

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak  
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya  
(sol yandaki gibi) olacak .

← **YÜKSEK LİSANS TEZİ**

← 2019

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**Koroner Anjioplasti Sonrası Restenoz Gelişen Hastalarda  
Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama Fonksiyonel Gen  
Varyasyonlarının Etkilerinin Araştırılması**

**ZAHRA JAVADOVA**

**DANIŞMAN  
PROF.DR.HÜLYA YILMAZ AYDOĞAN**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI  
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

**İSTANBUL-2019**

## YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İ.Ü. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Moleküller Tıp Programında Yüksek Lisans öğrencisi **Zahra JAVADOVA**'nın tarafından **Prof. Dr. Hülya YILMAZ AYDOĞAN**'in danışmanlığında hazırlanan **“Koronar Anjioplasti Sonrası Restenoz Gelişen Hastalarda Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama Fonksiyonel Gen Varyasyonlarının Etkilerininin Araştırılması”** başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 18/07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**

**Prof. Dr. İlhan YAYLIM**  
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

**Jüri**  
(Danışman)  
**Prof. Dr. Hülya YILMAZ**  
**AYDOĞAN**  
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

**Jüri**  
**Prof. Dr. Oğuz ÖZTÜRK**  
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

**Jüri**  
**Prof. Dr. Fahri AKBAŞ**  
Bezmialem V.Ün. Tıp Fak. Tıbbi  
Biyoloji A.D.

**Jüri**  
**Prof. Dr. Mustafa YILDIZ**  
İst. Üni. Cerrahpaşa Kard. Ens.  
Kardiyoloji A.D.

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Zahra JAVADOVA

(İmza)



## İTHAF

Annem / Babam / Eşim / Hocam Hülya Yılmaz Aydoğana' / ithaf ediyorum

## TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Yaylım'a

Yüksek lisans eğitimim süresince danışmanlığımı üstlenen, bana destek olan ve hiç bir yardımı esirgemeyen çok saygıdeğer hocam İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan'a

Tezim için yardımlarını ve tavsiyelerini esirgemeyen kıymetli yardımcı danışmanım Yard. Doç. Dr. Özlem Kurnaz Gömlüksiz'e

Tezim için gerekli hasta örneklerinin sağlanmasındaki katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Ahmet Yıldız, Dr. Onur Kılıçarslan, ve Uzm. Dr. Özgür Selim Ser'e,

Tez çalışmam süresince yardımları ve destekleri için başta Prof. Dr. Oğuz Öztürk Prof. Dr. Ş. Ümit Zeybek, Prof. Dr. H. Arzu Ergen ve Prof. Dr. Bedia Çakmaköglü başta olmak üzere tüm Moleküler Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına,

Bana her koşulda destek ve cesaret veren aileme teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:TYL-2017-26892

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	x
ÖZET .....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Koroner kalp hastalıkları (KKH) .....	4
2.2. Ateroskleroz.....	5
2.2.1. Aterosklerozun tarihsel gelişimi. ....	5
2.2.2. Ateroskleroz tanımı ve gelişimi. ....	5
2.3. Koroner anjiyoplasti.....	7
2.3.1. Koroner stentler.....	9
2.3.2. İlaç kaplı stentler .....	10
2.4. Restenoz.....	11
2.4.1. Restenoza genel bakış .....	11
2.4.2. Stent-içi restenoz tanımı ve sınıflandırılması.....	14
2.4.3. İlaç kaplı stentlerde restenoz.....	17
2.5. Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler .....	19
2.5.1. PPAR Alt Türlerinin Fizyolojik Olaylardaki Rolü .....	22
2.5.2. PPAR $\alpha$ .....	23
2.5.3. PPAR $\beta$ .....	24
2.5.4. PPAR $\gamma$ .....	25
2.5.4.1. PPAR $\gamma$ izoformları .....	26
2.5.4.2. PPAR $\gamma$ Ligandları .....	26

2.6. PPAR $\gamma$ Gen Yapısı.....	27
2.6.1. PPAR gama gen varyasyonları .....	29
2.6.2. Pro12Ala polimorfizmi .....	29
2.6.3. C161T polimorfizmi .....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Gereçler.....	33
3.1.1. Agaroz Jel Elektroforezinde kullanılan çözeltiler.....	34
3.2. Yöntemler .....	35
3.2.1. DNA izolasyonu.....	35
3.2.2. DNA Saflık Tayini ve DNA düzeylerinin hesaplanması .....	35
3.2.3. PPAR $\gamma$ Pro12Ala polimorfizmini saptamak için kullanılan PZR-RFLP yöntemi .....	35
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA .....	ii
KAYNAKLAR .....	viii
HAM VERİLER .....	xix
FORMLAR .....	lviii
ETİK KURUL KARARI .....	lix
PATENT HAKKI İZİNİ .....	lxiii
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	lxiv
ÖZGEÇMİŞ .....	lxv



**TABLULAR LİSTESİ**

Tablo 2-1: Stent-içi retenoz (SİR) Belirleyicileri [50].....	14
Tablo 2-2: Stent-içi retenoz (SİR) Tipleri [50-52].....	16
Tablo 2-3: PPAR Polimorfizmleri ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Belirleyicileri (KVH) PPAR İzofom Polimorfizmi KVH İçin Risk Belirteçleri [67].....	22



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1:Aterosklerotik lezyonların gelişimindeki aşamalar [30].....	5
Şekil 2-2: Arteriyel Stenoz Tedavisinde Perkütan Koroner Anjiyografi ve Müdahale. [37].....	7
Şekil 2-3: Pozitif ve negatif arteriyel yeniden şekillenme.[41].....	13
Şekil 2-4: İlaç salınımlı stentler: mitoz inhibisyonu [54].....	15
Şekil 2-5: Peroizom proliferatör ile aktive olmuş reseptörlerin (PPAR) transkripsiyonel etkisinin heterodimer partner retinoik X reseptörü (RXR) ve temel fizyolojik fonksiyonları ile şematik gösterimi.[52].....	17
Şekil 2-6: Peroksizom proliferatör ile aktive olmuş reseptörlerin (PPAR) transkripsiyonel etkisinin heterodimer partner retinoik X reseptörü (RXR) ve temel fizyolojik fonksiyonları ile şematikgösterimi.[58] .....	21
Şekil 2-7: İnsan peroksizom proliferatörünün aktive edilmiş reseptörlerinin fonksiyonel alanları PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$ / $\beta$ , PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2 ve PPAR $\gamma$ 4 [115].....	28

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

PTKA: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti

PPAR: Peroksizom proliferatör aktive reseptörler

KAH: Koroner arter hastalığı

DKH: Düz kas hücreleri

İSS: İlaç salınımlı stentler

EGT: Elastik geri tepme

HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu

ÇPS: Çıplak metal stentler

İKS: İlaçla kaplanmış balonlar

VDKH: Vasküler düz kas hücresi

## ÖZET

Javadova, Z. (2019). Koroner Anjioplasti Sonrası Restenoz Gelişen Hastalarda Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama Fonksiyonel Gen Varyasyonlarının Etkilerinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA) veya stent uygulaması sonrası artan restenoz riskinde klinik ve anjiyografik karakteristiklerle birlikte genetik faktörler de etkilidir. Çalışmamızda PTKA uygulama sonrası restenoz gelişen hastalarda, PPAR $\gamma$  Pro12Ala(rs1801282) ve C161T(rs3856806) gen varyasyonlarının hastalığın gelişimine olası katkılarının ve klinik parametrelerle etkileşimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma 132 koroner arter hastası (KAH) (73 restenoz gelişen, 59 restenoz gelişmeyen) ve 124 kontrol örneğinde gerçekleştirildi. Polimorfizmler, Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi (PZR-RFUP) ve jel elektroforezi yöntemleri kullanılarak belirlendi.

Kontrol ve hasta grupları arasında Pro12Ala genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken ( $p>0,05$ ), stent açık hasta grubunda kontrol ve restenoz gruplarına kıyasla C161T-T161 allel frekansı yüksek bulunmuştur (sırasıyla,  $p=0,002$  ve  $p=0,001$ ). PPAR $\gamma$  polimorfizmlerinin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerinde etkisi incelendiğinde, Pro12Ala Ala12 allel taşıyan kontrollerde serum trigliserid düzeyi ProPro taşıyanlara göre yüksektir ( $p=0,01$ ). PTKA uygulama sonrası stent açık KAH grubunda nadir Ala12 alleli normal ProPro genotipine göre düşük açlık plazma glukoz düzeyiyle ilişkili ( $p=0,015$ ) iken, C161T nadir T161 alleli normal CC genotipi ile karşılaştırıldığında artmış serum trigliserid düzeyi ( $p=0,023$ ) ile ilişkilidir. Çalışmamızda PTKA sonrası restenoz gelişen hastalarda stent açık hastalara göre Tip 2 diyabet (T2DM) ( $p=0,045$ ) ve hiperlipidemi ( $p=0,001$ ) sıklığı yüksektir. Restenoz hasta grubunda T2DM'li hastalarda diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında C161T- T161 allel frekansı yüksektir ( $p=0,019$ ). Lojistik regresyon analizinde restenoz için T161 allelinin koruyucu olduğu ( $p=0,001$ ) ve hiperlipideminin risk oluşturduğu doğrulanmıştır ( $p=0,002$ ).

Sonuç olarak, bulgularımız PPAR $\gamma$  C161T polimorfizmi nadir T161 allelinin koroner arter hastalığı ve tip2 diyabet gelişiminde risk faktörü olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte C161T polimorfizminin restenoz riskinde koruyucu etkisi gözlenmektedir. PPAR-gama Pro12Ala mutasyonunun ise restenoz riski üzerinde etkisi gözlenmemiştir, ancak kontrollerde aterosjenik lipid profili lehine etkisi bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama, Restenoz, polimorfizm, Pro12Ala, C161T.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-26892

## ABSTRACT

JAVADOVA, Z. (2019). An Investigation on the Effects of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Functional Gene Variations in Patients with Restenosis After Coronary Angioplasty. İstanbul University, Institute of Health Science, Molecular Medicine Department. Master's Thesis. İstanbul.

Increased restenosis risk after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or stenting are affected by genetic factors as well as clinical and angiographic characteristics. In the present study, we investigated PPAR-gamma Pro12Ala(rs1801282) and C161T(rs3856806) variations effects on restenosis development and clinical parameters following PTCA. For this purpose, 132 patients with CAD (73 with restenosis, 59 without restenosis) were selected as the experimental group, and 124 healthy individuals were selected as the control group. Polymorphisms were determined using Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) and gel electrophoresis techniques.

The PPARgamma Pro12Ala genotype distributions were the same between study groups ( $p > 0.05$ ). However, C161T rare T161 allele frequency was higher in CAD patients without restenosis compared to restenosis ( $p = 0.001$ ) and control ( $p = 0.002$ ) groups. When the effect of PPAR-gamma Pro12Ala polymorphism on clinical and biochemical parameters was examined, serum triglyceride level was higher in controls with Ala12 allele than in ProPro genotype ( $p = 0.01$ ). In CAD patients without restenosis following PTCA, rare Ala12 allele was associated with low fasting plasma glucose level compared to normal ProPro genotype ( $p = 0.015$ ), while rare T161 allele was associated with higher triglyceride level compared to normal C161T-CC genotype ( $p = 0.023$ ). The study revealed a high prevalence of type 2 diabetes (T2DM) ( $p = 0.045$ ) and hyperlipidemia ( $p = 0.001$ ) among patients with restenosis after PTKA. The C161T-T161 allele frequency was high in patients with T2DM compared with non-diabetic patients in patients with restenosis ( $p = 0.019$ ). In logistic regression analysis, T161 allele was found to be protective ( $p = 0.001$ ) and hyperlipidemia was a risk factor ( $p = 0.002$ ) for restenosis.

In conclusion, our findings suggest that rare T161 allele of PPARgamma C161T polymorphism may be a risk factor for the development in coronary artery disease and type 2 diabetes. However, C161T polymorphism might have a protective effect on restenosis risk. PPAR-gamma Pro12Ala mutation had no effect on restenosis risk but it shows an atherogenic effect on serum lipid profile in controls.

**Key Words:** Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma, Restenosis, polymorphism, Pro12Ala, C161T.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No:TYL-2017-26892

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

“1977’de” uygulanmaya başlanan Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA) yöntemi ve diğer katater temelli yöntemler semptomik koroner arter hastalığına (KAH) sahip hastaların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca bu yöntem günümüz koroner arter hastalığı (KAH) tedavisinin yapıtaşını oluşturmaktadır. Fakat anjioplasti tedavisi sonrası hastaların %30-60’ında, tedavi edilen arterlerin 6 ay içerisinde yeniden daralması sonucu aynı miyokard bölgede gelişen iskemi gözlenmiştir [1]. Restenoz, PTKA sonrası rekanalize edilen damar çapının %50’den fazla daralması olarak tanımlanmaktadır ve damar duvarının iç yapısının tamiri sırasında meydana gelen yaralanmaya cevap olarak gelişen karmaşık iyileşme sürecinin sonucu olarak gelişmektedir [2-5]. Konvensiyonel PTKA ve stent uygulama sonrası gelişen restenozlarda mekanizmaları açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır [5]. Koroner stent uygulaması sonrası oluşan restenoz mekanizmasında öncelikle erken trombus oluşumu ve akut inflamasyon oluşmaktadır ve bunları takip eden düz kas hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks sentezi olarak bilinen neointimal hiperplazi gelişmesi gözlenmektedir [6]. PTKA sonrası gelişen restenoz, bozulmuş glukoz toleransı, ilerlemiş yaş ve çeşitli plazma markerları gibi çeşitlendirilebilen bazı klinik karakteristiklerle ve koroner lezyonların ciddiyeti gibi anjiyografik karakteristiklerle (GENSINI skoru) ilişkilendirilmiştir [7]. Klinik ve anjiyografik karakteristiklerin yanısıra genetik faktörlerinde perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA) veya stent uygulaması sonrası artan restenoz riskine katkısı bulunabilmektedir. Ek olarak genetik heterojenite her iki uygulama sonrasında restenoz patajenezinde yer almaktadır ve bu durumla ilişkili yüksek potansiyele sahip çeşitli genler incelenmiştir [8-10] Aday genler arasında renin anjiyotensin sistem [11], pıhtılaşma sistemine proteinler ( $\beta$ -fibrinojen Faktör V, PAI-1 [16], inflamasyonda yer alan proteinler (interlökin 1 [13], CD18 [14], TNF-alfa, ve interlökin-10 [15], endotelial nitrik oksit [12], glikoprotein Ia [17] ve GP IIIa [18] ile seks hormonlarına (alfa-östrojen reseptörü) ait gen varyasyonları araştırılmıştır [19].

Ancak, yapılan çalışmalar incelendiğinde restenoz genetiğinde ve restenoz gelişiminde etkili olan aterosklerotik yapılanmalar önemli olmasına rağmen, lipid metabolizmasını düzenleyen protein gen varyasyonlarının yeterince araştırılmadığı görülmektedir.

Yapılan araştırmalar aterosklerozun en önemli risk faktörlerinden biri olan hiperlipidemi gelişiminde peroksizom proliferatif reseptör (PPAR)'lerin en önemli düzenleyiciler olduğunugöstermektedir.Yağ asidi ve karbohidrat metabolizmasını düzenleyen ve diyetle alınan lipidlerin metabolizmasında sensör vazifesi gören bu güçlü transkripsiyon faktörleri, lipid türevli substratları ligand olarak kullanan transkripsiyon faktörleri olarak tanımlanabilir. PPAR'ların ayrı genler tarafından kodlanan ve farklı dokular tarafından eksprese edilen alfa, beta/delta ve gama olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır [20]. Bu üç alt tipten biri olan *PPARgama*'nın yağlı olarak adipoz dokuda eksprese edildiği ve adiposit farklılaşmasında bir belirleyici olduğu bilinmektedir.PPARgama, köpük hücre oluşumunda lokal vasküler duvara direkt etkisi olduğu ve ayrıca immun baskılayıcı fonksiyonuyla anti aterosklerotik etki lehine fonksiyon gördüğü bildirilmiştir.

*PPARgama* geni, 3p25 kromozomunda bulunur ve 1-6 ekzonu ile ortak bölge olmak üzere dokuz ekzondan oluşur. Alternatif transkripsiyon başlangıç bölgelerinden veya alternatif kesim (splicing) işleminden kaynaklanan dört *PPARgama* izoformu tanımlanmıştır: PPAR- $\gamma$ 1, PPAR- $\gamma$ 2, PPAR- $\gamma$ 3 ve PPAR- $\gamma$ 4. Bu izoformlarındaki dağılımları ve ligandafiniteleri farklıdır, bu nedenle vücutta farklı rol oynayabilirler (21.).

*PPARgama* geninde çok sayıda mutasyonlar tanımlanmıştır. Bunlar arasında Yen ve ark. nın (22) insan *PPARgama* geninde yaptıkları moleküler taramadakodlama bölgesinde tanımlanan iki varyant önem kazanmıştır: PPARgamma1 ve PPAR- $\gamma$ 2 proteinlerinde ortak olan ekzon 6'da, sessiz (C> T) değişimi ve PPAR- $\gamma$ 2'ye özgü ekzon B alanı içinde meydana gelen Pro12Ala yanlış anlamlı mutasyonu. En çok araştırılan mutasyonlardan biri ekzon 6'da C161T değişiminin (Hys477Hys), obezite ve lipid anomalilerinden bağımsız olarak azalmış KKH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (23). En sık araştırılan bir diğerk gen varyasyonu *PPARgama-2* geni ekzon B'de prolin alanin değişimi ile sonuçlanan Pro12Ala gen polimorfizmidir. Bu genetik varyasyonun *PPARgama*'nın lipid metabolizması üzerinde etkisini değiştirebileceği önerilmektedir [24]. Pro12Ala mutasyonunun *PPARgama* ligand bağımsız aktivasyon domeninde Prolin→Alanin amino asit değişimine neden olduğu, Ala12 mutant allelin Pro12 normal allele kıyasla in vitro olarak azaltılmış transkripsiyonel aktivite, düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ve daha yüksek insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve farklı etnik gruplarda tip 2 diyabet gelişimine karşı koruyucu olduğu önerilmiştir.

Yapılan literatür araştırmasında Türk toplumunda PPAR-gama gen varyasyonlarının restenoz riski ile ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle alışmamızda PTKA uygulama sonrası restenoz gelişen hastalarda, PPAR-gama Pro12Ala ve C161T gen varyasyonlarının hastalığın gelişimine olası katkılarının ve klinik parametrelerle etkileşimlerinin belirlenmesini amalayantez çalışmamız özgün değer taşımaktadır.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Koroner kalp hastalıkları (KKH)

Günümüzde, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbidite nedenlerinin başında kalp ve damar hastalıkları gelmektedir [1]. Koroner kalp hastalığı (KKH) ise gelişmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenidir ve kardiyovasküler ölümlerin %50'sinden KKH sorumlu tutulmaktadır [2]. KKH multifaktöryel bir hastalıktır ve bu sebeple KKH'nın gelişimi genellikle herbiri hafif derecede etkili iki veya daha fazla risk faktörü arasındaki uyum ile belirlenir. Buna ek olarak, çok sayıda gen polimorfizminin KKH gelişimine yakınlıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kalıtsal açıdan risk faktörleri, sıklıkla çok sayıda genin küçük etkilerinin bir araya gelmesi ve bu genler arasında gen-gen veya gen-çevre etkileşimi ile tanımlanmaktadır. Toplam risk üzerinde birleşik risk olarak da adlandırabileceğimiz çoklu risk faktörlerinin etkisi, bireysel risklerden daha büyük bir sonuca sebep olmaktadır [3].

Gelişmiş ülkelerde 1960'lı yıllara kadar artan kalp damar hastalıkları (KDH) mortalite ve morbiditesi daha sonraki yıllarda azalmasına karşın hala başlıca ölüm sebeplerindedir [4,5]. Sanayileşmiş ülkelerde KKH risk faktörlerinin azalması 1960'lardan itibaren KDH mortalitesindeki azalmanın sebebi olarak gösterilmektedir [6,7].

Gelişmekte olan ülkelerde ise 1960'lı yıllardan itibaren KKH mortalitesindeki artışla birlikte [8]son yıllarda KKH'dan ölümlerin üçte ikisinin gelişmekte olan ülkelerde olduğu bildirilmektedir [9]. Mortalitedeki artış; fiziksel aktivitenin azalması, sigara kullanımının artması, yüksek yağ oranlı diyet alışkanlığı ve obezite gibi risk faktörlerine olan yakınlığın artmasına atfedilmektedir. Bunun yanısıra ortalama ömrün her iki cinsiyette artması ve bulaşıcı hastalıkların oranlarındaki azalma ile yaşlı popülasyonda KKH prevalansında göreceli yükselmeye neden olmaktadır. Bu durum gelişmekte olan ülkelerde kronik hastalıkları başlıca ölüm nedeni yapmaktadır [4]. Sözkonusu ülkeler açısından KKH tedavisine ve rehabilitasyonuna harcanan yüksek maliyetle birlikte değerlendirildiğinde değiştirilebilir risk faktörlerinin etkisi azaltma amacıyla koruyucu sağlık hizmetlerinin etkinliğini artırma çabaları önem kazanmaktadır [10].

## 2.2. Ateroskleroz

### 2.2.1. Aterosklerozun tarihsel gelişimi

19'uncu yüzyılda aterosklerozun patogenezi için "Üzerinin kabuk bağlaması" (İncrusation-hipotezi, Rokitansky, 1852) ve "Lipid hipotezi" (Virchow, 1856) iki hipotez önerilmiştir. İki hipotezin de odak noktaları fibrin depolanması, lipid birikimi ve ekstrasellüler matriks oluşumudur. Ayrıca Virchow ilk defa "endarteritis deformans" ismini kullanmış; bunu, 1995 yılında Ross "lezyon cevap" hipotezine göre gelişen inflamasyon ve hastalık ile geliştirmiştir. Hastalığın erken evrelerinde lipoprotein tutulumu ve kronik inflamasyon en önemli rolü oynamaktadır. İnflamasyon ilerleyen lezyonlarda plak rüptürü ve tromboz gelişiminde de oldukça etkilidir. Yukarıda belirtilen hipotezler "aterotromboz" başlığı altında bütünlük oluşturmaktadır [11,12].

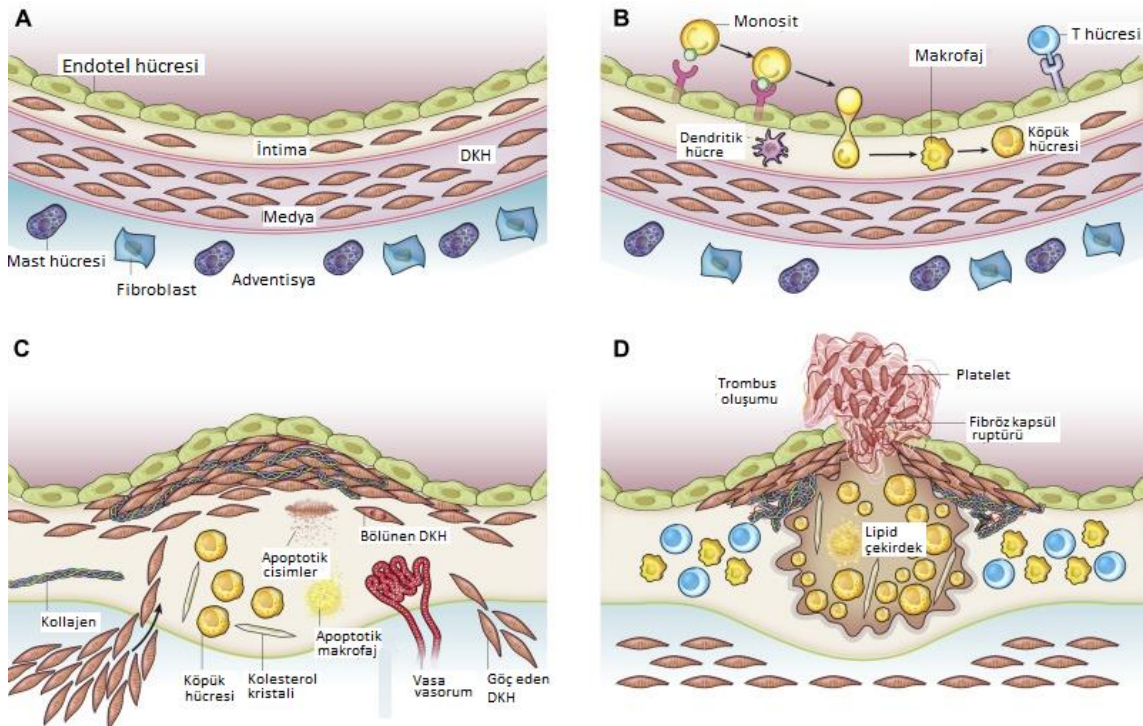
Damar cidarında olgunlaşmış plaklardan isim alan ateroskleroz oluşumu lipid zengin ve yumuşak ateromatöz "lapa" ve kollajenden zengin ve sert sklerotik doku olarak iki tamamlayıcı parça içermektedir. Stenotik koroner plaklarda sklerotik yapı daha geniş yer tutmakta ve plaki içeriğinin %70'den fazlasını oluşturmaktadır. Sklerotik plaklarda endotel altı düz kas hücrelerinden salgılanan kollajen yapı plakları yırtılmaya karşı koruyarak dayanıklı hale getirebildiğinden iyi huyludur. Aksine yumuşak ateromatöz lapa plakların stabilizasyonu iyi değildir; bu sebeple yırtılmaya karşı hassastır ve ilerleyen süreçte trombus oluşumu riski yüksektir. Ateromatöz yapı plakları sıklıkla trombusla ilişkili akut koroner sendromlardan sorumlu tutulmaktadır [13,15].

### 2.2.2. Ateroskleroz tanımı ve gelişimi

En etken risk faktörleri hiperlipidemi ve lipid oksidasyonu sonucu gelişen ateroskleroz aorttan koroner arterlere kadar tüm vasküler sistemlerin dahil edilebileceği ve intimal plaklarla karakterize edilen bir vasküler intima hastalığıdır [25,26].

Ateroskleroz, intimal arter tabakasının kalınlaşması ve yağ birikmesi anlamına gelen Yunanca kökenli bir terimdir. Ateroskleroz terimi iki bölümden oluşur; ateros (birkaç makrofaj eşliğinde yağ birikimi) ve skleroz (vasküler düz kas hücreleri (VSMC), lökosit ve bağ dokusunu içeren fibroz katmanı). Lipid içeriği, plakanın merkezi çekirdeğinde lifli kapakla örtülmüş olarak bulunur [27,28].

