

**T.C**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STENT RESTENOZU OLAN HASTALARDA FETÜİN-A DÜZEYİ**  
**İLE RESTENoz İLİŞKİSİ**

**Dr. Emrah KÜÇÜK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Turgut KARABAĞ**

**ZONGULDAK**  
**2013**

**T.C**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STENT RESTENOZU OLAN HASTALARDA FETÜİN-A DÜZEYİ**  
**İLE RESTENoz İLİŞKİSİ**

**Dr. Emrah KÜÇÜK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Turgut KARABAĞ**

**ZONGULDAK**  
**2013**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : Stent Restenozu Olan Hastalarda Fetuin-A Düzeyi İle Restenoz İlişkisi

**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Emrah KÜÇÜK

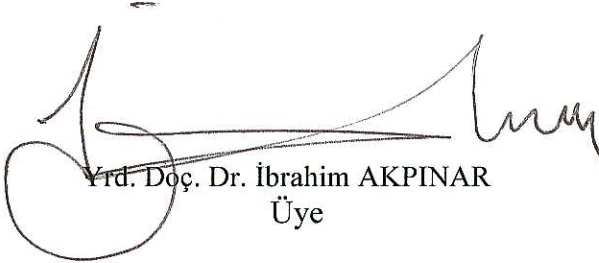
**Tez Savunma Tarihi:** 09/04/2013

**Tez Danışmanı** : Yrd. Doç. Dr. Turgut KARABAĞ

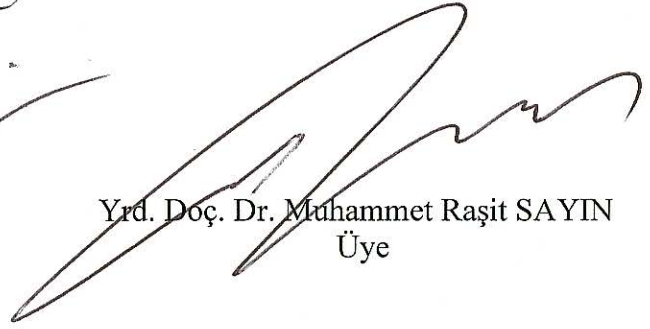
Yrd. Doç. Dr. Turgut KARABAĞ  
Jüri Başkanı



Yrd. Doç. Dr. İbrahim AKPINAR  
Üye



Yrd. Doç. Dr. Muhammet Raşit SAYIN  
Üye



UYGUNDUR  
09/05/2013

Prof. Dr. Mustafa AYDIN  
Dekan



## ÖNSÖZ

*Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile örnek olan, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Turgut KARABAĞ'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa AYDIN, Doç. Dr. Sait Mesut DOĞAN, Yrd. Doç. Dr. İbrahim AKPINAR ve Yrd. Doç. Dr. Muhammed Raşit SAYIN ve tez çalışmasının laboratuvar analizinde katkıda bulunan Doç. Dr. İshak ÖZTEKİN ve immünoloji ana bilim dalı çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.*

*Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım, hemşireler ve personellere, her zaman her koşulda yanımda olduklarını hissettiren ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem ve babama, ayrıca bana her konuda destek olan sevgili kardeşlerime, benden desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Büşra ve ailemizin yeni üyesi biricik oğlumuz Melih Okan'a verdikleri mutluluk için teşekkür ederim.*

*Dr. Emrah KÜÇÜK*

*Zonguldak, 2013*

## ÖZET

**Küçük E, Stent Restenozu Olan Hastalarda Serum Fetüin-A Düzeyi İle Restenoz İlişkisi Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi, Zonguldak, 2013.**

**Amaç:** Koroner arter hastalığı (KAH), koroner ateroskleroza bağlı olarak miyokarda gelen kan akımının azalması ile sonuçlanan klinik durumdur. Koroner aterosklerozun, ilerleyişinin azaltılması ve kalp fonksiyonlarının korunabilmesi amacıyla; KAH tedavisinde risk faktörleri modifikasyonu, ilaç tedavisi, koroner arter bypass greft yanı sıra perkütan koroner girişimler sık olarak uygulanmaktadır. Stent restenoz oranları tedavilerdeki gelişmelere bağlı olarak düşüş gösterse de hala önemli bir sorun olarak öne çıkmaktadır. Fetüin-A; sistemik kalsifikasyonun bir inhibitörü olup son zamanlarda üzerinde araştırma yapılan yeni bir moleküldür. Stent restenozu multifaktöryel bir patogeneze sahip olup restenozu öngörmek önemlidir. Çalışmamızın amacı serum fetüin-A düzeyleri ile stent restenozunun ilişkisini araştırmaktır.

**Çalışma grubu:** Çalışmamıza 36 restenoz (23 E,13 K; ort yaş, 59±10 yıl), 44 kontrol (32 E,12 K; ort yaş 62±10 yıl) olmak üzere toplam 80 gönüllü dahil edildi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümü koroner anjiyografi laboratuvarında çalışma kriterine uygun tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri, demografik verileri alınarak kardiyovasküler ve diğer sistemik muayeneleri yapıldı. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların kan örnekleri alınarak immünoloji laboratuvarında depo edildi. Depo edilen kanlar kompetatif ELİSA yöntem aracılığıyla serum fetüin-A düzeyleri ölçüldü. Restenoz kriterleri olarak; koroner artere girişim sonrası damar lümeninin bitişik damar segmentindeki normal lümen çapına göre >%50 tekrar daralması, kazanılan lümenin %50'sinden fazlasının kaybedilmesi, işlem sonucu %50'nin altına inen darlığın kontrolde %70 veya daha fazla darlık göstermesi olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Stent restenozu ve kontrol grubu arasında demografik ve klinik özellikleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Stent restenozu olan grubun serum fetüin-A seviyeleri kontrol grubuna göre istatiki olarak anlamlı yüksek idi (78. 6±18.3 58.5±10.7 p=000).

**Sonuç:** Stent restenozu yüksek mortalite, morbiditesinin yanı sıra, getirdiği yüksek maliyeti nedeniyle de erken dönemde tespit edebilmek önem arz etmektedir. Çalışmamızdan çıkardığımız sonuçlara göre stent restenozu olan hastalarda yüksek serum fetüin-A seviyelerinin stent restenozunun öngördürücü bir molekül olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** koroner arter hastalığı, stent restenozu, serum fetüin-A.

## ABSTRACT

**Küçük E, The association of serum fetuin-A level with restenosis in the patients with stent restenosis. Bülent Ecevit University, Medical Faculty, Cardiology department, Zonguldak, 2013.**

**Objective:** Coronary Artery disease is the clinical condition which occurs due to the reduced blood flow to the myocardium because of coronary atherosclerosis. In order to prevent the progression of coronary atherosclerosis and protect the heart functions; risk factors modification during CAD treatment, drug treatment, coronary artery bypass grafts and percutaneous coronary interventions are widely applied. Although stent restenosis rates show a steady decrease with the improvements in treatment, restenosis is still an important challenge in the clinical settings. Fetuin-A; an inhibitor of systemic calcification, is a new molecule which is recently investigated. Stent restenosis has a multifactorial pathogenesis, and it is important to predict its development. Our aim is to study, the association of serum fetuin-A levels with stent restenosis.

**Study group:** Our study included a total of 80 patients including 36 restenosis (23 M, 13 F, mean age  $59\pm 10$  years) and 44 control group (32 M, 12 F, mean age  $62\pm 10$  years). Detailed medical histories and demographic data of eligible patients were obtained, cardiovascular and other systemic consultations were implemented in the coronary angiography laboratory of Bülent Ecevit University Medical Faculty Department of Cardiology. Blood samples were collected from the patients included in the study group and these samples were stored in the laboratory of immunology. Serum fetuin-A levels in the stored blood samples were measured by competitive ELISA method. Restenosis criteria were defined as;  $>50\%$  renarrowing of vessel lumen comparing to the adjacent vascular segment's normal lumen diameter, more than 50% loss of gained lumen and  $\geq 70\%$  lumen narrowing observed during the controls of stenosis which previously decreased to less than 50% following the interventional procedure.

**Results:** There was no significant difference between groups in terms of demographic and clinical characteristics. Serum fetuin-A levels were statistically significantly higher in stent restenosis group comparing to the control group ( $78.6\pm 18.3$  vs  $58.5\pm 10.7$  respectively,  $p=0.00$ .)

**Conclusion:** In addition to higher mortality and morbidity rates, high cost of stent restenosis requires the detection of disease in the early stages. According to the results of our study we believe that higher serum fetuin-A levels may be valuable for predicting stent restenosis.

**Keywords:** Coronary artery disease, stent restenosis, serum fetuin-A.



# İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ .....	x
TABLO DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİL DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Koroner Arter Hastalığı .....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Koroner Arter Hastalığında Ateroskleroz Gelişiminin Rolü .....	6
2.1.4. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	15
2.1.5. Koroner Arter Hastalığının Tanısı.....	17
2.1.6. Koroner Arter Hastalığında Tedavi.....	18
2.2. Stent Restenozu .....	26
2.2.1. Stent Restenoz Tanım.....	26
2.2.2. Stent Restenoz Patofizyolojisi .....	28
2.2.3. Restenoz Kliniği.....	33
2.2.4. Stent Restenozu Önlemede Tedavi Yöntemleri.....	34
2.2.5. Stent İçi Restenoz Belirteçleri .....	36
2.3. Serum Fetüin-A .....	39
2.3.1. Serum Fetüin-A ve Koroner Arter Hastalığı .....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	45
3.1. Olgular .....	45
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	46
3.3. Biyokimyasal Analizler .....	46
3.4. Serum Fetüin-A Düzeyi Ölçümü.....	47

3.5. İstatiksel Analiz .....	47
4. BULGULAR .....	48
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ .....	60
7. KAYNAKLAR.....	61
8. EKLER .....	80
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	80
Ek 2: Onam Formu .....	81

## SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ

<b>ACE</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>AD</b>	: Aort Darlığı
<b>AF</b>	: Atriyal Fibrilasyon
<b>AHSG</b>	: Alpha2-Heremans Schmid Glycoprotein
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>AMI</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>ARTS</b>	: Arterial Revascularization Therapies Study Part
<b>ARB</b>	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
<b>AV</b>	: Atriyo Ventrikül
<b>BARI</b>	: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
<b>BOAT</b>	: The Balloon vs Optimal Atherectomy Trial
<b>CAVEAT</b>	: Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CX</b>	: Sirkumfleks Arter
<b>DN</b>	: Diyabetik Nefropati
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>ÇMS</b>	: Çıplak Metal Stent
<b>ÇKBT</b>	: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>ECM</b>	: Ekstra Celular Matriks
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>ERAC 2</b>	: Coronary Angioplasty With Stenting Versus Coronary Bypass Surgery İn Patients With Multiple-Vessel Disease
<b>FGF</b>	: Fibroblast growth faktör
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>HD</b>	: Hemodiyaliz
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HLR</b>	: Hedef Lezyon Revaskularizasyonu
<b>ICAM</b>	: İntersellüler Adezyon Molekülü

<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IVUS</b>	: İntra Vasküler Ultrasonografi
<b>İKS</b>	: İlaç Kaplı Stent
<b>LAD</b>	: Sol İnen Arter
<b>LAHB</b>	: Sol Anterior Hemiblok
<b>LBBB</b>	: Sol Dal Bloğu
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LVH</b>	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
<b>KAK</b>	: Koroner Arter Kalsifikasyon
<b>KABG</b>	: Koroner Arter Bypass Greft
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KAG</b>	: Koroner Anjiografi
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>KKH</b>	: Koroner Kalp Hastası
<b>KV</b>	: Kardiyovasküler
<b>MAK</b>	: Mitral Annular Kalsifikasyon
<b>MCP1</b>	: Monosit Kemotaktik Protein 1
<b>M-CSF</b>	: Makrofaj Koloni Situmulan Faktör
<b>MIA</b>	: Malnütrisyon İnflamasyon Ateroskleroz
<b>Mİ</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>MKO</b>	: Major Kardiyak Olay
<b>MGP</b>	: Matrix Gla Protein
<b>NCEP ATP III</b>	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı III. Yetişkin Tedavi Programı
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NSTEMİ</b>	: ST Elevasyonlu olmayan Miyokard Enfarktüsü
<b>OCT</b>	: Optik Koherans Tomografi
<b>ÖKO</b>	: Önemli Kardiyak Olay
<b>PKG</b>	: Perkütan Koroner Girişim
<b>PTKA</b>	: Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti
<b>RCA</b>	: Sağ Koroner Arter
<b>SAP</b>	: Stabil Angina Pectoris
<b>STEMİ</b>	: ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü

<b>SİR</b>	: Stent İçi Restenoz
<b>SSS</b>	: Sirolimus Salınlımlı Stent
<b>PD</b>	: Periton Diyaliz
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PSS</b>	: Paklitaksel Salınlımlı Stent
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TEKHARF</b>	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
<b>TGF</b>	: Transforming Growth Faktör
<b>USAP</b>	: Unstable Angina Pectoris
<b>VCAM</b>	: Vasküler Adezyon Hücresi
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>VSMC</b>	: Damar Düz Kas Hücresi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 : Aterosklerozda endotel aktivasyonu/disfonksiyonu .....	10
Tablo 2 : Koroner arter hastalığı risk faktörleri.....	17
Tablo 3 : Koroner arter hastalığı tanı yöntemleri .....	17
Tablo 4 : Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığının Farmakolojik/Non- Farmakolojik Tedavi Ve Girişimsel Tedavi Yaklaşımları .....	19
Tablo 5 : Koroner stentlerin sınıflandırması .....	23
Tablo 6 : Çıplak stentlerle ilaç kaplı stentler arasındaki restenoz oranları .....	23
Tablo 7 : Çıplak stent restenozunun tedavisinde ilaç kaplı stentin (İKS) kullanıldığı çalışmalar .....	36
Tablo 8 : Stent-içi restenoz (SİR) prediktörleri. ....	37
Tablo 9 : Grupların demografik özellikleri ve klinik karakteristikleri.....	48
Tablo 10: Stent restenoz ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametreler .....	49
Tablo 11: Grupların anjiyografik ve stent özelliklerinin kıyaslanması .....	51

## ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 : TEKHARF verilerine göre ülkemizde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner ölümleri.....	5
Şekil 2 : TEKHARF verilerine göre 2005/06 yıllarında koroner arter hastalığı yaş ve cinsiyet dağılımı.....	6
Şekil 3 : Normal Arter Duvarı .....	7
Şekil 4 : Koroner arter çapraz kesitleri .....	9
Şekil 5 : Temel ateroskleroz süreci.....	13
Şekil 6 : Aterosklerotik plak evreleri .....	15
Şekil 7 : Stent İçi Restenoz (Mehran sınıflaması) .....	27
Şekil 8 : Balon anjiyoplasti sonrası restenoz (a-b), Stent sonrası restenoz (c-d) .....	30
Şekil 9 : Neointimal hiperplazi gelişimi.....	30
Şekil 10 : Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi.....	31
Şekil 11 : Stent restenozu ve kontrol grubunda Fetüin-A düzeyinin karşılaştırılması .....	50
Şekil 12 : Stent restenozu ve kontrol grubunda açlık kan şekerinin karşılaştırılması .....	50
Şekil 13 : Gruplar arasında koroner anjiyografi yapılma nedenleri .....	52

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen halen dünyada ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta ve hayat kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır. 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün hazırladığı ölüm nedenleri listesinde koroner kalp hastalığı birinci sırayı almıştır (1). Koroner arter hastalığı (KAH), dünyamızda her üç ölümden bir tanesinin nedenidir. Tüm ölüm nedenleri arasında gerek erkeklerde gerekse kadınlarda ilk sırada yer almaktadır (2). Her yıl 1.1 milyon kişi ilk miyokard infarktüs (Mİ), 450 bin kişi tekrarlayan Mİ geçirmektedir (3). Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının oniki yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de yaklaşık olarak iki milyon koroner arter hastasının bulunduğu tahmin edilmektedir (4).

Yapılan çalışmalar koroner aterosklerozun önemli ölçüde önlenebilen veya geciktirilebilen bir hastalık olduğunu göstermektedir. Koroner arter hastalığı, risk faktörleri kontrol altına alındığında insidansı azaltılabilen çok faktörlü hastalıkların en sık karşılaşılan örneğidir (5). Koroner aterosklerozun, ilerleyişinin azaltılması ve kalp fonksiyonlarının korunması amacıyla; KAH tedavisinde risk faktör modifikasyonu, ilaç tedavisi, perkütan koroner girişimler ve koroner arter bypass greft (KABG) tedavileri uygulanmaktadır. Koroner arter hastalıklarının tedavisinde girişimsel yöntemlerin kullanılması, 1977 yılında Andreas Gruntzing tarafından ilk perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) uygulaması ile başlamıştır (6). Bununla birlikte daha sonraları bu prosedürün olguların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkan restenoz komplikasyonu nedeni ile prosedürün sınırlandırıldığı ispatlanmıştır (7). Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) sonrası yüksek restenoz oranları izlenmesi nedeniyle bu komplikasyonun azaltılması amacıyla koroner stentler geliştirilmiştir. İnsanlarda koroner stentlerin kullanımı ilk defa 1986 yılında Sigwart ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir ve primer amaç olarakta PTKA sonrası gelişen restenozun azaltılması hedeflenmiştir (8). Stent ile PTKA'yı karşılaştıran ilk randomize çalışmalardan BENESTENT (BELgian NETHERlands STENT study) çalışmasında restenoz oranı %22 ye karşı %32 (9), STRESS (STent REStenosis Study) çalışmasında %32 ye karşı %42 bulunmuştur (10).



Stentlerin kullanıma girmesi ile elektif perkütan koroner girişim (PKG) başarı oranı %95'lere, acil cerrahi gereksinimi % 1'lere, ölüm oranı ise %1'in altına inmiştir (11). Stentlerin kullanıma girmesi ile yılda uygulanan PKG sayısı, bypass sayısının yaklaşık iki katına ulaşmıştır. İkibinli yıllara gelindiğinde koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık %40'ına PKG uygulanırken ancak %20'sine bypass uygulanmaktadır (12). PKG uygulanan hastaların yaklaşık %40'ında tek damar, %30'unda iki damar ve %25'inde üç damar hastalığı vardır (11). Önümüzdeki yıllarda toplumdaki yaşam beklentisinin arttığı da düşünülürse PKG oranının daha da artması ve tüm koroner revaskülarizasyon işlemlerinin %80-85'inin PKG olması beklenmektedir (12). Çok damar hastalığının bulunduğu hasta gruplarındaki KABG ve stent implantasyonu tedavi yöntemlerinin karşılaştırıldığı ERAC 2 ve ARTS çalışmalarına bakılarak KABG uygulanması ve stent implantasyonu yapılan hastalar arasında mortalite, miyokard infarktüsü veya inme gibi önemli son noktalarda bir fark görülmemiştir (13).

Perkütan koroner girişim (PKG), başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti ile yapılırken, günümüzde olguların %80'inden fazlasına stent uygulanmaktadır. Dünyada bir yıl içinde yapılan PKG sayısı yaklaşık 1.5 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (14). Stent uygulamasının PTKA ile karşılaştırılması sonucu stent ile yapılan tedavinin restenozu azalttığına kanıtlanmasıyla, günümüzde restenozu azaltma metotlarından en çok kullanılan klinik uygulama stent olmuştur.

Perkütan koroner girişimler, KAH'nin tedavisinde cerrahi ve medikal tedaviye alternatif olmakla birlikte, kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Bununla birlikte gerek PKG işleminde deneyimlerin artmış olmasının, gereksede teknolojik ilerlemelere bağlı kullanılan malzemelerin çeşitliliğinin fazlaşması restenozu azaltma oranlarında büyük bir katkı sağlayamamıştır. Stent kullanım sıklığının artması ve daha kompleks lezyonların tedavi edilmesine karşın, stent içi restenoz oranları hala %10-20 arasındadır. Riskli hastaların tedavisinde bu oran daha yüksek rakamlara (%70) çıkabilmektedir (15).

Yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyon sürecinde etkili olabilen çeşitli proteinler tespit edilmiş olup bu proteinlerin başlıcaları; fetüin-A, Matrix Gla Protein (MGP), Osteoprotegerin (OPG), Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) dir. Bu

proteinlerden fetüin-A en önemli sistemik inhibitörlerden biri olup serum presipitasyon inhibitör kapasitesinin % 50'sine sahiptir (16-18).

İnsan fetüin-A'sı karaciğerde sentezlenen 60 kDa ağırlığında bir glikoprotein olup kalsifikasyon olayının güçlü bir inhibitörüdür. Moe ve ark. yaptığı çalışmada; fetüin-A düzeyi ile koroner kalsifikasyon arasında ilişki olduğunu ve fetüin-A'nın koroner kalsifikasyonun patogenezinde önemli rol oynadığını göstermişlerdir (19). Düşük serum fetüin-A düzeyli hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20).

