal lümen çapı	Yüksek dereceli restenoz
Hipertansiyon	Son kesitsel alan	Uzun lezyon
Diabetes Mellitus*	Yüksek balon/arter oranı	Safen ven grefti
Kararsız anjina		Kalsifikasyon
Hiperlipidemi		
Çoklu damar hastalığı		
Kronik böbrek yetmezliği		
Restenoz öyküsü		
ACE geni		

*: ilaç kaplı stent restenozu için bağımsız belirteçler. ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, LAD: Sol ön inen arter

2.4.4 Restenozda Tedavi Yaklaşımları

A) Farmakolojik Tedavi

B) Perkütan Girişimler

A) Farmakolojik Tedavi

SİR'i önlemek için düz kas hücre çoğalmasını inhibe eden ilaçlar denenmiş ancak sonuçları yüz güldürücü olmamıştır. Statinler, SİR oranlarını azaltmamıştır. Ancak yüksek doz atorvastatin ile plak ilerlemesinin önlendiği ve plak stabilizasyonunun sağlandığı gösterilmiştir. Omega-3 yağ asitleri de SİR oranlarını azaltmada faydalı bulunmamıştır (78,79,80).

Oksidatif stres neointimal hiperplazi gelişiminde rol oynar. Restenoz tedavisinde kullanılan ve aynı zamanda antioksidan özelliği de olan karvedilol, restenozu önlemek amacıyla kullanılmış fakat yapılan çalışmalarda SİR'i azaltmada etkili bulunmamıştır (81).

Akut koroner sendrom hastalarında, düşük molekül ağırlıklı heparin, unfraksiyone heparin, asetilsalisilik asit, P2Y12 inhibitörleri (klopidoğrel, prasugrel, tikagrelor) ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin akut stent trombozu riskini azalttıkları bilinmektedir.

İlaç salımlı stent implantasyonunun ardından ilk 6 ay içinde ikili antitrombosit tedavinin kesilmesi stent trombozunun en güçlü ve değiştirilebilir öngördürücüsüdür (82). Ama bu ilaçların SİR'i azaltmadıkları ya da çok az azalttıkları saptanmıştır (83,84).

B) Perkütan Girişimler

SİR'i önlemek için birçok ilaç ve perkütan girişim modaliteleri kullanılmıştır. Kullanılan perkütan girişimler; balon anjiyoplasti, ilaç salımlı balonlar, cutting balon anjiyoplasti, tekrar stent yerleştirilmesi, ilaç kaplı stent uygulamaları,

rotasyonel veya direksiyonel aterektomi (DCA), excimer lazer koroner anjiyoplasti ve brakiterapidir.

Düz balon anjiyoplasti, SİR tedavisinde sık kullanılan bir perkütan girişimdir. Balon anjiyoplasti ile stent implantasyonu ardından kazanılan damar lümeni çapına ulaşamaz. Damar lümenindeki çap artışının %56'sı ilave stent genişlemesi, %44'ü de neointimal oluşumun baskılanmasıyla elde edilmektedir (85). %29'unun diffüz lezyonlardan oluştuğu anjiyografik bir çalışmada, düz balon anjiyoplasti sonrası anjiyografik tekrarlayan SİR oranı %22 bulunmuştur (86).

İlaç salınımlı balonların kullanım gerekçeleri, balon ile damar duvarı arasındaki temas sonucunda yüksek lipofilik ilaçların işlem bölgesinde etkili ilaç dağılımının mümkün olabileceği düşüncesidir. PEPCAD-III adında randomize bir çalışmada, krom-kobalt stent implantasyonu ve ilaç salınımlı balon kombinasyonu sirolimus kaplı stentle kıyaslanmış, sirolimus kaplı stent SİR'i önlemede bu kombinasyona göre daha etkili bulunmuştur (43).

Cutting balon anjiyoplasti yöntemiyle daha düzgün plak parçalanması elde edilmektedir. Rotasyonel aterektomi, direk stentleme, balon anjiyoplasti ve cutting balon anjiyoplastinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, cutting balon anjiyoplasti uygulananlarda, tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) daha az oranda saptanmıştır. ($p=0.001$). Dokuz aylık HDR %16, anjiyografik tekrarlayan restenoz oranı da %20'dir (87). SİR tedavisinde aterektomi, lazer, rotablasyon ve cutting balon anjiyoplastinin etkili olmadığı kanıtlanmıştır (43).

%60'ını diffüz lezyonların oluşturduğu SİR'li 450 hastayı içeren bir çalışmada, tekrar stentleme ile balon anjiyoplasti karşılaştırılmıştır. Restenoz oranları stent sonrası %33, balon anjiyoplasti sonrası %38 olarak saptanmıştır. Hedef damar revaskülarizasyon oranları da sırasıyla %20 ile %24 bulunmuştur (87). Sonuçta tekrar stent yerleştirilmesi, balon anjiyoplastiye göre fazla üstün bulunmamıştır. Çıplak metal stentlerdeki SİR oranları implante edildikten 6-9 ay sonra yaklaşık %20-30 olarak saptanmıştır (43).