Günümüzde, ateroskleroz, ateromatöz plak denilen yağlı tortuların arterlerin iç katmanlarında görüldüğü yaygın bir hastalıktır. Bu plakların oluşumu, intimada küçük kolesterol kristallerinin birikmesi ve altta yer alan düz kas tabakasının dahil olmasıyla başlar. Sonra plaklar fibröz dokuların çoğalmasıyla büyür ve sonuç olarak kan akışını azaltır. Fibroblastlarla bağ dokusu üretimi ve lezyonda kalsiyum birikimi skleroz veya arterlerin sertleşmesine neden olur. Son olarak, arterlerin dengesiz yüzeyi pıhtı oluşumu ve tromboza neden olur ki bu durum kan akışının ani tıkanmasıyla sonuçlanır. [29]



**Şekil 2-1: Aterosklerotik lezyonların gelişimindeki aşamalar. DKH: Düz kas hücresi[30]**

Şekil 2-1'de, normal musküler arter ve trombozun hastalık ilerlemesi sırasında meydana gelen hücre değişiklikleri gösterilmiştir. A, 3 katman içeren normal arter. İç tabaka, tunika intima, bir bazal membranın üstündeki kanla temas eden endotel hücrelerinin bir tek tabakası ile kaplanmıştır. İnsanlarda intima yerleşik düz kas hücreleri (DKH'ler) içerirken orta katman kompleks bir hücre dışı matrikse gömülü DHK'ler içerir. Arterlerin dış tabakası olan adventisya mast hücreleri, sinir uçları ve mikrodamarları içerir. B, kan lökositlerinin aktive edilmiş endotelial tek tabakaya yapışmasını da içeren aterosklerozun ilk aşamalarında, bağlı lökositlerin intimaya göçünü, monositlerin olgunlaşmasını ve bunların lipid içeriklerinin artarak köpük hücrelerinin oluşması gözlenir. C, Lezyon ilerlemesi. DKH'lerin ortamdan intimaya göçü, yerleşik intimal

DKH'lerin ve medya tabakasından gelen DKH'lerin çoğalmasını ve kollajen, elastin ve proteoglikanlar gibi hücre dışı matris makromoleküllerinin artmış sentezini içerir. İlerlemiş lezyonlarda, plak makrofajları ve DKH'lerin bir kısmı apoptozla ölebilir. Ölü ve ölen hücrelerden türetilen hücre dışı lipid, genellikle lipid veya nekrotik çekirdek olarak adlandırılan bir plakanın merkezi bölgesinde birikir. İlerleyen plaklarda ayrıca kolesterol kristalleri ve mikrodamarlar bulunur. D, Tromboz. Genellikle aterosklerotik plakların fiziksel olarak bozulmasını zorlaştıran aterosklerozun son komplikasyonu. Plaktaki kan pıhtılaşma bileşenleri plak içindeki doku faktörleriyle temas ederek damar lümenine giren trombozu tetikler [30].

### 2.3. Koroner anjiyoplasti

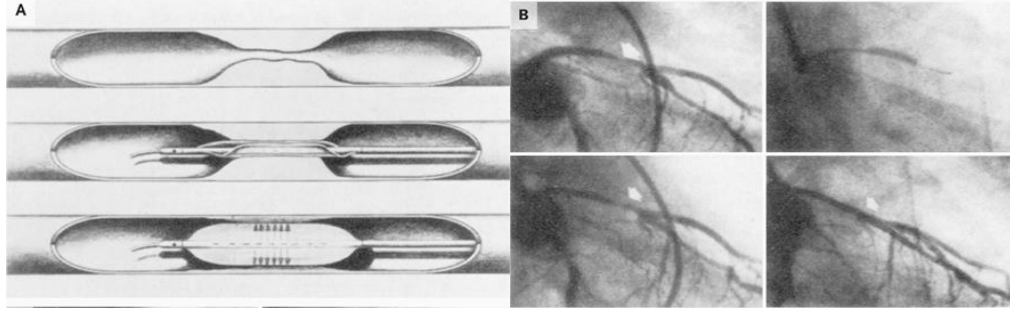
19. yüzyıl Fransız fizyoloğu Claude Bernard, hayvanları kateterize ederek büyük damarlar ve kalp içi basınçları ölçtüğü deneyin ardından 1929'da, Werner Forssman'ın kendisi üzerinde, tarafından yapılan ilk insan kalp kateterizasyonuna gerçekleştirilmesi André Frédéric Cournand ve Dickinson W. Richards tarafından kalp hemodinamiğinin değerlendirilmesine yol açtı. Bu araştırmacıların üçüne de 1956'da Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü verildi. [31,32]

Kalp kateterizasyonu 1958'de koroner arteriyografinin gelişimine yol açtı [33]. Sol ventrikülografi ile birleştirildiğinde, bu görüntüleme tekniğinin kullanımı klinisyenlerin koroner arter hastalığı gelişiminin aydınlatmasını sağlamıştır. Geçen sürede koroner arteriyografi ve sol ventrikülografi, pompalama fonksiyonu ve damar anatomisini tanımlayan standart tanı araçları oldu ve cerrahi tedavi için temel sağladılar. [34] Her ne kadar Andreas Grüntzig perkütan girişimsel (invazif) kardiyolojinin babası olarak kabul edilse de, invazif kardiyoloji alanı Dotter ve Judkins'in öncü çalışmalarına dayanmaktadır. [35]

İlk balon anjiyoplasti tekniğini, çıplak metal stentlerin yerleştirilmesi izlemiştir ve bugün, koroner restenozun önlenmesi için ilaç salgılayan stentler kullanılmaktadır. Mühendisler, kardiyologlar, radyologlar ve patoloğlar arasındaki disiplinler arası işbirlikleri, gelişmiş vasküler cihaz ve teknikler açısından kayda değer gelişmeler sağlamıştır. Günümüzde kateterizasyon laboratuvarında kalp ve dolaşımdaki tıkanmalar başarıyla açılabilen ve anormal açıklıklar başarıyla kapatılabilmektedir.[36]

PTKA yöntemini açıklamak gerekirse Şekilde2-2'de görüldüğü üzere ince bir kılavuz tel ile darlık geçilir. Ardından, üzerinde balon bulunan kateter, kılavuz tel

üzerinde ilerletilir ve balon koroner darlığa yerleştirilir. Balon yerleştirildikten sonra şişirilir ve darlığın açılması sağlanır.



**Şekil 2-2: Arteriyel Stenoz Tedavisinde Perkütan Koroner Anjiyografi ve Müdahale. [37]**

PTKA uygulanmaya ilk başlandığında belirli darlıklara işlem uygulanabiliyordu. Ayrıca koroner anjiyografi yapılan hastaların ancak %5'nin PTKA müdahalesine uygun olduğu düşünülüyor, %65'lik bir başarı oranı sağlanabiliyordu ve %6 acil cerrahi gerektiriyordu. [18] PTKA uygulamasında kullanılan ekipmanların teknolojik olarak gelişmesi ve uygulamayı gerçekleştiren kişilerin tecrübelerinin artmasıyla PTKA ile tedavi edilen hastaların sayısı hızla artış gösterdi. 1990'ların başlarında PTKA müdahale sayısı bypass ameliyatı sayısına yaklaştı. Uygulamanın başarı oranı %90'ları aştı ve acil cerrahi gereksinim %2'lerin altına indi [18]. Tüm bu gelişmelere rağmen, balon anjiyoplastinin en önemli sorunu balon uygulanan hastaların yaklaşık %35'inde darlık bölgesinde restenoz yani yeniden daralma görülmesidir. Koroner darlığı balona göre daha iyi açmak ve yeniden daralmayı önlemek/azaltmak amacıyla, koroner darlıkta balon tedavisine alternatif olarak katater temelli yeni uygulamalar geliştirilmiştir. Ekstraksiyon aterektomi, direksiyonal aterektomi, rotasyonel aterektomi, excimer laser aterektomi ve kesici balon gibi geliştirilen yeni yöntemlerin başlıca amaçları balona göre daralan bölgeyi daha iyi açmak, yeni daralmayı önlemek veya azalmaktır. Fakat bu metodlar restenozu azaltma açısından balon anjiyoplastiye göre başarılı bir üstünlük sağlayamamışlardır. Bu sebeple bulunmuş olan yeni metod sınırlı darlık tiplerinde uygulanmış veya uygulamadan vazgeçilmiştir. Sonuçta, koroner girişimler için PTKA dışındaki uygulamaları da kapsayacak şekilde daha genel bir tanım olan perkütan koroner girişim (PKG) tanımı kullanılmaya başlandı.

### 2.3.1. Koroner stentler

Stent, koroner darlık yaşanan bölgeye yerleştirilen metalik endoprotez olarak tanımlanabilir. Koroner stentler, perküten koroner girişim için 1990'lı yılların başında geliştirilmiş ve ikinci yarısında ise yaygın olarak klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Uygulamada, öncelikle stent balon üzerine yerleştirilmekte ardından darlık bölgesinde balonun şişirilmesiyle stent damara yerleştirilir.

Daralma görülen damarlarda balon anjiyoplasti müdahalesi sonrası intimal hiperplazi gelişmesi, damarda yeniden daralmaya ve eski haline gelmesine neden olmaktadır. Balon anjiyoplasti müdahalesinde stent yerleştirilmesi ile uygulama yapılan bölgenin yeniden daralması sorunu önlemiştir. Ancak stent sonrası gerçekleşen intimal hiperplazi önlenememiştir. Sonuç olarak, balon anjiyoplastinin en büyük sorunu olan restenoz, stent yöntemiyle azaltılmış fakat tam anlamıyla ortadan kaldırılamamıştır.

Restenoz gelişimi açısından stent ve normal balon anjiyoplasti müdahalelerini karşılaştırmaya yönelik çalışmalar farklı olumlu gelişmelere ışık tutmuştur. Stent ve normal balon anjioplastiyi karşılaştıran bu araştırmalarda BENESTENT (BELgian NETHERlands STENT study) çalışmasında restenoz oranı %22'ye karşı %32 [19], STRESS (STent REStenosis Study) çalışmasında %32'ye karşı %42 [20] ve BENESTENT II çalışmasında %16'ya karşı %31 bulunmuştur [24]. Stent uygulaması sonrası yaklaşık %25 oranında restenoz gözlenmektedir. Bu verilere göre stent uygulaması restenoz açısından balon anjiyoplastiye üstünlük sağlayamamış olsa da, işlemin başarı şansının yüksek olması, komplike lezyonların açılabilir duruma gelmesi ve akut komplikasyonlarının azalması bakımından üstünlük sağlamayı başarmıştır.

Gelişen teknoloji ile ilerleyen zamanlarda stent uygulanan hastalarda intimal hiperplazi sonucu gelişen restenozu önlemek adına farklı metotlar ve ilaçlar geliştirilmesine rağmen, restenoz hala sorun olmaya devam etmiştir. Geliştirilen metotlar arasında brakiterapi olarak adlandırılan koroner damara lokal radyoterapi uygulaması restenozu azaltmada her ne kadar başarılı olsa da, müdahaledeki zorluk ve yüksek maliyet kullanımının yaygınlaşmasına engel olmuştur.

Stent kullanımı sonrası başarılı perküten koroner girişim tanımlaması değişmiştir. Başarılı PKG, girişim yapılan darlığın %50'nin altına indirilmesi olarak tanımlanırken stentlerin kullanımıyla bu oran kalan darlığın %20 olması olarak belirlenmiştir [20]. Ayrıca zorunlu olmayan PKG başarısı %95'lere, acil cerrahi ihtiyacı

%1'lere ve ölüm oranı %1'in altına düşmüştür [38-39]. Stent kullanımıyla birlikte uygulanan yıllık PKG sayısı, bypass sayısının yaklaşık olarak iki katına ulaşmayı başarmıştır. Günümüzde koroner anjiyografi yapılan hastaların %40'ına PKG girişimi yapılırken %20'sine bypass müdahalesi yapılmaktadır [17]. PKG uygulanan hastalarda yaklaşık olarak %40 tek damar, %30 iki damar ve %25 üç damar hastalığı olduğu bildirilmiştir [26]. Gelecekte by-pass'a göre daha az invazif olan PKG temelli girişim oranının artarak tüm koroner revaskülarizasyon işlemlerinin %80-85'ini oluşturması hedeflenmektedir [17].

### 2.3.2. İlaç kaplı stentler

Sistemik olarak verilen ilaçların stent sonrası restenozu engellemede başarısız olmasıyla geliştirilen ilaç salımlı stent (İSS)'ler PKG'da üçüncü büyük ilerlemeyi sağlamıştır. İSS'ler başlangıçta paslanmaz çelikten yapılırken, yeni nesil İSS'ler, kobalt krom ya da platin krom gibi ince radyal kuvvet ve radyopasiteye sahip korozyon direnci ve biyouyumluluk oranı yüksek alaşımlardan yapılmıştır. [2]

Birinci nesil ilaç salımlı stentlerde, paklitaksel ve sirolimus kullanılarak intimal hiperplazinin baskılanması hedeflendi. Mitoz sırasında mikrotübüllerin beta-tübülün alt ünitesine bağlanıp mikrotübül dinamikleri ile etkileşime giren Paklitaksel, koroner stentlerde kullanılan düşük dozlarda sitostatiktir yani hücre çoğalmasını engellemektedir. Çok yüksek bir lipofilisite seviyesine sahip olduğundan polimer kullanmaksızın stent ile bağlanabilir. Stent sonrası restenozu engellemek amaçlı kullanılan bir diğer ilaç olan Sirolimus (Rapamisin), güçlü immün baskılayıcı aktivite için geliştirilmiş protein sentezini, hücre döngüsü ve göçünü engelleyen doğal bir antibiyotiktir. [7] Sirolimus salgılayan stentlerin kinetiklerinin daha iyi ve terapötik indeksinin daha geniş olmasından ötürü antirestenotik etkinlikleri paklitaksel salgılayan stentlerden daha yüksek tespit edilmiştir. [8,9] Bu ilaçların antirestenotik etkinliğinin daha iyi olması nedeniyle yeni nesil İSS'lerden sirolimus ailesi-umirolimus, everolimus, amphilimus, zotarolimus ve novolimus - kullanılmaktadır. [10]

Everolimus, rapamisin kompleksi 2 mekanik hedefi ile daha yüksek bir etkileşime, daha yüksek biyoyararlanıma ve sirolimusa göre daha kısa yarı ömre sahiptir. Vasküler inflamasyonu azaltan Everolimus salgılayan stent [11] daha hızlı endotelizasyon göstermektedir. [12] Koroner arterlere özel olarak geliştirilen Umirolimus'un ilimizin ilaçları arasında lipofilisite çok yüksek (sirolimustan yaklaşık olarak kat fazla)

olmasınedeniyle serbest polimer stentlerde düşük dozda kullanılır. [13] Sirolimusun aktif bir metaboliti olanNovolimus'un in vitro araştırmalarda düz kas hücrelerinin güçlü güçlübir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. [14] Önümüzdeki yıllarda, farklı ilaç veya ilaç kombinasyonlarının uygulanmasıyla intimal hücre proliferasyonuyasında tromboz ve uzun dönemde stent neotroskleroza da etkili tedavi sunulabileceği öngörülmektedir .

## **2.4. Restenoz**

### **2.4.1. Restenoza Genel Bakış**

Restenoz, perkütan koroner girişim (PKG) sonrasında stent implantasyonu olan veya olmayan, lümen çapındaki bir azalma olarak tanımlanmaktadır. Restenoz travma sonrası arter duvarında iyileşme yanıtını oluşturan karmaşık moleküler ve hücrenel olaylar sürecidir. Çok sayıda vazoaaktif madde ile trombojenik ve mitojenik faktörün salındığı bu olayda iki önemli gelişim meydana gelir: arteryel yeniden biçimlenme ve neointimal hiperplazi.

Çeşitli klinik ortamlarda kan damarları, fizyolojik veya patofizyolojik koşullara genişleme veya daralma ile cevap verir. Doğumdan sonra fetal duktus arteriosusun kapanması, kollateral damarların veya arteriyovenöz fistüllerin oluşumu ve hipertansiyonla ilişkili vasküler değişiklikler örnek verilebilir. Damar genişliği ve yapısındaki bu kompensatuvar değişikliklere vasküler yeniden biçimlenme adı verilmektedir.

İntravasküler ultrason (IVUS) görüntüleme kullanılarak yapılan in vivo insan koroner arterçalışmalarında arteryel remodelingin çift yönlü olabileceğini gösterilmiştir: pozitif yeniden biçimlenme eksternal elastik membran (EEM) alanında bir genişlemeyi ve negatif yeniden biçimlenme EEM alanının, lezyon bölgesinde büzülmesini tarif etmektedir (Şekil 2.3). Arteryel yeniden biçimlenme doğal olarak ateroskleroz plağı oluşumu esnasında meydana gelebildiği gibi (pozitif biçimlenme), anjioplasti uygulaması sonrasında da gelişebilmektedir.

Arteryel yeniden şekillenme, birbirine çok yakın olan ve vasküler duvarın hem hücrenel hem de hücrenel olmayan bileşenlerini etkileyen çeşitli karmaşık patofizyolojik mekanizmalar tarafından harekete geçirilir. Arteryel yeniden yapılanmaya dahil olan mekanizmalar arasında fibrozis, arteryel intima ve ortamın hiperplazisi, vasküler

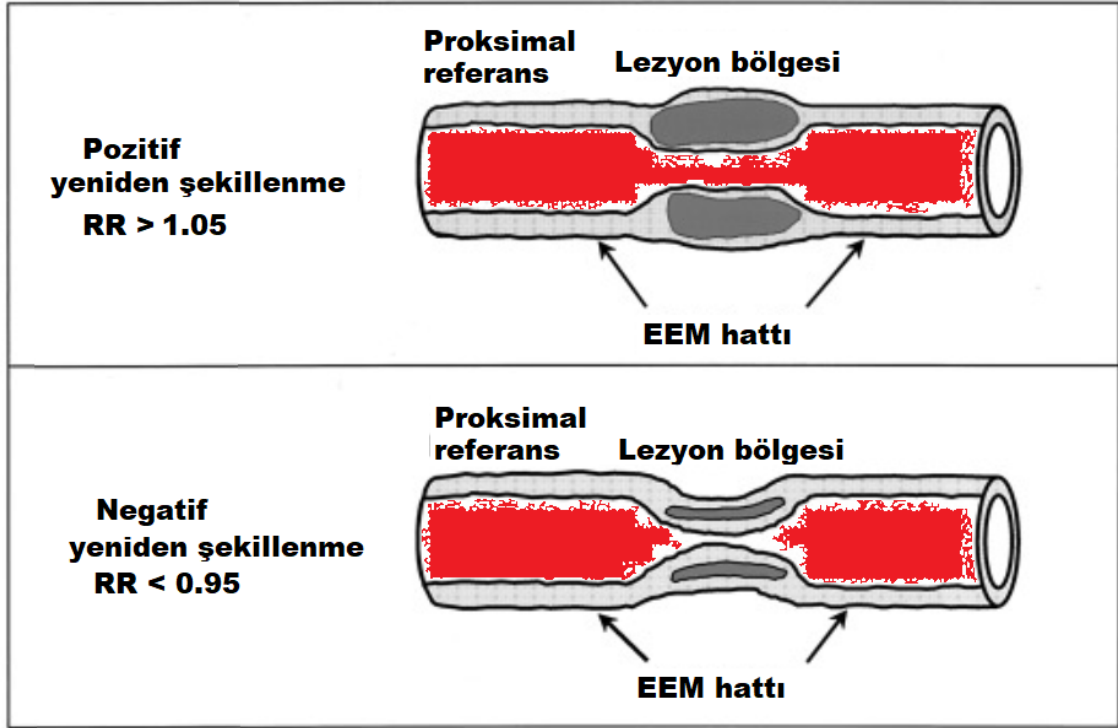


kollajen ve elastinde değişiklikler, endotel disfonksiyonu ve arteriyel kalsifikasyon bulunur. Vasküler düz kas hücrelerinin (VDKH) göçü ve çoğalması, arteriyel intima'nın kalınlaşmasına katkıda bulunur.

Restenoz, perkütan koroner girişim (PKG) sonrasında stent implantasyonu olan veya olmayan, lümen çapındaki bir azalma olarak tanımlanmaktadır. Stent olmaksızın restenoz süreci, genellikle damarın yeniden şekillenmesi ve elastik geriçekilme ile gelişir. Stent uygulama sonrasında restenoz gelişimi “neointimal proliferasyon” adı verilen stentin luminal damarındaki aşırı doku proliferasyonu veya “neoateroskleroz” adı verilen yeni oluşan aterosklerotik süreç ile belirlenir [40].

Arteriyel müdahalelerin ardından, damar duvarının yeniden yapılandırılması, daraltıcı veya adaptif olabilmektedir. Anjiyoplasti ile tedavi edilen hastalarda konstriktif, içe veya negatif bir yeniden şekillenme sıklıkla intimal hiperplazi ile birlikte görülür. Hem konstriktif yeniden şekillenme hem de intimal hiperplazi lümen daralmasına neden olur ve ikisi birlikte restenoz gelişimini büyük ölçüde artırabilir. Konstriktif yeniden şekillenmenin intimal hiperplaziden çok daha önemli olduğu hatta restenoz gelişiminde daha önemli katkıda bulunabileceğini gösteren kanıtlar artmaktadır.

Alternatif olarak, genellikle adaptif, pozitif veya dışa şekillenme (Şekil 2-3) olarak belirtilen damar genişlemesi, insanlarda aterosklerotik plakların ilerleyici büyümesine karşı telafi edici bir cevap olarak gözlenmiştir. Glagov fenomeni olarak ta isimlendirilen bu yanıtın, lümen çapını korumak için yetersiz olmasına rağmen, akış sınırlayıcı bir stenoz gelişimini ertelediğine inanılmış ve araştırmacıların yoğun ilgisini çekmiştir. Aynı fenomen, anjiyoplasti sonrası damar genişlemesinin intimal formasyonu kompanse ettiği bir aterosklerotik tavşan modeli çalışmasıyla da kanıtlandığı üzere restenozun oluşumunda bulunur. Hayvanlarda transforming büyüme faktörü beta (TGF-beta), matriks metaloproteinazlar (MMP'ler), oksidatif stres, smad veya VEGF'yi içeren birçok faktörün etkisiyle lümen kaybının ve hatta koroner balon anjiyoplasti sonrası lüminal büyümenin önlenmesinin gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu keşifler, bu faktörleri klinik ortamda manipüle etmenin, arteriyel yeniden şekillenmenin dışa doğru oluşmasına ve restenozu iyileştirmek için etkili terapötik yöntemlerin geliştirilebilme ihtimalini arttırmıştır.



**Şekil 2-3. Pozitif ve negatif arteriyel yeniden şekillenme.** Pozitif ve negatif olarak yeni şekillenen lezyonları olan damar segmentleri boyunca uzunlamasına bölümler gösterilmiştir. EEM = dış elastik membran; yeniden şekillenme oranı (RR) = EEM alanı lezyonu / EEM alanı proksimal referansı.

Klinik bakış açısından, restenoz sıklıkla anjina semptomlarının veya akut bir koroner sendromun tekrarı ile ilişkilidir ve koroner bypass veya PKG ile yeniden müdahale etmeye neden olabilir. Yeniden müdahale genellikle hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR) olarak adlandırılır [41].

Girişimsel kardiyologlar için zorlayıcı bir gelişim olan stent uygulama sonrasında altı aylık süreç içinde %20-30 olasılıkla tekrar Stent içi restenoz (SİR) oluşumunu bertaraf etmek için son 20 yılda birçok teknik gelişme sayesinde, önce yeni nesil çıplak metal stentler (ÇPS) [42], sonra ilaç salgılayan stentler (İSS) [43] ve son olarak ilaçla kaplanmış balonlar (İKS) kullanılarak SİR gelişiminin azaltılması amaçlanmıştır [44,45].

Restenozun altında yatan üç ana patojenik mekanizma şunlardır: erken elastik dönüş (geri çekilme); vasküler yeniden şekillenme; neointimal hiperplazi.

İnsan epikardiyal koroner arterlerin iç ve dış elastik laminaları (IEL / EEL), balonun gerilmesinden sonra elastik geri çekilmeye neden olabilecek elastin lifleri içerir. ER,% 40'a kadar luminal alan kaybına neden olabilir ve balonun sönmesinden sonra birkaç saniye ile birkaç dakika arasında meydana gelir. Stent uygulanmasında, hem anjiyoplasti hem de stentin kendisi aşırı gerilme hasarı oluşturmaya rağmen, akut geri çekilmeyi azaltır. Vasküler yeniden şekillenme yaralanmaya karşı medial ve / veya adventisyal cevabı içeren karmaşık bir olaydır. Balon anjiyoplastiden sonra neointimal hiperplazinin restenoza katkısı nispeten sınırlıdır ve lümen daralması çoğunlukla damarların yeniden şekillenmesi ile belirlenir [46,47].

Vasküler düz kas hücresi (VDKH) proliferasyonu veya göç ve aktivasyonuna, mekanik esneme, iç elastik lamina rüptürü ve medial diseksiyon sonrası damar yaralanması neden olur. Ayrıca endotel hücre kaybı ve dolaşımdaki mitojenlere (anjiyotensin II ve plazmin) maruz kalmanın bir rolü olabilir. Bunun yanında trombositler, endotel hücreleri, damar düz kasları ve enflamatuar hücreler mitojenleri ve sitokinleri salgılayabilir. [48,49]

#### **2.4.2. Stent-içi restenoz tanımı ve sınıflandırılması**

Stent-içi restenoz (SİR), yabancı bir element olan stentin metal destekleri tarafından uygulanan sürekli "hakaret" nedeniyle oluşan damar duvarı hasarına karşı gelişen spesifik olmayan enflamatuar bir cevaptır. Medya hasarı ve tunika intimadaki stent çıkıntıları nedeniyle oluşan kronik duvar stresienflamatuar süreçleri, tunika media'dan düz kas hücrelerinin ve tunika adventisyadan miyofibroblastların tunika intima'ya göçüne neden olur. Eş zamanlı olarak, stent çıkıntılarının neden olduğu damar yapısındaki bozulma damar duvarının iki distal tabakası ile kan elementleri arasındaki teması kolaylaştırabilir. Bu durum neointimal proliferasyon için çeşitli uyarıların tutulmasıyla sonuçlanır.Stent uygulama sonrası sistemik inflamasyon belirteçlerinin artışı ve analiz edilen plaklarda inflamatuvar hücrelerin varlığının gözlemlenmesi bu hipotezin doğrulanmasını sağlamıştır [48-49].