Stent içi restenoz tedavisi mortalite ve morbiditeyi artırması yanında ülke ekonomisine yüksek ek maliyet getirmesi açısından da ciddi bir problem teşkil etmektedir. Bu nedenle restenozun önceden öngörülebilir olması önemlidir. Çalışmamızın amacı; stent uygulanan hastalarda, kalsifikasyon inhibitörü olan serum fetüin-A düzeyi ile stent içi restenozun ilişkisini araştırmak, serum fetüin-A düzeyleri ile bilinen restenoz risk göstergeleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

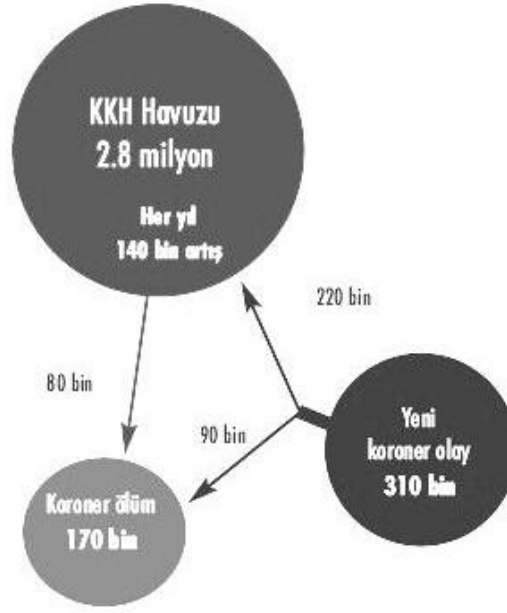
### 2.1. Koroner Arter Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım

Koroner kalp hastalığı, koroner ateroskleroza bağlı miyokarda gelen kan akımının azalması ile ortaya çıkan klinik durumdur (21). Koroner arter hastalarında klinik olarak ilk değerlendirmede tanımlanabilecek tek başına bir semptom veya bulgu yoktur. Göğüs ağrısının ana semptom olduğu [kararlı angina, kararsız angina, varyant angina, mikrovasküler angina ve akut miyokard enfarktüsü (AMİ) v.b] KAH'nın klinik prezentasyonları ile karşımıza çıktığı gibi göğüs ağrısının hiç eşlik etmediği ya da belirgin olmadığı [asemptomatik (sessiz) iskemi, konjestif kalp yetersizliği, kardiyak aritmiler ve ani ölüm gibi] klinik prezentasyonlarla da karşımıza çıkabilir. Ayrıca tıkaçıcı koroner arter hastalığının, koroner arterlerin konjenital anomalileri, myokardiyal bridging, sistemik vaskulitlerle ilişkili koroner arterit, radyasyon kaynaklı koroner arterit gibi aterosklerotik olmayan nedenleri de vardır (22).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

İskemik kalp hastalığı dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir. Gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanmasına, diyabetes mellitus ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH'nın sıklığıda giderek artacaktır (23). TEKHARF çalışması, erişkinlerimizde yıllık koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerde binde 5.0, kadınlarda binde 3.2 olarak bulmuştur. Her sekiz ölümden birinin nedeni belirlenememiş, nedeni bilinenler arasında koroner kalp hastalığı ölümü % 42.5' lik bir pay ile başı çekmiş, onu %24'lük oranda kanser ve %12'lik bir oranda serebrovasküler olay nedenli ölümler izlemiştir (4). TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde görülen koroner olay ve ölümlerin sayısal verileri Şekil 1'de verilmiştir (4).

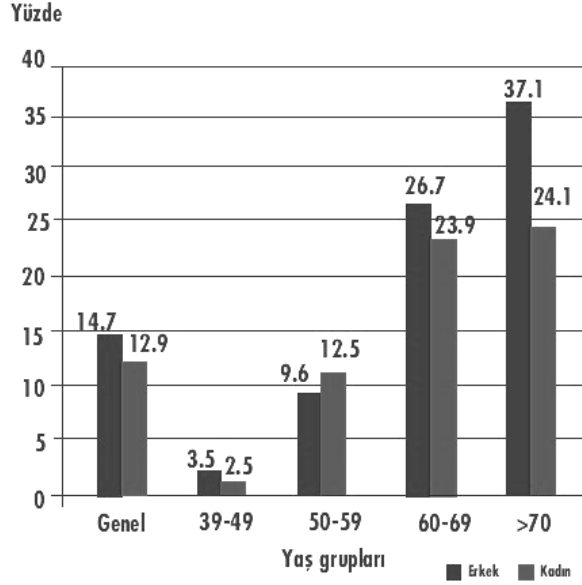


**Şekil 1: TEKHARF verilerine göre ülkemizde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner ölümleri (4).**

Avrupa ülkelerinde koroner kalp hastalığının yıllık mortalitesi 45-74 yaş kesiminde erkeklerde binde 2 ile 9, kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında değiştiği bildirilmiştir. TEKHARF çalışmasında ise, ülkemizde aynı yaş kesiminde olanlar da koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerimizde binde 8.12, kadınlarımızda binde 3.96 olarak belirlemiştir. Koroner mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya ve Estonya'dan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktayız (4).

Erkeklerde koroner arter hastalığının sıklığı bayanların yaklaşık dört katı kadardır. Genç yaşlarda bu oran 8 katına kadar çıkmaktayken, ileri yaşlarda ise erkek ve kadında eşit oranda koroner arter hastalığı gözlenir (24). Framingham kalp çalışması verilerine göre 40 yaşından sonra hayat boyu semptomatik koroner arter hastalığı gelişim riski erkeklerde %49, bayanlarda %32'dir. Yetmiş yaşına ulaşanlarda, erkeklerde bu oran %35, bayanlarda %24'dür. İkibinbir yılında KAH tüm kardiyovasküler hastalıktan ölümlerin %54'ünü oluşturmuştur ve cinsiyet farkı olmaksızın ABD'de en sık ölüm nedeni olarak 5 ölümden 1'ine neden olmuştur (25). Yaşam süresinin uzaması, yaşam kalitesinin artması ve gelişen tedavi olanakları ile birlikte yaşlı hasta ve tekrarlayan kardiyovasküler olay sayısı da artmaktadır. TEKHARF çalışması 2005- 2006 yılı verilerine göre ülkemizdeki koroner arter

hastalığının prevalansı 2.75 milyon erkek ve kadını kapsadığı tahminine varılmıştır ve yaşlara göre kadın ve erkekler arasındaki dağılımı ise şekil'2 de görülmektedir (26).



**Şekil 2: TEKHARF verilerine göre 2005/06 yıllarında koroner arter hastalığı yaş ve cinsiyet dağılımı**

### 2.1.3. Koroner Arter Hastalığında Ateroskleroz Gelişiminin Rolü

Ondokuzuncu yüzyılın ortalarında aterosklerozda rol alan hücreleri ilk defa Virchow tanımlamış ve ateroskerozu proliferatif bir hastalık olarak değerlendirmiştir. Rokitansky ise ateromun trombüsün iyileşmesi ve rezorpsiyonu ile oluştuğuna inanmış ve bu iki karşıt fikir arasında tartışma yirminci yüzyılın başlarına kadar devam etmiştir. Yirminci yüzyılın başında yapılan çalışmalarda diyet değişimi ile tavşanlarda aterosklerotik plağın oluştuğunun gösterilmesi, hastalık sürecinde kolesterolün temel rol oynadığını belgelemiştir. Yirminci yüzyılın ortalarında insan lipoprotein partiküllerinin tanımlanmasıyla, lipitlerin ateroskleroz gelişimine sebep olan faktör olduğu gösterilmiştir. Günümüzde ise açıklanan tüm bu patogenetik teorilerin ateroskleroz sürecine katkı yaptığı bilinmektedir (27).

Ateroskleroz aorta, karotisler, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere orta-büyük arterlerde görülen bir intima hastalığıdır. Bu boyutlardaki bazı arter sistemleri ateroskleroza karşı çok duyarlı iken (örneğin koroner arterler), a. thoracica

interna gibi bazı arterler ise ateroskleroza dirençlidir. Söz konusu direnç farklılığının sebebi tam olarak bilinmemektedir. Aterosklerozun son derece spesifik bir yanı da, yaygın değil fokal bir hastalık olmasıdır. Koroner arterler kesit kesit incelendiğinde aterosklerozun bölgesel niteliği daha iyi anlaşılmaktadır; damarın bir bölümü anormal iken başka bir kısmı normal olabilir (28).

Epikardiyal koroner arterler vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler (29). Kan akımlarının ayrıldığı dallanma veya çatallanma noktalarından sonra arterlerin proksimal bölümlerinde lezyonların oluşma eğilimi erken lezyon gelişmesinin hidro dinamik bir tabanı olduğunu düşündürmektedir. Çok dallı olmayan arterler (örneğin internal mamarian arterler veya radial arterler) ateroskleroz geliştirme eğilimi göstermemektedir (30).

#### 2.1.3.1. Aterosklerozun Patofizyolojisi

Aterosklerozun patofizyolojisini anlamak için önce normal arter anatomi ve fizyolojisini incelemek gerekir.

**Normal Arter Duvarının Yapısı:** Normal arter duvarı 3 tabakadan oluşur. En içteki, lümeni çevreleyen tabaka tunika intima; tunika intimadan internal elastik membran ile ayrılan orta tabakaya tunika media; en dış tabaka ise external elastik membran ile tunika mediadan ayrılan tabaka ise tunika adventisyadır (Şekil 3).



Şekil 3: Normal Arter Duvarı

**Tunika İntima:** Tek sıra biçimde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotel matriks, bazal membran ve insan intimasına özel olarak az sayıda kontraktil yeteneğini kaybetmiş düz kas hücresinden oluşur. İntima kalınlığı, mekanik stresin değişkenliğine bağlı olarak yerel farklılıklar gösterir. Kan akımının oluşturduğu mekanik stresin fazla olduğu bölgelerde, düz kas hücreleri uyarılırlar ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikanları üretirler; bu bölgelerde bebeklikten itibaren tek tük makrofajlar belirmeye başlar. Kan akımına uyum nedeni ile oluşan bu intimal kalınlaşma damar lümenini daraltmaz fakat bu bölgelerde ateroskleroza yüksek derecede yatkınlık gösterir.

**Tunika Media:** Arter duvarının en geniş tabakasıdır. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks ve içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur.

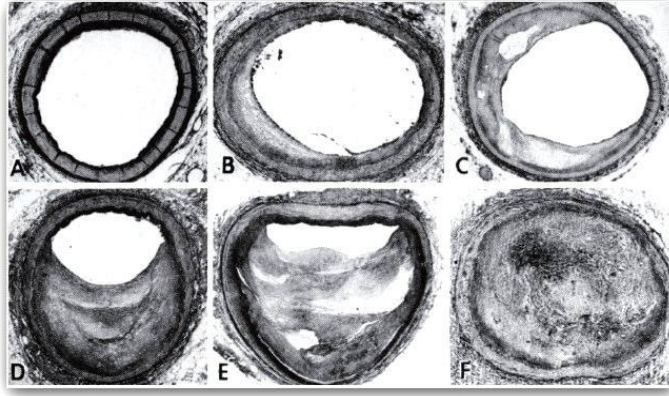
**Tunika Adventisya:** Gevşek bir bağ doku yapısındaki bu tabaka boyunca dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur (31-33).

#### 2.1.3.1.1. Aterosklerotik Lezyonlar

Aterosklerotik lezyonlar makroskopik olarak üç tiptir:

- 1-Yağ çizgisi
- 2-Fibroz plak
- 3-Komplike olmuş lezyon (34).

İlk başlangıç lezyonu; okside olmuş düşük dansiteli lipoproteini (LDL) fagosite ederek köpük hücresine dönüşen makrofajlarda birikmesiyle oluşan yağ çizgileridir (35,36). Daha sonra makrofajların dışında da lipit birikimi olur. Bu yapıya düz kas hücreleri ve fibroblastların eklenmesi ile beyaz renkte ve yüzeyden kabarık olan damar lümenini daraltabilen fibröz plak gelişir. Ardından hücre dışı kolesterol içeriğinin artması, kollajenden zengin matriks yapısının ve fibröz kapsülünde eklenmesi ile olgun aterom plağı oluşur (37). İlerlemiş lezyonda aterosklerotik plak içinde kolesterol birikimi devam eder ve plak içine kanama ile komplike plağı oluşturur. Plak yüzeyindeki bozulma trombüs gelişimine neden olabilir ve sonuçta damar tıkanıklığına yol açabilir (38). Yapılan çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin karmaşık bir yol izlediği görülmektedir (Şekil 4) (30).



**A:** normal koroner arter, **B:** subintimal hücresel plak ile Evre 2 lezyon, **C:** lipid havuzu ile birlikte olan Evre 3 lezyon, **D:** Evre4 kompleks orta derece obstrüktif olan lezyon, **E:** İnce fibröz şapka ile birlikte olan evre 4 lezyonu, **F:** total koroner oklüzyon

**Şekil 4: Koroner arter çapraz kesitleri**

#### 2.1.3.1.2 Aterosklerozun Patogenezi

Ateroskleroz patogenezinde temel basamaklar;

- A- Endotel disfonksiyonu
- B- LDL'nin oksidasyonu
- C- Köpük hücre oluşumu
- D- Lipid çekirdeği'nin (lipid core) oluşumu
- E- Fibröz kılıf oluşumunu içerir.

Patogenezinde temel basamağı endotel disfonksiyonu ve inflamasyon oluşturmaktadır (24).

**A. Endotel Disfonksiyonu:** Endotel, kan ve diğer dokular arasında aktif bir biyolojik ara birimdir. Endotel doğal veya yapay olarak kan ile uzun süreli temas sırasında kanı sıvı halde tutabilen nadir vücut yüzeylerinden biridir. Kan ile bu geçimlilik kısmen endotel yüzeylerinde heparan sülfat salınmasına bağlıdır. Endotel hücresinin yüzeyi trombin moleküllerine bağlanan protein S ve C'yi aktive ederek antitrombotik özellikler gösterebilir. Trombüs olduğu sırada normal endotel hücrelerinin yüzeylerinde güçlü fibrinolitik mekanizmalar harekete geçmektedir (39). Endotel dokusu kan ile potansiyel olarak trombojenik subendotelyal dokular arasında, damar içi pıhtılaşmaya karşı bir tabaka oluşturur. Endotel disfonksiyonu terimi ilk 1986'da Ludmer ve arkadaşları tarafından aterosklerotik epikardiyal koroner arterlerde tanımlanmıştır. Endotel disfonksiyonu, damar duvarında kasılma ile gevşeme, protrombojenite ile antitrombojenite, proliferasyon ile antiproliferasyon arasındaki dengenin ve kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğinin (seçici geçirgenliğinin) bozulmasıdır (40). Aterogenezin temel basamağı olan endotel



disfonksiyonu, nitrik oksit (NO) üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte başlar (41). Endotel disfonksiyonunu başlatan patolojik etkenler Tablo 1’de gösterilmiştir (40).

**Tablo 1: Aterosklerozda endotel aktivasyonu/disfonksiyonu**

<b>1a-Aterosklerotik damarda fenotipik özellikler</b>
<b>1. Vazodilatör kapasitede azalma ve vazokonstriktör kapasitede artış</b>
A-Nitrik oksit düzeyindeki azalma ile birlikte olan oksidatif stresteki artış
B-Endotel gen ekspresyonunda azalma
<b>2. Lökosit adezyonunda ve birikiminde artış</b>
A-Adezyon moleküllerinde (ICAM, VCAM) artış
B-Kemotaktik moleküllerde (MCP1, IL8) artış
<b>3. Protrombotik aktivitede artış, fibrinolitik aktivitede azalma</b>
<b>4. Growth-promoting fenotipinde artış</b>
<b>1b-Endotelial disfonksiyona katkıda bulunan faktörler</b>
<b>1. Dislipidemi ve aterojenik lipoprotein modifikasyonu</b>
A-LDL, VLDL, lipoprotein a da artış
B-Okside LDL’nin artışı
C-HDL’nin azalması
<b>2. Anjiyotensin II artışı ve hipertansiyon</b>
<b>3. İnsülin rezistansı ve diyabet</b>
<b>4. Östrojen eksikliği</b>
<b>5. Sigara</b>
<b>6. Hiperhomosisteinemi</b>
<b>7. İleri yaş</b>
<b>8. Enfeksiyon</b>

**HDL:** yüksek dansiteli lipoprotein; **ICAM:** intersellüler adezyon molekülü **IL:** interlökin; **LDL:** düşük dansiteli lipoprotein; **MCP1:** monosit kemotaktik protein 1 **VCAM:** vasküler adezyon hücresi; **VLDL:** çok düşük dansiteli lipoprotein

Endotel disfonksiyonu sonucunda NO azalır ve fizyolojik antagonisti endotelin-1’in salınımı artar. Endotelin-1 bilinen en güçlü vazokonstriktör maddedir ve endotelden salgılanır. Endotelin reseptörleri, damar duvarı, kalp kasında, santral sinir sistemi, akciğer, böbrek, böbrek üstü bezi, dalak ve barsak gibi birçok dokuda mevcuttur. Endotelinin damar düz kas hücreleri için mitojenik olduğu gibi plak oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Endotelin düzeylerinin miyokard infarktüsünden sonra arttığı gösterilmiştir (42-50). Anjiyotensin endotel

fonksiyonlarını bozar ve damar düz kas hücrelerinin proinflamatuar bir tipe dönüşmesine yol açar. Anjiotensin endotele bağımlı vazodilatasyonu azaltır ve damarın yeniden biçimlenmesinde etkilidir.

**B. LDL Oksidasyon:** Endotelde disfonksiyon gelişmesinden sonra dolaşımda bulunan LDL, subendotelyal dokuya geçerler. Endotel tabakasını geçerek intimaya yerleşen LDL molekülleri, burada matrix yapısına bağlanarak birikir. LDL'nin ilk oksidasyonu endotel hücreleri tarafından yapılır (51, 52). Vasküler remodeling sırasında oluşan, okside LDL aracılığı sayesinde endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan MCP-1 ile damar lümenindeki monositleri intima tabakasına çeker (45). Dokuya geçen monosit, M-CSF'ün etkisi ile makrofaja dönüşür. Okside LDL, makrofajlar üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerince tanınarak, makrofajlar ve düz kas hücreleri tarafından fagosite edilir (53). Okside LDL, endotel adhezyon moleküllerinin üretimini uyararak, monosit ve T- lenfositlerinin damar duvarına yapışmasını kolaylaştırır. Ayrıca plak içindeki makrofajların hareketini inhibe ederek, lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur. Okside LDL bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır ve aynı zamanda immünojenik olmasından dolayı antikor oluşumunda tetikler.

**C. Köpük Hücre Oluşumu:** Arteriyel intima tabakası içine göç eden monositler, burada lipidleri kendi içlerine alarak köpük hücresi haline gelirler. Birçok hücre LDL için yüzey reseptörü barındırmasına rağmen, bu reseptörler köpük hücre oluşumuna neden olmazlar. Fonksiyonel LDL reseptörleri eksik olan bireylerde (ailesel homozigot hiperkolesterolemi), lipid yüklü makrofajlardan zengin tendinöz ksantomların gelişmesi buna kanıt olarak gösterilebilir. Klasik LDL reseptörlerinden ziyade çöpçü reseptörler olarak bilinen moleküller köpük hücrelerinin aşırı lipid alma özelliklerini sağlarlar (54, 55). Çöpçü reseptörlerinden en bilineni olan SR-A: normal lipid yerine modifiye olmuş lipid moleküllerine bağlanarak, modifiye olmuş lipid partiküllerinin hücre içine alınmasında önemli rol oynar. Modifiye olmuş lipidlerin hücre içine alınmasında rol oynayan diğer reseptörler ise makrosiyalin ve CD36 dır. Bu hücre yüzey reseptörleri ise birikmiş negatif yük içeren büyük molekül olan şekilleri tanırlar; böyle büyük molekül olan şekillerde okside LDL'de bulunurlar. Böylece okside LDL temizleyici reseptöre bağlanır, sonrasında lizozomların içine alınır ve parçalanırlar. Okside LDL'de

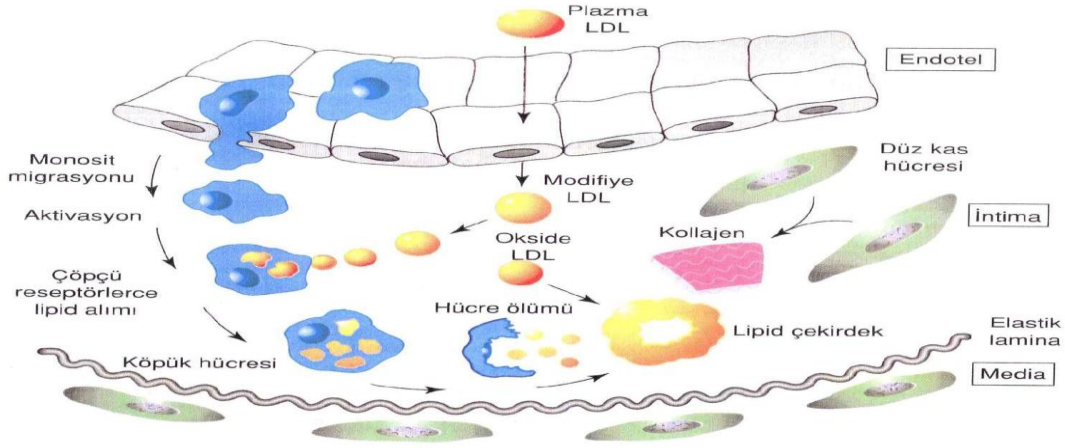
bulunan kolesterol esterleri hidrolize olur ve serbest kolesterol sitoplazma içine kaçar. Sitolitik enzimler tarafından yeniden esterifiye edilir ve kolesterol ester havuzu, makrofaj içinde damlacıklar oluşturmaya başlar. Okside LDL'nin alımı ise, makrofaj içinde bu lipid damlacıkları birikerek köpük hücresine dönüşene kadar okside LDL alımını devam ettirir. Yağlı çizgilenme, sağlam endotelde köpük hücrelerinin bir miktar T hücresi ve hücre dışı kolesterolle birlikte birikmesiyle oluşur. Hücre içi kolesterol tarafından kontrol edilen klasik LDL reseptörlerinden farklı olarak, çöpçü reseptörlerin sayısı hücre içi kolesterol tarafından kontrol edilmez. Bu nedenle makrofaj sitoplazması kolesterol esteri ile dolana kadar okside LDL'yi içine almaya devam eder. Ancak temizleyici reseptörler ise immün sistem sitokinleri ve kolesterol dışındaki diğer metabolik faktörler tarafından kontrol edilirler (56, 57). Genel olarak inflamatuvar sitokinler, temizleyici reseptör düzeylerini azaltma eğilimindedirler, buna karşılık makrofaj gelişimi ve farklılaşmasını uyarayan sitokinler ise temizleyici reseptör düzeyini artırırlar (58).