Restenozu azaltmada en umut verici sonuçlar ilaç salınlı stentlerde olmuştur. Birçok ilaç bu amaçla araştırılmış ve halen de araştırılmaya devam edilmektedir. İlaç salınlı stentlerde kullanılan ajanların en bilinenleri everolimus, paclitaxel, takrolimus, zotaralimus, sirolimustur. Bazı çalışmalarda da ilaç salınlı stentler karşılaştırılmıştır. Bir çalışmada, anjiyografik ölçümlerde sirolimus salınlı stent (SSS), paklitaksel salınlı stente (PSS) göre daha üstün bulunmuş fakat 5 yıla yaklaşan takip sürelerinde yeniden damar girişimi oranında belirgin azalma dışında klinik olarak anlamlı fark gösterilememiştir (43).

Rotasyonel aterektomide amaç, aterosklerotik plakların rotablatör ile ezilmesi ve uzun lezyonlarda bulunan kalsifik içeriğin azaltılarak plak yükünün hafifletilmesi ve plağın daha homojen şekle dönüşmesinin sağlanmasıdır. SİR tedavisinde etkili olmadığı kanıtlanmıştır (43).

Direksiyonel koroner aterektomi (DCA), perkütan kullanılan, kılavuz tel üzerinde hareket eden, kesici ve toplayıcı bir cihaz sistemidir. Rotasyonel aterektomiye göre diffüz SİR’da daha etkilidir. Çalışmalarda saptanan işlem başarısı %83-98, rezidüel darlık %5-29 ve ciddi komplikasyon oranı %1.5-10 arasında bulunmuştur (88).

Excimer lazer anjioplasti, kullanılmakta olan küçültme (debulking) yöntemlerinden biridir. Mevcut kullanımdaki excimer lazer sistemleri ile yapılan çalışmalarda %84-94 oranında başarı sağlanmıştır. Fakat SİR tedavisinde etkili olmadığı kanıtlanmıştır (43). Bu başarısızlığın en önemli sebebi koroner arter yapısının kıvrımlı olması ile birlikte lazer kateterinin ilerletilme zorluğudur (89).

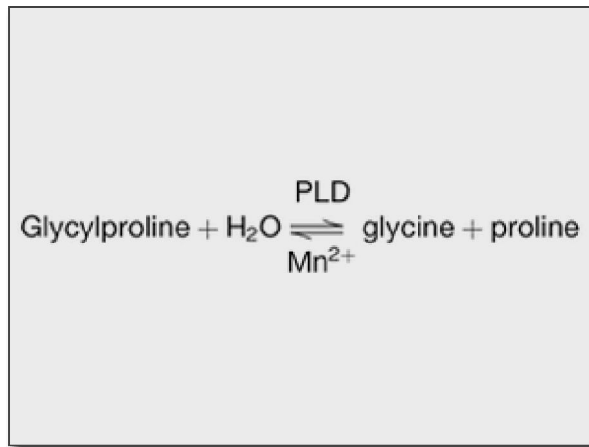
Brakiterapi, SİR’in önlenmesi ve tedavisinde etkin bir yöntemdir. İntrakoroner radyasyon, düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalmasını önleyerek ve apoptozu uyarmak suretiyle neointimal proliferasyonu azaltmaktadır (90). Fibrozisle sonuçlanan hasarlanma cevabını da azaltmakta ve negatif biçimlenmeyi önlemektedir. Brakiterapide beta ve gama radyasyon kullanılır. Brakiterapi, balon

dilatasyonundan daha üstün bir yöntemdir. Fakat geç stent tromboz riskini arttırması olumsuz yönüdür (43).

2.4.5 Serum Prolidaz Düzeyi

Prolidaz, prolin içeren dipeptidlerin (X-Pro) peptid bağıını koparan ve kollajen metabolizmasında yer alan önemli bir enzimdir. Protein katabolizmasında son basamakta oluşan prolin ve hidroksiprolini C-terminalinde bulunduran dipeptidlerin (X-Prolin veya X-Hidroksiprolin) yıkımında görev almaktadır. Serum prolidaz enzimi ile açığa çıkan prolin ve hidroksiprolin amino asitleri, kollajen dokusunun yaklaşık % 25'ini oluşturmaktadır ve bağ dokusunun devamlılığının sağlanmasında gereklidir. Prolidaz enzimi; kemik, bağ dokusu, intestinal mukoza, kalp, böbrek, karaciğer, uterus, beyin, timus, eritrositler, lökositler, fibroblastlar ve plazma gibi birçok dokuda bulunmaktadır. Geniş doku dağılımı olması sebebiyle prolidaz enzim aktivitesindeki değişikliklerin birçok hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (91).