SİR için en yaygın kullanılan sınıflandırma, Tablo 2-1 ve Şekil 2-5' de verilmiştir [51]. SİR belirleyicileri üç kategoride sınıflandırılmaktadır: hastayla ilgili, lezyonla ilgili, prosedürle ilgili. Goldberg, “agresif restenoz” olarak tanımlanan belirli bir SİR tipini tanımlamaktadır: (I) lezyon uzunluğunda bir artış; veya (II) SİR sırasında taban çizgisine kıyasla minimal lümen çapında (MLÇ) bir azalma.

**Tablo 2-1: Stent-içi retenoz (SİR) Belirleyicileri [50]**

<b>Hasta ile ilgili</b>
Yaş
Cinsiyet
Diabetes mellitus
Hipertansiyon
Genetik faktörler (ACE DD genotipi vb.)
<b>Lezyon ile ilgili</b>
Lezyon tipi ve uzunluğu (kompleks lezyonlar)
Ostial lezyonlar (koroner damarın çıkışından itibaren ilk 3 mm'lik alan içerisinde bulunan lezyonlar) ve bifürkasyonlar
Damar çapı: küçük damarlar
Çok damarlı koroner arter hastalığı
Kalsifikasyon
<b>İşlem ile ilgili</b>
Stent tipi
Stent sayısı ve toplam uzunluk
Stent çakışması (overlap)
Stent yetersizliği
Minimum lümen çapı

**Tablo 2-2: Stent-içi retenoz (SİR) Tipleri [50,52]**

**Tip I Odaksal**

Uzunluk  $\leq 10$  mm. Stent ve lezyon ilişkisine göre 4 gruba ayrılmaktadır:

**Tip IA Boğum (Artikülasyon) veya boşluk**



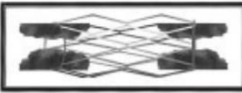
**Tip IB Proksimal veya distal kenar (her iki kenar değil)**



**Tip IC Merkezi (Fokal)**

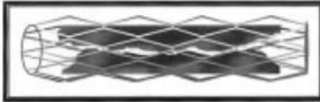


**Tip ID Çok merkezli (Multifokal)**



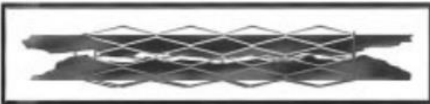
**Tip 2 Diffüz**

Uzunluk  $> 10$  mm yoğun



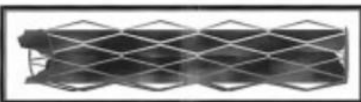
**Tip 3 Proliferatif**

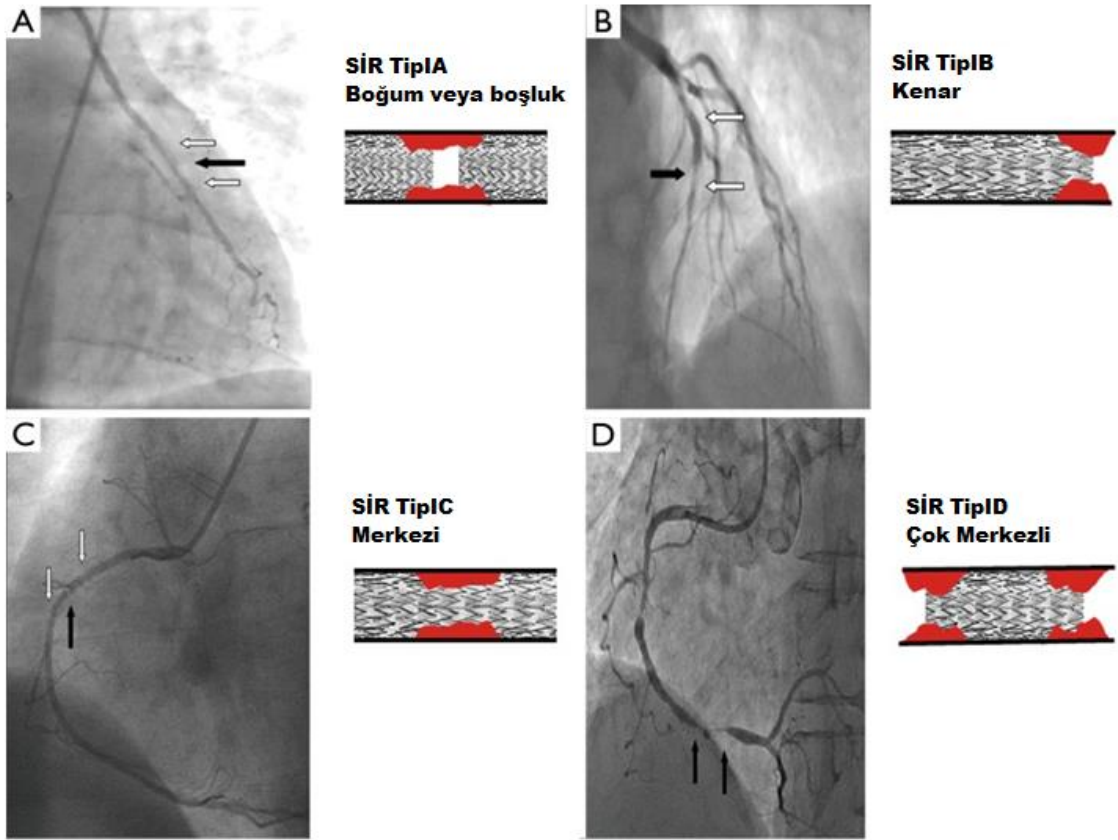
Uzunluk  $> 10$  mm ve Stent dışına taşmış



**Tip 4 Oklüsif**

Tamamen tıkaçıcı lezyon



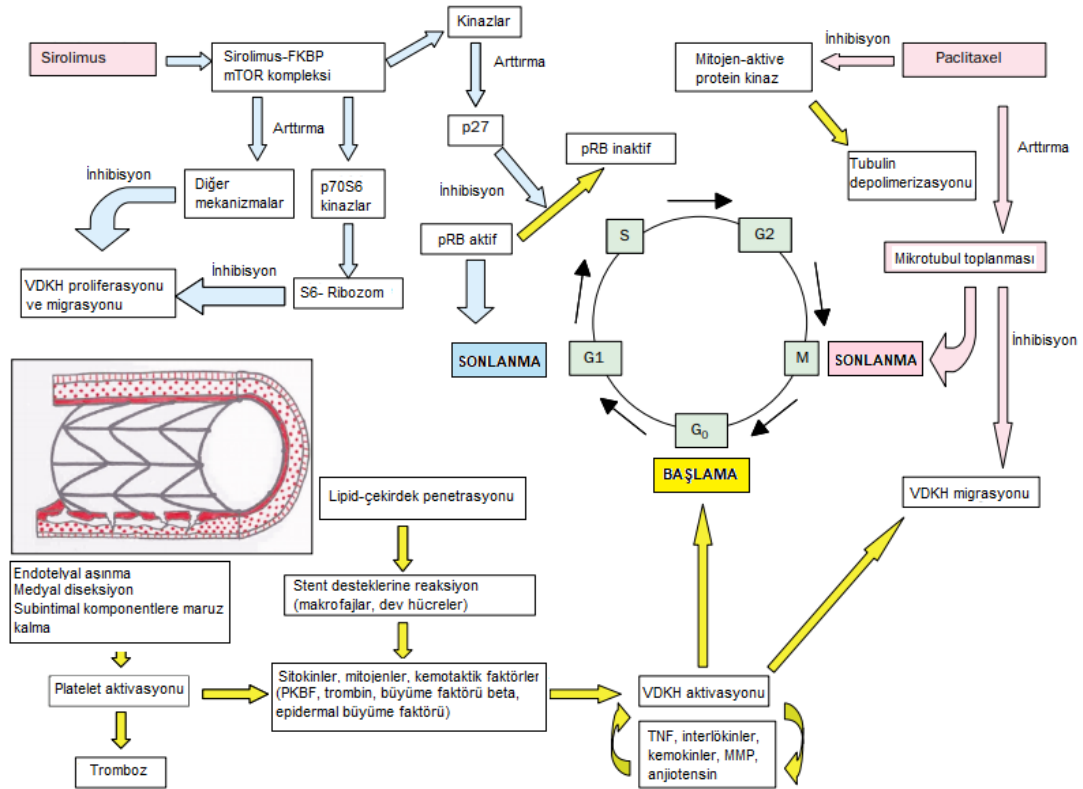


**Şekil 2-5: Mehran ve arkadaşlarının anjiyografik sınıflandırmasına göre focal SİR tiplerinin görünümü [52] (A) SİR tip IA, (B) SİR tip IB tipi, (C) SİR tip IC ve (D) SİR tip ID. SİR: stent restenozu.**

### 2.4.3. İlaç kaplı stentlerde restenoz

İmmünsüpresif ajanların restenoz tedavisindeki etkinliği, tümör hücre büyümesi ve intimal hiperplazi ile karakterize iyi huylu doku proliferasyonu arasındaki paralelliklerden kaynaklanmaktadır (şekil 2-5). Güçlü immünosüpresif ve anitimitotik etki gösteren doğal bir makrosiklik lakton olan Sirolimus, hücre döngüsünün ilerlemesini ve enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu bloke ederek hücresel çoğalmayı inhibe eder. Sistemik toksisiteden kaçınarak polimerik kaplı stent aracılığıyla vasküler yaralanma bölgesinde lokal ilaç salımı, tasarlanmış bir süreçte etkili bir lokal ilaç konsantrasyonu elde etmek için çekici bir terapötik yöntemdir. Ancak bu tedavi yaklaşımının güvenliği ve etkinliği, ilaç, polimer ve salınım kinetiğinin hassas kombinasyonuna bağlıdır. İlaç basit bir şekilde stent yüzeyine bağlanabilir, polimer malzemelerin içine gömülmüş ve salınmış veya bir taşıyıcı ile sarılmış olabilir.

Sirolimusun immünosupresif özelliklerinin neointimal proliferasyonu inhibe edebileceği hipotezi ile, stenti sirolimus ile kaplanmış bir sentetik polimer karışımı ile kaplamak suretiyle bir ilaç yıkama stenti yapılmıştır. İkinci bir ilaçsız polimer tabakası, 30 günden fazla bir sürede kontrollü bir konsantrasyonda ve sürede kademeli ilaç salımına izin verir. Hayvan modellerinde yapılan ön çalışmalar, olumsuz etki olmadan intimal hiperplazinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. [53]



**Şekil 2-4: İlaç salımlı stentler: mitoz inhibisyonu**

VDKH: vasküler düz kas hücresi, MMP = matris metaloproteinaz, FKBP: takrolimus bağlayıcı protein, mTOR: sirolimusun memeli hedefi, PKBF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü, TNF: tumor nekroz faktör [54].

Morice ve ark.nın, 19 farklı tıp merkezinde tek koroner lezyonu olan 238 hastanın dahil edildiği sirolimus ile kaplı koroner stent ile standart kaplanmamış stent ile karşılaştırdıkları ilk randomize çift kör RAVEL çalışması'nda, 6. ayda restenozun anjiyografik oranı standart grupta %  $26 \pm 6$  iken ilaçlı stent grubunda % 0 olarak bildirilmiştir. Bildirilen subakut tromboz vakası olayın çalışmada 18 yıllık takipte, neointimal büyüme inhibisyonunun faydalı etkisinin kalıcı olduğu

göstermiştir. Polimer kaplamalar, enflamatuar tepkilerin ve fibrinoid birikintilerin oluşumunu indüklemektedir. Ayrıca, histolojik çalışmalar, polimerik malzemenin stabilitesinin zamanla düşebileceğini ve gecikmiş intimal hiperplazi riskini arttırdığını göstermektedir. Bu nedenle mükemmel taşıyıcı polimer (biyobozunur, çoklu ilaç salımı için çok katmanlı ve endotel hücrelerini yakalamak için antijen-antikor kaplamaları) arayış çalışmaları devam etmektedir. [55]

Ayrıca ilaç salgılayan stentlerin klinik uygulamada kullanımlarını arttırmak amacıyla yüksek riskli ve karmaşık koroner lezyonları olan hastalarda da elverişli oldukları doğrulanmalıdır. Rapamisin kaplı ve standart stent ile karşılaştırmalı tedavi etkinliğini göstermek amacıyla 1100 hastanın katıldığı randomize SIRIUS çalışması'nda, karmaşık koroner lezyonlarda ilaç kaplı stentin uzun vadeli güvenliği araştırılmıştır. Hedef damarın başarısızlık oranı, standart bir stentle %21 iken sirolimus-elüsyon stentiyle %8.6 düşürüldüğü gösterilmiştir ( $p < 0.001$ ) ve bu sonucun büyük ölçüde hedef lezyonun revaskülarizasyon ihtiyacının azalmasından kaynaklanan bir azalmadan kaynaklandığı bildirilmiştir. Hem anjiyografi hem de intravasküler ultrasonografi ile değerlendirildiğinde sirolimus ilaçlı stentlerde stent içindeki neointimal hiperplazi sıklığının azaldığı gösterildi. Alt grup analizleri, incelenen tüm alt gruplarda anjiyografik restenoz ve hedef lezyon revaskülarizasyon oranlarında bir azalma olduğunu ortaya koydu. Karmaşık koroner lezyonları olan hastaları içeren bu randomize klinik çalışmada, sirolimus salgılayan stentin kullanımının, analiz edilen tüm alt gruplarda restenoz ve ilgili klinik olayların oranlarını azaltan, tutarlı bir tedavi etkisine sahip olduğu bildirildi. [56]

## 2.5. Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler

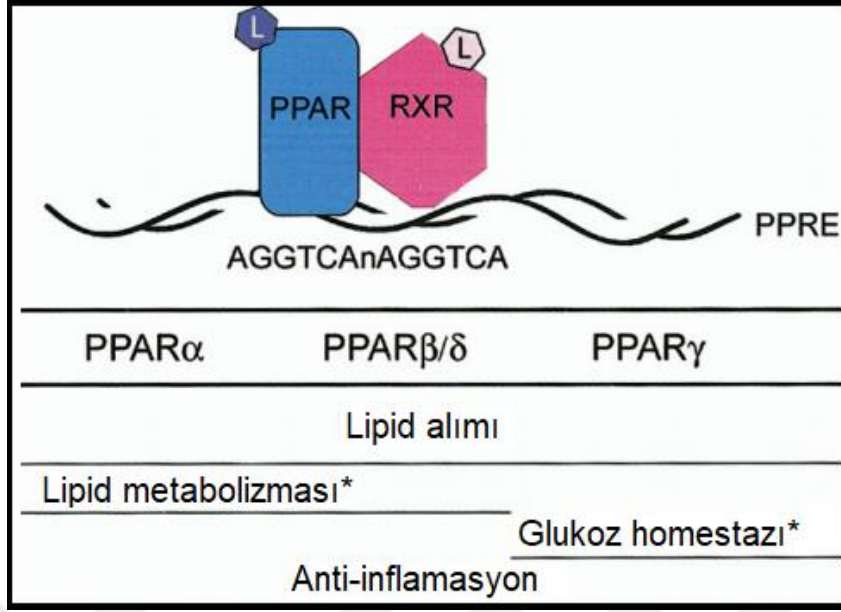
Peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR)'lar, enerji homeostazı ve enflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynayan nükleer reseptör ailesidir. Günümüzde PPAR $\alpha$  ve gama agonistleri terapötik olarak kullanılmaktadır. İlk olarak 1970'lerde lipit değiştirici özellikleri nedeniyle kullanılan fibratların daha sonra PPAR $\alpha$ 'yı aktive ettiği gösterilmiştir. Bu ajanlar plazma trigliserid ve VLDL düzeylerini düşürürken HDL kolesterol düzeylerinde artış sağlayarak kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yer alırlar. PPAR $\gamma$  aracılığıyla etki eden Thiazolidinedion'lar, serbest yağ asidi akışını etkileyerek insülin direncini ve kan glukoz seviyelerini azaltmaktadır. Bu nedenle, PPAR $\gamma$  agonistleri tip 2 diyabet



tedavisinde kullanılmaktadır. PPAR $\alpha$  ve  $\gamma$  agonistleri ayrıca enfeksiyonu, vasküler fonksiyonu ve vasküler yeniden şekillenmeyi etkilemektedir [57]. Bu ajanların pleiotropik etkilerinin bilgisi arttıkça, kardiyovasküler hastalığın yönetimindeki rolleri de içeren başka potansiyel göstergeler ortaya çıkmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarda bu reseptörlerin fonksiyonlarını etkileyen faktörlerin belirlenmesi bu nedenle önem taşımaktadır.

PPAR ilk olarak 1990'da Issemann ve Green tarafından transaktivasyon deneyleri kullanılarak fare karaciğerde klonlandı. Karaciğer ve böbreklerde yüksek düzeyde PPAR mRNA ekspresyonu gözlenirken diğer dokulardaki ekspresyonunun daha az olması peroksizom proliferatörlerin dokuya özgü etki paterni sergiledikleri doğrulandı. [58]. Bu öncü araştırma, peroksizom proliferatör aktivasyonlu reseptörlerin (PPAR) fizyolojik fonksiyonunun anlaşılmasını sağlamıştır. PPAR'lar, transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör üst ailesine aittir. Keşiflerinden bu yana, obezite ve diyabetle mücadelede potansiyel farmakolojik hedefler olarak artan ilgi görmüştür [59]. PPAR ailesi, her biri kendi doku dağılım düzenine sahip [60-62] 3 izoformdan yani, PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  ve PPAR $\gamma$  oluşur. PPAR $\alpha$  ağırlıklı olarak kalp ve karaciğer gibi yüksek oksidatif kapasiteye sahip dokularda ifade edilirken, PPAR $\gamma$  en yüksek yağ dokusunda ifade edilir ve PPAR $\beta$  ifadesi iskelet kası ve bağırsakta en yüksek olmak üzere daha her yerde bulunur. PPAR'lar, uzun zincirli yağ asitlerinden eikosanoitlere kadar uzanan ve hepsi farklı afinite ile bağlanan bir dizi doğal (endojen) ligand ile aktive edilebilir [63-65].

Ek olarak, terapötik uygulama amacıyla 3 PPAR izoformu için sentetik ligandlar tasarlanmıştır. Ligand bağlanmasında, PPAR'lar, nükleer reseptör süper ailesinin bir başka üyesi olan retinoik X reseptörü ile heterodimerizasyon yoluyla gen ekspresyonunu etkilemektedir ve bu kompleks, PPAR'ye duyarlı bir element olarak tanımlanan doğrudan bir tekrar sekansına bağlanır (Şekil 2-6). Alternatif olarak, PPAR'lar, DNA bağlanmasından [66] bağımsız olarak sinyal iletimi bozucu bir mekanizma yoluyla gen ekspresyonunu aşağı regüle edebilir veya transreprese edebilir.



**Şekil 2-6: Peroksizom proliferatör ile aktive olmuş reseptörlerin (PPAR) transkripsiyonel etkisinin heterodimer partner retinoik X reseptörü (RXR) ve temel fizyolojik fonksiyonları ile şematik gösterimi. L ligand; PPRE peroksizom proliferatörü ile aktifleştirilen reseptör duyarlı elemanı.[58]**

PPAR genlerindeki varyasyonlar hastalığın riskini ve duyarlılığını değiştirebilir. Hayvan modellerinin farmakolojik müdahale ile birlikte kullanılması, PPAR ailesinin tüm vücut lipid ve glukoz homeostazında ana aktör olarak önemini vurgulayan kanıtlar sağlamıştır. Bu gözlemler, PPAR'lerin KVH risk faktörlerini etkileyebileceğini gösteren insanlarda genetik çalışmalar ile genişletilmiştir (Tablo 2-3). [67]

**Tablo 2-3: PPAR Polimorfizmleri ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Belirleyicileri (KVH) PPAR İzoform Polimorfizmi KVH İçin Risk Belirteçleri [67]**

PPAR İZOFORMU	POLİMORFİZM	KVH RİSK FAKTÖRLERİ
PPARA	L162V	LDL↑, apoB↑, Kardiyak hipertrofi ↑, BMI↓, Yaygın ateroskleroz ↓, İnsidans DM↓
	Intron7 G/C	Kardiyak hipertrofi ↑
PPARD	[294T/C]	LDL↑
	ht1	BMI↑, Açlık Şekeri↓
PPARG	Pro12Ala	BMI↓, ID↓, sKB↓
	C161T	KAH↓, apoB↓, T-Kol/HDL↓, TG↓
	Pro115Gln	BMI↑
	Pro467Leu	ID↑, KB↑, TG↑
	Val290Meth	ID↑, KB ↑, TG↑
	Arg425Leu	DM↑, Dislipidemi ↑
	htGTGC	Metabolik Sendrom ↑

ApoB=apolipoprotein B; BMI=vücut kitle indeksi; KB=kan basıncı; KAH=koroner arter hastalığı; DM=diabetes mellitus; ID=insülin direnci; LDL=düşük yoğunluklu lipoprotein; SKB=sistolik kan basıncı; TG=trigliserid; T-Kol/HDL=Total kolesterol/yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı.

### 2.5.1. Fizyolojik Olaylarda PPAR İzoformlarının Rolü

PPAR'lar, hedef genlerin promotöründe bulunan peroksizom proliferatör cevap elementleri (PPRE'ler) olarak adlandırılan DNA dizisine bağlanan ko-aktivatör kompleksi ile bağlantılı şekilde heterodimer olarak işlev görür, ve bu şekilde çeşitli genlerin transaktivasyonuna ve transresyonuna neden olurlar [68,69] Ligandların yokluğunda, bu heterodimerler, gen transkripsiyonunu bloke eden korepressör kompleksi ile ilişkilidir. PPAR'lar gibi, RXR üç ayrı izoform olarak mevcuttur. Hepsisi endojen agonist 9-cis retinoik asit tarafından aktive edilen RXR-a, and ve  $\gamma$ . PPAR:

RXR kompleksi içindeki bu farklı izoformlar için henüz belirli bir rol oluşturulmamıştır. Bununla birlikte, sentetik RXR agonistleri (reksiniidler), kompleksi aktive edebilir ve böylece tip 2 diyabetin fare modellerinde PPAR agonistleriyle görülenlere benzer antidiyabetik sonuçlar elde edebilir. Ligand bağlama bölgesi (LBD), PPAR'ların RXR ile heterodimerizasyonunu kolaylaştırır ve sonuçta ortaya çıkan heterodimer daha sonra kofaktörlerin katılımı ile PPRE'ye bağlanır. [70]

### 2.5.2. PPAR $\alpha$

İskelet kası, kahverengi yağ dokusu ve karaciğerde yüksek oranda eksprese edilen PPAR-alfa, serbest yağ asidi (FFA) oksidasyonunun ana düzenleyicilerinden biridir. Klinik olarak hipolipidemik ajanlar olarak kullanılan fibratlar, PPAR-alfa agonistleri olarak bilinmektedir. PPAR-alfa agonizminin metabolik düzensizliklerin diğer klinik sonuçlarının kontrolünde rol oynadığı kabul edilmektedir. [71-74]

PPAR-alfa aktivitesi glukozun kendisi tarafından modüle edilebilir. Hostetler ve ark., PPAR-alfa'nın glikoz ve glukoz metabolitlerini yüksek afinite ile bağladığı ve bunun sonucunda PPAR-alfa sekonder yapısının önemli ölçüde değişikliğe uğradığını göstermişlerdir.[75] Araştırmacılar glukozun, DNA ile PPARalfa etkileşimini artırırken, yağ asidi metabolitleri ve steroid reseptörü koaktivatörü-1 ile PPARalfa etkileşimini azalttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca glukozun steroid reseptörü koaktivatörü-1 ile DNA'nın PPARalpha ile etkileşimini arttırmasının yanısıra, aktive edici ligandların varlığında beta-oksidasyon yollarının transaktivasyonunu arttırdığını bildirmişleridir. PPARalfa'nın retinoid X reseptörü-alfa'ya heterodimerizasyonu, glukoz ilavesiyle daha da büyük artışlarla sonuçlanmıştır. Bu veriler, PPARalpha'nın, hem lipidlerin hem de şekerlerin konsantrasyonuna bağlı bir düzenleme yoluyla enerji homeostazının korunmasından sorumlu olduğunu ve PPARalpha'nın aracılık ettiği hiperglisemik hasarın, sadece dolaylı olarak yüksek uzun zincirli yağ asidi seviyeleri yoluyla değil, aynı zamanda PPARalfa üzerinde glukozun doğrudan etkisiyle de meydana geldiğini ortaya önermektedir.