**D. Lipid Çekirdek Oluşumu:** İntimal lezyonun genişlemesi ile bazı lipidle yüklü köpük hücreleri ortadan kaybolmaktadır. Köpük hücrelerinin ölümü, programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptozis sonucu olmaktadır (59). Mononükleer fagositlerin ölümü sonucunda plak merkezinde nekrotik çekirdek olarak bilinen daha komplike aterosklerotik lezyonu oluşturur (60). Sonuçta oluşan lipid çekirdeği ise, intima tabakasının bağ dokusu içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğinin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.

**E. Fibröz Kılıf (cap) Oluşumu:** Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık yoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur (61). Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Damar düz kas hücreleri tunika media tabakasından göçü ve proliferasyonunu, PDGF, FGF ve TGF gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile gerçekleştirir. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerinin sentezlemesini uyarırlar. Stimülatör ve inhibitör bu maddeler arasındaki etkileşim, düz kas hücrelerinin proliferatif cevabını belirler. Fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan düz kas hücreleri tarafından kollagen yapımı sürerken, diğer taraftan proteazlar tarafından sürekli bağ

dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım olayları arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan ilerlemiş lezyona fibroaterom denir. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz tabakanın miktarı, plağın zedelenebilirliğini (vulnerabilitesini) belirler.

Aşağıdaki şemada temel ateroskleroz süreci özetlenmiştir (Şekil 5) (28).



**Şekil 5: Temel ateroskleroz süreci.**

Plazmadaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) intimaya girer, modifiye olur ve endotelde monosit migrasyonu ile sonuçlanan değişiklikleri başlatır. İntimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde alındığında köpük hücreleri oluşur. Makrofaj ölümüyle, lipidler serbest kalarak çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matriksinde sentezi uyarırlar.

#### 2.1.3.2. Aterosklerotik Lezyonların Sınıflaması

##### **Amerikan Kalp Birliği Sınıflaması**

Amerikan Kalp Birliği ateroskleroz lezyonlarını, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirerek 6 tipe ve 5 evreye ayırmıştır (Şekil 6).

**Evre 1:** Klinik bulgu vermezler. Tip I, II ve III lezyonlar bu evreye girerler.

Tip I: En erken lezyondur. Yeni doğan yaş grubunda dahi saptanır. Az miktarda lipit birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Daha önce yapılan çalışmalar neticesinde, aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı

çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aorta da görüldüğü bilinmekte idi. Ancak bu gün artık aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı bilinmektedir.

**Tip II:** Makrofaj sayısı artmıştır, ek olarak az sayıda T lenfositleri, mast hücreleri ve lipit yüklü düz kas hücreleri bulunur. **Tip IIA:** İntimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza yatkın yerlerde bulunan ilerleyici alt gruptur. **Tip IIB** lezyonlar ise ilerlemez.

**Tip I ve II** lezyonlarda hücre dışında lipit birikintisi, matriks ve intima yapısında değişiklik yoktur.

**Tip III:** Klasik patolojide aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. **Tip II** lezyondan ayıran en önemli özelliği hücre dışı lipit birikintilerinin olmasıdır.

**Evre 2:** Semptom olmamasına karşın, artık bir aterom plağı oluşmuştur. **Tip IV** ve **Tip Va** lezyonları içerir. Bu lezyonlar komplike olmaya açıktır.

**Tip IV:** Hücre barındırmayan yağ havuzcuklarının görülmesidir. Bu havuzun etrafı düz kas hücreleri, inflamasyon hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde damarlanma başlamıştır.

**Tip Va:** Temel özellik lipit çekirdek üzerinde ince bir fibröz başlık varlığıdır. Bu fibröz yapıyı düz kas hücrelerinin salgıladığı bağ dokusu proteinleri oluşturur. Damarlanma daha belirgindir.

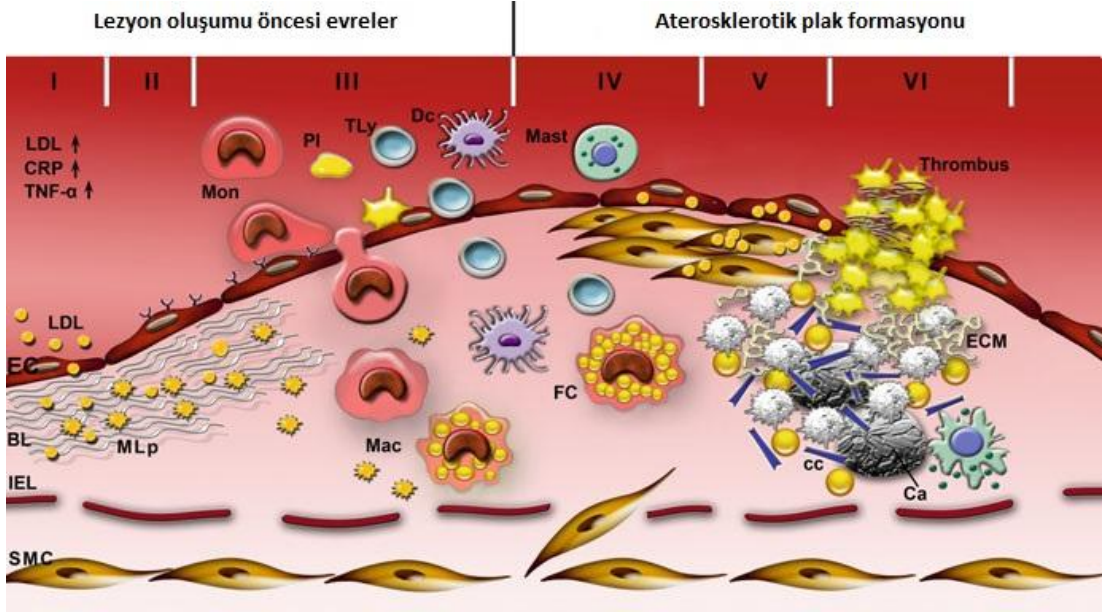
**Evre 3:** **Tip VI** lezyonları içerir.

**Tip VI:** Evre 2 lezyonların rüptürü, fissürleşmesi, erozyonu, ülserasyonu ya da çok daha seyrek olarak yeni gelişen kapillerlerden kanama sonucu oluşur. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs damarları tıkarsa evre 4 lezyon oluşur.

**Evre 4:** Bu evrede de akut, komplike olmuş **tip VI** lezyonlar vardır. **Tip VI** lezyonun evre 3'teki lezyondan farkı duvardaki trombüsün büyüklüğüdür. Bu lezyon trombüsü tıkaçıcıdır ve akut koroner sendroma neden olur.

**Evre 5:** **Tip Vb** ve **Vc** lezyonlar bu evrede yer alırlar.

**Tip Vb** ve **Tip Vc:** Evre 3 ve 4'teki lezyonlardaki hasarın onarımı ve duvarda oturan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve fibrotik tıkaçıcı lezyon türleri olan **Tip Vb** ya da **Vc** lezyonlar olur (29).



**Şekil 6: Aterosklerotik plak evreleri (29)**

#### **2.1.4. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri**

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve klinik gözlemler ile hiperkolesterolemi gibi bazı değişkenleri arterosklerotik olaylarla risk faktörü bazında ilişkilendirmişlerdir. İnsanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yaklaşık olarak 20.yüzyılın ortalarında başlamıştır. Prospektif, toplum tabanlı “Framingham kalp çalışmaları”, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diğer faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. Gözleme dayanan benzer çalışmalar ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri kavramını desteklemiştir (62).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002 yılında yayınladığı koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzunda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (63).

**1.Yaş** (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$  veya erken menopoz)

**2.Aile öyküsü** (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaş önce KAH bulunması)

**3.Sigara içiyor olmak**

**4.Hipertansiyon** (kan basıncı  $\geq 140/90$  mm Hg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)

**5.Hiperkolesterolemi** (total kolesterol  $\geq 200$  mg/dL, LDL-kolesterol  $\geq 130$  mg/dL)

**6.Düşük HDL-kolesterol değeri** (HDL  $< 40$  mg/dL)

**7.Diyabetes mellitus** (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

Ulusal kolesterol eğitim programı'nın (NCEP) 2004'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (64).

**Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III)**

**1.Lipid risk faktörleri** (LDL, trigliseridler, non-HDL kolesterol, HDL düşüklüğü, aterojenik dislipidemi)

**2.Nonlipid risk faktörleri**

**A.Modifiye edilebilen risk faktörleri**

- 1.Hipertansiyon
- 2.Sigara içiyor olmak
- 3.Diyabetes mellitus
- 4.Fazla kiloluluk/obezite
- 5.Fiziksel inaktivite
- 6.Aterojenik diyet
- 7.Trombojenik/ hemostatik durum

**B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri**

- 1.Yaş
- 2.Erkek cinsiyeti
- 3.Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

Mevcut koroner arter hastalık risk faktörleri değiştirilebilir, değiştirilemeyen ve diğer risk faktörler şeklinde 3 başlık altında toplanabilir. Tablo 2 'de koroner arter hastalığı ile ilgili risk faktörleri tanımlanmıştır.

**Tablo 2: Koroner arter hastalığı risk faktörleri**

<b>Değiştirilemeyen Faktörler</b>	<b>Değiştirilebilir Faktörler</b>	<b>Diğer faktörler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• yaş</li><li>• cinsiyet</li><li>• aile öyküsü</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• sigara</li><li>• dislipidemi</li><li>• hipertansiyon</li><li>• diyabetes mellitus</li><li>• obesite</li><li>• alkol</li><li>• diyet</li><li>• fiziksel inaktivite</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• biyokimyasal ve genetik faktörler</li><li>• (homosistein, lp(a), hscrp, vb.)</li><li>• Düşük sosyoekonomik</li><li>• A tipi kişilik</li><li>• menapoz, östojen kullanımı.</li></ul>

### 2.1.5. Koroner Arter Hastalığının Tanısı

Koroner arter hastalık ve sebep olduğu klinik durumların tanısı ve değerlendirilmesi klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve özgül kardiyak incelemeleri içerir. İyi bir öykü ve klinik değerlendirmeyle KAH'nın sebep olduğu klinik durumların tanısı kolayca konulabilmesine rağmen, tanının kesinleştirilmesi, tedavinin yönlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi için çeşitli tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Girişimsel olan ve olmayan çok sayıda tanı yöntemi olmakla beraber, koroner anjiyografi (KAG) bizim için altın standart olmaya devam etmektedir (65). KAH tanısı için kullanılan tanı yöntemleri Tablo 3'te sıralanmıştır.

**Tablo 3: Koroner arter hastalığı tanı yöntemleri**

<b>Girişimsel olmayan tanı yöntemleri</b>	<b>Girişimsel tanı yöntemleri</b>
Elektrokardiyografi (EKG)	Koroner Anjiyografi (KAG)
Egzersiz Stres Testi	Ventrikülografi
Miyokard Perfüzyon Spect	Koroner Anjiyoskopi
Ekokardiyografi	İntravasküler Ultrasonografi (IVUS)
Egzersiz Radyonüklid Ventrikülografi	Optik Koherans Tomografi (OCT)
Elektron Beam BT (EBCT)	Damar İçi Basınç Ölçümleri
Kardiyak MRG	
Bilgisayarlı Tomografi	
Pozitron Emisyon Tomografi (PET)	



### 2.1.6. Koroner Arter Hastalığında Tedavi

Kronik iskemik kalp hastalığı spektrumunda, “kararsız angina (USAP), “prinzmetal (variant) angina”, “mikrovasküler angina”, “akut miyokard infarktüsü” (AMI) ve kararlı angina (SAP) klinik prezantasyonlar ile karşımıza çıkan klinik durumlardandır. Özellikle USAP ve AMI kronik iskemik kalp hastalarındaki ateromatöz plağın rüptürü sonrasında koroner arterin trombotik oklüzyonu olarak ortaya çıkan akut klinik tablolar olup, daha çok kronik iskemik kalp hastalığının bir komplikasyonu olarak tanımlanmaktadır. Genel anlamda kronik iskemik kalp hastalığının klinik tanımlanmasında kararlı angina (SAP) kullanılmaktadır.

KAH hastalarında genellikle uzun dönem 10 yıllık prognoz (kardiyovasküler ölüm veya miyokard infarktüsü) olmakla birlikte yapılan sekonder korunma çalışma verilerine dayanılarak yıllık bazda, düşük riskli (<%1 KV mortalite/yıl); orta riskli (%1-2 KV mortalite/yıl) ve yüksek riskli (>%2 KV mortalite/yıl) hastalar olarak sınıflandırılabilir.

KAH olgularında tedavi hedefi 2 yönlüdür;

- I) Prognozun iyileştirilmesi; AMİ ve kardiyovasküler ölüm riskinin azaltılması
- II) Semptomların azaltılması veya ortadan kaldırılması.

Her iki tedavi hedefi ile ilgili olarak hastalarda öncelikli olarak risk faktörlerin kontrolüne yönelik sağlıklı yaşam önerilerinin yapılması ve uygun ilaç tedavisinin başlanması hastalığın progresyonu ve akut koroner olayların önlenmesi açısından önemlidir. Buna ek olarak hastalarda angina veya iskeminin derecesi, stres testi ve KAG bulgularına göre farmakolojik ve/veya koroner revaskülarizasyon (PTCA veya aorto-koroner by-pass cerrahisi-KABC) tedavisi uygulanır (66). Kardiyovasküler mortalite ve morbidite prognoz tayini yapıldıktan sonra koroner arter hastalığının prognoz tedavisi medikal ve girişimsel olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Tablo 4’de farmakolojik, non-farmakolojik ve girişimsel tedavi yöntemleri verilmiştir (29).

**Tablo 4: Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığının Farmakolojik/Non-Farmakolojik Tedavi Ve Girişimsel Tedavi Yaklaşımları**

1.Aspirin
2.Klopidogrel
3.Nitratlar
4.Beta Blokerler
5. Kalsiyum Kanal Blokerleri
6.ACE inhibitörleri/ARB'ler
7.Lipit Düşürücü İlaçlar (Statinler vs )
8.Unfraksiyone Heparin/Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
9.Glikoprotein Reseptör Blokerleri
10.Trombolitik Tedavi( Streptokinaz, Alteplaz Vs )
11.Risk Faktörleri Modifikasyonu (Egzersiz, Diyet, Sigara bırakılması, Şeker kontrolü)
12.Perkütan Transluminel Koroner Anjiyoplasti (PTKA)
13.İntrakoroner Stentler
14.Koroner Arter By-Pass Greftleme (KABG)

#### 2.1.6.1. Koroner Arter Hastalığının Perkütan Girişimsel Tedavisi

##### 2.1.6.1.1. Perkütan Koroner Girişim Endikasyonları

Koroner revaskülarizasyon iki grup hasta popülasyonunda uygulanmaktadır. İlk grup AKS'u bulunmayan semptomatik kararlı koroner arter hastalığı olan hastalardır. Bu grup hastalarda koroner revaskülarizasyon semptomların iyileştirilmesi, infarktın engellenmesi ve uzun dönem mortalitenin azaltılması amaçlı kullanılır. Diğer grup ise ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ), ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve USAP'tan oluşan hasta grubunda ise revaskülarizasyon iskemik miyokardın perfüzyonunun artırılması; semptomların, infarkt büyüklüğünün ve erken dönem mortalitenin azaltılması için uygulanır. Yüksek riskli hastalar haricinde kararlı koroner arter hastalığında revaskülarizasyonun semptomları iyileştirmesi dışında sağ kalım yararı belirgin değildir (67).

**Kararlı koroner arter hastalığında revaskülarizasyon:** Revaskülarizasyon amaçlı direkt koroner anastomozu içeren yaklaşımlar ilk defa 1960 yılında Goetz ve ark. (68) ardından da Kolesov (69) tarafından uygulanmıştır. Safen ven bypass greft prosedürü ise ilk kez Favalaro tarafından bulunmuş ve uygulanmıştır (70). KABC prosedürü alanında yapılan ilk ve en önemli çalışmalardan bir tanesi olan CASS (coronary artery surgery study) çalışmasında 780 kararlı iskemik kalp hastası (tek damar, çift damar, çok damar veya sol ana koroner hastalığı) medikal ve cerrahi tedavi gruplarına randomize edilmiş ve beş yıl boyunca takip edilmişlerdir. İki grup arasında beş yılın sonunda mortalite açısından fark saptanmamıştır (71). Çok damar hastalığının bulunduğu hasta gruplarındaki KABC ve stent implantasyonu tedavi yöntemlerinin karşılaştırıldığı BARI, ERAC 2 ve ARTS çalışmalarına bakılarak KABC uygulanması ve stent implantasyonu yapılan hastalar arasında mortalite açısından önemli son noktalarda birbirilerine üstünlükleri yoktur (13).

Koroner arter hastalığının tedavisindeki yukardaki çalışma sonuçları ve gelişmeler sayesinde PKG tedavisi ile semptomatik kararlı koroner arter hastalığının tedavisinde cerrahiden daha sık kullanılmaktadır. 2010 yılında avrupa kardioloji cemiyeti tarafından yayımlanan miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda kararlı koroner arter hastalığı için, üç damar hastalık varlığı veya sol ana koroner lezyonu yanında 1 veya 2 damar hastalığı bulunanlar ile özellikle komorbid hastalıkları olan, lezyon karakteri itibariyle yüksek işlem riski mevcut olan hastalarda KABC işleminin tercih edilmesi, 1 veya 2 damar hastalığı olan ve özellikle düşük riskli hastalarda ise PKG işleminin tercih edilmesi önerilmiştir (72).

**Akut koroner sendrom hastalığında revaskülarizasyon:** STEMİ tedavisinde tarihsel açıdan ilk yöntem KABC cerrahisidir. Sonradan yapılan çalışmalarla STEMİ vakalarında infarkttan sorumlu arterin içerisindeki trombüs saptanmasıyla daha değişik tedaviler gündeme gelmiştir. İlk önceleri kullanılan intrakoroner trombolitik tedavi uygulamasının başarısından sonra, intravenöz yol ile sistemik trombolitik uygulanması ile revaskülarizasyon sağlanmasının mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır (73). PTKA ve intrakoroner stent uygulanmasının yaygınlaşması, yeni antiagregan ve antikoagülan tedavilerle STEMİ tedavisinde en kısa sürede revaskülarizasyonun sağlanması amaçlı primer PKG ilk sıra tedavi seçeneği haline gelmiştir. 2008 yılı itibariyle tamamlanmış 23 randomize kontrollü ve 32 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde

primer PKG'nin fibrinolitik tedaviye göre kısa dönemde ( $\leq 6$  ay) anlamlı olarak azalmış mortalite ve inme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine aynı meta analizde sadece randomize kontrollü çalışmalarda uzun dönemde (1 yıl ve üzeri) primer perkütan girişimin fibrinolitik tedaviye göre anlamlı olarak azalmış mortalite ve reinfarkt ile ilişkili olduğu saptanmıştır (74).

NSTEMİ ve USAP tedavisinde revaskülarizasyon iskemik semptomların kontrolünde, hastanede kalış süresi ve özellikle yüksek riskli hastalarda kısa ve orta dönemli mortalitenin azaltılmasında yararlıdır. Özellikle EKG'de 1 mm'den daha fazla ST segment depresyonu olan ve troponin artışı saptanan hastalarda ilk 24 saat içerisinde invazif strateji ile koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon uygulanması önerilmektedir (75). NSTEMİ ve USAP tanıları alan hastalar heterojen bir grup oluşturdukları için seçilecek tedavi yöntemleri ve revaskülarizasyon strateji seçiminin risk tabakalandırmasına göre yapılması önerilmektedir. Bu tabakalandırma için çok çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Yine Avrupa kardioloji cemiyeti miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu özellikle Grace risk skorlama sistemi (76) kullanılarak yapılan risk hesaplamasında 140 ve üzeri skora sahip hastalarda mümkünse ilk yirmidört saat içerisinde revaskülarizasyon uygulanması önerilmektedir (72).

#### 2.1.6.1.A Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA)

İlk defa 1977 yılında Andreas Gruentzig tarafından sol ön inen artere (LAD) perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTKA) uygulayarak koroner darlığı tedavi etmiş şaşırtıcı bir şekilde 10 yıl sonra yapılan KAG'da damarın hala açık olduğu gözlenmiştir. İşlem ilk yıllarda hastaların %10'unun azında; semptomatik KAH'ı bulunan, tek, fokal, kalsifik olmayan proksimal koroner darlıklarda kullanılmıştır. Ancak ilerleyen yıllarda operatörlerin deneyim kazanması ve kullanılan aletlerin tasarımındaki gelişmeler sonucunda PKG çoklu damar hastalıkları, kronik total oklüzyonlar, safen greftlerdeki lezyonlar gibi karmaşık darlıklarda kullanılmaya başlanmıştır (77,78). PTKA sonrası hastaların %5-8'inde ani damar tıkanması gözlenmesi, %3-5'inde acil koroner bypass uygulanmasını gerektiren komplikasyonların gelişmesi ve takipte restenoz nedeniyle hastaların %30'unda

semptomların tekrarlanması gibi nedenlerden dolayı PTKA'nın koroner arter hastalık tedavisinde daha yaygın bir şekilde kullanılmasını kısıtlamıştır.