Prolidaz aktivitesinin eksikliği nadir karşılaşılan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalığa sebep olmaktadır. Hastalığın semptomları değişken olup kronik tekrarlayan enfeksiyonlar, mental retardasyon, splenomegali ve cilt lezyonları ile ortaya çıkabilir (92).



Şekil 7: Prolidaz Mekanizması (93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji ve Acil polikliniklerine 2013-2014 yılları arasında klinik veya non-invaziv testler sonucunda orta ve yüksek riskli olduğu tespit edilen ve anjiyografi uygulanan 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak, yerel etik kurul olan Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulunun 23.12.2013 tarihli ve 2013/08-249 karar numarası ile alınan onay kararı sonrası başlanmıştır. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: BAP – 2014.08.31.731

Tüm hastalardan ve kontrol grubu hastalarından aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Akut koroner sendrom
- Ciddi kalp kapak hastaları
- Serum prolidaz düzeyini etkileyebilecek derecede ileri koroner arter hastalığı
- Kollajen doku hastalığı
- Kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği
- Romatolojik hastalıklar

Çalışmamıza dahil edilen 70 hastanın yaş, cinsiyet, DM, HT, kolesterol düzeyleri, sigara kullanımı, PKG öyküsü, ejeksiyon fraksiyonu yüzdesi (%EF), biyokimyasal ve hematolojik parametreleri, kullandıkları ilaçlar, anjiyografi sonuçları, SİR darlık oranları, stent tipleri (çıplak metal stent / ilaç salımlı stent), serum prolidaz düzeyleri detaylı bir biçimde incelenerek kaydedildi.

Tüm anjiyografik işlemler ve PKG'ler Siemens Axiom Artis anjiografi cihazında, girişimsel işlem deneyimi olan kardiyologlar tarafından, standart metodlarla yapıldı. Stent bölgesindeki lümen çapındaki daralma $\geq$ %50 ise restenoz var olarak kabul edildi. 1 adet biyokimya tüpüne 8 cc venöz kan alınarak 4000 ppm devirde 10 dk santrifüj uygulanarak elde edilen serum örneği – 72 °C'de saklandı. Bu serum örneğinden daha sonra serum prolidaz düzeyi AİBÜ Tıp Fakültesi Biyokimya AD Laboratuvarı tarafından çalışıldı. Cusabio kit kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçümler gerçekleştirildi.

İstatiksel Analiz:

Kategorik değişkenler frekans veya yüzde olarak, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ya da ortanca olarak sunuldu. Gruplardaki sürekli değişkenler Student's T testi ile kategorik değişkenler ise ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon hesaplanması için parametrik verilerde Pearson yöntemi, nonparametrik olanlarda ise Spearman yöntemi kullanıldı. Stent restenozunun bağımsız öngördürücülerini belirlemek için lineer regresyon analizi yapıldı. Tüm istatistik analizler SPSS (15.0, Inc, Chigaco, Illinois) programı ile yapıldı. P değeri <0.05 olanlar istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya son 1 yıl içinde koroner arterlerinde stenti mevcut olup akut koroner sendrom hariç herhangi bir endikasyonla koroner anjiyografi yapılan toplam 70 hasta dahil edildi. Hastaların 40 tanesinde SİR saptandı.

Yaş ortalaması hasta grubunda 63.3 ± 10.3 , kontrol grubunda 61.7 ± 11.1 idi ($p=0.5$). Hasta grubundaki kadın sayısı 9, erkek sayısı 31 idi. Kontrol grubundaki kadın sayısı 11, erkek sayısı ise 19 idi ($p=0.19$). Sigara içen grupta SİR, içmeyen gruba göre anlamlı derece fazla bulundu ($p=0.04$). SİR olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında DM ve HT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Yine SİR olan grup ile kontrol grubu arasında yaş, ekokardiyografik parametreler (sol ventrikül diastolik çap-SVDÇ, sol ventrikül sistolik çap-SVSC, EF-Ejeksiyon fraksiyonu), üre, kreatinin, hemoglobin, MCV, WBC, PLT, LDL, NON-HDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

SİR saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özellikleri ile ekokardiyografi ve laboratuvar parametreleri tablo 2 ve 3' de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

		HASTA	KONTROL	TOPLAM	P DEĞERİ
YAŞ		63.3±10.3	61.7±11.1	70	0.50
KADIN		9 (%22)	11 (%37)	20	0.19
ERKEK		31 (%78)	19 (%63)	50	0.19
HİPERTANSİYON	Var	28 (%70)	16 (%53)	44	0,15
	Yok	12 (%30)	14 (%47)	26	
DİABETES MELLİTUS	Var	13 (%32)	12 (%40)	25	0,52
	Yok	27 (%68)	18 (%60)	45	
SİGARA	Var	10 (%25)	2 (%7)	12	0,04
	Yok	30 (%75)	28 (%93)	58	

*Ki-kare testi uygulandı.