PPAR-alfa, yağ asidi beta oksidasyonunda yer alan genlerin ekspresyonunu düzenler ve bu nedenle enerji homeostazının önemli bir düzenleyicisidir. PPAR-alfa agonistlerinin damar duvarında anti-enflamatuar ve anti trombotik etki gösterdiği bildirilmiştir. Böylece, PPAR-alfa agonistleri, aterosklerozun ilerlemesini, metabolik risk faktörlerini modüle ederek ve damar duvarı seviyesindeki anti-enflamatuar

etkileriyle azaltır. Bu durum çeşitli klinik çalışmalarla fibratların, özellikle metabolik sendrom (MS)'lu olan hastalarda aterosklerotik plak oluşumunun ve koroner kalp hastalığı gelişiminin azalmasıyla doğrulanmaktadır. [75]

### 2.5.3. PPAR $\beta$

PPAR $\beta$  fonksiyonları hala tüm PPAR'larda en az tanımlanmış olanlardır. PPARbeta / delta (peroksizom-proliferatör ile aktive olmuş reseptör beta / delta), diğer fonksiyonlar arasında lipid homeostazının kontrolünde yer alan nükleer hormon reseptör ailesindeki üç PPAR'dan biridir. PPARbeta / delta sadece ligandla aktive olan transkripsiyon faktörü olarak işlev görmez, aynı zamanda NF-kappaB (nükleer faktör kappaB) gibi diğer transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girerek sinyal iletimini de etkilemektedir.[76]

### 2.5.4. PPAR $\gamma$

Nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama (PPAR $\gamma$ ), adipogenezin “ana regülatörü” olarak görev yapar ve adiposit farklılaşması için hem gerekli hem de yeterlidir. PPAR $\gamma$  aynı zamanda olgun adipositlerin hücresel fizyolojisinin ana düzenleyicisidir. Alternatif kesim ile üretilen iki PPAR $\gamma$  izoformu vardır: PPAR $\gamma$ 1 ve PPAR $\gamma$ 2. PPAR $\gamma$ 1 daha yaygın olarak çeşitli dokularda ifade edilirken, PPAR $\gamma$ 2 spesifik olarak adipositlerde ifade edilir. [77]

PPAR $\gamma$ , adipositler [78], vasküler düz kas hücreleri (VDKH'ler) [79], makrofajlar [80], kardiyomyositler ve endotel hücrelerinde [81] yüksek oranda eksprese edilir. PPAR $\gamma$  aktivasyonu, subkutan yağda [82] glukoz homeostazında adipojenizde, oksidatif stresin kontrol altında tutulmasında, apoptozun inhibisyonunda, endotel fonksiyonunun sürdürülmesinde, hücre proliferasyonunda ve hücre farklılaşmasında [83] rol oynar. PPAR $\gamma$  aktivasyonu aynı zamanda inflamasyona karşı da etkilidir. PPAR $\gamma$  aktivasyonu, TNF-alfa, IL-1 ve resistin gibi insülin direncini indükleyen adipokinler gibi faktörlerin ekspresyonunun azalmasına neden olur. Makrofajlarda, PPAR $\gamma$ , indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) yukarı regülasyonunu ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini baskılar. Bu roller, ateroskleroz, diyabet, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi gibi kardiyovasküler bozukluklar için risk faktörü olan birçok hastalığa karşı fayda sağlar.[83]

PPAR $\gamma$ 'nin aktivasyonu genellikle adiposit fonksiyonu, insülin duyarlılığı, lipoprotein metabolizması ve vasküler yapı ve fonksiyonu üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Tiazolidindionlar (TZD'ler) gibi PPAR $\gamma$  agonistleri yaygın olarak antidiyabetik ajanlar olarak kullanılır. TZD'ler tüm vücut insülin duyarlılığında güçlü bir artışa neden olur. Adipositlerde PPAR $\gamma$ 'nin seçici aktivasyonu, tüm vücut insülin duyarlılığını arttırmak için yeterlidir. PPAR $\gamma$  lokusundaki genetik varyasyonlar da reseptör fonksiyonunu ve antidiyabetik ilaç yanıtını belirlemektedir (78-83).

PPAR $\gamma$  ayrıca kardiyovasküler sistem hücrelerinde de eksprese edilir. Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu, sonuçta lökosit adezyonuyla sonuçlanan endotel hücre hasarı ve ateroskleroz gelişiminde önemli olaylardır. İnsülin direnci ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır [84]. PPAR $\gamma$ 'nin aterosklerozun ilerlemesini ve hızlanmasında etkisi makrofajlarda PPAR $\gamma$ 'ın knock-out ile sınırlandırılmasındaki etkisinin araştırılmasıyla birçok çalışmada gösterilmiştir [85]. PPAR $\gamma$ , aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında yüksek oranda eksprese edilir, bu da artan PPAR $\gamma$  ekspresyonunun vasküler hasarı telafi edici bir cevap olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ligandla aktive olan PPAR $\gamma$ , kardiyovasküler hücrelerde, özellikle endotel hücrelerinde, enflamatuar yanıtı azaltmaktadır. PPAR $\gamma$  ligandları aterosklerotik plaklarda PPAR $\gamma$  eksprese eden hücreler üzerinde de etkilidir. [86] PPAR $\gamma$  ligandları, nitrik oksit sentaz, IL-6 ve tümör nekroz faktörü  $\alpha$  [87] gibi sitokinleri azaltarak ateroskleroz ile bağlantılı enflamatuar yanıtı azaltmaktadır. PPAR $\gamma$  hem vasküler düz kas hücrelerinde hem de makrofajlarda, matriks metalloproteinaz (MMP) ekspresyonunu azaltarak vasküler düz kas hücrelerinin göçünü engellemekte ve böylece plakların yırtılmaya karşı savunmasız kalmasını önlemektedir [87,88].

Vasküler düz kasta eksprese edilen PPAR- $\gamma$  aktivasyonu vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü inhibe etmektedir (79). Bu etkiler, endotel onarımını teşvik edici etkileriyle birlikte ele alındığında, PPAR aktivatörlerine perkütan koroner revaskülarizasyon sonrası restenozun önlenmesi için potansiyel bir strateji olarak ilgiyi artmıştır. Çıplak metal stent implantasyonundan sonra diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda klinik ve anjiyografik sonuçlar ile birkaç küçük, randomize çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların meta-analizleri, TZD'lerin, diyabetiklerde ve pioglitazon ile diyabetik olmayan veya rosiglitazonla daha etkili etkileri olan, geç lümen kaybını azaltabileceğini ve daha fazla hedef damar

revaskülarizasyonu ihtiyacını ortaya koyabileceğini göstermektedir. Ayrıca PPARgama aktivasyonunun sağladığı endotelial etkilerin, ilaç salgılayan stent implantasyonundan sonra stent trombozu riskini azaltabileceği varsayılmıştır. (89,90,91)

#### 2.5.4.1. PPAR $\gamma$ izoformları

İnsanlarda saptanan dört PPAR $\gamma$  izoformu vardır, PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2, PPAR $\gamma$ 3 ve PPAR $\gamma$ 4 [92]. Bu izoformlardan PPAR $\gamma$ , 3 ve 4 aynı proteini kodlarken PPAR $\gamma$ 2 sadece yağ dokusunda ifade edilir [5].

İki PPAR- $\gamma$  izoformu, PPAR- $\gamma$ 1 ve PPAR- $\gamma$ 2, farede tanımlanırken, insanlarda ve maymunlarda, PPAR- $\gamma$ 1 ve PPAR- $\gamma$ 2'ye ek olarak, başka bir izoform PPAR- $\gamma$ 4 de ifade edilir. Bu izoformlar, beş ekzonda farklı başlatma ve alternatif kesim yoluyla üretilen yedi mRNA transkriptinin (PPAR- $\gamma$ 1, PPAR- $\gamma$ 2, PPAR- $\gamma$ 3, PPAR- $\gamma$ 4, PPAR- $\gamma$ 5, PPAR- $\gamma$ 6 ve PPAR- $\gamma$ 7) protein ürünleridir. 5'-terminal bölgesi (A1, A2, B, C ve D). PPAR- $\gamma$ 1, PPAR- $\gamma$ 3, PPAR- $\gamma$ 5 ve PPAR- $\gamma$ 7 mRNA transkriptleri aynı PPAR- $\gamma$ 1 proteinine çevrilir. PPAR- $\gamma$ 2 mRNA, PPAR- $\gamma$ 2 proteinini verirken, PPAR $\gamma$ -4 ve PPAR- $\gamma$ 6 mRNA transkriptleri aynı PPAR- $\gamma$ 4 proteinini üretir. PPAR- $\gamma$ 1, kahverengi ve beyaz yağ dokularında en yüksek seviyede ifade edilir, ancak vasküler sistemde dahil olmak üzere, hücre-özü fonksiyonlarının bulunduğu diğer dokularda düşük-orta seviyelerde de sentezlenir. Normal fizyolojik koşullar altında, daha uzun PPAR- $\gamma$ 2 izoformu (PPAR- $\gamma$ 2'nin NH2 terminusu, farede 30 ve insanda 28 ilave amino asit içerir.) sadece kahverengi ve beyaz yağ dokusu ile sınırlıdır, ancak ekspresyonu aşırı kalori alımına veya genetik obeziteye yanıt olarak karaciğerde ve iskelet kasında ektopik olarak indüklenir. [93-105]

#### 2.5.4.2. PPAR $\gamma$ Ligandları

Üç PPAR alt tipinin her biri (alfa, beta ve gama), aktive edici ligandlarının keşfedilmesinden önce keşfedildi. Ligand bağlanma cebinin bitişik doğası göz önüne alındığında, tüm endojen PPARgama ligandlarının tanımlanması hala aktif bir araştırma alanıdır. Bugüne kadar, bilinen endojen ligandlar genellikle düşük afinite ve sınırlı alt tip seçiciliği gösterir. PPARgama'nın bugüne kadar tanımlanan endojen ligandların çoğu diyet metabolitleridir. Bugüne kadar keşfedilen en büyük sınıf, okside düşük yoğunluklu lipoprotein metabolitlerini içerir [25]. Bu grupta PPAR $\gamma$  ile etkileşime giren çok çeşitli mono- ve çoklu doymamış yağ asitleri yer alır.

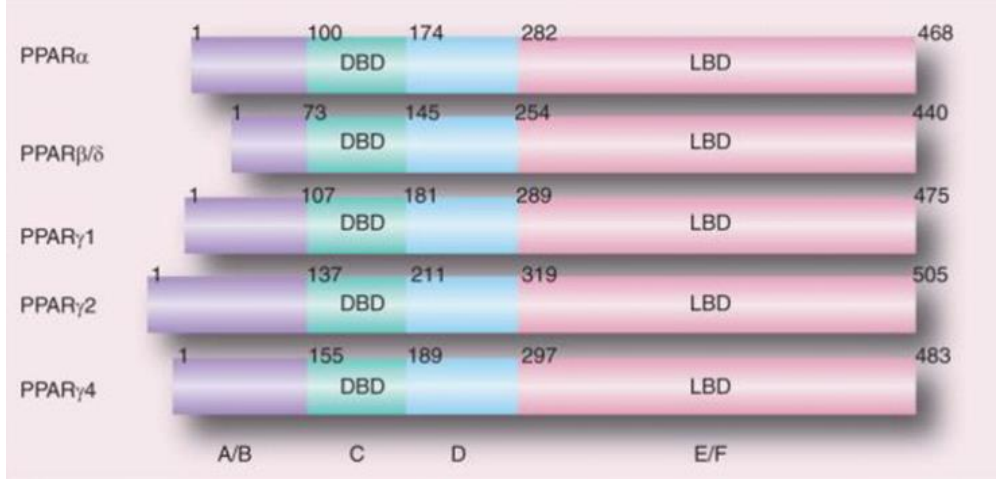
Araşidonik asit ve linoleik ve linolenik asitlerden türetilen 5-okso-15- (S) - HETE ve 5-okso-ETE gibi yağ asidi metabolitleri PPAR-agonistleridir ve orta derecede afinite gösterir. Uzun zincirli yağ asitlerinin çoğunun, PPAR for için sınırlı bir afiniteye sahip olduğu ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin, PPAR $\gamma$  için çok az veya hiç afiniteye sahip olmadığı gösterilmiştir. 8- (S) -hidroksieikoatetraenoik asit (8-HETE) ve 15-deoksi-D12,14-prostaglandin J2 (15d-PGJ2) gibi esansiyel ekosanoidleri de PPAR $\gamma$ 'nın endojen ligandları olarak tanımlanmıştır. İlginç bir şekilde, 5-hidroksitriptamin (serotonin olarak da bilinen 5-HT), PPAR $\gamma$  için yüksek afiniteli bir agonist olarak gösterilmiştir; Bu keşfin fizyolojik önemi hala araştırılmaktadır. Kısaca, hücre içinde PPAR $\gamma$ , çok sayıda orta düzeyde afinite ile diyet metabolitleri veya hala keşfedilmesi gereken birkaç önemli yüksek afinite agonisti tarafından aktive edilebilir.[25]

PPAR'lar, 9-cis retinoik asit reseptörü olan retinoid X reseptörü (RXR $\alpha$ ) ile heterodimer olarak bağlanır. PPAR RXR heterodimerleri, bu genlerin promotor bölgelerinde spesifik dizileri bağlayarak genleri işlemektedir. Bir ligand PPAR $\gamma$ 'yı aktive ettiğinde, hedef genlerin aktive edilmesinin yanı sıra, transkripsiyon faktörlerinin enflamatuar tepkisinin inhibe edilmesine yol açar [106]. Ligandların yokluğunda, bu PPAR RXR heterodimer, baskılayıcılara (korepressör) bağlanır ve ardından hedef genlerin ekspresyonlarını bastırır [107,108]. PPAR  $\gamma$ , 15-deoksi Delta12, 14-prostaglandin J2 [109] gibi prostaglandinlerin türevleri, hem oksidize düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) bileşenleri olan yağ asidi oksidasyon hidroksi oktadekadienoik asit (HODE) [110], lisofosfatidik asit (LPA) [111], pioglitazon ve rosiglitazon [109] Thiazolidinediones (TZD) ve gıdada bulunan doğal diyet maddeleri gibi [112] türevleri gibi hem doğal hem de sentetik ligandlar tarafından aktive edilir.

## 2.6. PPAR $\gamma$ Gen Yapısı

PPAR $\gamma$  geni 9 ekzonlu olup 100 kilobazdan fazla uzunluğa sahip olup PPAR $\gamma$ 'nın kromozomal lokalizasyonu 3p25'dir. A / B, C, D ve E / F olmak üzere dört fonksiyon alanı oluşturan beş veya altı yapısal bölgeden oluşurlar. Diğer nükleer reseptörlere benzer şekilde, Şekil 2-7'deki gibi PPAR, AF-2 motifi (aktivasyon fonksiyonu motifi 2) olan C-terminal ligand-bağımlı alan ve AF-1 motifi içeren N-terminal ligand-bağımsız alandan oluşur [113,114].





**Şekil 2-7: İnsan PPARα, PPARδ/β, PPARγ1, PPARγ2 ve PPARγ4 reseptörlerinin fonksiyonel alanları. DBD: DNA bağlanma alanı, LBD: Ligand bağlama alanı [115]**

A / B bölgesi, AF-1 motifi ile ligand bağımsız trans aktivasyon alanı olan değişken NH2-terminal ucu tarafından oluşturulur [109,116]. Bu fonksiyon motifi fosforilasyona [117] veya SUMOilasyona [118] katılır, reseptörün ligand bağlama afinitesini değiştirir.

C bölgesi 70 amino asit uzunluğunda DNA bağlama bölgesidir (DBB). DBB çok korunan iki çinko parmak motifini içerir. DNA bağlama bölgesi yardımı ile, PPAR'lar, yanıt veren genlerin düzenleyici bölgelerinde belirli bir nükleotit sekansına hedeflenir. Bu dizi PPAR yanıt elemanı (PPRE) olarak adlandırılır [93,116].

D bölgesi kofaktör sabitleme için gerekli olan esnek menteşe bölgesidir. D bölgesi, DNA bağlanma alanının dönmesine izin verir, DNA bağlanma alanını, ligand bağlanma alanını (LBD) ve bir ko-aktifleştirici / ko-baskılayıcı-bağlanma yüzeyini içeren korunmuş E / F bölgesine bağlar [ 119].

E/F alanı, PPAR'ların ligand spesifikliğinden ve ligand bağımlı aktivasyonundan sorumlu olan C-terminal ucu tarafından oluşturulur. Bu bölge, ayrıca, Retinoid X reseptörü (RXR) ve transkripsiyonel ko-aktivatörleri ile trans-AF-2 işlem alanı aracılığıyla hetero dimerizasyona katılmaktadır. Ayrıca PPRE ile bağlanma oluşumunda da rol oynamaktadır [93,116].

### 2.6.1. PPAR gama gen varyasyonları

#### 2.6.2. Pro12Ala polimorfizmi

PPARgama, adiposit farklılaşması ve glikoz homeostazında yer alan hedef genlerin ekspresyonunda rol oynadığı için PPAR gama geni (PPARG) bu nedenle tip 2 diyabet ve obezite için aday gen kabul edilmektedir. PPAR gama mRNA alternatif kesiminden (alternative splicing) kaynaklanan PPARgama izoformundan biri olan PPARgamma-2, yağ dokusunda daha yüksek seviyelerde eksprese edilir. [120]

PPAR- $\gamma$  genindeki en yaygın fonksiyonel polimorfizm, ekson B'de CCA-GCA yanlış anlamlı mutasyonudur (rs1801282). Bu mutasyon ekson B'nin kodon 12'sinde, prolin'in alanin (Pro12Ala) [121] ile değiştirilmesi ve PPAR- $\gamma$ 'nın transkripsiyonel aktivitesi azalması ile sonuçlanmaktadır. [122].

Bu güne kadar, ateroskleroz, psoriatik artrit, enflamatuvar barsak hastalığı ve multipl skleroz gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların yer aldığı çok sayıda çalışmada PPAR-Pro12Ala polimorfizminin etkisi incelemiştir. [123-125]

Birçok çalışma, Tip 2 diyabetli hastalarda PPAR $\gamma$  polimorfizmleri ile koroner ve karotid arterlerin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.[126-128]

Y.Li ve arkadaşları 2015'te meta-analiz ile PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık (KVH) arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışmaya göre KVH'li 10.183 hastadan [1070, miyokard infarktüsü (MI), koroner arter hastalığı olan 7849 (KAH) ve akut koroner sendromlu (AKS) 1270] ve 17.899 kontrolden oluşan 12 vaka kontrol çalışmasını kaydedilmiştir. Meta-analizlerin sonuçları, PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala (rs1801282) polimorfizminin dominant modellerde daha yüksek KVH riski ile korele olduğunu gösterirken homozigot, heterozigot veya resesif modeller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını ortaya koydu. Hastalığa dayalı alt grup analizi, PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala (rs1801282) polimorfizminin, hem allel hem de dominant modeller altında daha yüksek bir MI riski ile korele olduğunu gösterirken, allel veya dominant modeller altında KAH veya AKS ile ilişki için istatistiksel anlamlılık bulunmadığını gösterdi. Bu meta-analizin sonuçları, PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala (rs1801282) polimorfizminin, daha yüksek bir KVH riski, özellikle MI ile korele olabileceğini ve KVH için önemli bir erken gösterge olarak görev yapabileceğini önermektedir.[129]

Pro12Ala polimorfizmine bağlı genetik varyasyonun PPAR $\gamma$  geninin en sık rastlanan genetik çeşitliliği olduğu ve bu varyasyonun görölme sıklığının toplumdan topluma değiştii bilinmektedir. Pro12Ala polimorfizmine bağlı olarak, PPAR $\gamma$  aktivitesindeki azalmanın çeşitli metabolik sendrom bileşenlerini etkileyebileceği ileri sürülmüştür. İlk olarak Deeb ve ark., Tip 2 DM'li Japon Amerikalılar arasında Ala allel sıklığının (%2), bozulmuş glikoz intoleransı (%4) ve diyabetik olmayan (%9) bireylerden daha düşük olduğunu göstermiştir. [130].

Çeşitli çalışmalar, Ala varyantlarının allel sıklığının beyaz ırkta %12, Amerikan Yerlilerinde %10, İspanyollarda %23, Japonlarda %4, Çinlilerde %1 olduğunu göstermiştir. Türklerle aynı genetik kökenden geldiği bilinen Uygur, Kazak ve Hunlarda sağlıklı bireylerde Ala allel sıklığının sırasıyla %23, %17 ve %10 olduğu gösterilmiştir.[125,127,129]. Türk toplumunda bu genetik polimorfizm sonucu oluşan allel sıklıkları ile ilgili büyük bir örnekleme yapılmış çalışmaya ulaşılamamıştır.Yılmaz- Aydoğan ve ark. nın çalışmasında Ala12 allel frekansı sağlıklı kontrollerde %8, diyabetik koroner kalp hastalarında %6,4 ve diyabetik olmayan KKH hastalarında %6,5 olarak bulunmuş KKH riski PPAR $\gamma$  Pro12Ala polimorfizminin ilişkili olmadığı önerilmiştir [131].

### 2.6.3. C161T polimorfizmi

Kromozomun 3p25 bölgesinde lokalize PPAR gama geninin en yaygın diğer poliformizmi ekzon 6'da 161 pozisyonundaki C / T geçişine sebep olan C161T olarak da bilinen (r3838806) poliformizmidir. Sessiz C161T polimorfizmi (Hys477Hys), insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur. [132-134]

Çeşitli toplumlarda koroner arter hastalıklarında C161T polimorfizminin etkisi araştırılmıştır fakat çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazılarında vücut kitle indeksinden bağımsız koroner arter hastalıkları, lipid profili ve hatta direkt vasküler duvar etkisiyle önemli derecede ilişkili olduğu gösterilirken [26,135) diğerleri bunu reddetmiştir [136,137]. Türk toplumunda yapılan daha önceki çalışmada Yılmaz- Aydoğan ve ark. nın çalışmasında T161 allel frekansı sağlıklı kontrollerde % 8, diyabetik koroner kalp hastalarında %6,4 ve diyabetik olmayan KKH hastalarında %6,5 olarak bulunmuş KKH riski PPAR $\gamma$  Pro12Ala polimorfizminin ilişkili olmadığı önerilmiştir [138].

PPARgama C161T polimorfizminin restenoz ile ilişkisi hakkında az şey bilinmekle birlikte, sonuçlar birbiriyle çelişkilidir. Neugebauer ve ark.nın anjiyografik ve klinik çalışmalarında, PPAR-alfa L162V, PPAR-gama C161T ve RXR-alfa A(39526)AA gen polimorfizmleri ile koroner stentleme sonrası restenoz ve kardiyak olaylar arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda C161T polimorfizmi T alelini düşük klinik restenoz sıklığı ile ilişkili gözlemlerken ( $p = 0.015$ ), L162V PPAR-alfa ve A(39526)AA RXR-alfa gen polimorfizmleri ile anjiyografik stent restenoz veya majör kardiyak olaylar arasında bir ilişki olmadığını bildirdiler. [139]

Wan ve ark.nın Çinli 89 sağlıklı, 78 KAH hastası, 86 T2DM hastası ve 303 tip2 diyabetik KAH dahil olmak üzere toplam 896 örnekte yaptıkları çalışmada PPAR $\gamma$ C161→T gen polimorfizmi incelenmiştir. Çalışmalarında KAH, tip2 diyabet ve KAH kombine diyabetik hastalarda 161T alelinin sıklığı, sağlıklı kontrol grubu ile benzer gözlemler. Ancak, KAH kombine diyabetik hastalarda anjiyografik olarak belirlenen orta derece darlık bulunan alt grupta, ağır darlıklı gruba kıyasla daha yüksek 161T alel sıklığına sahip tespit ettiler ( $p < 0.05$ ). KAH kombine diyabetik hastalarda ayrıca, CC homozigot genotipli bireylerde serum trigliserid ve apoB seviyelerinin "T" alel taşıyıcılarından anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirdiler.[140].

Wan ve ark. bulgularına dayanarak PPAR $\gamma$ C161 → T genotipleri KAH riski ile anlamlı olarak ilişkili değilken KAH kombine T2DM hastalarında damar hastalığının ciddiyeti ile korele olduğunu önerdiler. Ayrıca, PPAR $\gamma$ C161 → T polimorfizminin adipoz metabolizması ile ilişkili iken glukoz metabolizması ile ilişkili olmadığını savundular. Wan ve ark. PPAR $\gamma$  C161 → T polimorfizminin, Çin'li diyabetik KAH hastalarında, adipoz metabolizmasının, özellikle trigliseridlerin ve apoB'nin modülasyonu ile ciddi ateroskleroz riskini azaltabileceğini gösterdiler.

Koch ve ark.nın Alman toplumunda yaptıkları çalışmada koroner arterlerde stent ile tedavi edilen diyabetli hastalarda PPAR $\gamma$  Pro12Ala ve C161T gen polimorfizmlerinin restenoz ve diğer kardiyovasküler olayların insidansı ile ilişkili olmadığını bildirilmiştir. [141].

Yukarıda açıkladığımız üzere, PPAR gama Pro12Ala ve C161T gen mutasyonları restenoz hastalarında sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Ayrıca, hem restenoz hastalarında hemde diğer kardiyovasküler hastalıklarda konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişmekte, bu da genel bir sonuç çıkarılmasına engel olmaktadır. Türk popülasyonundaki restenoz hastalarında ise bu polimorfizmler bu

çalıma öncesinde incelenmemiştir. Tez çalışmasında bu polimorfizmlerin Türk popülasyonunda sağlıklı kontrol, PTKA sonrası stenti açık kalan hastalar ve restenozhastası bireylerdeki etkilerinin incelenmesi hedeflenerek yaygın PPARgama gen polimorfizmlerinin restenoz gelişimindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmasında; Pro12Ala ve C161T varyantlarının saptanması hem restenoz hastalarında hemde PTKA(Perkütan Transluminal Koroner Anjiyografi) sonrası stenti açık kalan hastalardaki dağılımı ve restenoz gelişim riskine olası etkileri incelenmiştir. İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerine veya acil ünitesine başvurmuş koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi yapılmış ve stent implantasyonu yapılmış hastalardan yaş uyumlu 3 grup seçilerek bu çalışmaya dahil edilmiştir Birinci grupta stenti açık olan hastalar, ikinci .grupta stent uygulama sonrası restenoz gelişen, üçüncü grupta sağlıklı kontrol grubundan oluşan bireylerde incelenmesi için aşağıda belirtilen yöntemler ve araç-gereçler kullanılmıştır. Hastaların başvuru sırasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, geçirdiği hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve cerrahi operasyonlar, klinik bulguları kapsayan detaylı bilgileri hasta bilgi formu doldurularak saptanmış, hastaların stent implantasyon zamanı, implante edilen stent çeşidi, çapı, boyu, şişirilme basıncı gibi bilgileri de kaydedilmiştir.

Mutasyonların tespiti için restenoz hastalarından alınan örnekler kullanılmıştır. Hastalardan alınan periferik kan örneklerinden ticari DNA izolasyon kiti prosedürüne uygun olarak hastaların DNA'sı izole edilmiş ve daha sonra nanodrop cihazı ile konsantrasyonları ölçülerek, sonraki aşama deneylerde kullanılmıştır.

Elde edilen DNA örneklerine Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) uygulanmış, ardından elde edilen PZR ürünlerinde Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemi kullanılarak, PPAR gama gen varyasyonları Pro12Ala ve C161T'nin tespiti sağlanmıştır. Elde edilen ürünler agaroz jel elektroforezi yöntemiyle yürütülmüş, ve görüntüleme cihazı ile imajları elde edilmiştir. Deneyler sonucu elde edilen verilerin istatistik analizi yapılarak, restenoz hastalarının ve stenti açık olan hastaların değerlendirilmesi ve karşılaştırılması yoluyla sonuçlar elde edilmiş ve yorumlanmıştır. Deney sonuçlarına ek olarak, söz konusu bireylerin klinik, demografik ve laboratuvar bulguları da istatistiki analizi dahil edilmiştir.