PTKA'nın kısıtlılıklarını gidermek için ilk olarak 1986 yılında uygulamaya giren çıplak metal stentler ile PTKA sonrası ortaya çıkan ani tıkanma (akut tromboz), elastik büzülme (elastik recoil), intima tabakasının yırtılması (diseksiyon) gibi sorunları ortadan kaldırmıştır (79). 1984'te yayınlanan BENESTENT ve STRESS çalışmalarında restenoz oranlarının çok düşük bulunması o yıllarda stent kullanımını teşvik eden nedenlerden biri olmuştur. Ancak bu çalışmalarda lezyon tipi ve olgu seçiminde oldukça seçici davranılmıştı. Çalışmaya alınan hasta kriterleri dikkate alınırca lezyonların ancak %20'si bu kriterlere uyabilir. Nitekim restenoz oranı bu seçilmiş grupta %11 iken, çalışmaya alınmayan lezyonlarda restenoz %30'dan fazla bulunmuştur (9,10). Balon anjiyoplasti sonrasında oluşan restenotik lezyonlarda stent uygulamasının sonuçlarını araştırmak amacıyla da REST çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada hastalarda 6 aylık izlem döneminde klinik olaylarda azalma ile birlikte (olaysız yaşam oranı % 85'e karşılık %66) restenoz oranında da belirgin azalma saptanmıştır (%22'ye karşılık %37) (80). Daha sonra yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalardan ve gözlemlerden ulaşılan diğer bir sonuç ise, stentler ile ne kadar büyük bir lümen açıklığı sağlanırsa (akut kazanç) kısa ve uzun dönem sonuçlarının o kadar daha iyi olacağıdır (81). Teknolojik ilerlemeler, daha etkin antiplatelet ajanlarının kullanımı, kıvrımlı lezyonlardan daha kolay geçen ve yerleştirilmesi daha kolay ikinci kuşak stentlerin varlığı nedeniyle stent uygulamaları PKG'nin en önemli bölümünü oluşturmaktadır (82).

#### 2.1.6.1.B İntrakoroner Stentler

##### **Stent Tipleri**

1990'lı yıllarda intravasküler bir protez olan stentler geliştirilmiştir. Kullanımları ile girişimsel kardiyojinin önemli sorunlarına çözüm getiren stentler teknolojinin de gelişimiyle değişik tasarım ve üretim aşamalarından geçirilmektedir. Günümüzde kullanımda olan yüzlerce stent tipi bulunmaktadır (Tablo 5) (83). Temel maddesi metal olan stentlerin değişik tasarım, imalat ve yerleştirme şekilleri mevcut olup bu özellikler dikkate alınarak çok farklı yöntemlerden sınıflamalar yapılabilir.

Stentlerde metal olarak çoğunlukla paslanmaz medikal çelik dışında nitinol, tantalum, platiniridyum, nikel alaşımları gibi farklı metallerde kullanılmaktadır. Piyasadaki stentlerin büyük kısmı paslanmaz çelikten (Cypher, Sirolimus, Axxion vb stentler) imal edilmektedir (84).

**Tablo 5: Koroner stentlerin sınıflandırması**

1.Uygulama şekline göre	2.Metal bileşimine göre	3.Tasarım şekline göre
a.Kendiliğinden açılan stentler	a.Paslanmaz çelik	a.Ağ örgülü (mesh)
b.Balonla açılan stentler	b.Nitinol	b.Delikli-Tübüler (Slotted tubular)
	c.Tantal	c.Sarmal(Coil)
	d.Kobalt-Platinalaşımli	d.Halka(Ring)
	e.Kobalt-Krom alaşımlı	
	f.Magnezyum alaşımlı	

İlaç kaplı stentler metal stentlerin tüm faydalarının yanında implantasyonu sonrası ilk aylarda zedelenen damar duvarında reendotelizasyonun olduğu kritik dönemde, neointimal yanıtı farmakolojik olarak durdurur. Dört büyük çalışmanın da aralarında bulunduğu birçok randomize kontrollü çalışmada çıplak metal stentlerle ilaç kaplı stentler karşılaştırılmıştır. Paklitaksel ve sirolimus kaplı stentlerle elde edilen orta dönem verilerde (6-9 ay) çıplak stentlere oranla azalmış restenoz ve hedef lezyon revaskülarizasyonu bildirilmiştir (Tablo 6). Ancak kardiyovasküler ölüm ve miyokard infarktüsü ile ilişkili orta dönem veriler benzer bulunmuştur (85).

**Tablo 6: Çıplak stentlerle ilaç kaplı stentler arasındaki restenoz oranları**

Çalışma Çıplak metal stentler İlaç kaplı stentler		
<b>Taxus III (2003)</b>	% 19.1	% 3.5
<b>Taxus IV (2004)</b>	% 27	% 8
<b>Sirius (2003)</b>	% 35	% 3
<b>Ravel (2002)</b>	% 27	% 0

**TAXUS:**paclitaxel kaplı stent, **SIRIUS:** sirolimus kaplı stent, **RAVEL:**Randomize study with the Sirolimus-eluting velocity balloon-expandable stent. Her dört çalışma içinde p< 0.01.

## **Stent Yerleştirme Tekniği**

PTCA işleminde olduğu gibi sıklıkla femoral arter yoluyla 6f, 7f, 8f ya da 9f kılavuz kateter yardımı ile dilatasyon planlanan koroner arter ostiumuna ilerletilir ve ardından kılavuz tel bu kateterin içinden sokularak lezyonun distaline geçilir. Elektif stent implantasyonu öncesinde, genellikle balon anjioplasti ile lezyonun predilatasyonu yapılır. Balon apı disseksiyon gibi riskleri azaltmak için referans çaptan biraz kk tutulur. Predilatasyon balonunun tam ekspansiyonu stent yerleştirilmesini kolaylaştırır. Predilatasyon sonrası balon kateter geri çıkartılır. Self ekspandabl bir stent yerleştirilecekse kılavuz kateterin içinden stent delivery sistem geçilir ve stentin lezyonu tamamen kaplayabileceği uygun pozisyon verilir. Stenti sıkıştıran kılıf geri çekilerek stent serbestleştirilir, damar içinde stentin ekspansiyonu ve kısalması tamamlanır. Balonekspandabl bir stent yerleştirilecekse üzerine stent monte edilmiş balon kateter kılavuz kateterden geçilir. Lezyonu tamamen kaplayabileceği pozisyon verildikten sonra uygun basınç ve süre ile balon şişirilip stentin ekspansiyonu sağlanır ve balon kateter geri çıkartılır. Final stent çapı referans çapla eşit olmalıdır, ayrıca stent lezyonu ve mevcutsa disseksiyonu tamamen kaplamalı ve akım iyi olmalıdır. Stent tam ekspansiyon olmamışsa geniş çaplı bir balonla veya yüksek basınçla optimal açılma sağlanabilir. Bazen uzun bir lezyon veya disseksiyonu kaplayabilmek için birden fazla stent uygulaması gerekebilir. Böyle bir durumda önce distal stent yerleştirilir. Bununla birlikte özellikle aortoosteal lezyonlarda önce proksimal segmente stent konulması gerekir (86). Optimal stent uygulaması için; uygun çap (genellikle referans çaptan 0.5 mm daha geniş) ve uzunlukta stent seçilmesi, stent yüksek basınçta (genellikle >15 atm) balon dilatasyonu ile yerleştirilmesi, stent implantasyonu sırasında özellikle disseksiyon gibi lezyon bulunmaması, lezyonun tam kaplanması, anjiografik olarak % 10'un altında rezidüel stenoz kalması gerekir (87).

## **Stent yerleştirme esnasında meydana gelen komplikasyonlar**

**1.Stent Trombozu:** Majör koroner iskemik olaylara (AKS, STEMI VE USAP gibi) neden olduğundan korkulan bir komplikasyondur. Stent yerleştirilme işlemi yapılan damarda trombüs bulunması, stentle tam kaplanamamış disseksiyon, yetersiz stent ekspansiyonu, kötü distal akım, akut Mİ'de stent yerleştirilmesi,

yetersiz antikoagülan tedavi ve 2,5 mm'den küçük damar çapı gibi durumlarda stent trombozu riski artar (83, 87, 86). Uygun antiaggregan, antikoagülan tedavi, geniş çaplı damarlar, optimal stent yerleştirilmesi, ilaç kaplı stent yerleştirilmesi durumlarında stent trombozis riski azalır (83). Akut trombozis nadir görülmekle (<%1) birlikte stent takılmasını takiben ilk 24 saat içinde meydana gelir (86). Subakut trombozis 24.saatten sonra, en sık 3-5. günlerde ortaya çıkar ve 21.günden sonra nadirdir. Stent trombozisinin önlenmesi için yoğun antikoagülan ve antiaggregan tedavi rejimleri uygulanmaktadır (87).

**2. Akut Miyokard İnfarktüsü(AMİ):** Sıklıkla stent trombozisine bağlı olarak akut Mİ gelişir. İşlem esnasında (CKMB izoenziminin 3 katından fazla yükselmesi) %8 oranında izlenir. Çeşitli çalışmalarda; elektif ve bailout uygulamalarda Q dalgalı Mİ % 1.2-8.5 ve Q dalgasının olmadığı Mİ'lerinde %1.5-9 oranında tespit edilmiştir (87-89, 91, 94).

**3. Acil KABC:** Stent trombozu, ciddi disseksiyon ve koroner arter rüptürü gibi bazı komplikasyonlarda %0.4-6 oranında acil KABC gerekmektedir (87-90, 94, 95).

**4. Ölüm:** İşleme bağlı ölüm insidansı, bailout ve elektif durumlarda, %0-3 arasında değişmektedir (87-89, 91, 95-97).

**5. Vasküler komplikasyonlar:** Antikoagülasyon rejimine bağlı olarak daha yüksek oranlarda gelişmektedir. Transfüzyon gerektiren kanama %2.8-10.9, cerrahi düzeltme gerektiren vasküler komplikasyon %4.2-12.6, pseudoanevrizma %5-12.1, AV fistül %3-6 ve retroperitoneal kanama %3 oranlarında görülmektedir (88-91, 98).

**6. Koroner arter perforasyonu:** Nadir görülen bir komplikasyon olmakla birlikte, sıklıkla yüksek basınçla balon inflasyonu ve aşırı geniş çaplı balonla yapılan anjioplasti esnasında oluşur.

**7. Stent embolizasyonu:** Binde beşten az görülen bir durumdur ve genellikle stent yerleştirme eylemi başarısızlıkla sonuçlanıp kılavuz kateterin içinden geri çekmek isterken olur. Kılavuz kateter stenti balonun üzerinden sıyrır ve stent embolizasyonu gelişir (87).

**8. Yan dal oklüzyonu:** Ana damarlara stent konulması sonrasında yan dallardaki akım genellikle korunur. Yapılan farklı çalışmalarda stent sonrası oklüzyon minor yan dallarda (<1mm) %8.6, orta çaptaki (> 1 mm) yan dallarda %17 ve osteal lezyonu bulunan yan dallarda %30 ve lezyon içermeyen yan dallarda %3 oranında görülmüştür (92, 93).



**9. Diğer komplikasyonlar:** Stent yerleştirilirken düşük basınçta balon rüptürü önemli bir problemdir. Bu nedenle tam ekspansiyon olamamış stent, stent embolizasyona neden olabilir. Kısa stentlerde tam ekspansiyon olmamışsa stent yer değiştirebilir. Ayrıca kontrast maddeye bağlı komplikasyonlar, aritmi ve hipotansiyon gelişebilir

Yukarıda bahsedilen komplikasyonlara ek olarak karşılaşılan en büyük sorunlardan biri stent uygulamaları sonrası görülen stent restenoz kliniğidir.

## **2.2. Stent Restenozu**

### **2.2.1. Stent Restenoz Tanım**

Tanım: Restenoz koroner anjioplasti sırasında oluşan hasara, arterin verdiği iyileşme cevabı olarak tanımlanmaktadır.

Restenoz 3 farklı yaklaşımla değerlendirilebilir:

1. Anjiyografik restenoz
2. Histolojik restenoz
3. Klinik restenoz

Restenoz tanımlanırken hatırlanması gereken diğer bir durum da psödo-restenozdur. Yani, aslında dilate edilen darlıkların yaklaşık %15'inde dilatasyon yeterli olmadığı için ilk dakikalar içinde damar lümeninde elastik büzüşme sonucunda bir miktar yeniden daralma olmaktadır. Bu olgularda 6 ay sonra gerçek restenoz gelişme olasılığı çok daha yüksektir (99).

**Histolojik Restenoz:** Damar lümeni içinde hücresel düzeyde oluşan ve IVUS ile belirlenebilen restenoz şeklidir (100).

**Anjiyografik Restenoz:** Aşağıdaki 3 kriterden birinin mevcudiyeti ile tanımlanabilir:

- 1) Koroner artere girişim sonrası damar lümeninde bitişik damar segmentindeki normal lümen çapına göre >%50 tekrar daralması
- 2) Kazanılan lümenin %50' sinden fazlasının kaybedilmesi

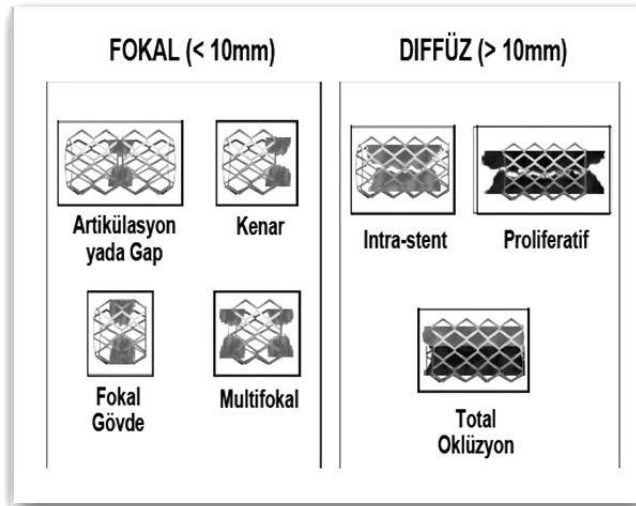
3) İşlem sonucu %50'nin altına inen darlığın kontrolde %70 veya daha fazla darlık göstermesi olarak tanımlanabilir.

Anjiyografik olarak stentin 5 mm distal ve proksimal segmentleri arasındaki kalan bölge hedef lezyonu, hedef lezyon ile o damarın geri kalan bölümü ve dalları hedef damarı tanımlar. Restenoz veya başka bir komplikasyon nedeni ile hedef lezyona uygulanan herhangi bir perkütan koroner girişim hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR) olarak tanımlanırken, hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) hedef damarın herhangi bir bölgesinin revaskülarizasyonudur. Klinik restenoz ise hedef damarın veya lezyonun tekrar revaskülarizasyonu ya da medikal tedavi gerektiren semptomların rekürrensidir.

Stent içi restenoz (SİR) sınıflamasında en çok kullanılan Mehran ve arkadaşları tarafından önerilen ve restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine dayanan sınıflamadır (Şekil 7) (101).

Dört tip SİR tanımlanmaktadır:

- 1-Fokal (uzunluk <10 mm);
- 2-Diffüz (uzunluk >10 mm);
- 3-Proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk >10 mm);
- 4-Tıkayıcı



**Şekil 7: Stent İçi Restenoz (Mehran sınıflaması)**

Fokal SİR, stentle lezyon ilişkisine göre A'dan D'ye doğru dört altgruba ayrılmıştır. Hedef damar revaskülarizasyonu SİR'nin tipiyle yakından ilişkili olduğundan, bu sınıflama prognostik önem taşır. İlaç kaplı stentlerin kullanıma girmesiyle diffüz SİR'den ziyade fokal SİR oranı artmaktadır (90). Stent implantasyonu sonrası 3. İle 6.ay arası SİR gelişiminin en sık görüldüğü periyod olarak saptanmıştır (9).

### **2.2.2. Stent Restenoz Patofizyolojisi**

Restenotik lezyon gelişimi de novo aterosklerotik lezyon gelişiminden birçok açıdan farklılıklar gösterir. Primer aterosklerotik lezyonlar tipik olarak yıllar içinde gelişim gösterirken, restenotik lezyonlar haftalar ve aylar içinde gelişim göstermektedir. Restenotik lezyonun derecesi, damar duvarına uygulanan hasarın derecesi ile ilişkilidir. Barotravma ve yabancı cisme reaksiyon olarak ortaya çıkan neointimal proliferasyon, stent restenozundaki temel mekanizmadır.

İşleme bağlı damar hasarına karşı gelişen yanıtın 3 ana komponenti mevcuttur (102).

- 1)Elastik recoil ve negatif veya pozitif yeniden şekillenme
- 2)Neointimal hiperplazi
- 3)Hemostatik aktivasyon ve trombüs oluşumu

Bazen bu komponentlerden birincisi ön planda olmakta bazen de ikisi birlikte restenoz gelişiminde rol oynamaktadır. Stent restenozunun belirleyici farkı da burada yatmaktadır. Balon anjiyoplasti sonrasında gelişen restenozda önemli rolü olan remodeling sırasında oluşan başlıca değişiklikler şunlardır:

1. Kompensatuvar genişleme
2. Arter ekspansiyonu
3. Kronik büzüşme fenomeni
4. Kronik konstriksiyon

Kompansatuvar genişleme ve arter ekspansiyonu damar dış çapının ve birlikte lümenin artmasıyla, buna karşılık yeniden büzüşme ve konstriksiyon ise damar lümeninin daralması ile sonuçlanırlar.

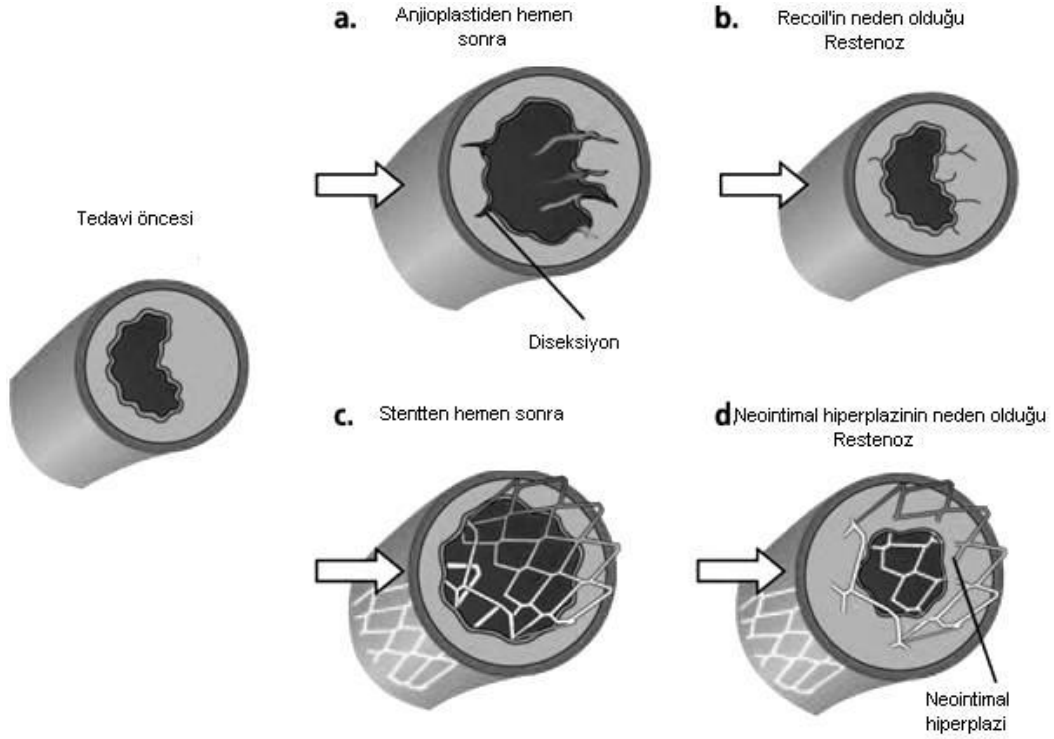
Kullanılan girişimsel yöntem hangisi olursa olsun 6 aylık takip sürecinde lümeninde oluşan yeniden daralma girişim sırasında kazanılan lümenin derecesi ile

doğru orantılı olmakla beraber, yaratılan hasarın derecesi ile de ilişkilidir. Yani; rölatif kazanç ile rölatif kayıp arasında lineer bir ilişki vardır. Rölatif kazanç ne kadar büyükse rölatif kayıp, yani lümende daralma da o ölçüde olmaktadır. Balon anjiyoplasti tipinde bir hasar yaratıldığında takip döneminde restenoz gelişimi öncelikle damar duvarında gelişen remodelingin derecesi ve yönü ile ilişkilidir. Eksternal elastik membran alanındaki işlem sonrası değer ile kontrol dönemindeki değer arasındaki fark artabilir veya azalabilir. Bu farktaki artış adaptasyonu simgelemekte (pozitif remodeling), buna karşılık farktaki azalma ise restenoz gelişimiyle sonlanmaktadır (negatif remodeling) (103).