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri.

	HASTA	KONTROL	P DEĞERİ
SVDÇ (mm)	48.1±5.9	49.9±6.2	0.21
SVSÇ (mm)	32±7.2	33.3±7.6	0.43
EF (%)	51.9±10.3	53.2±12.7	0.63
ÜRE (mg/dl)	34.8±10.4	35.9±13.2	0.69
KREATİNİN (mg/dl)	0.96±0.18	1.07±0.87	0.46
HGB (g/dl)	13.7±1.54	13.8±1.91	0.69
MCV (fL)	85.7±4.77	83.2±12.3	0.24
WBC (K/uL)	7.27±2.27	7.89±2.34	0.23
PLT (K/uL)	231±46.1	246±65.5	0.24
LDL (mg/dl)	101.8±33.5	101.8±38.2	0.99
NON HDL (mg/dl)	133.2±42.7	135±42.9	0.86

*Student's T testi uygulandı. **SVDÇ:** Sol ventrikül diyastolik çap, **SVSÇ:** Sol ventrikül sistolik çap, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu **HGB:** Hemoglobin, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **WBC:** Lökosit, **PLT:** Trombosit, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **NON HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein dışı kolesterol

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin kullandıkları ilaçlar.

		HASTA	KONTROL	TOPLAM	P DEĞERİ
Beta Bloker	Var	31 (%77)	23 (%75)	54	0.94
	Yok	9 (%23)	7 (%25)	16	
Statin	Var	26 (%65)	20 (%67)	46	0.67
	Yok	14 (%35)	10 (%33)	24	
ACEI/ARB	Var	30 (%75)	22 (%73)	52	0.88
	Yok	10 (%25)	8 (%27)	18	

*Ki-kare testi uygulandı. **ACEI:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **ARB:** Anjiyotensin reseptör blokeri

SİR olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında beta bloker, statinler, ACE inhibitörü ve/veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarındaki ilaç salınımlı stent - çıplak metal stent sayı ve oranları.

	HASTA	KONTROL	TOPLAM	P DEĞERİ
İSS	13 (%32)	14 (%46)	27	0.23
ÇMS	27 (%68)	16 (%54)	43	

*Ki-kare testi uygulandı. **İSS:** İlaç salınımlı stent, **ÇMS:** Çıplak metal stent

SİR olan grup ile kontrol grubu arasında ilaç kaplı stent ve çıplak metal stent arasındaki karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının anjiyografik özellikleri.

		HASTA	KONTROL	TOPLAM	P DEĞERİ
Stentin Bulunduğu Damar ve Sayısı	RCA	13 (%33)	8 (%25)	21	0.87
	CX	5 (%13)	4 (%15)	9	
	LAD	22 (%54)	18 (%60)	40	

*Ki-kare testi uygulandı. **RCA:** Sağ koroner arter, **CX:** Sol sirkumfleks arter, **LAD:** Sol ön inen arter

SİR olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında koroner arterlerin tipleri (RCA, CX, LAD) arasındaki karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Restenotik stent yüzdesi artışı ile serum prolidaz düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada ise restenotik stent yüzde oranı arttıkça serum prolidaz düzeyinin de arttığı saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.04$)

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarında anjiyografik Gensini Skorları.

	HASTA	KONTROL	TOPLAM	P DEĞERİ
GENSİNİ SKORU	37.5±26.8	19.8±17	70	0.002

*Student's T testi uygulandı.

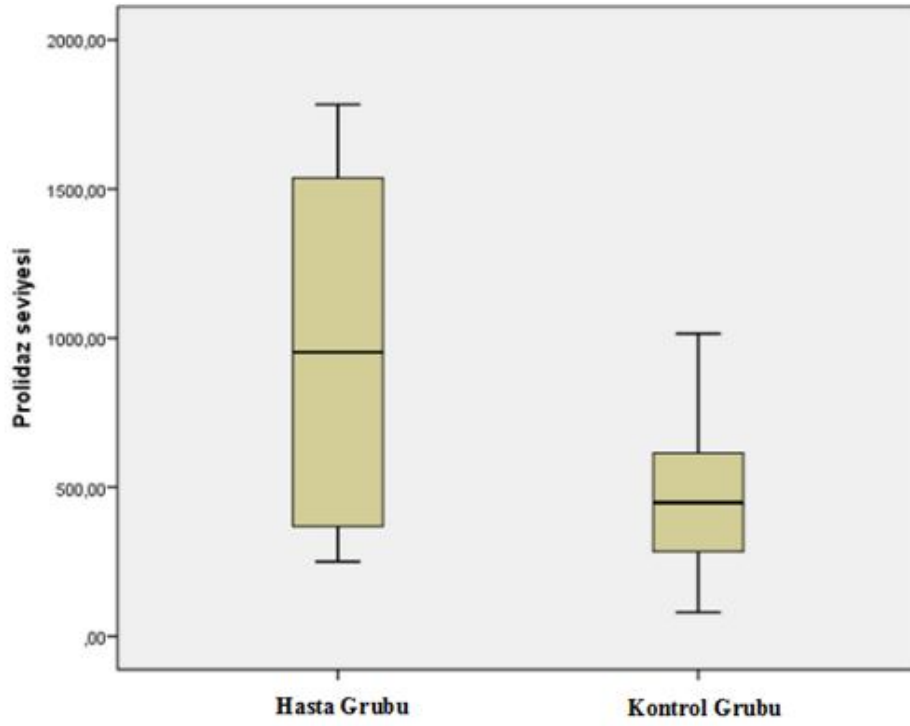
SİR olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında anjiyografik gensini skoru kıyaslamasında anlamlı fark saptandı ($p=0.002$).