#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Malzeme ve Gereçler

Çalışmada kullanılan gereçler aşağıdaki gibidir;

- DNA izolasyon kiti (100 örneklik)

- 50 bp DNA ladder (1 adet)
- 0.2 µm steril filtre (1 paket)
- 100 µL sarı pipet ucu (2 paket)
- 10 µL beyaz pipet ucu (2 paket)
- 1000 µL mavi pipet ucu (2 paket)
- MB grade Agaroz (200g)
- Taq DNA polimeraz (500 units, 5 adet)
- BstU-I restriksiyon enzimi (3000U, 1 adet)
- Eco721 restriksiyon enzimi (1 adet)
- Primer
- dNTP seti (1 adet)
- 0.2 ml ependorf tüp (2 paket)
- 0.5 ml ependorf tüp (2 paket)
- 1 ml ependorf tüp (1 paket)
- DNA saklama kutusu (2 adet)
- Kapaklı falkon tüp (50 ml- 2 paket)
- Borik asit (250 g)
- EDTA (250 g)

### 3.1.1. Agaroz Jel Elektroforezinde kullanılan çözeltiler

**Etidyum bromür:** 10 miligram etidyum bromür tartılarak 990 ml steril ddH<sub>2</sub>O eklenmesi ve karıştırılmasıyla 1 mililitre etidyum bromür çözeltisi elde edilmiştir.

**5x Tris-Borik Asit EDTA hazırlanması (TBE):** 54 gram Tris bazı ve 27,5 gram Borik Asit tartılarak, balon jöjeye aktarıldı. Üzerine 0.5 molarlık EDTA çözeltisinden 20 mililitre ve 800 mililitre ddH<sub>2</sub>O eklenerek, 1 Litreye tamamlandı. Manyetik karıştırıcı üzerine konularak, bir süre çözeltinin karışması sağlandı. Ardından hazırlanan çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilizasyonu sağlandı. Oda sıcaklığında saklandı. Deney esnasında kullanılacağı sırada 5te 1 oranında seyreltilerek 1X TBE elde edildi ve bu çözelti jel hazırlanmasında ve elektroforez tankında yürütme çözeltisi amacıyla kullanıldı.

**Agaroz jelin hazırlanması:** Deneyde PZR reaksiyonlarının ardından yapılan jel yürütmelerinde %2'lik, RFLP reaksiyonlarının ardından yapılan yürütmelerde ise %3'lük jel kullanıldı. Jel hazırlanmasında ise; %2'lik jel için 2 gram, %3'lük için ise 3

gram agaroz tartılarak 100 mililitre 1X TBE ile karıştırılarak, mikrodışga fırında kaynatıldı. Ardından üzerine 2 mikrolitre 10mg/mL'lik etidyum bromür çözeltisi eklendi ve karıştırıldı. Yaklaşık 70°C'ye soğutulmuş ve taraklar yerleştirildi. Oda sıcaklığında bekletilerek donması ve kullanıma uygun hale gelmesi sağlandı.

### 3.2. Yöntemler

#### 3.2.1. DNA izolasyonu

Hastalardan alınan parafin dokudan, ticari kit prosedürüne uygun olarak DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

#### 3.2.2. DNA Saflık Tayini ve DNA düzeylerinin hesaplanması

Hasta örneklerinden kit prosedürüne uygun olarak elde edilen DNA'lar Tris/EDTA içerisinde 1/100 oranında sulandırılmış ve nanodrop cihazıyla saflık miktarı ve DNA düzeyleri ölçülmüştür. 260 nm'de DNA ve 280nm'de RNA ve protein absorbansı oranı ölçülmüştür. O.D.260/O.D.280 oranı 1,7-1,8 olarak okunan DNA'lar saf olarak kabul edilmiştir. DNA düzeyleri ise nanodrop cihazı ile ölçülmüş ve konsantrasyon hesaplaması için aşağıdaki formül kullanılmıştır.

$$\text{DNA konsantrasyonu (ng/}\mu\text{l)} = \text{Sulandırma katsayısı (100)} \times A_{260} \times 50.$$

#### 3.2.3. PPAR $\gamma$ Pro12Ala polimorfizmini saptamak için kullanılan PZR-RFLP yöntemi

Primerler:

##### **Pro12Ala Forward primeri:**

5'-GCCAATTCAAGCCCAGTC -3'

##### **Pro12Ala Reverse primeri:**

5'-GATATGTTTGCAGCAAGTGTATCAGTGAAGGAATCGCTTTCCG -3'

PZR karışımında 500 ng DNA, iki primerden de 100 $\mu$ mol/ml, 1,25 mM dNTP, 10x PZR tamponu (100 mM Tris-HCl, 500 mM KCL, 15 mM MgCl<sub>2</sub>), 0,5 ünite Taq DNA polimeraz enziminden oluşmuştur.

Bu polimorfizmin tespitinde kullanılan PZR amplifikasyon koşulları ise aşağıdaki gibidir;

94°C'de 3 dakika

94°C'de 45 saniye

56°C'de 45 saniye

} 35 Döngü

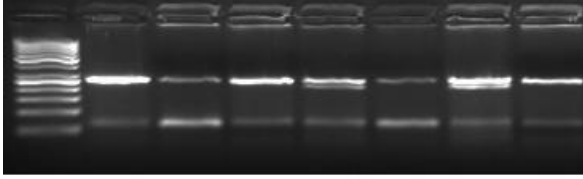


72°C'de 45 saniye

72°C'de 5 dakika

+4°C'de ∞

Elde edilen PZR ürünü 270 bp'dir.



**Şekil 3.1.** PPARgama Pro12Ala Polimorfizmine ait bir %2 agaroz jelde restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) çalışma örneği

1.kuyu 50 bp DNA büyüklük marker,

2.,3.,4.,6.,8. Kuyular ProPro genotip

5. ve 7. Kuyular ProAla genotip

### 3.2.4. PPAR $\gamma$ C61T polimorfizmini saptamak için kullanılan PZR-RFLP yöntemi

**Primerler:** C161T-F: 5'-CAAGACAACCTGCTACAAGC-3'

C161T-R: 5'-TCCTTGTAGATCTCCTGCAG-3'

PCR karışımı; 500ng DNA, her bir primerden 100pmol/ml, 1.25mM dNTP, 10x PCR tamponu (100mM of Tris-HCl, 500 mM of KCl, 15 mM of MgCl<sub>2</sub>) ve 0,5 ünite Taq DNA polimeraz'dan oluşmuştur. PCR amplifikasyon koşulları 94°C'de 3 dakika, 94°C'de 45sn, 56°C'de 45sn ve 72°C'de 45sn olmak üzere 32 siklus olarak yapılmış ve 72°C'de 5 dakika son uzama ile PCR tamamlanmıştır (87).

Elde edilen PCR ürünü: 200 bp

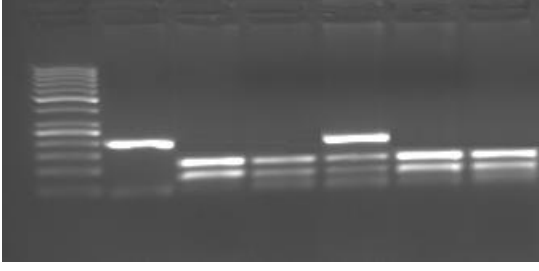
RFLP için kullanılan restriksiyon enzimi: **Pml I (Eco72I)**

Elektroforez: %3'lük agaroz jel

Kesim ürünleri: C/C : 120, 80 bp

T/T: 200 bp

C/T: 200, 120, 80 bp



**Şekil 3.2.** PPARgama C161T Polimorfizmine ait bir %2 agaroz jelde restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) çalışma örneği

- 1.kuyu 50 bp DNA büyüklük marker,
2. Kuyular TT genotip
- 3.,4.,6.,7. Kuyular CC genotip
5. Kuyu TC genotip

### 3.2.5. İstatistik analiz.

İstatistik analiz Windows SPSS version 20.0 paket program kullanılarak yapılmıştır. Restenoz hasta ve kontrol grupları arasında PPAR Pro12Ala ve C161T genotip dağılımlarındaki farklılığı ve Hardy-Weinberg Eşitliği'ne uyumu değerlendirmek için Ki-kare testi, nispi riski saptamak için görel risk (odds ratio) ve %95 güven aralığı (confidence intervals) kullanılmıştır. Allel frekansları gen sayma metodu kullanılarak yapılmıştır. Lipid ve diğer parametrik analizler Student's t-testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

Restenoz belirleyicilerini tespit etmek için lineer çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Lojistik regresyon analizinde faktörler; restenoz bağımlı değişken olarak, PPARgama T161 alleli, yaş, cinsiyet, tip2 diyabet varlığı ve hiperlipidemi, bağımsız değişkenler olarak dahil edildi. Bu analiz sonunda elde edilen  $p < 0,05$ 'ten küçük değerler anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan kontrol, stent açık koroner arter hastası (KAH) ve restenoz hasta grupları arasında demografik, biyokimyasal ve klinik veriler Tablo-1'de sunulmuştur.

Çalışma gruplarında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları benzerdi ( $p>0,05$ ). Kontrol ve PTKA(Perkütan Transluminal Koroner Anjiyografi) sonrası stenti açık kalan hastalar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada; Stent açık hastalarda kontrol grubuna kıyasla açlık plazma glukoz düzeyi ( $p=0,009$ ) ve HbA1C düzeyi ( $p=0,029$ ) yüksek iken serum HDL-kolesterol ( $p=0,041$ ), AST ( $p=0,036$ ) ve TSH düzeyleri ( $p=0,014$ ) düşük gözlemlendi.

Kontrol ve Restenoz hasta grubu arasında yapılan istatistiksel analizde; Restenoz hasta grubunda açlık plazma kan glukoz düzeyi ( $p=0,001$ ), HbA1c ( $p=0,001$ ) ve serum trigliserid düzeyi ( $p=0,003$ ) kontrol grubuna kıyasla yüksek iken, serum HDL-kolesterol düzeyi ( $p=0,001$ ) ve ejeksiyon fraksiyonu (Ef) yüzdesi ( $p=0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi.

Restenoz ile PTKA sonrası stent açık kalan hasta grupları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada; Restenoz hastalarında stent açık hastalara göre serum ALT ( $p=0,009$ ), AST ( $p=0,013$ ), Tip 2 diyabet varlığı ( $p=0,045$ ) ve Hiperlipidemi varlığı ( $p=0,001$ ) yüksek gözlenirken, Ef yüzdesi düşük bulundu ( $p=0,029$ ) (Tablo 4-1).

**Tablo 4.1. Çalışma gruplarında klinik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması**

Parametre	Kontrol (n=124)	Stent açık KAH (n=59)	Restenoz (n=73)	P1	P2	P3
Yaş (yıl)	60,35±9,48	62,00±11,25	61,29±9,65	0,304	0,509	0,696
Cinsiyet(K/E)	33/91	10/49	15/58	0,150	0,338	0,600
Glukoz (mg/dL)	100,13±14,71	118,0±49,16	127,32±53,37	<b>0,009</b>	<b>0,001</b>	0,304
HbA1c (%)	5,89±0,35	6,25±1,20	6,59±1,38	<b>0,029</b>	<b>0,001</b>	0,136
Total-K (mg/dL)	168,04±31,95	167,56±45,64	171,22±48,86	0,938	0,606	0,660
HDL-K(mg/dL)	49,38±7,34	45,81±14,37	41,93±12,28	0,080	<b>0,001</b>	0,097
LDL-K(mg/dL)	124,16±4,04	126,4±21,9	117,69±44,46	0,905	0,319	0,672
Trigliserid(mg/dL)	128,18±55,19	149,42±80,86	175,19±120,83	0,077	<b>0,003</b>	0,163
ALT (U/L)	22,40±12,76	19,73±8,69	25,04±14,07	0,396	0,402	<b>0,009</b>
AST (U/L)	21,03±10,86	17,61±6,30	20,75±7,79	<b>0,036</b>	0,862	<b>0,013</b>
Kreatinin (mg/dL)	0,88±0,31	0,93±0,29	0,97±0,33	0,323	0,088	0,488
BUN (mg/dL)	16,32±6,28	17,61±6,30	17,36±6,86	0,302	0,356	0,710
WBC	7,98±2,25	8,15±1,86	8,37±1,88	0,645	0,266	0,504
HgB (g/dl)	13,15±1,78	13,72±1,76	13,56±1,58	0,081	0,161	0,592
HCT (%)	38,89±5,13	40,35±4,78	40,08±4,64	0,104	0,153	0,743
TSH (µu/ml)	2,25±1,28	1,73±1,00	1,93±1,47	<b>0,014</b>	0,185	0,359
INR	1,12±0,41	1,04±0,16	1,04±0,26	0,165	0,178	0,926
Ef yüzdesi	57,63±7,06	55,72±8,34	52,12±10,46	0,173	<b>0,001</b>	<b>0,029</b>
HT(%)	41,9	49,2	56,2	0,386	0,072	0,422
T2DM (%)	29,1	37,3	54,8	0,299	<b>0,001</b>	<b>0,045</b>
Hiperlipidemi (%)	34,9	32,2	67,1	0,737	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

Tablodaki değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir. Gruplararası karşılaştırma parametrik Student's t testi ve Kikare testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlı değerler koyu renkte gösterilmiştir. KAH, koroner arter hastalığı; Total-K, Total kolesterol; HDL-K, Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HgA1c:hemogloblin A1c; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartate aminotransferaz; BUN: kan üre azotu; EF:ejeksiyon fraksiyonu; INR:international normalized ratio; TSH:tiroid stimulan hormone; HT, hipertansiyon; T2DM, Tip 2 diabet; n, örnek sayısı.

P1: Kontrol Grubu ile Stent açık koroner kalp hasta grubu karşılaştırmasına ait p değeri

P2: Kontrol Grubu ile Restenoz hasta grubu karşılaştırmasına ait p değeri

P3: Restenoz ve Stent açık koroner kalp hasta gruplarının karşılaştırmasına ait p değeri

Tablo 4.2'de kontrol, PTKA uygulama sonrası stent açık koroner arter hastası, restenoz hastaları ve total hasta grubundan (stent açık KAH + restenoz) oluşan çalışma gruplarındaki PPARgama Pro12Ala (rs1801282) ve C161T (rs3856806) genotip/ allel

dağılımları ve bu dağılımların Hardy-Weinberg eşitliği (HWE)'ne uyumları gösterilmiştir.

Kontrol ve stent açık hasta grubu arasında PPAR $\gamma$  genotipleri karşılaştırıldığında Pro12Ala genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken ( $p>0,05$ ), C161T polimorfizmi nadir T161 allel (TT+ CT genotipi) frekansı normal homozigot CC genotipine göre, stent açık hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (%26,4 vs. %13,31,  $p=0,002$ ; Görel Risk=2,71, %95 Güven Aralığı 1,41- 5,206).

Kontrol ile Restenoz hasta grupları ve Kontrol ile toplam hasta grupları arasında yapılan istatistik analizde PPAR $\gamma$  Pro12Ala ve C161T genotip ve allel dağılımları açısından hasta grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

PTKA uygulama sonrası stent açık koroner arter hasta grubu ile restenoz hasta grupları arasında PPAR $\gamma$  Pro12Ala ve C161T genotip ve allel dağılımları karşılaştırıldığında; stent açık hasta grubunda nadir T161 allel frekansı normal homozigot CC genotipine göre istatistiksel anlamlı yüksek gözlenmiştir (%26,27 vs. %6,85,  $p=0,001$ , Kikare=18,139, Görel Risk=3,46, %95 Güven Aralığı 1,835- 6,539).

Tüm çalışma gruplarında PPAR $\gamma$  Pro12Ala ve C161T genotip dağılımları Hardy-Weinberg dengesi HWE ile uyumlu bulunmuştur ( $p > 0,05$ ).

İstatistiksel analiz değerlendirmesinde PPAR $\gamma$  C161T polimorfizmi nadir T161 allelinin koroner arter hastalığı gelişiminde risk faktörü olduğuna işaret etmekte, restenoz gelişim riskine bu varyasyonun bireysel etkisi gözlenmemektedir.

**Tablo 4.2. Çalışma gruplarında Pro12Ala ve C161T Geninde İncelenen Polimorfizmlerin Dağılımları**

Geni Polimorfizmleri	Çalışma Grupları		
	Kontrol (n=124)	Stent açık KAH (n=59)	Restenoz (n=73)
<b>Pro12 AlaGenotipleri</b>			
<b>ProPro</b>	109 (%87,9)	50 (%87,4)	60 (%82,2)
<b>AlaAla</b>	-	-	-
<b>ProAla</b>	15 (%12,1)	9 (%15,3)	13 (%17,8)
<b>HWE</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05
<b>Allelleri</b>			
<b>Pro</b>	233 (%93,95)	109 (%92,37)	133 (%91,10)
<b>Ala</b>	15 (%6,05)	9 (%7,63)	13 (%8,90)
<b>C161T Genotipleri</b>			
<b>CC</b>	93 (%75,0)	32(%54,2)	63 (%86,3)
<b>TT</b>	2 (%1,6)	4 (%6,8)	-
<b>CT</b>	29 (%23,4)	23(%39,0)	10 (%13,7)
<b>HWE</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05
<b>Allelleri</b>			
<b>C</b>	215 (%86,69)	87 (%73,73)	136 (%93,15)
<b>T</b>	33 (%13,31)	31 (%26,27) *,**	10 (%6,85)

n : örnek sayısı, HWE: Hardy-Weinberg Eşitliği.

\*, Kontrol vs. Stent açık hasta grubu; p=0,002, Kikare=9,230, Görel Risk=2,71, %95 Güven Aralığı 1,41- 5,206)

\*\*, Stent açık hasta grubu vs. restenoz grubu; p=0,001, Kikare=18,139, Görel Risk=3,46, %95 Güven Aralığı 1,835- 6,539.

Çalışma gruplarında PPARgama Pro12Ala polimorfizminin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi Mann Whitney U testi ile istatistik olarak incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.3'te verilmiştir.

Yapılan analizde, Kontrol grubunda PPARgama Ala12 allel taşıyan bireylerde serum trigliserid düzeyi ProPro taşıyanlara göre istatistiksel anlamlı bulunmuştur (p=0,01). PTKA uygulama sonrası stent açık koroner arter hasta grubunda Ala12 allel taşıyanlarda normal homozigot ProPro genotipine sahip bireylere göre açlık plazma glukoz düzeyi düşük bulunmuştur (p=0,015).

Restenoz hasta gruplarında ise PPARgama Pro12Ala polimorfizminin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi gözlenmemiştir (p>0,05).

**Tablo 4.3. PPAR gama Pro12Ala polimorfizminin çalışma gruplarında klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin incelenmesi**

Parametre	Çalışma Grupları					
	Kontrol		Stent Açık		Restenoz	
	ProPro Genotip	Ala Allel (AlaAla+ProAla)	ProPro Genotip	Ala Allel (AlaAla+ProAla)	ProPro Genotip	Ala Allel (AlaAla+ProAla)
Yaş (Yıl)	60,06±9,51	62,47±9,29	61,26±11,01	69,13±3,18	60,90±9,82	63,08±9,00
Glukoz (mg/dL)	100,92±14,94	94,33±12,04	121,30±52,54**	99,67±13,00	130,35±57,54	113,31±23,67
HbA1c (%)	5,91±0,36	5,73±0,21	6,29±1,30	6,01±0,36	6,65±1,46	6,32±0,83
Total-K (mg/dL)	167,14±32,14	174,67±31,02	169,00±47,49	159,56±34,61	170,97±52,37	172,39±28,92
HDL-K (mg/dL)	49,56±7,27	48,03±8,03	45,64±14,91	46,78±11,60	41,45±12,95	44,15±8,53
LDL-K (mg/dL)	123,67±42,48	128,50±28,83	105,12±31,34	107,33±35,78	117,95±47,99	116,54±23,19
Trigliserid (mg/dL)	122,35±48,78	170,92±79,58*	154,08±12,19	112,13±8,33	179,18±47,99	116,54±23,19
ALT (U/L)	22,58±23,72	21,11±15,28	20,06±9,17	17,89±5,33	24,57±14,70	27,23±10,90
AST (U/L)	21,39±11,20	18,00±7,35	17,60±6,66	17,67±3,97	20,22±7,93	23,23±6,81
Kreatin (mg/dL)	0,88±0,31	0,91±0,35	0,94±0,30	0,90±0,25	0,97±0,33	1,00±0,34
BUN (mg/dL)	16,53±6,52	14,57±3,60	18,26±11,50	16,11±5,28	16,73±5,94	20,23±9,93
WBC	7,64±2,98	8,18±2,18	8,18±1,95	7,97±1,35	8,39±1,99	8,28±1,34
HgB	13,11±1,75	13,57±2,17	13,66±1,82	14,01±1,53	13,46±1,53	14,03±1,85
HCT	38,79±5,16	39,80±5,19	40,27±4,83	40,82±4,74	39,76±4,49	41,59±5,18
TSH (µu/ml)	2,29±1,30	1,84±1,07	1,75±1,07	1,59±0,50	1,88±1,54	2,15±1,09
INR	1,13±0,44	0,99±0,07	1,03±0,14	1,09±0,27	1,02±0,23	1,10±0,39
EF Yüzdesi	57,70±7,07	57,14±7,56	56,10±8,01	53,67±10,30	52,75±10,02	49,23±12,32

Tablodaki değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir. Gruplararası karşılaştırma nonparametrik Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Total-K, Total kolesterol; HDL-K, Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol \*, p=0.01; \*\*, p=0.015.

Çalışma gruplarında PPARgamaC161T polimorfizminin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi Mann Whitney U testi ile istatistik olarak incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.4'te verilmiştir.

Yapılan analizde, PTKA uygulama sonrası stent açık koroner arter hasta grubunda T161 allel taşıyanlarda normal homozigot CC genotipine sahip bireylere göre

serum trigliserid düzeyi ( $p=0,023$ ) yüksek gözlenirken ejeksiyon fraksiyon yüzdesi düşük bulunmuştur ( $p=0,020$ ).

Restenoz hasta gruplarında ise PPAR $\gamma$  C161T polimorfizminin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.4. PPAR gama C161T polimorfizminin çalışma gruplarında klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin incelenmesi**

Parametre	Çalışma Grupları					
	Kontrol		Stent Açık		Restenoz	
	CC Genotip	T Allel (TT+CT)	CC Genotip	T Allel (TT+CT)	CC Genotip	T Allel (TT+CT)
Yaş (Yıl)	59,54±9,66	62,81±8,62	59,03±11,14	65,29±10,62	60,90±10,09	64,70±6,02
Glukoz (mg/dL)	100,07±13,58	100,38±18,83	108,45±38,49	128,57±57,67	126,62±55,76	131,70±36,76
HbA1c (%)	5,91±0,36	5,79±0,24	6,08±0,88	6,44±1,48	6,56±1,42	6,79±1,02
Total-K (mg/dL)	169,35±31,82	164,12±32,68	168,23±36,02	166,82±55,06	171,29±49,93	170,80±43,82
HDL-K (mg/dL)	49,68±7,52	48,46±6,81	47,00±14,17	44,50±14,74	42,35±11,85	39,30±15,14
LDL-K (mg/dL)	127,83±42,49	113,08±34,28	110,45±30,75	99,93±32,44	118,84±45,52	110,50±38,44
Trigliserid (mg/dL)	125,40±48,83	136,52±71,54	127,16±54,55	174,07±97,66 *	170,97±110,88	201,80±176,65
ALT (U/L)	25,02±23,50	18,56±10,09	19,39±7,09	19,00±1,59	24,83±14,49	26,40±11,63
AST (U/L)	21,40±11,06	19,18±10,08	17,58±0,84	20,11±10,30	20,49±7,43	22,40±10,04
Kreatin (mg/dL)	0,84±0,26	1,03±0,43	0,91±0,23	0,96±0,35	0,97±0,30	1,01±0,48
BUN (mg/dL)	15,80±4,81	18,91±11,09	16,42±05,41	19,61±14,55	17,11±6,58	18,90±8,69
WBC	8,07±2,19	7,53±2,59	8,55±1,98	7,71±1,64	8,32±1,92	8,70±1,74
HgB	13,13±1,80	13,29±1,79	14,00±1,76	13,40±1,75	13,64±1,55	13,08±1,85
HCT	38,87±5,20	39,03±5,05	40,95±4,48	39,69±5,09	40,34±4,54	38,50±5,16
TSH ( $\mu$ u/ml)	2,30±1,32	1,98±1,03	1,59±0,83	1,88±1,17	1,98±1,54	1,62±0,88
INR	1,12±0,43	1,11±0,36	1,01±0,03	1,08±0,23	1,02±0,17	1,15±0,58
EF Yüzdesi	57,53±7,30	58,18±6,03	58,09±5,60 **	53,11±10,08	51,94±10,50	53,30±10,65

Tablodaki değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir. Gruplararası karşılaştırma nonparametrik Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Total-K, Total kolesterol; HDL-K, Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol\*,  $p=0,023$ ; \*\*,  $p=0,020$ .

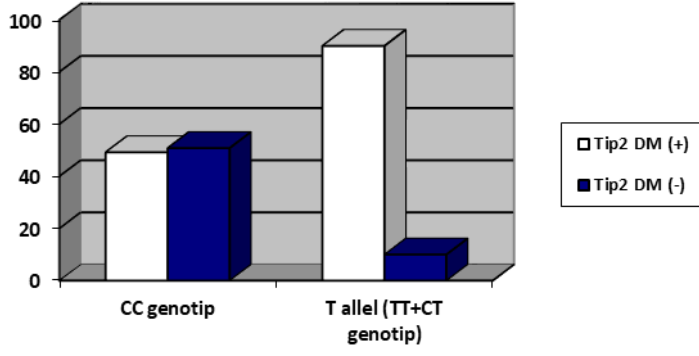


Çalışmamızda, restenoz belirleyicilerini tespit etmek için lineer çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizde PPARgama T161 alleli, yaş, cinsiyet, tip2 diyabet varlığı ve ,hiperlipidemi, bağımsız değişkenler olarak modellenmiştir. Lojistik regresyon analizi sonucunda, restenoz için PPARgama T161 alleli koruyucu olduğu ( $p=0,001$ ) ve hiperlipideminin risk oluşturduğu doğrulanmıştır ( $p=0,002$ ) (Tablo 4.5)

#### 4.5.Restenoz riski açısından çok değişkenli lojistik regresyon analizi

BAĞIMLI DEĞİŞKEN	BAĞIMSIZ DEĞİŞKENLER	EXP(B) (GR)	P	95 % GA
Restenoz	PPARgama T161 alleli	-0,388	<b>0,001</b>	(-)0,562 – (-)0,213
	Yaş	0,002	0,609	(-)0,006 – 0,010
	Cinsiyet	0,009	0,932	(-)0,194– 0,211
	Tip2 DM	0,102	0,231	(-)0,065– 0,269
	Hiperlipidemi	0,274	<b>0,002</b>	0,107 – 0,441

Çalışmamızda restenoz hasta grubunda Tip2 diyabet varlığına göre PPARgama C161T polimorfizminin dağılımı incelendiğinde Tip 2 diyabetik hastalarda T allel (TT+CT genotipleri) frekansının CC genotipine göre yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p=0,019$ )(Şekil.4.1.).