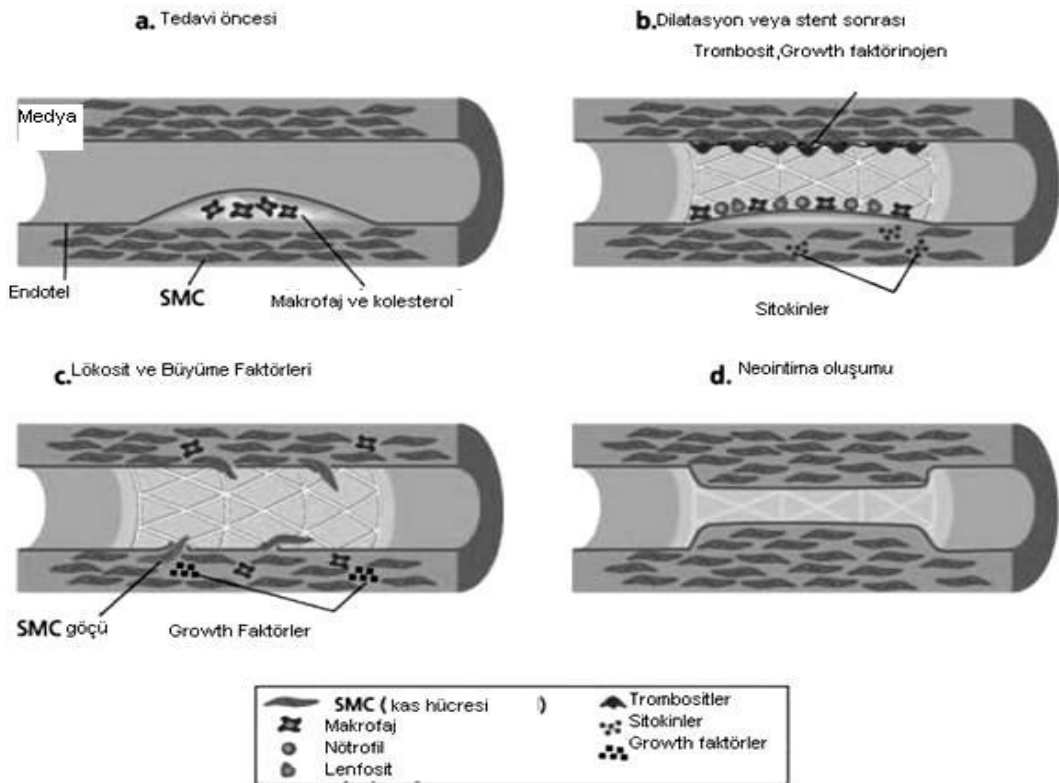
Stent içi restenoz (SİR), balon anjiyoplasti sonrası görülen restenozdan histolojik olarak oldukça farklıdır (Şekil 8). Balon anjiyoplasti restenozunun patogeneğinde, elastik rekoil, negatif remodeling veya kontraksiyon rol oynar. Bu patogeneiz mekanizması ise injuri bölgesinde trombüs, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, aşırı ekstrasellüler matriks üretimi sonucu oluşur. Düz kas hücre proliferasyonu ve aşırı ekstrasellüler matriks üretimi neointima oluşumuna neden olur. İnvasküler ultrasound çalışmaları stent sonrası restenozunda elastik rekoil ve negatif remodeling olgularını ortadan kaldırdığını ve böylece stent içi restenozun büyük ölçüde neointima oluşumu sonucu olduğunu göstermiştir (Şekil 9) (15, 104, 105). Mintz ve arkadaşlarınca yapılan bir seri intravasküler ultrasonografi (IVUS) takip çalışmalarında stent dışı girişimlerden sonra görülen restenozun büyük ölçüde arteriyel remodelingin yönü ve büyüklüğü ile ilgili olduğu, hücresel proliferasyonun ise daha az rol oynadığı gösterilmiştir (106). Stent tipi hasarda ise durum biraz farklıdır. Çünkü stentlerin diğer yöntemlerden farklı bazı etkiler yarattıkları bilinmektedir (107).

Bu etkiler şöyle sıralanabilirler:

1. Scaffolding (iskele) etkisi.
2. Tellerin doku içine gömülme etkisi.
3. Yabancı cisim reaksiyonu.
4. Stent moleküllerinin elektriksel şarjının yarattığı potansiyel moleküler etki.
5. Özellikle kendiliğinden açılan stentlerin damar duvarında yarattığı uzun süreli barotravmatik etki.
6. Vazo vazorum hasarı.

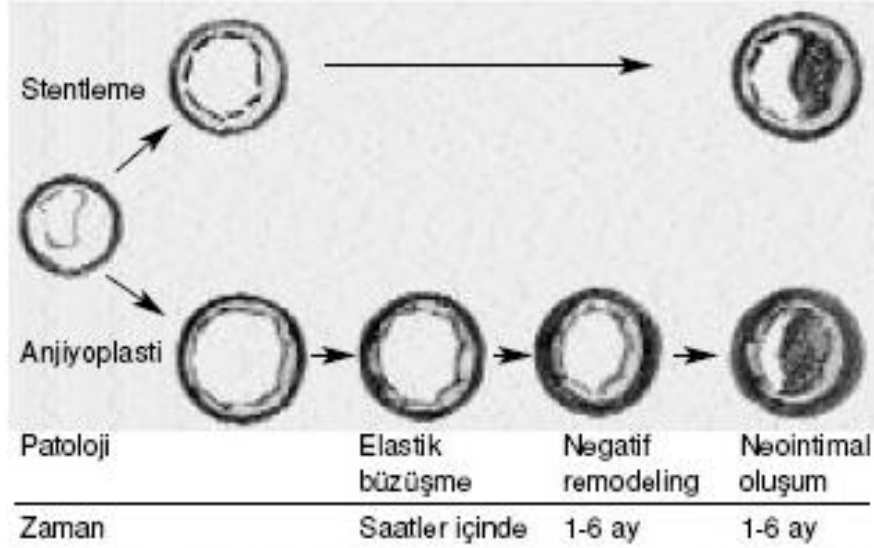


Şekil 8: Balon anjiyoplasti sonrası restenoz (a-b), Stent sonrası restenoz (c-d) (115)



Şekil 9: Neointimal hiperplazi gelişimi (115)

Restenoz başlıca iki temel olay dikkat çeker; arteryel yeniden biçimlenme (remodeling) ve neointimal hiperplazi (Şekil 10) (108).



**Şekil 10: Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi (108).**

#### **A. Arteryel yeniden şekillenme (Remodeling)**

Negatif şekillenme, balon anjiyoplasti restenozunun başlıca nedenidir (108-110). Anjiyoplasti sonrasında pozitif biçimlenme gelişebilir, ancak elastik büzüşmeden dolayı bu kazanç önemli oranda azalır. Stentlerle bu olayın üstesinden gelinmesine karşın, yeniden biçimlenmenin kesin mekanizması veya bu zedelenmeye karşı tunika media veya adventisyanın yanıtını gösterip göstermediği bilinmemektedir (110-111).

#### **B. Elastik büzüşme**

Koroner arterlerin iç ve dış elastik membranlarında bol miktarda elastik lif vardır. Balonun şişirilmesiyle gerilen bu lifler, balonun söndürülmesini izleyen saniyeler veya dakikalar içinde büzüşür ve lümen alanında %40'a varan kayba yol açarlar. Ancak, stentler aşırı gerilmeye bağlı gelişen bu fenomeni önemli oranda azaltır (108-110).

#### **C. Neointimal hiperplazi**

Balon travmasıyla aterosklerotik plak kırılır; trombosit adezyonu ve aktivasyonu uyarılır. Aktifleşmekte olan trombositlerden tromboksan a<sub>2</sub>, serotonin ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenler salınır. Bu mitojenler

düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarır (108-110, 115). Düz kas hücrelerinde, mitojenik proto-onkogen düzeyleri artar ve hücreler kontraktıl fonksiyonu yerine sentez işlevi görürler (108, 109). Normalde G0 fazında olan düz kas hücrelerinin %20 ile %40'ı üç gün içinde hücre siklusüne girer. G0 fazında olan düz kas hücreleri CD-44, ürokinaz-plazminojen aktivatör reseptör, alfa integrin, değiştirici büyüme faktörü, MDC-9 gibi hücre göçüne sebep olan proteinleri salarlar (108-110). Aktifleşen düz kas hücreleri hem çoğalır hem de intimaya göç etmesiyle sonuçlanır. Ayrıca, hücre dışı matriks ve kollajen sentezini de artırmak suretiyle neointima gelişmesine neden olurlar (108-110). Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal hiperplazi SİR'in başlıca nedenidir (108-110). Hayvan çalışmalarında proliferatif yanıtın sekiz hafta içerisinde geliştiği gösterilmişse de, insanlarda yapılan anjiyografik çalışmalarda hücre çoğalmasının en fazla 1. ve 6. aylar arasında olduğu, stentlerin yalnızca küçük bir bölümünde ise 6. ve 12. aylar arasında geliştiği gösterilmiştir (112-114). Takip eden zaman zarfında düz kas hücreleri yerini lümen içinde çok az bir kayba sebep veren inaktif fibrozise bırakır. Aktif çoğalmanın fibrosis ile yer değiştirmesi 1. yıldan sonra gözlenen hedef lezyon revaskülarizasyonundaki (<%2) azalmanın ana nedenidir (116, 117). Geç lümen kaybı, dolayısıyla uzun dönemde restenozun gözlendiği brakiterapi ve safen greftlere uygulanan stent implantasyonu ise bu durumun istisnalarıdır (118, 119). Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur.

Hasarsız endotelden salınan nitrik oksit (NO) düz kas hücre büyümesini önlenmesinde görev alır (108, 109). Anjiyoplasti restenozu ile karşılaştırıldığında, SİR örneklerinde hücre sayısı çok olmasına karşın genelde hiposellülerdir (120). Stent sonrası neointimal oluşum, mediyal yırtıkla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler, derinde ve stent sitratlarına yakın yerleşim gösterirler (121). Damar duvarındaki proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir reaksiyon olması olasıdır (110). Primer plaklara kıyasla, restenotik lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır (110). Bundan dolayı, SİR'in önlenmesinde hem hücre çoğalmasını hem de matriks sentezini önleyebilecek bir yöntemin daha faydalı olacağını düşündürmektedir.

#### **D. Trombüs organizasyonu**

Perkütan koroner girişim endotelde bozulmaya ve mediyal diseksiyona yol açar. Kollajen, von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subintimal içeriğin açığa çıkması trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır. Fibrin ve trombositler stent sitratları üzerinde birikir. Stent içi restenoz yerinde fibrin ve trombositlerin, neointimal oluşum ve aşırı neovaskülarizasyonla olan ilişkisini, mural trombüs organizasyonunun da stent restenozuna katkı yapabileceğini gösterir (110). Özellikle diyabetik olgularda trombüs gelişimi daha belirgindir (109).

#### **E. İnflamasyonun rezolüsyonu**

Hayvan modellerinde, damar zedelenmesine yanıt olarak, lümenen trombüse doğru mononükleer hücre açısından zengin bir inflamasyon izlenmiştir. Bu hücrelerden, trombüs erimesine veya remodelinge yol açan birçok fibrinolitik enzim salınır. Stentleme sırasında mediyal zedelenme olması durumunda, SİR ile inflamasyon ve lipid içeriğin penetrasyonu arasında yakın ilişki bildirilmiştir (110, 121). Bazı inflamatuvar hücreler (sıklıkla makrofajlar) SİR'in bütün evrelerinde bulduklarından (110), inflamasyonun rezolüsyonu stent restenoz patogenezinde önemli bir rol oynar.

#### **2.2.3. Restenoz Kliniği**

Restenoz genellikle girişimi takiben ilk 6 ay içinde gelişir. Yapılan birçok çalışmada restenozun ilk günler ve haftalar içinde özellikle büzüşme ve trombüs oluşumu ile başladığı ve 3.Aya doğru da neointimal proliferasyon ile tedricen artarak maksimuma ulaştığı gösterilmiştir. İlk 6 ayda restenoz gelişmediği takdirde bundan sonra restenoz gelişme olasılığı diğer damar alanlarındaki lezyon gelişmesiyle aynı orandadır (103). Restenoz esas olarak yineleyen semptomlar varlığında akla gelmekte ve genellikle klinik olarak ilk başvurudakinden daha kararlı olmaktadır. Fakat önemli bir kısım restenoz hastası ise akut koroner sendrom kliniği ile başvurabilmektedir. Cleveland Clinic tarafından yayımlanan çıplak metal stent restenozu olan 1186 hastanın dahil edildiği bir analizde başvuru sırasında tanı olarak %9,5 akut miyokard infarktüsü (%2,2 ST yükselmeli miyokard infarktüsü), %26 kararlı olmayan angina (UAP) pektoris saptanmıştır (122).



#### 2.2.4. Stent Restenozu Önlemede Tedavi Yöntemleri

Perkütan koroner girişim, KAH tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti yapılırken, günümüzde olguların %80'inden fazlasına stent uygulanmaktadır. Seçilmiş olgularda %10-30 arasında olan stent içi restenoz oranı günlük uygulamalarda %60-80'lere kadar çıkabilmektedir. Restenozu önlemek için pek çok ilaç ve mekanik girişim test edilmiş; ancak bunların başarı oranları düşük bulunmuştur. Yüksek restenoz oranı PKG'nin yararını kısıtlamaktadır (123). Bu nedenle asemptomatik hastalarda yakın izlem ve tıbbi tedavi ile yetinmenin uygun olacağı da belirtilmektedir. Ancak ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) çalışmasında yalnızca anjinayı ve anjinayla birlikte iskemi bulgularını da ortadan kaldıracak biçimde tıbbi tedavi ile revaskülarizasyon karşılaştırıldığında revaskülarizasyon yapılan gruptaki hastalarda mortalite ve miyokard infarktüsü sıklığının belirgin derecede az olduğu saptanmıştır (120).

##### 2.2.4.1. Farmakolojik Tedavi

Restenozu önlemek için düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden pek çok ilaç denenmiş fakat sonuçlar başarılı olmamıştır. Primer ve sekonder korumada etkili olan statinler restenozu azaltmamıştır. Oksidatif stresin de neointimal hiperplazi gelişiminde rol oynayabilir. Bu mantıkla restenoz tedavisinde kullanılan antioksidan özelliklere sahip karvedilol de restenozu önleyememiştir. Anjiyoplasti yapılanlarda hiperlipidemi tedavisinde kullanılan antioksidan özelliği olan probukol kullanımı stent içi restenoz oranı açısından plasebodan (%11'e karşı %27, p=0.009) üstün bulunmuştur. Akut koroner sendrom tablosunda, düşük molekül ağırlıklı heparin ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri akut stent trombozu riskini azaltırlar. Fakat uzun süreli glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri, heparin ve hırudin kullanımı stent içi restenoz riskini azaltmamıştır (123).

#### 2.2.4.2. Girişimsel Yöntemler

##### **A-Balon anjiyoplasti**

Bu teknikle, ilk stent yerleştirildiği zaman ki elde edilen damar çapına asla ulaşamaz. Lümen genişlemesi, %56 oranında ilave stent genişlemesi ve %44 oranında ise neointimal oluşumun kompresyonu ile sağlanır (124). Stent-içi restenoz tedavisinde, %29'unu diffüz lezyonların oluşturduğu anjiyografik bir çalışmada, düz balon anjiyoplasti sonrası anjiyografik tekrar restenoz oranı %22 bulunmuştur (125). Ancak, diffüz ve ciddi SİR lezyonu varlığında daha yüksek tekrar daralma gözlenmiştir.

##### **B- Stent yerleştirilmesi**

PTKA sonrasında sıklıkla gözlenen elastik büzüşme sorunu stent uygulamaları ile önemli derecede giderilmişse de, stent içinde neointimal hiperplazi ile gelişen restenoz oranları yüksek seviyelerde izlenmeye devam etmektedir (126). Mehran ve arkadaşları çıplak metal stent (ÇMS) restenozunu, fokal, difüz, proliferatif ve total oklüde şeklinde 4 gruba ayırarak hastalara PTKA uygulamışlardır.1 yıllık takipte tekrarlayan hedef lezyon revaskularizasyonu oranlarını sırasıyla; %19, %35, %50 ve %83 olarak bildirmişlerdir (101). Bir başka çalışmada ise stent implantasyonu sonrası ilk 3 ay içerisinde SİR gözlenmesinin, tekrar PTKA uygulanan hastalarda rekürren restenozun önemli bir belirteci olduğu gösterilmiştir (127). ÇMS restenozunda bir diğer yaklaşım ise ilaç kaplı stent (İKS) implantasyonlarıdır. Hem sirolimus salınlı stentlerin, hem de paklitaksel salınlı stentlerin (PSS), SİR de kullanımının klinik ve anjiyografik restenoz oranlarını anlamlı derecede azalttığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (128). Sirolimusun etkinliğini değerlendiren uluslararası “e-CYPHER Registry” çalışmasında, onüç binden fazla hastaya sirolimus salınlı stent (SSS) takılmıştır. Bu hastaların yaklaşık %14'ünü SiR olguları oluşturmuştur. Toplam 6 aylık önemli kardiyak olay (ÖKO) ve hedef lezyon revaskularizasyonu oranları sırasıyla %4.6 ve %1.7 bulunmuştur (129). TAXUS III çalışmasında 28 hastanın SiR lezyonlarına PSS uygulanmış ve bir yıl sonunda major kardiyak olay (MKO) %28.6, HLR oranları %21.4, MD %3.6 oranlarında saptanmıştır. Çıplak stent restenozunun tedavisinde İKS kullanıldığı çalışmalar aşağıda (Tablo 7) verilmiştir (123).

**Tablo 7: Çıplak stent restenozunun tedavisinde ilaç kaplı stentin (İKS) kullanıldığı çalışmalar**

HLR (%)	ÖKO (%)	İlaç	olgu sayısı	izlem (ay)	Yeni restenoz (Sayı, %)
8.3	18.7	Sirolimus	16	9	3/15 – 20
–	–	Sirolimus	25	12	1/25 - 4
16.3	18.5	Sirolimus	44	9	–
21.4	29.0	Takrolimus	28	12	4/25 - 16
25.0	41.6	Sirolimus	12	8.5	4/10 – 40

**HLR:** Hedef lezyon revaskülarizasyonu; **ÖKÖ:** Önemli kardiyak olay.

Yapılan çalışmalarda, İKS ile %0 ile %9 arasında SİR bildirilmiştir (130). ISAR-DESIRE çalışmasında ise SSS ve PSS grubunda PTKA'ya göre daha az restenoz saptanırken, yine SSS grubunda PSS grubuna göre daha az restenoz gelişmiştir (131). ISAR-DESIRE 2 çalışmasında ise SSS restenozu gelişmiş hastalara yeniden SSS ya da PSS takılmış ve takip edilmiştir. Bir yıllık takip sonunda her iki grupta da gerek yeniden restenoz (SSS %19, PSS%20.6) ve gerekse HLR oranları (SSS %16.6, PSS %14.6) benzer bulunmuştur (128). REALITY, ISAR-DIABETES, SIRTAX LATE çalışmalarında İKS implantasyonu ile SİR oranları benzer bulunmuştur. ÇMS tedavisinde de kullanılan İKS lerin yaygın kullanımının artmasıyla yeni bir SİR tipi gelişmektedir. Bu yeni sorunun en uygun tedavi şekli henüz belirsizdir.

### 2.2.5. Stent İçi Restenoz Belirteçleri

Restenozu öngörmesi için pek çok faktör ileri sürülmüştür. Bunlardan kabul görenler (Tablo 8)'de özetlenmiştir. Bu faktörler, hasta, lezyon ve işlemle ilgili ile ilişkili olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir (123).

**Tablo 8: Stent-içi restenoz (SİR) prediktörleri.**

Hastayla ilgili	İşlemle ilgili	Lezyona ilişkin
Diyabetes mellitus* Kararsız angina Hipertansiyon DD-genotipi (ACE geni)	Stent uzunluğu* Stent overlappingi Stent sayısı Son minimal lümen çapı Son kesitsel alan Yüksek balon: arter oranı Stent tipi	Önceki SİR* Yüksek dereceli restenoz Küçük damar çapı* Uzun lezyon Safen ven grefti Sol ön inen arter lezyonu* Osteal lezyon* Kalsifikasyon

\*: İlaç kaplı stent restenozu için bağımsız belirteçleri gösterir.

**Hastayla ilgili etkenler:** Pek çok klinik etkenle restenoz gelişimi arasındaki ilişki araştırılmışsa da bunlardan yalnızca ikisi restenozla yakından ilgili bulunmuştur.

1-Diyabetes mellitus (DM)

2-Kararsız angina pektoristir (UAP).

Diyabetik ve özellikle kan şekeri iyi regüle olmayan hastalarda restenoz oranı daha yüksek bulunmuştur. Çünkü diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir (132). PKG yapıldığı sırada kararsız angina klinik tablosu gösteren hastalarda da restenoz gelişme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bunun da yırtılmış olan aktif bir plakta ikinci bir hasar oluşturulduğunda iyileşme cevabının aşırı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Böyle aktif bir plaktan PKG sırasında daha fazla sitokin ve büyüme faktörü salgılanmasının intimal proliferasyonu daha fazla uyardığı düşünülmektedir. Bunların dışında hiperkolesterolemi ve tedavisinin, erkek cinsiyetin, sigara içiminin, fibrinolitik sistemle ilgili bazı parametrelerin (PAI-1, fibrinojen, Faktör VII-VIII gibi) restenozla ilgili olabileceğini belirten çalışmalar yapılmış olmakla birlikte bunların hiçbirisi gerçek bir prediktör olarak kullanılamaz.