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarında serum prolidaz düzeyleri.

	HASTA	KONTROL	P DEĞERİ
PROLİDAZ DÜZEYİ (mU/ml)	993.18 ± 609.99	468.53 ± 258.92	0.02

*Student's T testi uygulandı.

SİR olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında serum prolidaz düzeyi karşılaştırmasında serum prolidaz düzeyi, SİR olan grupta 993.18 ± 609.99 mU/ml, olmayan grupta 468.53 ± 258.92 mU/ml ölçüldü. Hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$).



Şekil 8: Hasta ve kontrol gruplarında serum prolidaz düzeyi karşılaştırılması (Box-Plot grafiği).

Tablo 9: Çok değişkenli lineer regresyon analizinde stent restenozunun bağımsız öngördürücüleri.

	Beta	T	P
PROLİDAZ	0.45	2.54	0.02
YAŞ	0.22	-0.93	0.37
LDL	0.35	-1.72	0.11
GENSİNİ SKORU	0.56	2.70	0.02

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Parametreler arası korelasyon değerlendirildiğine Pearson korelasyon analizinde prolidaz seviyesi ve restenotik darlık oranı arasında orta derecede korelasyon tespit edildi (r: 0.44, p: 0.03). Lineer regresyon analizinde (serum prolidaz düzeyi, yaş, LDL ve gensini skorunun dahil edildiği) stent restenozunun bağımsız öngördürücüsü olarak serum prolidaz düzeyi (β : 0.45, p: 0.02) ve gensini skorları (β : 0.56, p: 0.02) tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda SİR olan grupta serum prolidaz düzeyi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Korelasyon analizinde prolidaz seviyesinin restenoz darlık yüzdesi ile korele olduğu bulundu. Lineer regresyon analizinde ise serum prolidaz düzeyi ve gensini skorunun stent restenozunun bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu saptadık.

Koroner arter stent restenozunun, koroner revaskülarizasyon sırasında oluşan hasarlanmaya karşı, damar çapında azalma ile ortaya çıkan olumsuz yanıt olduğu gösterilmiştir (15). SİR'in altında yatan en önemli mekanizmanın neointimal hiperplazi olduğu bilinmektedir. Neointimal hiperplazi ise kollajen sentezi ve matriks proteinleriyle ilişkilidir. Geniş doku dağılımı olması nedeniyle serum prolidaz enzim düzeyindeki değişikliklerin pek çok hastalığın gelişiminde ve sonucunda rol oynayabileceği ve vücutta yaygın olarak bulunan kollajen senteziyle doğrudan ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (17,91,92).

Rabuş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada romatizmal etiyojoloji nedeniyle kapak replasmanı geçirmiş olan 26 hasta, dejeneratif etiyojoloji nedeniyle kapak replasmanı geçirmiş olan 24 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü prolidaz enzim düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Serum prolidaz enzim düzeyi, kontrol grubunda hasta gruplarındakilere göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$). Romatizmal ve dejeneratif kapak hastalıklı gruplar arasında prolidaz enzimi düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Diğer taraftan serum prolidaz düzeyi ve kapak hastalığının ciddiyeti arasında da herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yazarlar, romatizmal ve dejeneratif kapak hastalığının azalmış serum prolidaz enzim düzeyleriyle ilişkili olduğunu belirttiler (94).

İskemik DKMP ve idiopatik DKMP'li hastalarda prolidaz enzim düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, iskemik DKMP'li hastalarda prolidaz enzim düzeylerinin diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir.