**Şekil.4.1. Restenoz hasta grubunda Tip2 diyabet varlığına göre PPARgama C161T polimorfizminin dağılımı.** Tip 2 diyabetik hastalarda T allel allel frekansı yüksektir  $p=0,019$

## 5.TARTIŞMA

Koroner kalp hastalığı (KKH) kalp kasının azalmış kanlanmasıyla karakterize ve genellikle 35-65 yaş arasındaki nüfusu etkileyen bir hastalıktır. Ateroskleroz nedeniyle koroner arter lümeninin daralması, KKH vakalarının% 97-98'inde birincil nedendir. Koroner kalp hastalığı, tüm kardiyovasküler hastalık türleri arasında en yüksek ölüm oranına ve en ciddi komplikasyonlara sahiptir. 2012 yılında, tüm küresel ölümlerin%31'ini temsil eden, kardiyovasküler hastalıklardan 17.5 milyon insan ölmüştür. Bu ölümlerin 7,4 milyonu KKH'ye, 6,7 milyonu ise inmeye bağlıdır[142].

KKH'ta, anjiyoplasti veya koroner stentleme gibi yeni yöntemlerin uygulanması tedavide çığır açmıştır. Günümüzde perkütan koroner girişim (PKG), koroner kalp hastalığı olan hastalar için iyi belirlenmiş bir strateji haline gelmiştir. Ancak PKG uygulama sonrası lümen çapındaki azalma olarak tanımlan restenoz gelişimi kardiyovasküler klinikte önemli bir problemdir. PKG uygulaması sonrası restenoz gelişme riski% 20- 35 arasında bildirilmektedir[143]. PKG sonrası oluşan restenoz gelişimi de KKH gibi birçok farklı faktörün etkisiyle oluşabilir. Restenozun patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak açıklanmamıştır, ancak bu mekanizmaların iltihaplanma, proliferasyon ve matriks remodelingini içerdiğine inanılmaktadır. Restenozunun patofizyolojisi üç evreden oluşan neointimal formasyonu içerir: tromboz (24 saat içinde), toplanma (3-8 gün) ve PKG'nin 8. gününden başlayarak proliferasyon. Restenoz için öngördürücü / risk olduğu öne sürülen çeşitli faktörler arasında C reaktif protein (CRP), inflamatuvar mediatörler (sitokinler ve adezyon molekülleri), oksijen radikalleri, ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) ve bunların reseptörleri (RAGE) bulunur. Bu faktörler, trombojenезi, vasküler düz kas hücresi çoğalmasını ve hücre dışı matriks oluşumunu üretmektedir. Bugüne kadar, restenoz için birçok öngörücü klinik, biyolojik, genetik, epigenetik, lezyon- ilişkili ve prosedürel risk faktörü tanımlanmıştır. Ancak hastalığın patofizyolojisinin detaylı aydınlatılması için, restenoz gelişiminde yeni belirleyici faktörlerin araştırılması gereklidir. Hastaların risk sınıflandırmasında kullanılan bu faktörler, KKH risk faktörleriyle paralellik göstermektedir [144]. Bu nedenle KKH gelişiminde etken risk faktörlerinin restenoz gelişimindeki etkisi araştırılmaya değerdir.

KKH çok sayıda genetik ve çevresel faktörün etkileşiminden kaynaklanan kompleks bir hastalıktır. Hiperlipidemi, ve sonrasında gelişen ateroskleroz KKH için

birincil risk faktörüdür [1,5,26]. Son 30 yılda, kolesterol düzeyleri ve bunların reseptör ve taşıyıcılarının etkisini koordine eden genler üzerinde kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Nükleer reseptör üst ailesinin üyeleri, özellikle peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR)'ler, bu koordinasyondaki en önemli regülatörlerdir [145]. PPAR'lar, yağ asidi ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen ve diyet lipid sensörleri olan potansiyel transkripsiyonel faktörlerdir. Bu reseptörlerin obezite, insülin direnci, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıklarda önemli bir rol oynadığı önerilmektedir [57,61,67,71,73,77,82,84,85,93].

PPAR $\gamma$ ama, adipoz dokuda, makrofajlarda, T hücrelerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde [106,108,109], ayrıca aterosklerotik lezyonların köpük hücrelerinde büyük miktarlarda eksprese edilir [109,112]. PPAR $\gamma$ ama, adiposit farklılaşması [78,114], lipid metabolizması [59,115], ve glukoz homeostazı [113,116] ile ilgili birçok hedef gen ifadesinin düzenlenmesinde yer alır. İnsan PPAR $\gamma$ ama genindeki en yaygın gen mutasyonu, ekzon B'deki (kodon12) sitozin-guanin değişimi olup, protein 'de prolin → Alanin değişimine olur [120]. PPAR $\gamma$ ama geninin P12A polimorfizminin vasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğuna dair bir kanıt vardır [146-148].

Altsuher ve ark. bu polimorfizmin tip 2 diyabet riskini %21 oranında azalttığını bildirmiştir [149]. Ayrıca, çeşitli çalışmalarda A12 allelinin yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) [150], düşük insülin direnci [151], ve azalmış kan basıncı [152], ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular PPAR $\gamma$ ama Pro12Ala polimorfizminin ateroskleroz gelişiminde etkili rolünü göstermektedir. Veriler A12A genotipi ile azalmış karotis-intimal kalınlaşma arasındaki ilişkiyle desteklenmiştir [153]. Ancak, bu ve KKH'nin klinik bulguları arasındaki ilişki hakkında çok az bilgi vardır [154,155,156,157,158].

PPAR $\gamma$ ama geninde 6. Ekzonda yer alan C161T polimorfizmi, Pro12Ala polimorfizmi kadar kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. C161T polimorfizminin koroner kalp hastalığı gelişimi ile ilişkisi hakkındaki sonuçlar tartışmalıdır. Wang ve ark. Koroner anjiyografi geçirmiş olan Kafkasyalılarda nadir T alel taşıyıcılarında kardiyovasküler risk azaldığını bildirmiştir [142]. Buna karşılık, Bluher ve ark. KKH riski ile PPAR $\gamma$ ama C161T polimorfizmi arasında ilişki bulunmadığını rapor ettiler [136]. Peng ve ark. C161T polimorfizmiyle KKH ilişkisini inceledikleri çalışmalarında CT genotipli hastalarda homozigot CC ve TT genotipli hastalara kıyasla KKH

riskinin azaldığını ve CT genotipli bireylerde antiaterojenik lipid profili olduğunu bildirmişlerdir [158].

Yılmaz-Aydoğan ve ark. Türk toplumunda diyabetik ve diyabetik olmayan KKH hastalarında yaptıkları çalışmada PPAR $\gamma$  C161T allelinin diyabetik hastalarda KKH riskinde artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada PPAR $\gamma$  Pro12Ala polimorfizmi ile diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda KKH riski arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir [131].

PPAR $\gamma$  C161T polimorfizmi ile restenoz riski sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır ve bu çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişkilidir. Neugebauer ve ark. koroner stentleme sonrası restenoz ve kardiyak olaylar arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarının sonucunda PPAR $\gamma$  nadir 161T alelini azalmış klinik restenoz riski ile ilişkili bildirmişlerdir (p=0.015) [139].

Çin toplumunda Wan ve ark.'nın sağlıklı, KAH hastası, T2DM hastası ve tip2 diyabetik KAH hastasının dahil olduğu 896 örnekte gerçekleştirdikleri çalışmada PPAR $\gamma$  C161T gen polimorfizminin KAH, tip2 diyabet ve KAH+Tip2 diyabet varlığında bireysel risk etkisi ve klinik parametrelere olan etkisi incelenmiştir. Çalışma gruplarında C161T genotip allel dağılımı benzer gözlenmesine karşın, KAH kombine diyabetik hastalarda anjiyografik olarak belgelenen orta derece darlık bulunan alt grupta, ağır darlıklı gruba kıyasla 161T alel sıklığının daha yüksek olduğunu rapor ettiler (p<0.05). Bu araştırmacılar ayrıca KAH kombine diyabetik hastalarda ayrıca serum trigliserid ve apoB seviyelerinin, CC homozigot genotipli bireylerde 161T allele sahip bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirdiler. [159]. Wan ve ark. bulgularına dayanarak PPAR $\gamma$  C161  $\rightarrow$  T genotipleri KAH riski ile anlamlı olarak ilişkili değilken KAH kombine T2DM hastalarında damar hastalığının ciddiyeti ile korele olduğunu önerdiler. Ayrıca, PPAR $\gamma$  C161  $\rightarrow$  T polimorfizminin adipoz metabolizması ile ilişkili iken glukoz metabolizması ile ilişkili olmadığını savundular. Wan ve ark. PPAR $\gamma$  C161  $\rightarrow$  T polimorfizminin, Çin'li diyabetik KAH hastalarında, adipoz metabolizmasının, özellikle trigliseridlerin ve apoB'nin modülasyonu ile ciddi ateroskleroz riskini azaltabileceğini gösterdiler.

Alman toplumunda Koch ve ark.'nın yaptıkları çalışmada koroner arterlerde stent ile tedavi edilen diyabetli hastalarda PPAR $\gamma$  Pro12Ala ve C161T gen polimorfizmlerinin restenoz ve diğer kardiyovasküler olaylarla ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmalarına, stent implantasyonu yapılan 935 diyabetik koroner arter

hastası dahil edildi.Hastalar, PPAR $\gamma$  aktivatörleri olan antidiyabetik tiyazolidindiyon ilaçlarla tedavi edilmediler. Tüm hastalara 6 ayda anjiyografik takip planlandı. Çalışmanın birincil son noktası restenozdu. İki restenoz tanımı kullanıldı: 1. 6 aylık takip anjiyografisinde (anjiyografik restenoz) çapının  $\geq 50\%$  sıklığı ve 2. stent yerleştirilmesinden 1 yıl sonra (klinik restenoz). İkincil son nokta, stent sonrası 1 yıl içerisinde tüm nedenlere bağlı ölüm ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünün bir araya gelme sıklığıydı. Koch ve ark. çalışmasının sonucunda PPAR $\gamma$  Pro12Ala ve C161T gen polimorfizmlerinin, diabetes mellitus hastalarında koroner arter stentlenmesinden 30 gün veya 1 yıl sonra restenoz ve olumsuz klinik olayların insidansı ile ilişkili olmadığını bildirdiler [141].

Restenoz, diyabet ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda daha sık gözlenmektedir. Diabetes mellitus (DM), koroner de novo lezyonlar için PKG'den sonra tekrarlanan hedef lezyon revaskülarizasyonlarının ve ciddi kardiyak olayların önemli bir belirleyicisidir [160]. DM'nin biyolojik etkileri plak büyümesine, vasküler instabiliteye ve tromboz riskine yol açar.İlaç salgılayan stentlerde restenoz oranının diyabetik olmayanlarda%14.6, diyabetik hastalarda%20.9 olduğu bildirilmiştir [161].Bazı çalışmalar DM'nin stent içi restenoz ile korelasyon göstermediğini ileri sürerken [162],bazı çalışmalar DM'yi tekrarlanan hedef lezyon revaskülarizasyonlarınınbelirleyicisi olarak tanımlamaktadır [163].PKG uygulama sonrası restenoz riskinde hiperlipidemi de risk faktörü olarak tanımlanmıştır [164]. Bizim çalışmamızda da PKG sonrası Restenoz gelişen hastalarda stent açık hastalara göre Tip 2 diyabet (p=0,045) ve hiperlipidemi (p=0,001) sıklığı yüksek gözlenmiştir.

Çalışmamızda Kontrol ve stent açık ve restenoz hastagrupları arasında PPAR $\gamma$  genotipleri karşılaştırıldığında Pro12Ala genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05).Stent açık hasta grubunda C161T polimorfizmi nadir T161 allel (TT+ CT genotipi) frekansı normal homozigot CC genotipine göre, kontrol grubuna (%26,4 vs. %13,31, p=0,002; Görel Risk=2,71, %95 Güven Aralığı 1,41- 5,206) verestenoz hasta grubuna (%26,27 vs. %6,85, p=0,001, Kikare=18,139, Görel Risk=3,46, %95 Güven Aralığı 1,835- 6,539)kiyasla istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Lineer çok değişkenli lojistik regresyon analizindePPAR $\gamma$  T161 alleli, yaş, cinsiyet, tip2 diyabet varlığı ve ,hiperlipidemi bağımsız değişkenlerin varlığında restenoz için PPAR $\gamma$  T161 alleli koruyucu olduğu

( $p=0,001$ ) ve hiperlipideminin risk oluşturduğu doğrulanmıştır ( $p=0,002$ ).Bulgularımız Neugebauer ve ark.[139] koroner stentleme sonrası restenoz ve kardiyak olaylar arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarının sonucunda PPAR $\gamma$ Ala12 alelini azalmış klinik restenoz riski ilişkisi ( $p=0,015$ ) bulgularıyla uyumludur. Ancak PPAR $\gamma$ C161 → T genotipleri KAH riski ile anlamlı ilişkili olmadığını savunan Wan ve ark. [165]. 'nın bulgularıyla uyumlu değildir. Bulgularımız aynı şekilde Alman toplumunda Koch ve ark.nın koroner arterlerde stent ile tedavi edilen diyabetli hastalarda yaptıkları çalışmada PPAR $\gamma$  Pro12Ala ve C161T gen polimorfizmlerinin restenoz ve olumsuz klinik olayların insidansı ile ilişkili olmadığı bulgularıyla da uyumlu değildir [160].

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda PPAR $\gamma$ Ala12 alleli yüksek serum trigliserid düzeyi ile ilişkili bulunmuştur ( $p=0,01$ ). PTKA uygulama sonrası stent açık koroner arter hasta grubunda ise Ala12 alleli düşük açlık plazma glukoz düzeyi ile ilişkili gözlenmiştir ( $p=0,015$ ). Bununla birlikte restenoz hasta grubunda ise PPAR $\gamma$ Ala12 polimorfizminin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).Çalışmamızda PTKA uygulama sonrası stent açık koroner arter hasta grubunda T161 allel taşıyanlarda normal homozigot CC genotipine sahip bireylere göre serum trigliserid düzeyi ( $p=0,023$ ) yüksek gözlenirken, ejeksiyon fraksiyon yüzdesi düşük bulunmuştur ( $p=0,020$ ). Restenoz hasta gruplarında ise PPAR $\gamma$ C161T polimorfizminin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Ancak restenoz hasta grubunda Tip 2 diyabetik hastalarda PPAR $\gamma$ C161T polimorfizminin T allel (TT+CT genotipleri) frekansının CC genotipine göre yüksek bulunmuştur ( $p=0,019$ ) (Şekil.4.1.). Daha önce Türk toplumunda PPAR  $\gamma$  genotiplerinin araştırıldığı çalışmada P12A heterozigot genotipli kontrol bireylerinde serum HDL-C düzeyleri, P12P homozigot genotipine sahip kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $35,91 \pm 10,43$  ve  $45,04 \pm 8,24$ ,  $p = 0,002$ ). Ayrıca, P12A heterozigot genotipli kontrol bireylerde P12P genotiplilere göre daha yüksek trigliserid düzeyi (P12A: $184,36 \pm 84,63$ , P12P:  $143,76 \pm 85,12$ ) bildirilmiştir. [131]. Tez projemizde Ala12 alleli sağlıklı bireylerde hipertrigliseridemi lehine etkili gözlemlendiğimiz bulgumuz daha önce Türk toplumunda yapılan çalışma sonuçlarıyla PPAR $\gamma$  P12A polimorfizmi açısından uyumludur. Yılmaz-Aydoğan ve ark.nın çalışmasında diyabetik KKH'lı hastalarda PPAR $\gamma$ C161T polimorfizmi CC homozigot bireylerde serum trigliserid düzeylerinin yüksek

olduğu gösterilmiştir. Maeda ve ark.nın [166] çalışmasında da CT + TT genotipine sahip tip 2 diyabetik hastalarda serum trigliserid düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Tez alışmamızda gözlenen PPARgama C161T polimorfizminin lipid profilizerindeki, etkileri bu nedenle hem Türk toplumunda hemde diğer toplumlarda yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyum göstermektedir.

Sonuç olarak, tez çalışmamızın bulgularına dayanarak PPARgama C161T polimorfizmi nadir T161 allelinin koroner arter hastalığı ve tip2 diyabet gelişiminde risk faktörü olduğuna işaret etmektedir. PPARgama C161T polimorfizminin ilginç olarak restenoz riskinde koruyucu etkisi gözlenmektedir.





## KAYNAKLAR

- [1] Onat A. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası. TKD Arşivi 2004; 32: 596-602
- [2] Fuster V, Wayne AR, O'Rourke RA: Hurst's The Heart, 2001. p 1222-3
- [3] Novelli G, Borgiani P, Giardina E, Mango R, Contino G, Romeo F, et al. Role of genetics in prevention of coronary atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*, 18, 368–71, 2003. Scheuner MT: Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genet Med*. 2003; 5: 269-285.
- [4] McGovern PG, Pankow JS, Shahar E et al. Recent trends in acute coronary heart disease–mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med* 1996;334(14):884–90.
- [5] Capewell S, Ford ES, Croft JB, Critchley JA, Greenlund KJ, Labarthe DR. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Organ* 2010;88(2):120–30.
- [6] Capewell S, Hayes DK, Ford ES et al. Lifeyears gained among US adults from modern treatments and changes in the prevalence of coronary heart disease risk factors between 1980 and 2000. *Am J Epidemiol* 2009;170(2):229–36.
- [7] Last MR. Public health and preventive medicine. 13rd ed. Practice Hall International Inc USA; 1996. p.827–40.
- [8] Akinkugbe OO. Epidemiology of cardiovascular disease in developing countries. *J Hypertension Suppl* 1990;8(7):233–8.
- [9] Bonita R, Beaglehole R. Cardiovascular disease epidemiology in developing countries: ethics and etiquette. *Lancet* 1994;344(8937):1586–7.
- [10] Dodu SR. Emergence of cardiovascular diseases in developing countries. *Cardiology* 1988;75(1):56–64.
- [11] Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *JACC* 2006;47: C7- 12
- [12] Libby P., Falk E. Etal. From vulnerable plaque to vulnerable patient. *Circulation* 2003;108: 1664- 72
- [13] Fuster V, Moreno PR, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque. *JACC* 2005; 46: 937- 54.

- [14] Enar: AMİ Kitabı. Nobel tıp kitabevleri. 2005.
- [15] Enar R. AMİ: Trombokardiyoloji. Nobel tıp kitabevleri. 2004
- [16] Vural, F., Özkuş, K., Murat Akkın, S., Derya Ertem, A., Tanyeli, E., Zeynep Vural, E., (1999), “Arteriyoskleroz” Çeviri editörleri, Anatomi Atlası, Birol Basın Yayın,120-123
- [17] Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
- [18] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. Acomparison 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.
- [19] 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.
- [20] Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II) *Lancet* 1998;352:673-81.
- [21] Sundvold H, Lien S (2001) Identification of a novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma promoter in man and transactivation by the nuclear receptor RORalpha1. *Biochem Biophys Res Commun* 287: 383–390
- [22] Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, Burns DK, Roth J, Shuldiner AR (1997) Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 241: 270–274
- [23] Wang XL, Oosterhof J, Duarte N (1999) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161→T polymorphism and coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 44: 588–594.
- [24] Hennekens CH, Gaziano JM. Antioxidants and heart disease: Epidemiology and clinical evidence. *Clin Cardiol.* 1993;16(4 Suppl 1):I10–3.
- [25] Baradaran A. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and nephropathy; the mystery continues. *J Nephropathol.* 2012;1:126–9.

- [26] Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease” *New England Journal of Medicine*. 1999;340:115–26.
- [27] Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy. *J Nephropathol*. 2012;1:143–51.
- [28] Tavafi M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *J Renal Inj Prev*. 2013;2:61–5.
- [29] Behradmanesh S, Nasri P. Serum cholesterol and LDL-C in association with level of diastolic blood pressure in type 2 diabetic patients. *J Renal Inj Prev*. 2012;1:23–6.
- [30] Janet Lo, Jorge Plutzky, Recurrence after Hospitalization for Acute Coronary Syndrome among HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals. *J Infect Dis*. 2012 Jun 1; 205(Suppl 3): S368–S374.
- [31] Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J* 1995;129:146-72.
- [32] Forssman W. Catheterization of the right heart. *Klin Wochenschr* 1929;8: 2085-7.
- [33] Sones FM Jr, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735.
- [34] Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:171-5.
- [35] Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilation of coronaryartery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
- [36] Serruys P, Degertekin M, Tanabe K, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double blind RAVEL (RANdomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation* 2002;106:798-803.
- [37] Nabel EG, Braunwald E, A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction *N Engl J Med* 2012; 366;1
- [38] 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

- [39] Levine GN, Kern MJ, Berger PB, et al. Management of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization. *Ann Intern Med.* 2003;139:123-136.
- [40] Eeckhout E, Serruys PW, Wijns W, et al. editors. *Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine: the PCR - EAPCI Textbook.* Europa Ed. PCR Publ., 2012:785-826.
- [41] Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, et al. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2659-73.
- [42] 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.
- [43] Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3198-206.
- [44] Cortese B, Berti S, Biondi-Zoccai G, et al. Drug-coated balloon treatment of coronary artery disease: a position paper of the Italian Society of Interventional Cardiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:427-35.
- [45] Cortese B, Bertolotti A. Paclitaxel coated balloons for coronary artery interventions: a comprehensive review of preclinical and clinical data. *Int J Cardiol* 2012;161:4-12.
- [46] Post MJ, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* 1994;89:2816-21.
- [47] Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
- [48] Piek JJ, van der Wal AC, Meuwissen M, et al. Plaque inflammation in restenotic coronary lesions of patients with stable or unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:963-7.
- [49] Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, et al. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002;105:2974-80.
- [50] Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis.* 2016;8(10):E1150–E1162.

- [51] Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-8.
- [52] Schwartz RS, Edelman E, for the Consensus Committee. Drug-eluting stents in preclinical studies: recommendend evaluation from a consesus group. *Circulation* 2002; 106: 1867–73.
- [53] Fattori R, Piva T, Drug-eluting stents in vascular intervention. *THE LANCET* 2003, 361; 249-247
- [54] Klugherz BD, Llanos G, Lieuallen W, et al. Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus eluting stent. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 183–88.
- [55] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al, for the RAVEL study group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–80.
- [56] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.]
- [57] Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferatoractivated receptor agonists. *Diabetes* 2005;54:2460–70
- [58] Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990;347: 645–50
- [59] Auwerx J, Schoonjans K, Fruchart JC, Staels B. Transcriptional control of triglyceride metabolism: fibrates and fatty acids change the expression of the LPL and apo C-III genes by activating the nuclear receptor PPAR. *Atherosclerosis* 1996;124 Suppl:S29–37.
- [60] Mukherjee R, Jow L, Noonan D, McDonnell DP. Human and rat peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) demonstrate similar tissue distribution but different responsiveness to PPAR activators. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;51:157–66.
- [61] Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, et al. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes* 1997;46:1319–27.

- [62] Escher P, Braissant O, Basu-Modak S, Michalik L, Wahli W, Desvergne B. Rat PPARs: quantitative analysis in adult rat tissues and regulation in fasting and refeeding. *Endocrinology* 2001;142: 4195–202.
- [63] Krey G, Braissant O, L’Horset F, et al. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol* 1997;11:779–91.
- [64] Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:4318–23.
- [65] Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:4312–7.
- [66] Staels B, Koenig W, Habib A, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature* 1998;393:790–3.
- [67] Gilde JA, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors at the Crossroads of Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease *Journal of the American College of Cardiology* Nov 2006, 48 (9 Supplement) A24-A32
- [68] Balakumar P, Rose M, Ganti SS, Krishan P, Singh M. “PPAR dual agonists: are they opening Pandora's Box?” *Pharmacol Res.* 2007;56:91–8
- [69] Lemberger T, Braissant O, Aubry C, Keller H, Saladin R, Staels B, et al. PPAR tissue distribution and interactions with other hormone –signalling pathways. *Ann NY Acad Sci.* 1996;804:231–51.
- [70] Michalic L, Wahil W. Involvement of PPAR nuclear receptors in tissue injury and wound repair. *Clin Investig J.* 2006;116:598–606
- [71] Seedorf U, Assmann G. The role of PPAR alpha in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* June 2001;11(3):189e94.
- [72] Kim BH, Won YS, Kim EY, Yoon M, Nam KT, Oh GT, et al. Phenotype of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha) deficient mice on mixed background fed high fat diet. *J Vet Sci* December 2003;4(3):239e44.
- [73] Costet P, Legendre C, More J, Edgar A, Galtier P, Pineau T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-isoform deficiency leads to progressive

dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. *J Biol Chem* November 6, 1998;273(45):29577e85.

[74] Vazquez M, Merlos M, Adzet T, Laguna JC. Decreased susceptibility to copper-induced oxidation of rat-lipoproteins after fibrate treatment: influence of fatty acid composition. *Br J Pharmacol* March 1996;117(6):1155e62

[75] Hostetler HA, Huang H, Kier AB, Schroeder F. Glucose directly links to lipid metabolism through high affinity interaction with peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biol Chem* January 25, 2008;283(4):2246e54

[76] Peters JM1, Hollingshead HE, Gonzalez FJ. Role of peroxisome-proliferator-activated receptor beta/delta (PPARbeta/delta) in gastrointestinal tract function and disease. *Clin Sci (Lond)*. 2008 Aug;115(4):107-27.

[77] A. Abbas, J. Blandon, J. Rude, A. Elfar, and D. Mukherjee, "PPAR-  $\gamma$  agonist in treatment of diabetes: cardiovascular safety considerations," *Cardiovascular and Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, vol. 10, no. 2, pp. 124–134, 2012.

[78] M. Adams, C. T. Montague, J. B. Prins et al., "Activators of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 100, no. 12, pp. 3149–3153, 1997.

[79] N. Marx, U. Schönbeck, M. A. Lazar, P. Libby, and J. Plutzky, "Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells," *Circulation Research*, vol. 83, no. 11, pp. 1097–1103, 1998.

[80] M. Ricote, A. C. Li, T. M. Willson, C. J. Kelly, and C. K. Glass, "The peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation," *Nature*, vol. 391, no. 6662, pp. 79–82, 1998.