**Lezyonla ilgili etkenler:** Lezyon tipi ve morfolojisi ile restenoz gelişmesi arasında da ilişki saptanmıştır. Bu konuda yapılan önemli çalışmalardan birisi olan M-HEART çalışmasında darlığın yeri, başlangıçtaki darlık yüzdesi, lezyonun uzunluğu, komşu damar segmentinin çapı, işlem sonrası darlık derecesi restenoz prediktörü olarak bulunmuştur (133). Damar çapı küçüldükçe ve başlangıçtaki darlık yüzdesi arttıkça restenoz oranı da artmaktadır. LAD restenoz oranının özellikle yüksek bulunduğu damardır. Osteal ve proksimal lezyonlarda restenoz oranı distal lezyonlara göre daha yüksektir. Total oklüzyonlar özellikle kronik olduklarında hem işlemsel başarı oranları düşük kalmakta hem de restenoz oranları yükselmektedir. Yine uzun lezyonlar restenoz oranı daha yüksek olan lezyonlardır.

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

**İnflamasyon belirteçleri:** Stent restenozunun patofizyolojisinde bilinen teknik ve mekanik faktörlerin yanında kişisel yatkınlıkta rol oynamaktadır. Yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına göre bu kişisel yatkınlıktaki inflamatuvar yanıtın stent restenozunda kritik rol üstlendiği düşünülmektedir (134). C reaktif protein (CRP) molekülünün yaklaşık olarak 19 saatlik yarılanma ömrüne bağlı olarak diğer inflamasyon biyobelirteçlerinden sonuçları daha güvenilir olduğu bilinmektedir ve bu nedenle CRP ile ilgili çok çalışmalar yapılmıştır. PKG uygulanan hastalarda da sistemik inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olan CRP ‘nin aynı zamanda stent implantasyonu sonrası inflamatuvar durumun mükemmel bir belirteci olduğu gösterilmiştir (135). Stent implantasyonu sonrası stent restenozu riskini tahmin etmek için CRP den başka diğer inflamatuvar belirteçlerde araştırılmaktadır. Özellikle, matriks metalloproteinaz (MMP) 2, MMP-9 ve pregnancy associated plazma protein A (PAPP-A) gibi moleküler vasküler yaralanma sonrası ekstrasellüler matrikste bozulma ve VSMC'nde göç mekanizmaları ile birlikte anjiyografik stent restenozu ile ilişkili olmuştur (135).

Stent restenozu patogeneğinde trombosit ve nötrofil hücreleri önemli rol oynar. Trombosit ve nötrofil hücrelerinin aktivasyonunu değerlendiren plazma CD 40 ve glikoz fosfatidil inositol-80 seviyeleri ile stent restenozu arasında ilişki olduğu görülmüştür (136). Stent restenozunun patofizyolojisinde diğer inflamatuvar biyomarkelerden plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve fibrinojen rol oynayabilmektedir (137-138).

İnflamatuvar biyobelirteçlere ek olarak stent restenozunda risk faktörü olarak birkaç genetik polimorfizm (TLR-2 ve p27kip1 gen) gösterilmiştir. Bu genler VSMC ve lokosit proliferasyonun da düzenleyici olarak görev yapabilen toll-benzeri reseptör 2 (TLR-2) ve siklin bağımlı kinaz inhibitörü (p27kip1) dir (139-140).

Daha önceden de bilindiği gibi stent bileşenlerine bağılı olarak gelişen lokalize aşırı duyarlılık reaksiyonu inflamasyona katkıda bulunarak stent restenozunda rol alabilir. Yapılan postmortem çalışmalarda stent restenoz dokusunda stent stıratları arasında eizonofilik infiltrasyonlar saptanmıştır (141-142). Bu hastalara önceden yapılan patch testinde metal alerjisi saptanmıştır (143).

Çıplak metal stent ve ilaç kaplı stent restenozunda inflamasyonun rolü ile birlikte inflamatuvar biyobelirteçler arasında da çeşitli farklılıklar kaydedilmiştir. CRP düzeyleri ÇMS'ler den farklı olarak İKS te işlem öncesi SİR'i tahmin etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılmamaktadır. İKS ile matrix metalloproteinazlar arasında yapılan çalışmalarda anjiyografik olarak İKS restenozu ile ilişkili bulunmuştur. ÇMS restenozu ile diğer inflamasyon belirteçleri (PAPPA, CD-40 ligand v.s) arasında yapılmış olan çalışmalar, İKS restenozunda bu biyobelirteçlerle ilgili yeterli çalışma yapılamamıştır (144).

### **2.3. Serum Fetüin-A**

Hepatositler tarafından üretilen plazma glikoproteinlerinden biridir. Yaklaşık 50 yıl önce tespit edilmiştir. 60 kDa ağırlığında olup plazma konsantrasyonu 0.4-1.0 g/l dir. Serum protein elektroforezinde  $\alpha_2$  bandının baskın elemanı olarak yer alan bir negatif akut faz reaktanıdır. Fetüin-A ard arda dizilen sistatin ve prolin ve glisinden zengin 3 zincire sahip sistein proteaz inhibitörlerinin süper familyasının bir üyesidir (145). Fetüin-A ilk olarak 1970 yıllarının sonlarında Lebreton ve arkadaşları

tarafından keşfedilmiştir. Fetüin-A albumin benzeri bir akut faz reaktanıdır (146). Fetüin-A embriyonik gelişmede önemli rol oynayabilmektedir. Fare embriyogenezi sırasında kalp, karaciğer, böbrek, sinir sistemi gibi organlarda sentezlendiği gösterilmiştir (147). İmmuno histokimyasal çalışmalar gestasyonun ilk yansında gelişmekte olan insan pitiuter glandın kolloid meteryalinde fetüin-A'nın bulunduğunu göstermiştir. Bu bulgular fetüin-A'nın gelişim boyunca homeostatik sistemlerin bir bölümünde olabileceğini gösterebilmektedir (148).

Fetüin-A insan serumunda bulunan kalsifikasyonun majör inhibitörüdür. Kalsiyum (Ca) ve fosfat (P) içeren solüsyonlarda, apatit kristal formasyonunun potent inhibitörüdür. Ca ve P ile kararlı kolloidal yapı oluşturur ve "calsiprotein" particles olarak adlandırılır (149). Fetüin-A dan yoksun farelerde, intravasküler bölgede ve yumuşak dokularda şiddetli kalsifikasyon gelişir. Fetüin-A, ektojik kalsifikasyonu önlerken kemiklerdeki mineralizasyonu inhibe etmez (150). Fetüin-A gen rezidüleri kromozom 3q27'de yerleşir. Yeni olarak fetüin-B varlığı ortaya çıkmış olup bu molekül fetüin-A ile benzer boyut ve özelliktedir. Fetüin-A dan farklı olarak fetüin-B cinsiyet bağımlı ve serum düzeyi daha düşüktür. Fetüin-B'nin kalsifikasyon inhibitör etkisi henüz anlaşılammamıştır ancak muhtemelen daha az etkilidir (151).

Serum fetüin-A yaklaşık olarak serum presipitasyon inhibitör kapasitesinin %50'sine sahiptir. Kalsifikasyonu inhibe etkisinin yanında, fetüin-A bir çözünür transforming growth factor- $\beta$  antagonisti (TGF- $\beta$ ) gibi biyolojik aktivitede rol oynamaktadır. Fetüin-A insülin tirozin kinazı reseptörünü zayıflattığı ve azalmış insülin sensivitesine bağlı olarak insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Fetüin-A, Ca ve fosfat içeren aşırı doymuş solüsyonda spontan hidroksiapatit oluşumunun güçlü bir inhibitörüdür (20).

Yakın zamanda Reynolds ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek konsantrasyonlardaki Ca ve P'a maruz kalma, vasküler düz kas hücrelerinde osteoblast benzeri fenotipin ortaya çıkmasını kolaylaştırmıştır. İlginç olarak, insan serumunu içeren kültür ortamında, salınan matriks veziküllerinde serum kökenli fetüin-A saptanmıştır, bununda küçük presipitasyon matriksleriyle fetüin-A'nın süratle etkileştiği sonucunu doğurduğu saptanmıştır (152). Bu bulgu serum fetüin-A'nın da vasküler düz kas hücresine girebileceğini düşündürse de şu anda elde bunu destekleyecek bir kanıt bulunmamaktadır. Fetüin-A'nın MGP gibi VSMCs matrix

veziküllerinde bulunduğu gösterilmiştir (153). Fetüin-A ve MGP'nin normalde arteriyel damar duvarında bulunduğu ve yapılan çalışmalarda aterosklerotik plaklarda bu miktarın arttığı tespit edilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda MGP eksikliği olan farelerde aortik kalsifikasyonun arttığı gösterilmiştir. Son kanıtlar MGP'nin mezenkimal hücrelerin osteojenik hücrelere dönüşümünü BMP-2 üzerinden engellediği ve böylece damar duvarında gelişen mineralizasyonu önlediği gösterilmiştir (150).

Wang ve arkadaşları 238 PD hastasında fetüin-A'nın MIA sendromu ve valvüler kalsifikasyonla ilişkisini araştırmışlar. Fetüin-A ile MIA sendromu arasında ters ilişki bulunduğunu ve fetüin-A düzeyindeki en fazla düşüşün MIA sendromunun 3 komponentinde taşıyanlarda olduğunu tespit etmişler. Yine bu çalışmada Fetüin-A ile CRP, IL-6 arasında negatif, albumin arasında pozitif korelasyon bulunmuş. Serum fetüin-A düzeyi akut negatif faz reaktanı olarak inflamasyonda düşer. Aterosklerotik kalsifikasyon mekanizmasında yer alan transforming growth faktör, güçlü osteojenik büyüme, kemik morfogenetik ve değişik faktörleri antagonize eder. Aterosklerozda önemli rol oynayan mekanizma ise fetüin-A'nın inhibe ettiği insülin tirozin kinaz aktivitesine bağlı olarak insülin direncidir. Fetüin-A aterosklerozun ilerlemesi sırasında kullanımına bağlı olarak ta serum fetüin-A seviyeleri düşük olabilir. Serum fetüin-A düzeyi düşük tarafta olan çalışma hastalarının vasküler kalsifikasyona daha meyilli olması, aterosklerozdaki mekanizmaların yeterince işlevsel olamamasıyla da açıklanabilir (154).

Moe ve arkadaşları serum fetüin-A ile koroner kalsifikasyon arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlar. Serum fetüin-A'nın koroner kalsifikasyonun patogeneğinde önemli bir göreve sahip olabileceğini düşünmektedirler (19).

Mehrota ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; prediyalitik dönemdeki diyabetik nefropatili hastalarda, serum fetüin-A düzeyi ile koroner arter kalsifikasyon skoru arasında direk bir ilişki olduğunu saptamışlardır (155).

Honda ve arkadaşları son dönem böbrek yetmezliği hastalarında CRP, IL-6, albumin ve fetüin-A'nın malnütrisyona, kardiyovasküler hastalık ve mortalite ile ilişkisini araştırmışlar. Kardiyovasküler hastalığın en iyi prediktörü IL-6; malnütrisyona ise albumin, IL-6 ve fetüin-A olduğunu tespit etmişler (156).



Mori ve arkadaşları sağlıklı 144 kişide yapmış oldukları çalışmada fetüin-A ile yaş ve karotis arter sertlik parametreleri arasında güçlü ilişki saptadılar. Normalde fetüin-A kronik renal yetmezlikli hastalarda aterosklerozdan ve kalsifikasyondan koruyan mediyatör olarak bilinmektedir. Bu çalışmada bu sonuçlar aterosklerozun erken aşamalarına bağımlı olarak bifazik patern gösterebileceğini düşündürüyor. Fetüin-A aterosklerotik değişikliklerin daha çok erken evrelerini etkilemekte olabileceğini düşündürmektedir (157).

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda Agatston skoru kullanarak hesaplanan periferik damar kalsifikasyonu (bilgisayarlı tomografi ile tespit edilen kalsiyum deposit sayısı ve depositlerin dansitesinin kombinasyonu temeline dayalı koroner arter kalsifikasyonu gösteren, 1990 yılında Agatston tarafından tanımlanan skordur) ile serum fetüin-A arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmada, serum fetüin-A seviyeleri ile periferik damar kalsifikasyonu arasında ters ilişki saptanmıştır (158).

Herman's ve ark. diyaliz hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada; aortik sertlik ile serum fetüin-A düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (159).

Ix ve arkadaşları KAH'lı hastalar arasında yapmış oldukları çalışmada, hafif-orta kronik böbrek yetmezliği ile normal renal fonksiyonlu hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada serum fetüin-A'nın her iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır (160).

Fetüin-A'nın diğer önemli bir özelliği insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu *invivo* ve *invitro* inhibe etmesidir. Bu özellik fetüin-A'nın insülin direncini artırma özelliğini yansıtır. Fetüin-A'dan yoksun farelerde insülin sensitivitesinin ve diyetle indüklenen obesitenin düzeldiği gösterilmiştir (161). Ix ve arkadaşları 711 diyabeti olmayan KAH bulunan metabolik sendromlu hasta üzerinde metabolik sendrom ile serum fetüin-A arasındaki ilişkiye bakılan bu çalışmada fetüin-A düzeyindeki artışın derecesi kan şekeriindeki yükseklik ve kan basıncı hariç metabolik sendromun her bir komponenti ile ilişkili bulunmuş. Fetüin-A düzeyi ile LDL, trigiserid (TG), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) arasında pozitif korelasyon varken yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiş. Neden olarak da fetüin-A ile tirozin kinaz reseptörünün inhibisyonu sonucu lipolizin artması, adipoz

dokudan serbest yağ asiti salınımının ve VLDL yi içeren apolipoprotein B nin üretimini artırması gösterilmiştir.

Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, serum fetüin-A düzeyi ile koroner kalsifikasyon skoru arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır. Diyaliz hastalarında serum fetüin-A düzeyleri düşük saptanmış olup, apatit kristal biçimlenmesini inhibe edici etkisi daha azdır ve bunun fetüin-A'nın ortama eklenmesiyle geri çevrildiği gösterilmiştir (18).

### **2.3.1. Serum Fetüin-A ve Koroner Arter Hastalığı**

Kalsifikasyon inhibitörü olan MGP ve fetüin-A gibi proteinler normalde arteriyel damar duvarında bulunduğu ve yapılan çalışmalarda aterosklerotik plaklarda bu proteinlerin miktarlarının arttığı tespit edilmiştir (154). Fetüin-A'nın MGP gibi VSMCs veziküllerinde bulunduğu gösterilmiştir (153). Bu Matriks vezikülleri ise, kalsifiye olan vasküler lezyonlarda gözlenmekle birlikte ilk başta ölen VSMC'ler den açığa çıktıkları görülmüştür (162). VSMC'nin fonksiyonları ise, ateroskleroz gelişiminin patogeneze migrasyon, proliferasyon ve matriks veziküllerinin salınımı yoluyla katkı sağlar (163). Fetüin-A ilk öncelikli olarak, cansız dokudaki vasküler düz kas hücrelerinden köken alan sinyal yollarını kesmekte ve vasküler düz kas apoptozisini inhibe etmektedir. Fetüin-A, bu apoptotik yapıların yanında bulunan yaşayan hücrelere bağlanmasını arttırarak, bu apoptotik yapıların klirensini hızlandırmaktadır (152, 164). Fetüin-A, fagositoz sonrasında makrofajların inflamatuvar yanıtını inhibe etmektedir (165).

Fetüin-A seviyelerinin aterosklerozda yüksek olmasını açıklayan hipotezler mevcuttur. Bu hipotezlerden birincisi fetüin-A aterosklerozun erken safhalarındaki vasküler kalsifikasyona karşı savunma fonksiyonuna bağlı olarak seviyelerini arttırmıştır. İkincisi ise ateroskleroz patogenezinde rol alan dislipidemi ve hiperinsülineminiye ikincil olarak hepatik fetüin-A gen ekspresyon artışına bağlı olarak serum fetüin-A seviyesinin artırdığı şeklindedir. Bu savunma hipotezleri hemen bütün kalsifik vasküler alanlarda güçlü fetüin-A birikimini immünohistokimyasal gösterimi ile desteklenmiştir. Şuna dikkat etmek gerekir ki

fetüin-A ne endotelde ne VSMC'de sentezlenmemektedir. Fakat VSMC'ye girebilmekte ve böylece intrasellüler kristal oluşumunu engellemektedir (166).

Fetüin-A TGF- $\beta$  antagonizmasını, TGF- $\beta$  II reseptörünü (TGF- $\beta$  R2 (TGF- $\beta$ R: Fc)) taklit ederek TGF- $\beta$  antagonistik etki yapar (167). TGF- $\beta$  endotelial hücre proliferasyonunu inhibe eder. TGF- $\beta$ R: Fc Özellikle adventisya tabakasında negatif vasküler remodelingin çok güçlü inhibitörü, kollagen üretimini inhibisyonu yapar. Smith ve arkadaşlarının çalışmasında balon anjiyoplasti sonrası zarar görmüş damarda çoğalan veya pasif VSMC lerde TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 seviyeleri artmış ve TGF- $\beta$ R 2 düzeyleri azalmıştır (168). McCaffrey ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada ise insan aterosklerotik lezyonlarda TGF- $\beta$ R 2 düzeyleri azalmıştır (169).

Serum fetüin-A miyokard infarktüs geçirmiş hastalarda muhtemel ateroskleroza dahil olması inflamasyondan daha çok metabolik yollar (insülin direnci, adipoz doku bozukluğu ve obezite) aracılığıyla olmaktadır. Fetüin-A adipoz dokuda serbest yağ asiti kullanımı ve depolanmasını bozduğu düşünülmektedir. Adipoz dokuda kullanımı ve depolanması bozulan yüksek serbest yağ asit seviyeleri karaciğerde fetüin-A gen ekspresyonu artmasına bağlı olarak serum fetüin-A seviyeleri yüksek olabileceğini düşünmektedirler (170).

Fetüin-A'nın diğer önemli bir özelliği insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu *in vivo* ve *in vitro* inhibe etmesidir. Bu özellik fetüin-A'nın insülin direncini artırma özelliğini yansıtır (171). İnsülin damardaki reendotelizasyon artırarak, progenitör hücreleri dolaşımda ki sayısının artırarak, artan düz kas hücrelerinin ve düz kas hücre migrasyonun inhibe ederek bu SMC ve endotel hücrelerinde koruyucu etkilere bağlı olarak balon anjiyoplasti gibi damar yaralanması sonrası neointimal büyüme inhibisyon ile sonuçlanır. Öglisemik hiperinsülinemili kişilerde neointimal büyüme azalmıştır (172). Lima-filho ve ark IVUS ile tespit edilen restenoz olgularında insülin direnci ile restenoz arasında ilişki mevcuttur (173).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamız Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak, yerel etik kurul olan Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 17.05.2011 tarihli ve 2011/05 nolu toplantı kararında alınan onay sonrası başlanmış ve 6 ay içinde tamamlanmıştır (Ek 1). Tüm hastalardan ve kontrol grubu olgularından aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır (Ek 2).

#### 3.1.Olgular

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümünde yılda  $\geq 75$  invaziv işlem deneyimi olan girişimsel kardiyologlar tarafından standart metodlarla daha önceden stent implante edilen hastalar, takiplerinde tekrardan AKS, USAP ve angina pectoris kliniği ile acil servisimiz veya polikliniğimize başvurup deneyimi olan kardiyologlar tarafından Philips BH5000 (Philips Medical Diagnostics, Netherland) koroner anjiyografi cihazıyla 6F (French), 7F ve 8F kateterler kullanılarak Judkins tekniği ile femoral yoldan yapılan selektif koroner anjiyografileri kantitatif değerlendirme sistemi kullanılarak (AET-met S.P.A. Italy QCA) değerlendirildi.

Kontrol KAG yapılan ve çalışmamıza aşağıda belirtilen anjiyografik restenoz kriterlerinden en az bir tanesini sağlayan ve uygun olan hastalar dahil edildi.

Anjiyografik Restenoz kriterleri olarak şu faktörler göz önüne alındı

1)Koroner artere girişim sonrası damar lümeninde bitişik damar segmentindeki normal lümen çapına göre  $> \%50$  tekrar daralması

2)Kazanılan lümenin  $\%50$ ' si nden fazlasının kaybedilmesi

3)İşlem sonucu  $\%50$ 'nin altına inen darlığın kontrolde  $\%70$  veya daha fazla darlık göstermesi.

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistemik hastalıkları ve kullandıkları ilaçları gibi restenozla ilişkili olabilecek tüm risk, demografik özellikler ve biyokimyasal parametreleri detaylı bir biçimde incelenerek kaydedildi. Çalışmamıza dahil edilen kontrol grubu stent restenoz  $\%50$  altı veya anjiyografik restenoz kriterine uymayan kişilerin tüm risk, demografik ve biyokimyasal parametreler incelenerek kaydedilerek dahil edildi.

Tüm hastaların boy-kilo ölçümleri yapıldı, beden kitle indeksleri [Body Mass Index (BMI)]  $\text{ağırlık}/(\text{boy})^2 \text{ kg/m}^2$  formülünden hesaplandı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ile nabızları kaydedildi. Çalışma kriterlerimize uygun olan hastalara kontrol koroner anjiyografi sonrası ekokardiyografi laboratuvarında GE VingMed Vivid 7 cihaz ile (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) ekokardiyografileri yapıldı. Ekokardiyografi ile hastaların sol atriyum, sol ventrikül fonksiyonları, kalp kapaklarının yapı ve fonksiyonları değerlendirildi.