Yazarlar, bu çalışmadan elde edilen sonuçların tahmin edilenin aksi şeklinde gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Normalde iskemik etiyolojili hastalarda daha yüksek seviyelerde olması beklenen serum prolidaz düzeyinin iskemik DKMP'li hastalarda daha düşük bulunmasının muhtemel sebebinin, DKMP'li hastalarının kalp dokusundaki azalmış kollajen döngüsüyle ve azalmış fiziksel aktiviteyle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. (96)

Demirbağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan hipertansif hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldı. Bu çalışmada serum prolidaz seviyesinin hipertansif hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu ve hipertansiyonun süresiyle bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir. (98)

KAH hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, Yıldız ve arkadaşları, ciddi KAH bulunan 199 hasta ile KAH'ı olmayan 122 sağlıklı bireyi karşılaştırdı. Serum prolidaz aktivitesi KAH olan grupta anlamlı derecede yüksek bulundu (52.5 ± 5.6 U/l, 46.7 ± 5.1 U/l, $p < 0.001$) Diğer taraftan yazarlar, serum prolidaz düzeyinin KAH'ın bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu belirtmişlerdir (95).

Şu ana kadar da belirttiğimiz gibi prolidaz enzim düzeyleri kapak hastalıkları, hipertansiyon ve dilate kardiyomiopati gibi değişik kardiyak durumlarda değerlendirilmiş olmakla birlikte prolidazın KAH ve stent restenozu olan hasta gruplarındaki değerine ilişkin yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle gerçekleştirdiğimiz mevcut çalışmamızda stent restenozu olan hasta grubundaki serum prolidaz düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (993.18 ± 609.99 mU/ml, 468.53 ± 258.92 mU/ml, $p: 0.02$).

Çalışmamızda serum prolidaz seviyelerinin stent restenozunun ciddiyeti ile orta derecede korele olduğunu gösterdik. Diğer taraftan serum prolidaz seviyelerinin stent restenozu ciddiyetinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu saptadık ($\beta: 0.45$, $p: 0.02$). Mevcut çalışmamızda, stent restenozlu hasta grubunda serum prolidaz düzeyi yüksekliğinin altında yatan sebebinin, prolidazın kollajen sentezinde doğrudan ve dolayısıyla da neointimal proliferasyon gelişiminde dolaylı olarak oynadığı rol ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen veriler, serum prolidaz enzim düzeylerinin stent restenozuyla yakından ilişkili ve restenoz ciddiyetinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu göstermektedir.

Bulgularımız, koroner stentle PKG yapılan hastalarda prolidaz enzim düzeylerinin stent restenozunun erken ve doğru değerlendirilmesine imkan sağlayacağını, mevcut tedavinin değiştirilmesi ya da yoğunlaştırılması zamanının belirlenmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu düşüncemizin desteklenebilmesi için uzun süre takipli, çok sayıda hasta içeren klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısının az olması, hastaların geçirdikleri PKG ile ilgili yeterli verinin bulunmayışı (stent çapları ve boyutları, balon şişirme süresi ve basıncı vb.) ve kollajen mekanizmasında rol alan diğer biyobelirteçlerin değerlendirilmemesi çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-1695.
3. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* .2006; 47(suppl):C7-C12.
4. Fuster oreno PR; Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts . *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:937-954.
5. Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 1326-1337.
6. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA*. 2004;292:1845-1852.
7. The global burden of disease. 2004 update. World Health Organization 2008.
8. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50
9. HURST'S, The HEART Fuster, Walsh, Harrington, Hunt, King III, Nash, Prystowsky, Roberts, Rose. B:2 S:17.
10. Global risk and objectives in cardiovascular diseases Gulec S. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37 Suppl 2:1-10
11. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 uptade: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119(3):480-486.
12. Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı. Edt: Brian P. Griffin, B:65, S:1. Lippincott Williams&Wilkins.
13. American Heart Association. 2004 Heart and Stroke Statistical Uptade. Dallas , TX; American Heart Association, 2003.
14. Tanalp A.C. Elektif Perkütan Koroner Girişim Sonrası Troponin-I Pozitifliğinin Prediktörleri ve Uzun Dönemde Prognostik Önemi. İstanbul: Koşuyolu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004.

15. Schwartz RS. Animal Models of Human Coronary Restenosis. In: Topol EJ editor. Textbook of Interventional Cardiology. Philadelphia: Saunders,1994;365-81.
16. Batyraliev T, Avşar Ö. Stent İçi Restenoz ve İlaçlarla Kaplı Stentler. Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi. 2007;11: 163-169.
17. Can elevated prolidase activity predict the duration of ischemic exposure in different types of ischemia? Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2013;21(4):1000-1004 doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2013.7855
18. Association between BNP and in Stent Restenosis in Patients who had Undergone Coronary Angioplasty EAJM: 39, Ağustos 2007
19. Relationship between Coronary Stent Restenosis and Plasma Urotensin II LevelJ Am Coll Cardiol. 2013;62(18_S2):C12-C12.doi:10.1016/j.jacc.2013.08.044
20. 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.
21. 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
22. Güler S. Farklı Risk Gruplarında Koroner Aterosklerozun Ciddiyetinin Derecesi Üzerine Kardiyovasküler Yeni Risk Belirteçlerinin Etkisi. Düzce: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, 2006.
23. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. In: Kültürsaray H. editor. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma. İzmir: 2001;31-61.
24. Atlas of coronary artery disease , lippincott – publishers (türkçe) yelkovan yayıncılık 2000; sayfa 23-54.
25. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289.
26. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Sixteenth Edition. Robert Berkow, M.D. , Editör-in-Chief. Andrew J. Fletcher, M. B., B. Chir., Assistant Editor. Published by, Merck Research Laboratories. Division of MERCK CO., INC. Rahway, N.J. 1992. Sayfa, 409-413.
27. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993;329:2002-12.

28. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;2:997-1000.
29. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995;95:1747-55.
30. Schmidt HH, Walter U. NO at work. *Cell* 1994;78:919-25.
31. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Feb 1;23(2):168-75
32. Li, H., Forsterman, U., 2000. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease. *J. Pathol.* 190, 244-254.
33. 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.
34. Allison TG. Coronary Heart Disease Epidemiology. In: Murphy JG, Lloyd MA. editors. *Mayo Clinical Cardiology.* 2007;687-693.
35. Zıhlı Y. Akut Miyokard İnfarktüsünde Reperfüzyon Kriteri Olarak Beyin Natriüretik Peptid. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
36. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Braunwald E editors. *Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia 2008;921- 938.
37. Türkiye İstatistik Kurumu 2010 verileri. TÜİK 2010.
38. Braunwald Kalp Hastalıkları 7. Edisyon B:52 S: 1281.
39. World Health Organization. The future of CVD. In: Mackay J, Mensah G (eds). *The Atlas of Heart Disease and Stroke.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
40. Onat A. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevelansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. In: Onat A. editor. *TEKHARF İstanbul* 2005;19-27.
41. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
42. TEKHAARF 2013 taraması ve diyabet prevalansında hızlı artış Turkish Adult Risk Factor survey 2013: rapid rise in the prevalence of diabetes *Türk Kardiyo Derg Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2014;42(6):511-516

43. ESC Miyokardiyal Revaskularizasyon Kılavuzu TKD Arşivi 2010.
44. Forssmann-falck r.werner forssmann:a pioneer of cardiology.am j cardiol 1997;79:651-60
45. Candan İ,Oral D:Koroner Kalp Hastalıklarında İnvazif Tedavi. Kardiyoloji.Antıp A.Ş. Tıp Kitaplarıve Bilimsel Yayınları. Ankara 2002.S.276-277
46. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technique and a preliminary report of its application. Circulation 1964; 30:654.
47. Gruentzig A, Kumpe DA. Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Gruentzig balloon catheter. AJR Am J Roentgenol 1979; 132:547.
48. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Non-Operative dilatation of coronary artery stenosis-percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979; 301:61.
49. Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı. Edt: Brian P. Griffin, B:65, S:1047-1048. Lippincott Williams&Wilkins.
50. Braunwald Kalp Hastalıkları 7.Edisyon B:52 S: 1369-1374.
51. Mulliken jb, goldwyn rm. Impressions of charles stent. Plast reconstr surg. 1978 Aug;62(2):173– 176.
52. Maas D, Zollikofer CHL, Largiader F, et al. Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprostheses : an experimental study using expanding spirals. Radiology 1984; 152: 659-663.
53. Grossman's kardiyak kateterizasyon, anjiyografi ve girişim. Çeviri editörü: Prof.Dr.Mahmut Şahin. B:24 S: 493.
54. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ,. Expandable intraluminal graft; a preliminary study. Radiology 1985; 156:723-726.
55. 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. N Engl J Med 1994; 331:489-495.
56. 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. N Engl J Med 1994;331:496-501.

57. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultra-sound guidance. *Circulation* 1995;91:676-688
58. Lansky A, Roubin G, O'Shaughnessy C, et al. Randomized comparison of GR-II stent and Palmaz-Schatz stent for elective treatment of coronary stenoses. *Circulation* 102:1364, 2000.
59. Braunwald Kalp Hastalıkları 7. Edisyon B:52 S: 1376-1386.
60. Vural A. Koroner Stent Uygulamalarının Gözden Geçirilmesi, Stent Restenoza ve Restenoza Etki Faktörlerinin İncelenmesi, Stentlerin Sol Ventrikül Duvar Hareketleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 1996.
61. Grossman's kardiyak kateterizasyon, anjiyografi ve girişim. Çeviri editörü: Prof.Dr.Mahmut Şahin. B:24 S: 505.
62. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:183-93.
63. 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.
64. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
65. 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.
66. Grossman's kardiyak kateterizasyon, anjiyografi ve girişim. Çeviri editörü: Prof.Dr.Mahmut Şahin. B:24 S: 510.
67. Doğan A, Kozan O, Tuzun N. Stent-içi restenozun fizyopatolojisi ve tedavisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33 (2): 115-125
68. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-23.
69. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for longterm outcome. *Circulation* 1999;100:1872-8.
70. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med* 2003;115:547-53.

71. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003; 89: 218-24.
72. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:183-93.
73. 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.
74. Kivela A, Hartikainen J. Restenosis Related to Percutaneous Coronary Intervention Has Been Solved *Annals of Medicine*. 2006;38:173-187.
75. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44-52.
76. 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. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Sep;18(3):647-56.
77. Stone GW. Ceviri: erol mk. Koroner stentleme. Ceviri editoru şahin m. Grossman's kardiak 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.
78. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: final results of the Fluvastatin Angiographic Restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999;20:58-69.
79. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study. *Coronary Angioplasty Restenosis Trial*. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1619-26.
80. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
81. Serruys PW, Foley DP, Hofling B, Puel J, Glogar HD, Seabra-Gomes R, et al. Carvedilol for prevention of restenosis after directional coronary atherectomy: final 122 Türk Kardiyol Dern Arfl results of the European Carvedilol Atherectomy Restenosis (EURO CARE) trial. *Circulation* 2000;101: 1512-8.
82. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year-period. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2714-2721.

83. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
84. Gimple LW, Herrmann HC, Winniford M, Mammen E. Usefulness of subcutaneous low molecular weight heparin (ardeparin) for reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1999;83:1524-9.
85. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, et al. Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996;78:618-22
86. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998;97: 318-21.
87. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:796-805.
88. Akın M. Koroner aterektomi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Girişimsel Kardiyoloji Özel Sayısı-I* 2004;17(4):175-89.
89. Özbaran M, Öztürk S. Günümüzde excimer lazerin anjioplastideki yeri. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Girişimsel Kardiyoloji Özel Sayısı-I* 2004;17(4):214-7.
90. Scott NA, Crocker IR, Yin Q, Sorescu D, Wilcox JN, Griendling KK. Inhibition of vascular cell growth by X-ray irradiation: comparison with gamma radiation and mechanism of action. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:485-93.
91. *Türk Biyokimya Dergisi (Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem)* 2007; 32 (1); 12-16.
92. Whang SH, Zhi QW, Sun MJ. (2006) Dual activities of human prolidase. *Toxicol In Vitro*. 20: 71-77.
93. Kinetic study of paracetamol on prolidase activity in erythrocytes by capillary electrophoresis with Ru(bpy)₃²⁺electrochemiluminescence detection . Jipei Yuan, Hui Wei, Wenrui Jin², Xiurong Yang and Erkang Wang Professor. Article first published online: 22 SEP 2006 DOI: 10.1002/elps.200600197
94. Serum prolidase activity in patients with degenerative and rheumatic heart valve diseases Murat Bulent RABUŞ Recep DEMİRBAĞ, Yusuf SEZEN, Mehmet TAŞAR, Abdullah TAŞKIN, Nurten AKSOY, Kaan KIRALI, Cevat YAKUT *Turk J Med Sci* 2010; 40 (5): 687-692 TUBİTAK
95. The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. Yıldız A, Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Altıparmak İH, Akyol S, Aksoy N, Ocak AR, Erel O.

96. Assessment of serum prolidase activity in patients with dilated cardiomyopathy , Yusuf Sezen, Hasan Bilinç, Ali Yıldız Yıldız, Recep Demirbağ, Ali Yıldız, Ünal Güntekin, Abdullah Taşkın, Selçuk Akın, Nurten Aksoy, Mustafa Polat.

97. Fibrosis in heart failure subtypes, G. TOPRAK, H. YÜKSEL, Ö. DEMIRPENÇE, Y. ISLAMOGLU , O. EVLIYAOGU, N. METE European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2013; 17: 2302-2309.

98. Serum prolidase activity in patients with hypertension and itsrelation with left ventricular hypertrophy . Recep Demirbag , Ali Yıldız , Mustafa Gur , Remzi Yilmaz , Kevser Elçi , Nurten Aksoy, R. Demirbag et al. / Clinical Biochemistry 40 (2007) 1020–1025.

99. Diffuse instent restenosis. 2011/10/15 diffuse-instant-restenosis
drsvenkatesan.wordpress.com

8. ÖZGEÇMİŞ

Tolga MEMİOĞLU 1980 yılında Antalya/Korkuteli’de doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Antalya’da tamamladı. 1998 yılında girdiği Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2004 yılında tıp doktoru olarak mezun oldu. 2004-2010 yılları arasında özel sağlık sektörü, Akdeniz Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD ve Türkiye Kızılay Derneği’nde çalıştı. 2010 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD’de araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.