[81] H. Takano, T. Nagai, M. Asakawa et al., "Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in neonatal rat cardiac myocytes," *Circulation Research*, vol. 87, no. 7, pp. 596–602, 2000.

[82] B. M. Spiegelman, "Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: a key regulator of adipogenesis and systemic insulin sensitivity," *European journal of medical research*, vol. 2, no. 11, pp. 457–464, 1997.

- [83] R. Kapadia, J.-H. Yi, and R. Vemuganti, “Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR- $\gamma$  agonists,” *Frontiers in Bioscience*, vol. 13, no. 5, pp. 1813–1826, 2008.
- [84] A. D’Souza, M. Hussain, F. C. Howarth, N. M. Woods, K. Bidasee, and J. Singh, “Pathogenesis and pathophysiology of accelerated atherosclerosis in the diabetic heart,” *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 331, no. 1-2, pp. 89–116, 2009.
- [85] J. V. Huang, C. R. Greyson, and G. G. Schwartz, “PPAR- $\gamma$  as a therapeutic target in cardiovascular disease: evidence and uncertainty,” *Journal of Lipid Research*, vol. 53, no. 9, pp. 1738–1754, 2012.
- [86] N. Marx, G. Sukhova, C. Murphy, P. Libby, and J. Plutzky, “Macrophages in human atheroma contain PPAR $\gamma$ : differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) expression and reduction of MMP-9 activity through PPAR $\gamma$  activation in mononuclear phagocytes in vitro,” *American Journal of Pathology*, vol. 153, no. 1, pp. 17–23, 1998.
- [87] M. Ricote, A. C. Li, T. M. Willson, C. J. Kelly, and C. K. Glass, “The peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation,” *Nature*, vol. 391, no. 6662, pp. 79–82, 1998.
- [88] N. Marx, U. Schönbeck, M. A. Lazar, P. Libby, and J. Plutzky, “Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells,” *Circulation Research*, vol. 83, no. 11, pp. 1097–1103, 1998.
- [89] Geng D. F., Jin D. M., Wu W., Wang Z., Wang J. F. 2009. Effect of thiazolidinediones on in-stent restenosis in patients after coronary stenting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 202: 521–528
- [90] Patel D., Walitt B., Lindsay J., Wilensky R. L. 2011. Role of pioglitazone in the prevention of restenosis and need for revascularization after bare-metal stent implantation: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 4: 353–360.
- [91] Riche D. M., Valderrama R., Henyan N. N. 2007. Thiazolidinediones and risk of repeat target vessel revascularization following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 30: 384–388]
- [92] N. Wang, R. Yin, Y. Liu, G. Mao, and F. Xi, “Role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in atherosclerosis: an update,” *Circulation Journal*, vol. 75, no. 3, pp. 528–535, 2011.



- [93] Usuda D, Kanda T. Peroxisome proliferator-activated receptors for hypertension. *World J. Cardiol.* 2014;6(8):744–754.
- [94] Mansour M. The roles of peroxisome proliferator-activated receptors in the metabolic syndrome. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2014;121:217–266.
- [95] Tan NS, Vázquez-Carrera M, Montagner A, Sng MK, Guillou H, Wahli W. Transcriptional control of physiological and pathological processes by the nuclear receptor PPAR- $\beta/\delta$  *Prog. Lipid Res.* 2016;64:98–122.
- [96] Vázquez-Carrea M. Unraveling the effects of PPAR- $\beta/\delta$  on insulin resistance and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016;27(5):319–334.
- [97] Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet.* 1999;354(9173):141–148.
- [98] Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature.* 2000;405(6785):421–424.
- [99] Berger JP, Akiyama TE, Meinke PT. PPARs: therapeutic targets for the metabolic disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005;26(5):244–251 Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and Type 2 diabetes. *Curr. Diabetes Rev.* 2007;3(1):33–39
- [100] Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):1–8.
- [101] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidemia and NAFLD. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13(1):36–49.
- [102] Hamilton-Craig I, Kostner KM, Woodhouse S, Colquhoun D. Use of fibrates in clinical practice: queensland lipid group consensus recommendations. *Int. J. Evid. Based Healthc.* 2012;10(3):181–190.
- [103] Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(11):1106–1118.
- [104] Rizos CV, Kei A, Elisaf MS. The current role of thiazolidinediones in diabetes management. *Arch. Toxicol.* 2016;90(8):1861–1881.
- [105] Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2010;6(5):657–691.
- [106] M. Ricote, A. C. Li, T. M. Willson, C. J. Kelly, and C. K. Glass, “The peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation,” *Nature*, 1998;391(6662):79–82.

- [107] Mangelsdorf DJ, and Evans RM, The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell*, 1995;83(6):841–850.
- [108] Ogawa S, Lozach J, Jepsen K. et al., A nuclear receptor corepressor transcriptional checkpoint controlling activator protein 1-dependent gene networks required for macrophage activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004; 101(40):14461–14466.
- [109] Touyz RM, Schiffrin EL, Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications. *Vascular Pharmacology*, 2006;45(1):19–28.
- [110] Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JGA, Chen H, and Evans RM, Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR $\alpha$ , *Cell*, 1998;93(2):229–240.
- [111] McIntyre TM, Pontsler AV, Silva AR et al., Identification of an intracellular receptor for lysophosphatidic acid (LPA): LPA is a transcellular PPAR $\alpha$  agonist, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003;100(1):131–136.
- [112] Majdalawieh A, Ro HS, PPAR $\gamma$ 1 and LXRA $\alpha$  face a new regulator of macrophage cholesterol homeostasis and inflammatory responsiveness, *AEBP1, Nuclear receptor signaling*, 2010;8:004, 2010.
- [113] Plutzky J. Macrovascular effects and safety issues of therapies for type 2 diabetes. *Am J Cardiol*. 2011; 108: 25B-32B.
- [114] Guan HP, Ishizuka T, Chui PC, Lehrke M, Lazar MA. Co repressors selectively control the transcriptional activity of PPAR  $\gamma$  in adipocytes. *Genes Dev*. 2005; 19: 453-461.
- [115] Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2010; 6: 657-691.
- [116] Guo L, Tabrizchi R. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma as a drug target in the pathogenesis of insulin resistance. *Pharmacol Ther*. 2006; 111: 145-173.
- [117] Aubry CE, Hammar E, Siegrist-Kaiser C, Pernin A, Takeshita A, et al. Regulation of the transcriptional activity of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha by phosphorylation of a ligand-independent trans-activating domain. *J Biol Chem*. 1999; 274: 10505-10510.

- [118] Ohshima T, Koga H, Shimotohno K. Transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is modulated by SUMO-1 modification. *J Biol Chem.* 2004; 279: 29551-29557.
- [119] Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev.* 1999; 20: 649- 688.
- [120] Stumvoll M, Häring H: The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes*,2002;51 :2341 –2347.
- [121] ZhuY., QiC., Korenberg J. R. et al., Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (mPPAR $\gamma$ ) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR $\gamma$  isoforms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995;92(17):7921–7925.
- [122] Knouff C, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology. *Endocrine Reviews*, 2004;25(6):899–918.
- [123] KaoW. H., CoreshJ., ShuldinerA. R, BoerwinkleE., Pro12Ala of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 gene is associated with lower serum insulin levels in nonobese African Americans: the atherosclerosis risk in communities study *Diabetes*, 2003;52(6):1568–1572.
- [124] ButtC., GladmanD.,RahmanP., PPAR- $\gamma$  gene polymorphisms and psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*2006;3(8):1631–163.
- [125] ZhangZ., YangN., ZhaoG., ZhuL., and WangL., Association between the Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  2 and inflammatory bowel disease: a meta-analysis *PLoS ONE*,2012;7(1):e3055.
- [126] Al-Shali KZ, House AA, Hanley AJGG, Khan HMRR, Harris SB, Zinman B. et al. Genetic variation in PPARG encoding peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  associated with carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2004;35(9):2036.
- [127] Wang L, Zhao L, Cui H, Yan M, Yang L, Su X. Association between PPAR $\gamma$ 2 Pro 12Ala polymorphism and myocardial infarction and obesity in Han Chinese in Hohhot, China. *Genet Mol Res Mol Res.* 2012;11(113):2929
- [128] Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, Pineda Torra I, Taskinen M-R, Frick MH. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. *Circulation.* 2002;105(12):1440.

- [129] Li Y, Zhu J, Ding J.Q. Association of the PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala polymorphism with increased risk of cardiovascular diseases. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14. 18662-18674.
- [130] Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J. A Pro12Ala substitution in PPAR $\gamma$ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998;20(3):284-7
- [131] Yılmaz Aydoğan H, Kurnaz Ö, Kurt Ö, Akadam-Teker B, Küçüküseyin Ö, Tekeli A, İsbir T, "Effects of the PPAR $\gamma$  P12A and C161T Gene Variants on Serum Lipids in Coronary Heart Disease Patients with and without Type 2 Diabetes," *Mol Cell Biochem*. 358:355–363,(2011)
- [132] Fahmi H, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Kapoor M (2011) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in osteoarthritis. *Mod Rheumatol* 21:1–9
- [133] Moffett SP, Feingold E, Barmada MM, Damcott CM, Marshall JA et al (2005) The C161–[T polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma, but not P12A, is associated with insulin resistance in Hispanic and non-Hispanic white women: evidence for another functional variant in peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Metabolism* 54:1552– 1556
- [134] Dongxia L, Qi H, Lisong L, Jincheng G (2008) Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene Pro12Ala and C161T polymorphisms with metabolic syndrome. *Circ J* 72:551–557
- [135] Liu, Y., Yuan, Z., Liu, Y., Zhang, J.J., Yin, P., Wang, D.Q., et al. PPAR Gamma Gene C161T Substitution Is Associated with Reduced Risk of Coronary Artery Disease and Decreased Proinflammatory Cytokine Expression. *American Heart Journal*, 2007,154:718-724.
- [136] Blüher, M., Klemm, T., Gerike, T., Krankenberg, H., Schuler, G. and Paschke, R. Lack of Association between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma-2 Gene Variants and the Occurrence of Coronary Heart Disease in Patients with Diabetes Mellitus. *European Journal of Endocrinology*, 2000;146: 545-551.
- [137] Wan, J., Xiong, S.X., Chao, S.P., et al. PPAR $\gamma$  Gene C161T Substitution Alters Lipid Profile in Chinese Patients with Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 2010;9, 13

- [138] Yılmaz Aydoğan H, Kurnaz Ö, Kurt Ö, Akadam-Teker B, Küçüküseyin Ö, Tekeli A, İsbir T, "Effects of the PPAR $\gamma$  P12A and C161T Gene Variants on Serum Lipids in Coronary Heart Disease Patients with and without Type 2 Diabetes," *Mol Cell Biochem.* 358:355–363,(2011)
- [139] Neugebauer P<sup>1</sup>, Goldbergová-Pávková M, Kala P, Bocek O, Jerábek P, Poloczek M, Vytiska M, Parenica J, Mikulík R, Jarkovský J, Semrád B, Spinar J, Vasků A. Nuclear receptors gene polymorphisms and risk of restenosis and clinical events following coronary stenting. *Vnitr Lek.* 2009 Dec;55(12):1135-40
- [140] Jing Wan, Shixi Xiong, Shengping Chao, Jianming Xiao, Yexin Ma, Jinghua Wang, Sabita Roy. PPAR $\gamma$  Gene C161T Substitution Alters Lipid Profile In Chinese Patients With Coronary Artery Disease And Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2010; 9: 13
- [141] Koch W, Jung V, von Beckerath N, Schömig A, Kastrati A. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  gene polymorphisms and restenosis in diabetic patients after stenting in coronary arteries. *Diabetologia* (2004) 47:1860
- [142] World Health Organization. Cardiovascular diseases. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [143] Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1996 Jul 1;94(1):35-43.
- [144] Jukema J, Verschuren J, Ahmed T, Quax P. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2011;9(1):53–62
- [145] Beaven SW., Tontonoz P. Nuclear Receptors In Lipid Metabolism: Targeting the Heart of Dyslipidemia. *Annu. Rev. Med.* 2006;57:313–29
- [146] Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Auwerx J, Deeb SS Amouyel P (2000) Impact of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma2 Pro12Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 195-199.
- [147] Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J (1998) A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 20: 284-287

- [148] Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J (2000) The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 26: 76-80.
- [149] Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J (2000) The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 26: 76-80
- [150] Masud S, Ye S, SAS Group (2003) Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet* 40: 773-780.
- [151] Doney AS, Fischer B, Cecil JE, Boylan K, McGuigan FE, Ralston SH, Morris AD, Palmer CN (2004) Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPARG and their haplotypes with susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia* 47: 555-558
- [152] Ostgren CJ, Lindblad U, Melander O, Melander A, Groop L, Rastam L (2003) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism and the association with blood pressure in type 2 diabetes: skaraborg hypertension and diabetes project. *J Hypertens* 21: 1657-1662.
- [153] Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M, Chinetti G, Zawadzki C, Haulon S, Kubaszek A, Koehler C, Leonhardt W, Staels B, Laakso M (2004) Ala12Ala genotype of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 protects against atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4238-4242
- [154] Ridker PM, Cook NR, Cheng S, Erlich HA, Lindpaintner K, Plutzky J, Zee RY (2003) Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 859-863
- [155] Doney AS, Fischer B, Leese G, Morris AD, Palmer CN (2004) Cardiovascular risk in type 2 diabetes is associated with variation at the PPARG locus: a Go-DARTS study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 2403-2407.
- [156] Pischon T, Pai JK, Manson JE, Hu FB, Rexrode KM, Hunter D, Rimm EB (2005) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1654-1658.

- [157] Yılmaz Aydoğan H, Kurt Ö, Kurnaz Ö, Akadam Teker B, Küçüküseyin Ö. Koroner kalp hastalığında peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) izoformları. *Turk J Biochem.* 2013; 38 (4) ; 372–384.
- [158] Peng DQ, Zhao SP, Nie S, Li J. Gene-gene interaction of PPARgamma and ApoE affects coronary heart disease risk. *Int J Cardiol* 2003; 92(2-3):257-63.
- [159] Jing Wan, Shixi Xiong, Shengping Chao, Jianming Xiao, Yexin Ma, Jinghua Wang, Sabita Roy. PPAR $\gamma$  Gene C161T Substitution Alters Lipid Profile In Chinese Patients With Coronary Artery Disease And Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2010; 9: 13
- [160] Kedhi E, Genereux P, Palmerini T, McAndrew TC, Parise H, Mehran R, et al. Impact of coronary lesion complexity on drug-eluting stent outcomes in patients with and without diabetes mellitus: analysis from 18 pooled randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2111–8
- [161] Hong SJ, Kim MH, Ahn TH, et al. Multiple predictors of coronary restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes. *Heart* 2006;92:1119–1124.
- [162] Billinger M, Räber L, Hitz S, Stefanini GG, Pilgrim T, Stettler C, Zanchin T, Pulver C, Pfäffli N, Eberli F, Meier B, Kalesan B, Jüni P, Windecker S. Long-term clinical and angiographic outcomes of diabetic patients after revascularization with early generation drug-eluting stents. *Am Heart J.* 2012 May; 163(5):876-886.e2.
- [163] Tada T, Kimura T, Morimoto T, Ono K, Furukawa Y, Nakagawa Y, et al. Comparison of three-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation among insulin-treated diabetic, non-insulin-treated diabetic, and non-diabetic patients from j-Cypher registry. *Am J Cardiol.* 2011;107:1155–62
- [164] Cheng G, Chang FJ, Wang Y, You PH, Chen HC, Han WQ, Wang JW, Zhong NE, Min ZQ. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-year Follow-Up. *Med Sci Monit.* 2019 ;25:240-247.
- [165] Jing Wan, Shixi Xiong, Shengping Chao, Jianming Xiao, Yexin Ma, Jinghua Wang, Sabita Roy. PPAR $\gamma$  Gene C161T Substitution Alters Lipid Profile In Chinese Patients With Coronary Artery Disease And Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2010; 9: 13

[166] Maeda A, Gohda T, Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y (2004) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Gene Polymorphism is Associated With Serum Triglyceride Levels and Body Mass Index in Japanese Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Lab Anal* 18: 317–321.





## HAM VERİLER

### KONTROL VS. STENT AÇIK

Notes	
Output Created	31-MAY-2019 00:40:15
Comments	
Input	C:\Users\Hülya\Desktop\ZEHRA 28.05.2019\28.5.19ZAHRA TEZ Restenoz SPSS.sav DataSet1 grup = 0   grup = 1 (FILTER) <none> <none> N of Rows in Working Data File 183 Definition of Missing User defined missing values are treated as missing. Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis. T-TEST GROUPS=grup(0 1) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=yas Glukoz HbA1c Tkolesterol Trigliserid HDL LDL ALT AST BUN WBC Hgb HCT INR EFyuzdesi /CRITERIA=CI(.95).
Missing Value Handling	Cases Used
Syntax	
Resources	Processor Time 00:00:00,02 Elapsed Time 00:00:00,02

## Group Statistics

	grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yas	kontrol	124	60,35	9,482	,851
	STENT ACIK	59	62,00	11,254	1,465
Glukoz	kontrol	75	100,133	14,7110	1,6987
	STENT ACIK	59	118,000	49,1623	6,4004
HbA1c	kontrol	67	5,887	,3485	,0426
	STENT ACIK	59	6,250	1,2048	,1568
total kolesterol	kontrol	100	168,040	31,9526	3,1953
	STENT ACIK	59	167,559	45,6370	5,9414
Trigliserid	kontrol	100	128,18	55,192	5,519
	STENT ACIK	59	149,42	80,856	10,527
HDL	kontrol	99	49,384	7,3411	,7378
	STENT ACIK	59	45,814	14,3737	1,8713
LDL	kontrol	99	124,253	40,9797	4,1186
	STENT ACIK	59	105,458	31,7324	4,1312
ALT	kontrol	72	22,403	22,7600	2,6823
	STENT ACIK	59	19,729	8,6937	1,1318
AST	kontrol	66	21,030	10,8642	1,3373
	STENT ACIK	59	17,610	6,3000	,8202
BUN	kontrol	66	16,318	6,2810	,7731
	STENT ACIK	59	17,932	10,7829	1,4038
WBC	kontrol	66	7980,30	2252,603	277,276
	STENT ACIK	59	8152,54	1864,399	242,724
Hgb	kontrol	66	13,158	1,7886	,2202
	STENT ACIK	59	13,719	1,7670	,2300
HCT	kontrol	66	38,894	5,1345	,6320
	STENT ACIK	59	40,354	4,7805	,6224
INR	kontrol	66	1,118	,4158	,0512
	STENT ACIK	59	1,041	,1652	,0215
EF yüzdesi	kontrol	66	57,636	7,0637	,8695
	STENT ACIK	59	55,729	8,3436	1,0862

## Independent Samples

	Levene's Test for Equality of Variances		t	df
	F	Sig.		

yas	Equal variances assumed	2,761	,098	-1,032	18
	Equal variances not assumed			-,971	98,49
Glukoz	Equal variances assumed	29,987	,000	-2,985	13
	Equal variances not assumed			-2,698	66,20
HbA1c	Equal variances assumed	20,744	,000	-2,362	12
	Equal variances not assumed			-2,237	66,54
total kolesterol	Equal variances assumed	1,623	,205	,078	15
	Equal variances not assumed			,071	91,89
Trigliserid	Equal variances assumed	4,804	,030	-1,965	15
	Equal variances not assumed			-1,787	90,27
HDL	Equal variances assumed	18,464	,000	2,063	15
	Equal variances not assumed			1,775	76,34
LDL	Equal variances assumed	3,277	,072	3,023	15
	Equal variances not assumed			3,222	145,51
ALT	Equal variances assumed	2,764	,099	,852	12
	Equal variances not assumed			,918	94,85
AST	Equal variances assumed	1,665	,199	2,120	12
	Equal variances not assumed			2,180	106,25
BUN	Equal variances assumed	,939	,334	-1,036	12
	Equal variances not assumed			-1,007	91,04
WBC	Equal variances assumed	2,192	,141	-,462	12
	Equal variances not assumed			-,467	122,30
Hgb	Equal variances assumed	,043	,837	-1,761	12
	Equal variances not assumed			-1,762	121,75
HCT	Equal variances assumed	,041	,840	-1,640	12
	Equal variances not assumed			-1,646	122,78
INR	Equal variances assumed	9,477	,003	1,343	12
	Equal variances not assumed			1,399	86,94
EF yüzdesi	Equal variances assumed	5,022	,027	1,384	12
	Equal variances not assumed			1,371	114,27

## Crosstabs

### Notes

Output Created	31-MAY-2019 00:41:53
Comments	

	Data	C:\Users\Hülya\Desktop\ZEHRA 28.05.2019\28.5.19ZAHRA TEZ Restenoz SPSS.sav
Input	Active Dataset	DataSet1
	Filter	grup = 0   grup = 1 (FILTER)
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	183
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		CROSSTABS /TABLES=grup BY pro12ala Alaallel c161t Callel161 Tallel161 sex /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ RISK /CELLS=COUNT ROW /COUNT ROUND CELL.
	Processor Time	00:00:00,03
Resources	Elapsed Time	00:00:00,05
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	174762

#### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
grup * PRO12ALA GENOTIP	183	100,0%	0	0,0%	183	100,0%
grup * pro12ala Ala allele	183	100,0%	0	0,0%	183	100,0%
grup * C141T GENOTIP	183	100,0%	0	0,0%	183	100,0%
grup * c161t C allele	183	100,0%	0	0,0%	183	100,0%
grup * c161t T allele	183	100,0%	0	0,0%	183	100,0%
grup * sex	183	100,0%	0	0,0%	183	100,0%

## grup \* PRO12ALA GENOTIP

Crosstab

			PRO12ALA GENOTIP		Total
			PRO PRO	PRO ALA	
grup	kontrol	Count	109	15	124
		% within grup	87,9%	12,1%	100,0%
grup	STENT ACIK	Count	50	9	59
		% within grup	84,7%	15,3%	100,0%
Total		Count	159	24	183
		% within grup	86,9%	13,1%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,350 <sup>a</sup>	1	,554		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,128	1	,721		
Likelihood Ratio	,342	1	,559		
Fisher's Exact Test				,640	,35
Linear-by-Linear Association	,348	1	,555		
N of Valid Cases	183				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,74.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (kontrol / STENT ACIK)	1,308	,536	3,190
For cohort PRO12ALA GENOTIP = PRO PRO	1,037	,914	1,177
For cohort PRO12ALA GENOTIP = PRO ALA	,793	,369	1,706

N of Valid Cases	183		
------------------	-----	--	--

### grup \* pro12ala Ala allele

Crosstab

		pro12ala Ala allele		Total	
		pro12ala ProPro	pro12ala Ala allele		
grup	kontrol	Count	109	15	124
		% within grup	87,9%	12,1%	100,0%
grup	STENT ACIK	Count	50	9	59
		% within grup	84,7%	15,3%	100,0%
Total		Count	159	24	183
		% within grup	86,9%	13,1%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,350 <sup>a</sup>	1	,554		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,128	1	,721		
Likelihood Ratio	,342	1	,559		
Fisher's Exact Test				,640	,35
Linear-by-Linear Association	,348	1	,555		
N of Valid Cases	183				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,74.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (kontrol / STENT ACIK)	1,308	,536	3,190
For cohort pro12ala Ala allele = pro12ala ProPro	1,037	,914	1,177

For cohort pro12ala Ala allele =			
pro12ala Ala allele	,793	,369	1,706
N of Valid Cases	183		

**grup \* C141T GENOTIP**

**Crosstab**

		C141T GENOTIP			Total	
		CC	TT	CT		
grup	kontrol	Count	93	2	29	124
		% within grup	75,0%	1,6%	23,4%	100,0%
grup	STENT ACIK	Count	32	4	23	59
		% within grup	54,2%	6,8%	39,0%	100,0%
Total		Count	125	6	52	183
		% within grup	68,3%	3,3%	28,4%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	9,200 <sup>a</sup>	2	,010
Likelihood Ratio	8,853	2	,012
Linear-by-Linear Association	6,504	1	,011
N of Valid Cases	183		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,93.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for grup (kontrol / STENT ACIK)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

## grup \* c161t C allele

Crosstab

		c161t C allele		Total	
		c161t TT	c161t C allele		
grup	kontrol	Count	2	122	124
		% within grup	1,6%	98,4%	100,0%
	STENT ACIK	Count	4	55	59
		% within grup	6,8%	93,2%	100,0%
Total	Count	6	177	183	
	% within grup	3,3%	96,7%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,365 <sup>a</sup>	1	,067		
Continuity Correction <sup>b</sup>	1,933	1	,164		
Likelihood Ratio	3,085	1	,079		
Fisher's Exact Test				,086	,086
Linear-by-Linear Association	3,347	1	,067		
N of Valid Cases	183				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,93.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (kontrol / STENT ACIK)	,225	,040	1,268
For cohort c161t C allele = c161t TT	,238	,045	1,262



For cohort c161t C allele = c161t C allele	1,055	,982	1,135
N of Valid Cases	183		

### grup \* c161t T allele

**Crosstab**

		c161t T allele		Total	
		c161t CC	c161t T allele		
grup	kontrol	Count	93	31	124
		% within grup	75,0%	25,0%	100,0%
grup	STENT ACIK	Count	31	28	59
		% within grup	52,5%	47,5%	100,0%
Total		Count	124	59	183
		% within grup	67,8%	32,2%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9,230 <sup>a</sup>	1	,002		
Continuity Correction <sup>b</sup>	8,230	1	,004		
Likelihood Ratio	8,995	1	,003		
Fisher's Exact Test				,004	,002
Linear-by-Linear Association	9,179	1	,002		
N of Valid Cases	183				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,02.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (kontrol / STENT ACIK)	2,710	1,410	5,206

For cohort c161t T allele = c161t CC	1,427	1,097	1,857
For cohort c161t T allele = c161t T allele	,527	,351	,791
N of Valid Cases	183		

### grup \* sex

Crosstab

		sex		Total	
		kadın	erkek		
grup	kontrol	Count	33	91	124
		% within grup	26,6%	73,4%	100,0%
	STENT ACIK	Count	10	49	59
		% within grup	16,9%	83,1%	100,0%
Total		Count	43	140	183
		% within grup	23,5%	76,5%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,077 <sup>a</sup>	1	,150		
Continuity Correction <sup>b</sup>	1,574	1	,210		
Likelihood Ratio	2,166	1	,141		
Fisher's Exact Test				,192	,103
Linear-by-Linear Association	2,066	1	,151		
N of Valid Cases	183				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,86.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (kontrol / STENT ACIK)	1,777	,808	3,908
For cohort sex = kadın	1,570	,831	2,966
For cohort sex = erkek	,884	,756	1,033
N of Valid Cases	183		

**KONTROL VS RESTENOZ****T-Test****Notes**

Output Created		31-MAY-2019 00:44:55
Comments		
Input	Data	C:\Users\Hülya\Desktop\ZEHRA 28.05.2019\28.5.19ZAHRA TEZ Restenoz SPSS.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	grup = 0   grup = 2 (FILTER)
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	197
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax		T-TEST GROUPS=grup(0 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=yas Glukoz HbA1c Tkolesterol Trigliserid HDL LDL ALT AST BUN WBC Hgb HCT INR EFyuzdesi /CRITERIA=CI(.95).