### **3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

- 1-Çalışmaya imzalı onam gönüllü formu vermeyen hastalar
- 2-Stent trombozu olan hastalar
- 3-Ciddi kalp kapak kalsifikasyonu olan hastalar
- 4-Serum fetüin-A düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar
- 5-Bilinen diyabetik nefropatisi, kronik böbrek yetmezliği (KBY) veya herhangi bir sebepten dolayı kreatin değeri yüksek olan hastalar
- 6-Karaciğer hastalığı olan hastalar
- 7-Paratiroid hastalığı olan hastalar
- 8-Vit-D eksikliği olan hastalar
- 9-Kalsiyum ve fosfor metabolizmasının bozukluğu olan hastalar
- 10-Osteoporoz veya osteoporoz ilaçları kullanan hastalar
- 11-Maligniteye sahip hastalık olması
- 12-Malnutrisyona sahip hastalığının bulunmaması
- 13-Aktif enfeksiyon bulunmaması
- 14-Ağır travma öyküsü olan hastalar

### **3.3. Biyokimyasal Analizler**

Koroner anjiyografi sonrası çalışma grubuna dahil edilen tüm hastaların 8 saat açlığı takiben önkol yüzeysel venlerinden girilerek 10-15 ml açlık kan örnekleri alındı. Kan örnekleri Bülent Ecevit Üniversitesi (BEUN) Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında 3000 devirde, 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

Açlık kan şekeri, üre, kreatinin, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri kolorimetrik ve immünkimyasal yöntemler kullanılarak, Advia 2400 otoanalizörde çalışıldı (Siemens Diagnostic, Tarrytown, USA).

### **3.4. Serum Fetüin-A Düzeyi Ölçümü**

Yapılan koroner anjiyografi sonrası veya kardiyoloji polikliğininde takipleri sırasında çalışma grubuna dahil edilen tüm hastaların antekübital venlerinden yaklaşık 5 ml açlık kan örnekleri alındı. Antikoagulansız santrifüj tüplerine konulup 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek çalışma materyali olarak kullanılan plazma örnekleri elde edildi. Elde edilen plazma örnekleri -20° sıcaklıkta analiz edilinceye kadar depo edildi. Yanlış sonuçlara neden olacağından lipemik ve hemolitik örnekler analiz için kullanılmadı. Serum fetüin-A düzeylerinin Bülent Ecevit Üniversitesi (BEUN) Uygulama ve Araştırma Hastanesi İmmünoloji laboratuvarında kompetatif ELİSA yöntemi ile immundiagnostik AG cihazı (Bensheim Germany) ile çalışıldı.

### **3.5. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arası farklılıklar Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve ayrı ayrı gruplara fetüin-A düzeyleri ile değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearsons korelasyon analizi yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda bahsedilen kriterlere uygun olan 36 restenoz tespit edilen hasta grubu (ort. yaş, 59±10 yıl) ve 44 restenoz tespit edilmeyen kontrol grubu (ort. yaş 62±10 yıl) olmak üzere toplam 80 hasta dahil edildi. Çalışma grubumuz 55 erkek (%68.8) ve 25 kadın (%31.3) hastadan oluşmaktaydı.

Restenoz hasta grubunun popülasyonu 23'ü erkek (%63.9) ve 13'ü kadın (%36.1) hasta oluşturuyor. Kontrol grubundaki erkekler 32 kişi ve kontrol grubunun %72.7'sini oluştururken, kadınlar ise 12 kişi ve kontrol grubunun %27.3'ünü oluşturmaktadır. Gruplar arasında demografik özellikler benzerdir. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik karakteristikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9: Grupların demografik özellikleri ve klinik karakteristikleri**

	<b>Stent restenozu (n=36)</b>	<b>Kontrol (n=44)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	59±10	62±10	0.787
<b>Cinsiyet (K/E)(n)</b>	13/23	12/32	0.544
<b>Aile öyküsü (yok/var)</b>	21/15	26/18	1.000
<b>Hiperlipidemi (yok/var)</b>	8/28	20/24	0,053
<b>DM (yok/var)</b>	19/17	33/11	0.066
<b>Hipertansiyon(yok/var)</b>	11/25	21/23	0.183
<b>Sigara (yok/var)</b>	31/5	39/5	0.459
<b>Metabolik sendrom (yok/var)</b>	19/17	33/11	0.066
<b>Stent restenoz öykü (yok/var)</b>	26/10	36/8	0.451
<b>Stent takılmasından sonraki süre(yıl)</b>	3.5±3.39	3.0±3.87	0.571
<b>KAH süresi (yıl)</b>	5.0±3.64	3.0±3.9	0.223
<b>Sistolik KB (mmHg)</b>	132±20.9	131±21.1	0.684
<b>Diyastolik KB (mmHg)</b>	72±11.1	72.5±12.3	0.392
<b>Nabız (atım/dk)</b>	76±14.7	72.5±15.5	0.702
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28±3.6	27.8±4.1	0.873

**K:** Kadın; **E:** Erkek; **KB:** Kan basıncı **DM:** Diyabetes mellitus

Stent restenozu ve kontrol grubu arasında demografik ve klinik özellikleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Koroner damar lokalizasyonu restenoz tutulum oranlarına göre; sol inen koroner arterde (LAD) (%41.7), sağ koroner arter de (RCA) (%36.1) ve son olarak sirkumfleks koroner arterde (Cx) (%22.2) olarak bulundu.

**Tablo 10: Stent restenoz ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametreler**

	<b>Stent restenoz (n=36)</b>	<b>Kontrol (n=44)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Fetüin-A (ng/ml)</b>	78.6±18.3	58.5±10.7	<b>0.000</b>
<b>Açlık kan şekeri (mg/dl)</b>	110±66.95	102±57.05	<b>0.026</b>
<b>HDL kolesterol (mg/dl)</b>	39.5±9.58	39±10.71	0.872
<b>LDL kolesterol (mg/dl)</b>	95.5±27.9	96±31.2	0.799
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	138.5±149.2	145.5±86.5	0.843
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	167±40.54	161.1±35.45	0.479
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	3.25±0.62	3.2±0.64	0.261
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9.5±0.44	9.5±1.25	0.364
<b>Alkalen fosfataz (mg/dl)</b>	83±23.11	76±19.13	<b>0.048</b>
<b>Sedimentasyon (mm)</b>	12±27.38	15.5±17	0.922
<b>CRP (mg/l)</b>	3.4±50.6	7.8±50	0.169
<b>AST (U/L)</b>	23±6	22.5±5.6	0.473
<b>ALT (U/L)</b>	22±10.51	20±10.13	0.340
<b>MPV ( fL)</b>	8.0±0.91	8.25±0.91	0.228
<b>Trombosit sayısı(10<sup>3</sup>/μL)</b>	260.5±80.56	221±63.13	0.072

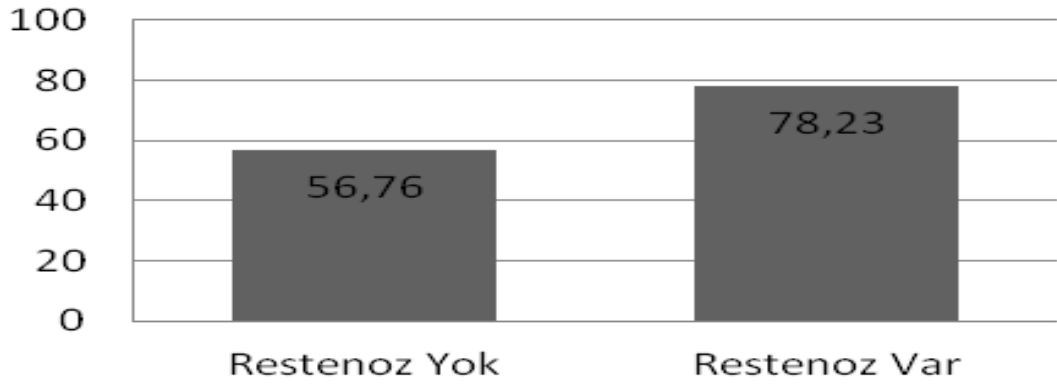
**HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein **CRP:** C reaktif protein **AST:** Aspartat amino transferaz **ALT:** Alanin aminotransferaz **MPV:** Ortalama trombosit hacmi

Stent restenozu olan grubun serum fetüin-A seviyeleri kontrol grubuna göre istatiki olarak (78.6±18.3'e karşın 58.5±10.7 p=.000) anlamlı düzeyde yüksek ölçüldü (Şekil 11).

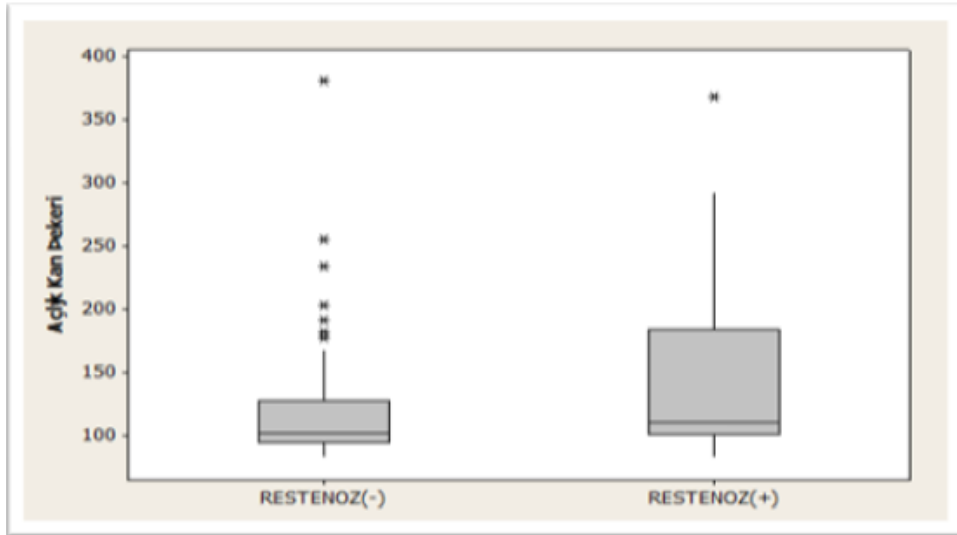


Stent restenozu olan grubun açlık kan şekeri seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ( $110\pm66$ 'a karşı  $102\pm57$ ;  $p=0.026$ ) anlamlı ölçüde yüksek saptandı (Şekil 12). Stent restenozu olan grupta alkalen fosfataz düzeyleri kontrol grubuna göre (stent restenoz:  $83\pm23.11$  kontrol:  $76\pm19.13$   $p=0.048$ ) yüksek saptandı. Stent restenozu ve kontrol grubu arasında yapılan diğer biyokimyasal parametreler arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

## Serum Fetuin-A düzeyi



Şekil 11: Stent restenozu ve kontrol grubunda Fetuin-A düzeyinin karşılaştırılması ( $p=0.000$ )



Şekil 12: Stent restenozu ve kontrol grubunda açlık kan şekerinin karşılaştırılması ( $p=0,026$ )

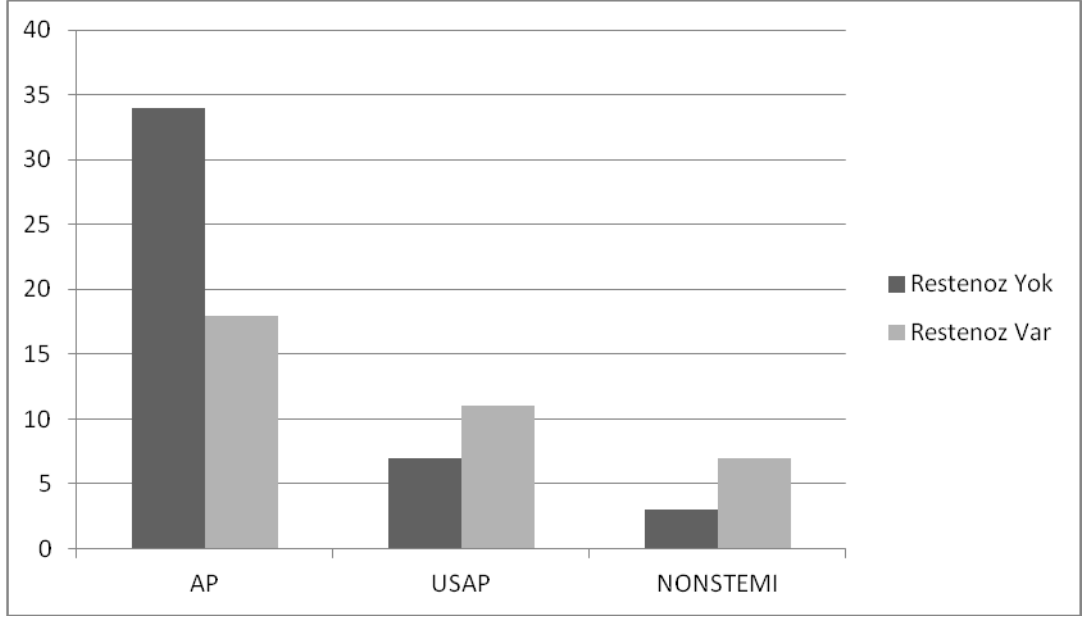
**Tablo 11: Grupların anjiyografik ve stent özelliklerinin kıyaslanması**

	<b>Stent restenoz (n=36)</b>	<b>Kontrol (n=44)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Stent tipi (ilaçlı/ilaçsız stent)</b>	2/34	8/36	0.174
<b>Tekrar KAG yapma nedeni (AP/AKS)**</b>	18/18	34/10	<b>0.035</b>
<b>Damarlarda birden fazla stent (yok/var)</b>	30/6	40/4	0.333
<b>Balon şişirilme basıncı (atm)</b>	18±2.85	18±2.82	0.751
<b>Stent şişirilme basıncı (atm)</b>	18±3.2	17±2.3	0.091
<b>Balon çapı (cm)</b>	2.0±0.33	2.0±0.51	0.657
<b>Balon uzunluğu (cm)</b>	20±3.44	20±3.53	0.612
<b>Stent çapı (cm)</b>	3.0±0.404	3.0±0.416	0.220
<b>Stent uzunluğu (cm)</b>	19.5±4.94	18±4.2	0.683
<b>Kritik tıkalı damar sayısı</b>	3.0±2.03	1±0.99	<b>0.000</b>

**AP:** Angina pectoris **AKS:** Akut koroner sendrom **KAG:** Koroner anjiyografi **KAH:** Koroner arter hastalık

\*\*Stent trombozu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Stent restenoz olan grupta kritik tıkalı damar sayısı kontrol grubuna göre (p=.000) anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Stent restenozu olan grupta akut koroner sendrom tanısı ile başvuranlar kontrol grubuna göre (p=0.035) yüksek saptandı (Şekil 13).



**Şekil 13: Gruplar arasında koroner anjiyografi yapılma nedenleri (p=0,035)**

Serum fetüin-A ile stentin şişirilme basıncı arasında anlamlı ilişki bulundu. (r:0.466,p<0.05). Stent restenozu olan grupta serum fetüin-A ile stentin şişirilme basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (r:0.641, p<0.05). Serum fetüin- A ile kritik tıkalı damar sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0.230, p=0.04). Stent restenozu olan grupta serum fetüin-A ile CRP arasında istatistiksel olarak ters ilişki bulunmuştur (r=-0.637, p<0.05).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda çıkan temel sonuç, stent restenozu olan hastalarda sistemik kalsifikasyonun güçlü bir inhibitörü olan ve aterosklerozda multifonksiyonel işlevi olduğu bilinen serum fetüin-A düzeylerinin yüksek saptanmasıydı. Multifaktöryel bir patogeneze sahip olan restenozda birçok faktörün katkısı vardır. Yaptığımız çalışmadan çıkan sonuçlar stent restenozunun multifaktöryel patogenezinde serum fetüin-A düzeylerinin de katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Koroner kalp hastalığı, koroner ateroskleroza bağlı olarak miyokarda gelen kan akımının azalması ile ortaya çıkan klinik durumdur (21). Koroner aterosklerozun, ilerleyişinin azaltılması ve kalp fonksiyonlarının korunması amacıyla; KAH tedavisinde risk faktör modifikasyonu, ilaç tedavisi, perkütan koroner girişimler ve koroner arter bypass greft tedavileri uygulanmaktadır (7). Perkütan koroner girişim, koroner arter hastalığının tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Perkütan koroner girişim esnasında arteriyel zedelenmeye (injury) karşı gelişen iyileşme yanıtı olarak tanımlanan restenozu önlemek için pek çok ilaç ve mekanik girişim test edilmesine rağmen başarı oranları düşük bulunmuştur. Yüksek restenoz oranları PKG'nin olası yararını kısıtlamaktadır. Stent kullanım sıklığının artması ve daha kompleks lezyonların tedavi edilmesi ve yaygın olarak stent kullanılmasına karşın, stent içi restenoz %10-20 arasındadır. Riskli hastaların tedavisinde bu oran %70'e çıkabilmektedir (15). Restenotik lezyonun derecesi, damar duvarına uygulanan hasarın derecesi ile ilişkilidir. Barotravma ve yabancı cisme reaksiyon olarak ortaya çıkan neointimal proliferasyon, stent restenozundaki temel mekanizmadır (102). Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal hiperplazi SİR'in başlıca nedenidir (108-110). Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur. Sağlam endotelden salınan nitrik oksit (NO) düz kas hücre büyümesini önlenmesinde görev alır (109,108). Stent sonrası neointimal oluşum, mediyal yırtıkla da yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler, derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler (121).

Restenoz patogenezinde rol alan vasküler kalsifikasyon, lokal veya sistemik olarak inhibitörler ve aktivatörler tarafından düzenlenen aktif bir süreçtir. Karaciğerde sentezlenen bir glikoprotein olan serum fetüin-A kalsifikasyon olayının güçlü bir inhibitörüdür (18).

Daha önceden yapılan birçok çalışmada düşük serum fetüin-A düzeyleri ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında ilişkili bulunmuştur (174).

Moe ve arkadaşlarının 68 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 38 böbrek nakli gerçekleştirilmiş hemodiyaliz almayan ve 30 hemodiyaliz alan hasta olmak üzere iki grup arasında serum fetüin-A düzeyleri ile koroner arter kalsifikasyon arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada serum fetüin-A düzeyleri ile koroner arter kalsifikasyon skorları arasında ( $r=-0.30$ ,  $P= 0.034$ ) istatistiksel olarak negatif korelasyon saptanmıştır (19).

Ix ve ark. yaptıkları çalışmada dahil ettikleri 970 kişilik hasta grubu şiddetli renal yetmezliği olmayan koroner arter hastalarından oluşmakta idi. Yüksek serum fetüin-A seviyeleri olan grupta düşük saptananlara göre mitral annular kalsifikasyon (MAC) düşük saptanmıştır (düzeltilmiş odds oranı, 0.47; % 95 güven aralığı, 0.29-0.77,  $p =0.002$ ). Diyabeti olmayan hastalarda yüksek serum fetüin-A seviyelerinde olanlarda düşük olanlara göre aort darlığı (AD) daha düşük düzeylerde saptanmıştır (düzeltilmiş odds oranı, 0.37; 95% güven aralığı, 0.15 to 0.92;  $P=0.03$ ) (158). Çalışmamızda stent restenozunu ön plana çıkarmak için ve serum fetüin-A seviyelerinin etkileyeceğini düşünülerek kapak kalsifikasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Coen ve ark. 132 kişilik hemodiyaliz (HD) hasta grubunda yaptığı çoklu regresyon analizi sonucu koroner kalsiyum skorlaması ile serum fetüin-A (beta:-6509; % 95 güven aralığı-10515.8-2485.9  $p<0.003$ ) arasında istatistiksel olarak ters ilişki saptanmıştır (175).

Afsar ve ark yaptığı çalışmada 95 akut koroner sendromlu hasta ve 81 sağlıklı kişinin oluşturduğu kontrol grubu arasında yapılan analizde akut koroner sendromlu hasta grubunda serum fetüin-A seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre ( $0.76 \pm 0.23$  karşın  $1.10 \pm 0.45$  g/L,  $p < 0.001$ ) düşük saptanmıştır (176). Zengin ve ark yapmış oldukları bir çalışmada akut ST elevasyonlu Mİ hastalarında serum fetüin-A düzeyi ( $48.38 \pm 26.68$  karşın  $141.37 \pm 41.96$  ng/dl,  $P= 0.0001$ ) sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında düşük saptanmıştır. Bu çalışmadaki bulgulara göre AMI'lı hastalarda fetüin-A düzeyi daha düşüktür ve hastalığın şiddeti ile negatif korele olduğunu gösterdiler (177). Bu durumu serum fetüin-A'nın inflamasyon yükü fazla olan akut koroner sendrom kliniğinde akut negatif faz reaktanı olarak hareket

edebileceğine bağlamışlardır (177). Bizim çalışmamızda ise stent restenozu olanlarda serum fetüin-A düzeyleri yüksek saptandı. Bu durumu çalışmamıza alınan akut koroner sendromlu hasta sayısının az olmasına bağlayabiliriz.