Resources	Processor Time	00:00:00,05
	Elapsed Time	00:00:00,06

### Group Statistics

	Grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yas	Control	124	60,35	9,482	,851
	RESTENOZ	73	61,29	9,656	1,130
Glukoz	Control	75	100,133	14,7110	1,6987
	RESTENOZ	73	127,315	53,3783	6,2475
HbA1c	kontrol	67	5,887	,3485	,0426
	RESTENOZ	73	6,592	1,3752	,1609
total kolesterol	kontrol	100	168,040	31,9526	3,1953
	RESTENOZ	73	171,219	48,8564	5,7182
Trigliserid	kontrol	100	128,18	55,192	5,519
	RESTENOZ	73	175,19	120,836	14,143
HDL	kontrol	99	49,384	7,3411	,7378
	RESTENOZ	73	41,932	12,2761	1,4368
LDL	kontrol	99	124,253	40,9797	4,1186
	RESTENOZ	73	117,699	44,4656	5,2043
ALT	kontrol	72	22,403	22,7600	2,6823
	RESTENOZ	73	25,041	14,0707	1,6469
AST	kontrol	66	21,030	10,8642	1,3373
	RESTENOZ	73	20,753	7,7867	,9114
BUN	kontrol	66	16,318	6,2810	,7731
	RESTENOZ	73	17,356	6,8665	,8037
WBC	kontrol	66	7980,30	2252,603	277,276
	RESTENOZ	73	8372,60	1886,815	220,835
Hgb	kontrol	66	13,158	1,7886	,2202
	RESTENOZ	73	13,562	1,5886	,1859
HCT	kontrol	66	38,894	5,1345	,6320
	RESTENOZ	73	40,084	4,6368	,5427
INR	kontrol	66	1,118	,4158	,0512
	RESTENOZ	73	1,037	,2675	,0313
EF yüzdesi	kontrol	66	57,636	7,0637	,8695
	RESTENOZ	73	52,123	10,4602	1,2243

## Independent Samples

		Levene's Test for Equality of Variances			
		F	Sig.	t	df
yas	Equal variances assumed	,268	,605	-,662	19
	Equal variances not assumed			-,659	148,86
Glukoz	Equal variances assumed	32,327	,000	-4,248	14
	Equal variances not assumed			-4,198	82,60
HbA1c	Equal variances assumed	29,608	,000	-4,078	13
	Equal variances not assumed			-4,236	81,99
total kolesterol	Equal variances assumed	9,490	,002	-,517	17
	Equal variances not assumed			-,485	115,77
Trigliserid	Equal variances assumed	16,518	,000	-3,433	17
	Equal variances not assumed			-3,097	94,01
HDL	Equal variances assumed	15,473	,000	4,959	17
	Equal variances not assumed			4,614	109,38
LDL	Equal variances assumed	,670	,414	1,000	17
	Equal variances not assumed			,988	147,82
ALT	Equal variances assumed	,004	,949	-,841	14
	Equal variances not assumed			-,838	118,07
AST	Equal variances assumed	,044	,834	,174	13
	Equal variances not assumed			,171	116,67
BUN	Equal variances assumed	,106	,745	-,927	13
	Equal variances not assumed			-,931	136,97
WBC	Equal variances assumed	1,196	,276	-1,117	13
	Equal variances not assumed			-1,107	127,35
Hgb	Equal variances assumed	,680	,411	-1,411	13
	Equal variances not assumed			-1,402	130,74
HCT	Equal variances assumed	,074	,786	-1,435	13
	Equal variances not assumed			-1,428	131,60
INR	Equal variances assumed	7,548	,007	1,385	13
	Equal variances not assumed			1,356	108,96
EF yüzdesi	Equal variances assumed	21,275	,000	3,603	13
	Equal variances not assumed			3,671	127,12

## CROSSTABS

```

/TABLES=grup BY pro12ala Alaallel c161t Calle1161 Talle1161 sex
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ RISK
/CELLS=COUNT ROW
/COUNT ROUND CELL.

```

## Crosstabs

Notes	
Output Created	31-MAY-2019 00:45:07
Comments	
Input	<p>Data C:\Users\Hülya\Desktop\ZEHRA 28.05.2019\28.5.19ZAHRA TEZ Restenoz SPSS.sav</p> <p>Active Dataset DataSet1</p> <p>Filter grup = 0   grup = 2 (FILTER)</p> <p>Weight &lt;none&gt;</p> <p>Split File &lt;none&gt;</p> <p>N of Rows in Working Data File 197</p> <p>Definition of Missing User-defined missing values are treated as missing.</p> <p>Missing Value Handling Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.</p> <p>Cases Used CROSSTABS /TABLES=grup BY pro12ala Alaallel c161t Callel161 Tallel161 sex</p>
Syntax	<pre> /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ RISK /CELLS=COUNT ROW /COUNT ROUND CELL. </pre>
Resources	<p>Processor Time 00:00:00,02</p> <p>Elapsed Time 00:00:00,06</p> <p>Dimensions Requested 2</p> <p>Cells Available 174762</p>

## Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
grup * PRO12ALA GENOTIP	197	100,0%	0	0,0%	197	100,0%
grup * pro12ala Ala allele	197	100,0%	0	0,0%	197	100,0%
grup * C141T GENOTIP	197	100,0%	0	0,0%	197	100,0%
grup * c161t C allele	197	100,0%	0	0,0%	197	100,0%
grup * c161t T allele	197	100,0%	0	0,0%	197	100,0%
grup * sex	197	100,0%	0	0,0%	197	100,0%

## grup \* PRO12ALA GENOTIP

## Crosstab

		PRO12ALA GENOTIP		Total	
		PRO PRO	PRO ALA		
grup	kontrol	Count	109	15	124
		% within grup	87,9%	12,1%	100,0%
grup	RESTENOZ	Count	60	13	73
		% within grup	82,2%	17,8%	100,0%
Total		Count	169	28	197
		% within grup	85,8%	14,2%	100,0%

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,229 <sup>a</sup>	1	,268		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,806	1	,369		
Likelihood Ratio	1,202	1	,273		
Fisher's Exact Test				,295	,18
Linear-by-Linear Association	1,223	1	,269		
N of Valid Cases	197				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,38.

b. Computed only for a 2x2 table

## Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (kontrol / RESTENOZ)	1,574	,703	3,528
For cohort PRO12ALA GENOTIP = PRO PRO	1,069	,944	1,212
For cohort PRO12ALA GENOTIP = PRO ALA	,679	,343	1,346
N of Valid Cases	197		

## grup \* pro12ala Ala allele

## Crosstab

		pro12ala Ala allele		Total	
		pro12ala ProPro	pro12ala Ala allele		
grup	kontrol	Count	109	15	124
		% within grup	87,9%	12,1%	100,0%
grup	RESTENOZ	Count	60	13	73
		% within grup	82,2%	17,8%	100,0%
Total		Count	169	28	197
		% within grup	85,8%	14,2%	100,0%

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,229 <sup>a</sup>	1	,268		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,806	1	,369		
Likelihood Ratio	1,202	1	,273		
Fisher's Exact Test				,295	,18
Linear-by-Linear Association	1,223	1	,269		
N of Valid Cases	197				



- a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,38.
- b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (kontrol / RESTENOZ)	1,574	,703	3,528
For cohort pro12ala Ala allele = pro12ala ProPro	1,069	,944	1,212
For cohort pro12ala Ala allele = pro12ala Ala allele	,679	,343	1,346
N of Valid Cases	197		

**grup \* C141T GENOTIP**

Crosstab						
		C141T GENOTIP			Total	
		CC	TT	CT		
grup	kontrol	Count	93	2	29	124
		% within grup	75,0%	1,6%	23,4%	100,0%
grup	RESTENOZ	Count	63	0	10	73
		% within grup	86,3%	0,0%	13,7%	100,0%
Total		Count	156	2	39	197
		% within grup	79,2%	1,0%	19,8%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,097 <sup>a</sup>	2	,129
Likelihood Ratio	4,886	2	,087
Linear-by-Linear Association	3,161	1	,075
N of Valid Cases	197		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,74.

Risk Estimate	
	Value
Odds Ratio for grup (kontrol / RESTENOZ)	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

### grup \* c161t C allele

Crosstab

			c161t C allele		Total
			c161t TT	c161t C allele	
grup	kontrol	Count	2	122	124
		% within grup	1,6%	98,4%	100,0%
	RESTENOZ	Count	0	73	73
		% within grup	0,0%	100,0%	100,0%
Total	Count	2	195	197	
	% within grup	1,0%	99,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,189 <sup>a</sup>	1	,275		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,126	1	,723		
Likelihood Ratio	1,864	1	,172		
Fisher's Exact Test				,531	,39
Linear-by-Linear Association	1,183	1	,277		
N of Valid Cases	197				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,74.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort c161t C allele = c161t C allele	,984	,962	1,006
N of Valid Cases	197		

grup \* c161t T allele

Crosstab					
		c161t T allele		Total	
		c161t CC	c161t T allele		
grup	kontrol	Count	93	31	124
		% within grup	75,0%	25,0%	100,0%
grup	RESTENOZ	Count	63	10	73
		% within grup	86,3%	13,7%	100,0%
Total		Count	156	41	197
		% within grup	79,2%	20,8%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,561 <sup>a</sup>	1	,059		
Continuity Correction <sup>b</sup>	2,908	1	,088		
Likelihood Ratio	3,735	1	,053		
Fisher's Exact Test				,070	,04
Linear-by-Linear Association	3,543	1	,060		
N of Valid Cases	197				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15,19.

b. Computed only for a 2x2 table

## Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (kontrol / RESTENOZ)	,476	,218	1,040
For cohort c161t T allele = c161t CC	,869	,758	,996
For cohort c161t T allele = c161t T allele	1,825	,951	3,501
N of Valid Cases	197		

grup \* sex

## Crosstab

		sex		Total	
		kadın	erkek		
grup	kontrol	Count	33	91	124
		% within grup	26,6%	73,4%	100,0%
	RESTENOZ	Count	15	58	73
		% within grup	20,5%	79,5%	100,0%
Total		Count	48	149	197
		% within grup	24,4%	75,6%	100,0%

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,917 <sup>a</sup>	1	,338		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,618	1	,432		
Likelihood Ratio	,933	1	,334		
Fisher's Exact Test				,392	,21
Linear-by-Linear Association	,912	1	,339		
N of Valid Cases	197				

- a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 17,79.  
 b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (kontrol / RESTENOZ)	1,402	,701	2,805
For cohort sex = kadın	1,295	,757	2,217
For cohort sex = erkek	,924	,789	1,081
N of Valid Cases	197		

## STENT AÇIK VS. RESTENOZ

```

USE ALL.
COMPUTE filter_$(grup = 1 | grup = 2).
VARIABLE LABELS filter_$ 'grup = 1 | grup = 2 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
T-TEST GROUPS=grup(1 2)
  /MISSING=ANALYSIS
  /VARIABLES=yas Glukoz HbA1c Tkolesterol Trigliserid HDL LDL ALT AST
  BUN WBC Hgb HCT INR EFyuzdesi
  /CRITERIA=CI(.95).

```

## T-Test

### Notes

Output Created	31-MAY-2019 00:46:23
Comments	

	Data	C:\Users\Hülya\Desktop\ZEHRA 28.05.2019\28.5.19ZAHRA TEZ Restenoz SPSS.sav
Input	Active Dataset	DataSet1
	Filter	grup = 1   grup = 2 (FILTER)
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	132
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis. T-TEST GROUPS=grup(1 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=yas Glukoz HbA1c Tkolesterol Trigliserid HDL LDL ALT AST BUN WBC Hgb HCT INR EFyuzdesi /CRITERIA=CI(.95).
Syntax		
Resources	Processor Time	00:00:00,03
	Elapsed Time	00:00:00,03

### Group Statistics

	grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yas	STENT ACIK	59	62,00	11,254	1,465
	RESTENOZ	73	61,29	9,656	1,130
Glukoz	STENT ACIK	59	118,000	49,1623	6,4004
	RESTENOZ	73	127,315	53,3783	6,2475
HbA1c	STENT ACIK	59	6,250	1,2048	,1568
	RESTENOZ	73	6,592	1,3752	,1609
total kolesterol	STENT ACIK	59	167,559	45,6370	5,9414
	RESTENOZ	73	171,219	48,8564	5,7182
Trigliserid	STENT ACIK	59	149,42	80,856	10,527
	RESTENOZ	73	175,19	120,836	14,143
HDL	STENT ACIK	59	45,814	14,3737	1,8713
	RESTENOZ	73	41,932	12,2761	1,4368

LDL	STENT ACIK	59	105,458	31,7324	4,1312
	RESTENOZ	73	117,699	44,4656	5,2043
ALT	STENT ACIK	59	19,729	8,6937	1,1318
	RESTENOZ	73	25,041	14,0707	1,6469
AST	STENT ACIK	59	17,610	6,3000	,8202
	RESTENOZ	73	20,753	7,7867	,9114
BUN	STENT ACIK	59	17,932	10,7829	1,4038
	RESTENOZ	73	17,356	6,8665	,8037
WBC	STENT ACIK	59	8152,54	1864,399	242,724
	RESTENOZ	73	8372,60	1886,815	220,835
Hgb	STENT ACIK	59	13,719	1,7670	,2300
	RESTENOZ	73	13,562	1,5886	,1859
HCT	STENT ACIK	59	40,354	4,7805	,6224
	RESTENOZ	73	40,084	4,6368	,5427
INR	STENT ACIK	59	1,041	,1652	,0215
	RESTENOZ	73	1,037	,2675	,0313
EF yüzdesi	STENT ACIK	59	55,729	8,3436	1,0862
	RESTENOZ	73	52,123	10,4602	1,2243

## Independent Samples

		Levene's Test for Equality of Variances			
		F	Sig.	t	df
yas	Equal variances assumed	1,221	,271	,391	13
	Equal variances not assumed			,385	114,80
Glukoz	Equal variances assumed	,183	,669	-1,032	13
	Equal variances not assumed			-1,041	127,75
HbA1c	Equal variances assumed	,868	,353	-1,499	13
	Equal variances not assumed			-1,520	129,12
total kolesterol	Equal variances assumed	1,275	,261	-,441	13
	Equal variances not assumed			-,444	127,25
Trigliserid	Equal variances assumed	3,208	,076	-1,403	13
	Equal variances not assumed			-1,462	125,90
HDL	Equal variances assumed	,577	,449	1,673	13
	Equal variances not assumed			1,645	114,49
LDL	Equal variances assumed	6,079	,015	-1,779	13
	Equal variances not assumed			-1,842	128,15
ALT	Equal variances assumed	11,424	,001	-2,534	13
	Equal variances not assumed			-2,658	122,22

AST	Equal variances assumed	2,718	,102	-2,507	13
	Equal variances not assumed			-2,564	129,99
BUN	Equal variances assumed	,591	,443	,373	13
	Equal variances not assumed			,356	94,10
WBC	Equal variances assumed	,321	,572	-,670	13
	Equal variances not assumed			-,671	124,85
Hgb	Equal variances assumed	1,130	,290	,537	13
	Equal variances not assumed			,531	117,97
HCT	Equal variances assumed	,279	,599	,329	13
	Equal variances not assumed			,328	122,62
INR	Equal variances assumed	,061	,805	,093	13
	Equal variances not assumed			,097	122,20
EF yüzdesi	Equal variances assumed	5,447	,021	2,151	13
	Equal variances not assumed			2,203	129,98

## CROSSTABS

```

/TABLES=grup BY pro12ala Alaallel c161t Calle1161 Talle1161 sex DM
Hiperlipidemi
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ RISK
/CELLS=COUNT ROW
/COUNT ROUND CELL.

```

## Crosstabs

## Notes

Output Created	31-MAY-2019 00:47:28
Comments	
Data	C:\Users\Hülya\Desktop\ZEHRA 28.05.2019\28.5.19ZAHRA TEZ Restenoz SPSS.sav
Active Dataset	DataSet1
Filter	grup = 1   grup = 2 (FILTER)
Weight	<none>
Split File	<none>
N of Rows in Working Data File	132
Missing Value Handling	User-defined missing values are treated as missing.



Syntax	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table. CROSSTABS /TABLES=grup BY pro12ala Alaallel c161t Callel161 Tallel161 sex DM Hiperlipidemi /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ RISK /CELLS=COUNT ROW /COUNT ROUND CELL.
	Resources	Processor Time 00:00:00,03 Elapsed Time 00:00:00,06 Dimensions Requested 2 Cells Available 174762

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
grup * PRO12ALA GENOTIP	132	100,0%	0	0,0%	132	100,0%
grup * pro12ala Ala allele	132	100,0%	0	0,0%	132	100,0%
grup * C141T GENOTIP	132	100,0%	0	0,0%	132	100,0%
grup * c161t C allele	132	100,0%	0	0,0%	132	100,0%
grup * c161t T allele	132	100,0%	0	0,0%	132	100,0%
grup * sex	132	100,0%	0	0,0%	132	100,0%
grup * Diyabet	132	100,0%	0	0,0%	132	100,0%
grup * Hiperlipidemi	132	100,0%	0	0,0%	132	100,0%

**grup \* PRO12ALA GENOTIP**

**Crosstab**

			PRO12ALA GENOTIP		Total
			PRO PRO	PRO ALA	
grup	STENT ACIK	Count	50	9	59
		% within grup	84,7%	15,3%	100,0%
	RESTENOZ	Count	60	13	73
		% within grup	82,2%	17,8%	100,0%
Total	Count	110	22	132	
	% within grup	83,3%	16,7%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,153 <sup>a</sup>	1	,695		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,025	1	,876		
Likelihood Ratio	,154	1	,695		
Fisher's Exact Test				,816	,44
Linear-by-Linear Association	,152	1	,697		
N of Valid Cases	132				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,83.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (STENT ACIK / RESTENOZ)	1,204	,475	3,048
For cohort PRO12ALA GENOTIP = PRO PRO	1,031	,886	1,200
For cohort PRO12ALA GENOTIP = PRO ALA	,857	,394	1,864
N of Valid Cases	132		

**grup \* pro12ala Ala allele**

## Crosstab

			pro12ala Ala allel		Total
			pro12ala ProPro	pro12ala Ala allel	
grup	STENT ACIK	Count	50	9	59
		% within grup	84,7%	15,3%	100,0%
	RESTENOZ	Count	60	13	73
		% within grup	82,2%	17,8%	100,0%
Total	Count	110	22	132	
	% within grup	83,3%	16,7%	100,0%	

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,153 <sup>a</sup>	1	,695		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,025	1	,876		
Likelihood Ratio	,154	1	,695		
Fisher's Exact Test				,816	,44
Linear-by-Linear Association	,152	1	,697		
N of Valid Cases	132				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,83.

b. Computed only for a 2x2 table

## Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (STENT ACIK / RESTENOZ)	1,204	,475	3,048
For cohort pro12ala Ala allel = pro12ala ProPro	1,031	,886	1,200
For cohort pro12ala Ala allel = pro12ala Ala allel	,857	,394	1,864
N of Valid Cases	132		

## grup \* C141T GENOTIP

Crosstab

			C141T GENOTIP			Total
			CC	TT	CT	
grup	STENT ACIK	Count	32	4	23	59
		% within grup	54,2%	6,8%	39,0%	100,0%
grup	RESTENOZ	Count	63	0	10	73
		% within grup	86,3%	0,0%	13,7%	100,0%
Total		Count	95	4	33	132
		% within grup	72,0%	3,0%	25,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	17,954 <sup>a</sup>	2	,000
Likelihood Ratio	19,624	2	,000
Linear-by-Linear Association	14,217	1	,000
N of Valid Cases	132		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,79.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for grup (STENT ACIK / RESTENOZ)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

## grup \* c161t C allele

**Crosstab**

		c161t C allele		Total	
		c161t TT	c161t C allele		
grup	STENT ACIK	Count	4	55	59
		% within grup	6,8%	93,2%	100,0%
grup	RESTENOZ	Count	0	73	73
		% within grup	0,0%	100,0%	100,0%
Total		Count	4	128	132
		% within grup	3,0%	97,0%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,104 <sup>a</sup>	1	,024		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,057	1	,080		
Likelihood Ratio	6,597	1	,010		
Fisher's Exact Test				,038	,038
Linear-by-Linear Association	5,065	1	,024		
N of Valid Cases	132				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,79.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort c161t C allele = c161t C allele	,932	,870	,999
N of Valid Cases	132		

**grup \* c161t T allele**

**Crosstab**

			c161t T allele		Total
			c161t CC	c161t T allele	
grup	STENT ACIK	Count	31	28	59
		% within grup	52,5%	47,5%	100,0%
	RESTENOZ	Count	63	10	73
		% within grup	86,3%	13,7%	100,0%
Total	Count	94	38	132	
	% within grup	71,2%	28,8%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	18,139 <sup>a</sup>	1	,000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	16,530	1	,000		
Likelihood Ratio	18,505	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	18,002	1	,000		
N of Valid Cases	132				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16,98.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (STENT ACIK / RESTENOZ)	,176	,076	,407
For cohort c161t T allele = c161t CC	,609	,470	,789
For cohort c161t T allele = c161t T allele	3,464	1,835	6,539
N of Valid Cases	132		

**grup \* sex**

Crosstab

			sex		Total
			kadın	erkek	
grup	STENT ACIK	Count	10	49	59
		% within grup	16,9%	83,1%	100,0%
	RESTENOZ	Count	15	58	73
		% within grup	20,5%	79,5%	100,0%
Total	Count	25	107	132	
	% within grup	18,9%	81,1%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,275 <sup>a</sup>	1	,600		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,091	1	,763		
Likelihood Ratio	,277	1	,599		
Fisher's Exact Test				,660	,38
Linear-by-Linear Association	,273	1	,601		
N of Valid Cases	132				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,17.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (STENT ACIK / RESTENOZ)	,789	,325	1,914
For cohort sex = kadın	,825	,400	1,699
For cohort sex = erkek	1,045	,887	1,232
N of Valid Cases	132		

**grup \* Diyabet**

Crosstab

			Diyabet		Total
			DM yok	DM var	
grup	STENT ACIK	Count	37	22	59
		% within grup	62,7%	37,3%	100,0%
	RESTENOZ	Count	33	40	73
		% within grup	45,2%	54,8%	100,0%
Total	Count	70	62	132	
	% within grup	53,0%	47,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,015 <sup>a</sup>	1	,045		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,343	1	,068		
Likelihood Ratio	4,043	1	,044		
Fisher's Exact Test				,054	,033
Linear-by-Linear Association	3,984	1	,046		
N of Valid Cases	132				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 27,71.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (STENT ACIK / RESTENOZ)	2,039	1,012	4,108
For cohort Diyabet = DM yok	1,387	1,007	1,911
For cohort Diyabet = DM var	,681	,460	1,006
N of Valid Cases	132		

**grup \* Hiperlipidemi**



## Crosstab

			Hiperlipidemi		Total
			Hiperlipidemi yok	Hiperlipidemi var	
grup	STENT ACIK	Count	40	19	59
		% within grup	67,8%	32,2%	100,0%
	RESTENOZ	Count	24	49	73
		% within grup	32,9%	67,1%	100,0%
Total	Count	64	68	132	
	% within grup	48,5%	51,5%	100,0%	

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	15,930 <sup>a</sup>	1	,000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	14,562	1	,000		
Likelihood Ratio	16,257	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	15,809	1	,000		
N of Valid Cases	132				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 28,61.

b. Computed only for a 2x2 table

## Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (STENT ACIK / RESTENOZ)	4,298	2,066	8,942
For cohort Hiperlipidemi = Hiperlipidemi yok	2,062	1,422	2,991
For cohort Hiperlipidemi = Hiperlipidemi var	,480	,320	,718
N of Valid Cases	132		



**FORMLAR**



**ETİK KURUL KARARI**

T.C.  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 772

Tarih : 16.06.2017

Konu: Prof. Dr. Hülya YILMAZ AYDOĞAN hk

Sayın Prof. Dr. Hülya YILMAZ AYDOĞAN  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

İlgi : Moleküler Tıp Anabilim Dalının 05/06/2017 gün ve 210954 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Zahra JAVADOVA' nın yürüteceği 2017/545 dosya numaralı "Koroner Anjiyoplasti Sonrası Restenoz Gelişen Hastalarda Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama Fonksiyonel Gen Varyasyonlarının Etkilerinin Araştırılması" başlıklı çalışma kurulumuzun 09/06/2017 gün ve 11 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu







**PATENT HAKKI İZİNİ**





## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Koronar Anjioplasti Sonrası Restenoz Gelişen Hastalarda  
Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama Fonksiyonel  
Gen Varyasyonlarının Etkilerinin Araştırılması

### ORJİNALLIK RAPORU

<b>%13</b>	<b>%4</b>	<b>%3</b>	<b>%9</b>
BENZERLİK İNDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİ KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>Submitted to Istanbul University</b> Öğrenci Ödevi	<b>%7</b>
<b>2</b>	<b>www.gmjournal.net</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>3</b>	<b>www.turkjbiochem.com</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>4</b>	<b>www.turkjem.org</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>5</b>	<b>www.ctf.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	<b>www.turkiyeklinikleri.com</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<b>www.halksagligiokulu.org</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<b>ABACI, Adnan, ÖZDEMİR, Murat, DEMİRKAN, Deniz and SİNCİ, Volkan. "Koronar arter</b>	<b>&lt;%1</b>

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Zahra	<b>Soyadı</b>	Javadova
<b>Doğ.Yeri</b>	Azerbaycan	<b>Doğ.Tar.</b>	13.08.93
<b>Uyruğu</b>	Azerbaycan	<b>TC Kim No</b>	99538521798
<b>Email</b>	Zahra.Javadova@gmail.com	<b>Tel</b>	0(530)6330893

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>		
<b>Lisans</b>	Azerbaycan Devlet Pedagoji Universitesi	2010
<b>Lise</b>		

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		
Rusca	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>	64		
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	çok iyi

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

### Özel İlgi Alanları (Hobileri):