Zhang ve ark'larının çalışmasında altı aydan az süreyle hemodiyalize giren 29 hasta onsekiz ay boyunca kardiyovasküler olaylar açısından takip edildi. Serum fetüin-A düzeyleri ile koroner arter kalsifikasyonu arasında istatistiksel olarak ters ilişki bulunmuştur ( $r=-0.734$ ,  $P=0.001$ ). Serum fetüin-A düzeylerinin ile kardiyovasküler olaylar arasında istatistiksel olarak ters ilişki saptanmıştır (Spearman rho  $-0.758$ ,  $p < 0.01$ ). Hemodiyalize başlayan hastalarda düşük serum fetüin-A düzeyleri kardiyovasküler olaylara katkıda bulunabilir (178). Bizim çalışmamızda gerek stent restenozuna gerekse fetüin-A düzeylerine etkisi olabileceği için renal yetmezlikli hastalarla diyaliz hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Wang ve ark. 238 periton diyalizi tedavisi alan hasta grubunda yaptığı çalışmada malnütrisyon, inflamasyon, ateroskleroz ve kalp kapak kalsifikasyonu komponentlerine sahip MIAC sendromu ile serum fetüin-A arasında ilişki araştırılmıştır. MIAC sendromunun tüm komponentine sahip hasta grubunda serum fetüin-A seviyeleri en düşük ( $0.263 \pm 0.055$  g/l) saptanmıştır. MIAC sendromunun hiçbir komponentini içermeyen hasta grubunda ise serum fetüin-A seviyeleri en yüksek ( $0.338 \pm 0.063$  g/l) saptanmıştır. MIAC sendromunun tüm komponentlerine sahip olan hasta grubu ile düşük serum fetüin-A düzeyleri arasında istatistiksel ilişki saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Düşük serum fetüin-A düzeyleri ile tüm nedenlere bağlı mortalite ( $P = 0.0011$ ) ve ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyak olaylar ( $P=0.0017$ ) arasında istatistiksel ilişki saptanmıştır (154). Çalışmamızda ise fetüin-A düzeylerini etkileyeceğini düşünülerekten malnutrisyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yüksek serum fetüin-A düzeylerinin primer kardiyovasküler hastalık riskleri ile ilişkili olabileceğine dair veriler bulunmaktadır (179).

Mori ve ark.'nın 141 sağlıklı kişide yapmış oldukları serum fetüin-A düzeyi ile karotis arter de ölçülen stiffnes parameter (damar duvar sertliği) arasında istatistiksel olarak ( $r = 0.200$ ,  $P = 0.018$ ) pozitif ilişki saptamıştır (157).

Weikert ve arkadaşları EPIC-Potsdam Study çalışma verilerinden 2198 vakanın dahil edildiği bu çalışmada serum fetüin-A seviyesi ile gelecekteki miyokard

infarktüs (Mİ) riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek serum fetüin-A konsantrasyonları ile artmış Mİ riski arasında ilişki saptanmıştır (rölatif risk, 3.80; 95% güven aralığı, 2.37 to 6.10;  $p < 0.0001$ ). Bunun sebebini yüksek serum fetüin-A seviyesinin neden olabileceği insulin direnci ile açıklamaya çalışmışlardır. Fetüin-A insülin tirozin kinaz inhibisyonu yoluyla insulin direncini artırarak ateroskleroza yol açabileceğini düşünmektedirler (180).

Vöros ve ark. yaptığı çalışmada serum fetüin-A (alpha2-Heremans Schmid glycoprotein; AHS2) ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkisi araştırmışlardır. Bu çalışmada ST elevasyonlu miyokard infarktüs geçirmiş 171 hasta ve 81 sağlıklı iki grup karşılaştırılmıştır. Mİ geçirmiş hasta grubunda serum fetüin-A düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ( $P < 0.001$ ) yüksek saptamışlar. Bu çalışmada serum fetüin A'nın miyokard infarktüs patogenezindeki rolü inflamasyondan ziyade daha çok metabolik yollar (insulin direnci, adipoz doku bozukluğu ve obezite) aracılığı ile olabileceğini savunmuşlardır. Serum fetüin-A adipoz dokuda serbest yağ asiti kullanımı ve depolanması bozmaktadır. Yüksek serbest yağ asit seviyeleri karaciğerde fetüin A gen ekspresyonu uyarmaktadır. Bu artışa bağlı olarak kan serum fetüin-A seviyeleri yüksektir (170). Bizim çalışmamızda stent restenozu olanlarda serum fetüin-A düzeyleri yüksek olmasında Vöros ve arkadaşlarının çalışmasındaki benzer mekanizmalar ile artmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Serum fetüin-A ile inflamasyon açısından yapılan önceki çalışmalarda bahsedilen bu verilere zıt bulgular içeren çalışmalarda mevcuttur. Hermans ve ark. yaptıkları çalışmada fetüin-A ile CRP arasında ilişki tespit edilmemiş olup bu durumu çalışmaya aldıkları hastaların inflamasyon seviyesinin düşük olmasına bağlamışlardır (159). Çalışmamızda yapılan subgrup analizinde stent restenoz olan grupta serum fetüin-A ile CRP arasında istatistiksel olarak ters ilişki saptanmıştır ( $r = -0.637$ ,  $p < 0.05$ ). Bu durumu çalışmamızdaki stent restenozu olanların inflamasyon seviyesinin düşük olmasına bağlayabiliriz.

Yapılan bazı çalışmalarda perkütan koroner girişim yapılan diyabetik ve nondiyabetiklerde yüksek kan şekeri stent restenozu için öngördürücü olarak gösterilmiştir (181-183). J. Lindsay ve ark yapmış oldukları çalışmada HbA1C düzeyi  $< 7\%$ , glukoz düzeyi  $> 128$  mg / dl olanlarda hedef damar revaskülarizasyon

oranı yüksek (%39.1 vs.10.6%, p=.009) saptamıştır. Benzer şekilde, HbA1C düzeyi  $\geq$  % 7 olan hastalarda, glukoz düzeyi  $<$ 128 mg / dl olan hastalarda, HDR oranı düşük bulunmuş, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış (% 16.6 vs% 31.3, p = 0.3) (181). Çalışmamızda ise stent restenozu olan grup ile yüksek açlık kan şekeri arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmuştur. Çalışmamızdaki bu durumu şu mekanizmalar ile açıklanabilir. Yüksek kan şekeri seviyelerinin protein-lipoprotein glikozillenmesi, oksidatif stres artışı, Nitrik Oksit (NO) yapımı azalması, doku faktörü yapımı artışı, sitokin artışı, endotel disfonksiyonu, vasküler düz kas hücreleri apoptoz artışı, trombosit aktivasyonuna yol açtığı bilinmektedir (184). Diğer bir mekanizma ise yüksek glukoz düzeyleri vasküler sistemde bulunan ve bağ dokusunu yeniden yapılandıran VSMC'yi doğrudan etkileyip değiştirebilir. Hiperglisemik koşullarda VSMC tarafından hyalürin sentetaz 2 (HAS 2) gen ekspresyonu artırarak hyalürinik asit sentezi artar. Yüksek glukoz seviyelerinin uyardığı hyalürinik asit bozuk vasküler remodelinge yol açması sebebiyle perkütan koroner girişim sonrası restenozda önemli bir potansiyel mekanizma olarak düşünülmüştür (182). Çalışmamızda stent restenozu olan grupta açlık kan şekeri değeri restenoz olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Fetüin-A düzeyleri ile HbA1C ve açlık kan şekeri düzeyleri arasında ise ilişki bulunamadı. Glukoz regülasyonunun stent restenozu üzerindeki etkisi bilinmektedir. Fetüin-A düzeylerinin bu ilişkinin hangi noktasında varolduğu konusu ileride yapılacak geniş ölçekli çalışmalarla aydınlatılabilir.

Stent içi restenoz prediktörlerinden lezyonla ilgili olarak sol inen arter (LAD) lezyonunda restenoz daha fazla görülmektedir. M-HEART çalışmasında LAD arter lezyonları (%45) sirkumfleks arter (CX) (%31) ve sağ koroner arterden (RCA) (%32) daha fazla restenoz eğilimi saptanmıştır (185). Serruys ve ark (186) yaptığı çalışmada restenoz herhangi bir koroner damarın belirli bir alan için gözetmeksizin her yerinde bulunabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise restenotik damar lokalizasyonunda LAD restenoz oranları (%41,7), CX (%22,6) ve RCA restenoz oranlarından (%36,1) daha fazla bulundu. M-HEART çalışmasına benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Çalışmamızdaki LAD lezyonlarında restenoz oranlarının yüksek görülmesinin nedenin açıklanması şu mekanizma ile olabileceğini düşünmekteyiz.. LAD arter lezyonların perkütan koroner girişim tedavisi sonrası restenozun



patogenezinde rol oynayan elastik recoilin LAD alanın beslediği interventriküler septum alanında daha fazla olduğunu saptamışlardır (185). Ancak serum fetüin-A düzeyleri ile restenotik damar lokalizasyonu arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Fetüin-A düzeylerinin bu ilişkiyi açıklayabilmesi için daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

TARGET izlem çalışmasında akut koroner sendromla başvurup stent implantasyonu yapılan hastalarda yüksek restenoz oranları gözlenmiştir. Assali ve ark 1441 kişilik PKG uygulanan PRESTO veri tabanını kullanarak SİR hastalarından oluşan akut koroner sendromlu (AKS) (n=140) ve kararlı anginalı (n=99) hastalar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Akut koroner sendromlu grubunda hedef damar revaskülarizasyonu (33% vs 21%,  $p<0.001$ ) ve anjiyografik restenoz ( $\geq 50\%$  darlık, 56% vs 42%,  $p= 0.043$ ) istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (187). Çalışmamızda akut koroner sendrom kiniği ile başvuranlarda stent restenozu daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,035$ ). Bu durumu şu mekanizmalar ile açıklanabilir. Hipotezlerimizden biri restenotik lezyon içindeki doku, trombojenik doku faktörü açısından zengin olduğu kanıtlanan intima tabakası ile kaplıdır. Bu yoğun restenotik dokunun kendi trombojenik doğası nedeniyle yapısı ve fonksiyonu değişmiş olan intimal tabakası akut koroner sendrom için zemin hazırlayabilir (187). İkinci bir hipotezimiz ise yırtık olan aktif bir plaktan daha fazla sitokin ve büyüme faktörü salgılanmasının intimal proliferasyonu daha fazla uyardığı düşünülebilir.

Stent restenozunun patofizyolojisinde multifaktöryel patogeneze sahip bir çok mekanizma mevcuttur. Fakat ana temel mekanizma barotravma ve yabancı cisme reaksiyon olarak ortaya çıkan neointimal proliferasyondur (102). Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal hiperplazi SİR'in başlıca nedenidir (108-110). Temel mekanizmanın aterosklerozdan ziyade neointimal hiperplazi olduğu düşünülebilir. Aterosklerotik damarların VSMC veziküllerinde yüksek oranda fetüin-A depo edildiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Stent implantasyonu ile damardaki travmaya bağlı olarak hasar gören VSMC'lerin veziküllerinde depo olunan fetüin-A açığa çıkmaktadır. Bu açığa çıkan serum fetüin-A'nın metabolik yollar eşliğinde (insülin direnci, TGF- $\beta$  baskılanması gibi) birkaç mekanizma ile stent restenozunun ana mekanizması olan neointimal hiperplaziyi artırdığı düşünülebilir. Bu konuda bazı görüşler öne sürülebilir. Bunlardan biri serum fetüin-A vasküler düz kas apoptozisini

inhibe etmektedir. Apoptozisin azaldığı bu mekanizmada kontrollü hücre ölümü azalacağından, bu nedenle kontrolsüz düz kas hücre çoğalmasının artması ile neointimal hiperplazideki düz kas hücrelerinin artışıyla katkıda bulunabilir. Diğer taraftan ise serum fetüin-A TGF- $\beta$  baskıladığı bilinmektedir. TGF- $\beta$  nin fonksiyonları ise, temel olarak endotelial hücre proliferasyonu, negatif vasküler remodeling ve kollajen inhibisyonudur. Serum fetüin-A TGF- $\beta$ 'nin fonksiyonlarını baskılması sonucunda neointimal hiperplazide önemli rol oynayan negatif vasküler remodelingin artması, endotelial hücre artışı ve kollajen artışı ile birlikte SİR'in ana mekanizmasında rol oynayabileceği düşünülebilir. Diğer bir taraftan ise daha önceden yapılan çalışmalara bağlı olarak insülin direnci olanlarda restenoz oranlarının arttığı saptanmıştır. Yapılan önceki çalışmalarda serum fetüin-A'nın insülin direncinin mekanizması ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu *invivo* ve *invitro* inhibe ederek sağlamaktadır. Çalışmamızda açlık kan şekeri düzeyleri fetüin-A düzeyleri yüksek olan restenoz grubunda yüksek bulundu.

Bu bilgiler ışığında stent restenoz gelişiminin patogeneğinde serum fetüin-A'nın katkısı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu görüşlerden yola çıkılarak yüksek serum fetüin-A seviyeleri olan stent hastalarında stent restenozu gelişebileceği düşünülebilir.

## 6. SONUÇ

Stent restenozunun mortalite, morbidite ve yüksek maliyeti nedeniyle, stent restenozunu semptomlar gelişmeden erken dönemde tespit edebilmek önem arz etmektedir. Çalışmamızdaki sonuçlarla birlikte artmış serum fetüin-A düzeyleri stentli hastalarda stent restenozunun tahin ettirmede diğer klinik, elektrokardiyografik ve laboratuvar yöntemlerle birlikte katkısı olabileceği düşünülmektedir. Yine de fetüin-A ve stent restenozu arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha geniş ve büyük ölçekli kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

### Çalışmanın Sınırlıkları

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup belli bir zaman diliminde belli bir grup incelenmiştir. Bu hastalarda uzun dönemde fetüin-A ile stent restenozu arasındaki ilişkinin araştırılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarından birisidir. Stent restenozu multifaktöryel bir mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bu mekanizmada etkisi olduğu bilinen sitokinlerin, adezyon moleküllerinin araştırılmamış olması dolayısıyla fetüin-A düzeyleri ile ilişkisinin araştırılmamış olması diğer bir kısıtlılıktır. Çalışmamızda olgulardan örnekler toplandıktan sonra fetüin-A düzeyleri araştırılmıştır. Fetüin-A düzeylerinin uygun koşullarda bekletilmesine rağmen bu süreçte etkinliği ve düzeylerindeki değişimin olup olmadığı bilinmemektedir. Serum alındığı sırada analizlerin yapılmış olması değerlerde muhtemel değişikliği daha sınırlı tutabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study . Lancet 1997 ; 349:1436-1442.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel 3 ). JAMA 2001; 285:2486-97.
3. Hiperlipidemiye güncel yaklaşım. Prof. Dr. Hakan Karpuz İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sık Görülen Kardiyolojik sorunlarda güncelleme sempozyum dizisi No:40 Haziran 2004; 69-74
4. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. inan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet, TEKHARF ÇALIŞMALARI; Oniki Yillik izleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos iletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul
5. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. Dan Med Bull. 1992 Apr; 39(2):110-27.
6. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979;301:61-8.
7. Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. N Engl J Med, 335:1290-1302,1996.
8. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberg L: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1987;316:701-706.
9. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group. N Engl J Med 1994;331:489-95.

10. 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.
11. Baim DS. New devices for percutaneous coronary intervention are rapidly making bypass surgery obsolete. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:593–597.
12. 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.
13. Dr. Ertan Ural *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2005; 33:375
14. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:183-93.
15. Batyraliev T, Avşar Ö. Stent İçi Restenoz ve İlaçlarla Kaplı Stentler. *Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi*. 2007;11: 163-169.
16. Goodman WG, Goldin, J, Kuizon, BD et al. "Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis" *N Engl J Med*. 2000; 342: 1478-83
17. Ketteler M, Westenfeld R, Schlieper G, Brandenburg V. Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2005 Dec;9(4):265-70. Review.
18. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahn-Dechent W, Floege J. Association of low Fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet*. 2003 Mar 8;361(9360):827-33
19. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005; 67(6): 2295-304
20. Westenfeld R, Jahn-Dechent W, Ketteler M. Vascular calcification and Fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2007 May;17(4):124-8.

21. Allison TG. Coronary heart disease epidemiology. In: murphy jg, lloyd ma.Editors. Mayo clinical cardiology. 2007;687-693.
22. Marrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic coronary artery disease. In: zipes Dp, libby p, bonow ro, mann dl, braunwald e editors. Braunwald's heart diseases. Philadelphia 2005; 1281.
23. Braunwald's heart disease, textbook of cardiovascular medicine, 7th Edition, p-1281, p1243).
24. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105:1135 –1143).
25. Nichols GA, Erbey JR et al: congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence incidence and risk factors diabetes care 24:1614,2001)
26. Onat A, Albayrak S, Karabulut A, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdurmaz Z et al. Tekharf 2006 taramasında ölüm ve koroner olaylar: kadınlarda mortalitede azalma Koroner kalp hastalığı genel prevalansında artma. Türk kardioloji dern. Arş. 2007;35:149-153).
27. Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. Curr opin lipidol 2002; 13: 483–8).
28. Atlas of coronary artery disease, lippincott - publishers türkcesi yelkovan yayıncılık 2000; sayfa 23-54.
29. Öztürk Ü. Aterosklerotik oklüziv koroner arter hastalığı ve koroner arter ektazisi ile normal koroner arter anatomili olgularda serum adinopektin düzeylerinin karşılaştırılması. Elazığ: firat üniversitesi, 2007.
30. Blackshear JL, Kantor B. Pathogenesis of atherosclerosis. In: murphy JG, lloyd ma. Editors. Mayo clinical cardiology 2007; 699-714
31. Stary HC, blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of Human arteries and of its atherosclerosis prone regions. Circulation 1992; 85:391405.
32. Stary HC, Atlas of atherosclerosis progression and regression. 2.ed. newyork: the partheonon publishing group; 2003. p.13-5.

33. Wallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall dj et al. Oxford text book of medicine, 3.ed. Oxford, uk: oxford medical publications; 1996;2:2295-300).
34. Gerrity RG, Antonov AS. The pathogenesis of atherosclerosis. *Diabetologia* 1997; 40: 108-110.
35. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in Atherosclerosis. *Curr opin lipidol* 1998; 9: 441-448.
36. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang Yh, Peterson H, Hodis HN, Chisolm gm, Sevastian a. Arterial injury by cholesterol oxidation products Causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *arterioscler thromb vasc biol* 1998; 18: 1885-1894.
37. Yalçın R, Emri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M. Koroner Arter hastalığı. *Gazi tıp dergisi* 2006; 17: 1-33.
38. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld M, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced Types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis.
39. Libby P. The vaskuler biology of atherosclerosis. In: zipes dp, libby p, bonow ro, mann dl, braunwald e editors. *Braunwald's heart diseases*. Philadelphia 2005; 921-930.
40. Shah PK, Falk E, Fuster V. Atherotrombosis: role of inflammation. In: fuster v, walsh ra, o'rourke ra, wilson pp editors. *Hurst's the heart disease*. 2008;1235-1244)
41. Kruth HS: the fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. *curr opin lipidol* 8:246,1997)
42. Emre M, Şan M. Endoteldeki iyon kanalları ve işlevleri. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2004;26,168-93.
43. Schini VB, Vanhoutte PM. Endothelium –derived vasoactive factors. In *Thrombosis and Hemorrhage*. Ed: J Loscal 20, I.Schafer Blackwell Scientific Publications, Oxford, 349-367,1994.

44. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma 2001. Kültürsay H(ed). Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2001:31-66.
45. Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BJH* 1993;69:19-29.
46. Henn V, Shinsky JR, Grafe M, et al. CD 40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cell. *Nature* 1998; 391:591-4.
47. Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-7.
48. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
49. Webb D, Vallance P. Endothelial function in hypertension. Nitric oxide and hypertension: Physiology and pathophysiology. Eds. Vallance P, Moncada S. Springer, NY, 1997.
50. Karataş Y. Endotel ve nitrik oksid. Şan M, ed. Yaşamın gizli gücü Endotel ve Sistemlerimiz. 1.baskı İstanbul. Printaş Basım; 2005.p.33-50.
51. Steinberg D. Oksidatif modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95 :1062-71.
52. Parthasarathy S. Low density lipoproteins in atherogenesis. In Wilson PWF. Atlas of atherosclerosis. 2nd ed. Current Medicine, Philadelphia 2000;91-109.
53. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BJH* 1993;69:377-81.
54. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 437-45)
55. Van Berkel TJ, Out R, Hoekstra M, Kuiper J, Biessen E, Van Eck M. Scavenger receptors: friend or foe in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2005; 16:525-35.)



56. Geng YJ, Hansson GK. Interferon- $\gamma$  inhibits scavenger receptor expression and foam cell formation in human monocyte-derived macrophages. *J Clin Invest* 1992; 89: 1322–30.
57. Tontonoz P, Naggy L, Alvarez JGA, Thomazy VA, Evans RM. PPAR $\gamma$  Promotes monocytes/macrophages differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998; 93: 241–52.
58. Mulvihill ER, Jaeger J, Sengupta R, Ruzzo WL, Reimer C, Lukito S, Schwartz SM. Atherosclerotic plaque smooth muscle cells have a distinct phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 1283–9).
59. Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114:45-54.
60. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Atherosclerosis. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, 15. edisyon. Çev ed: Sağlık Y. Nobel Tıp Kitapevleri 2004; 2:1377-82.
61. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cell and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BJH* 1993; 69:30-7.
62. İliçin, Biberöglü, Süleymanlar, Ünal, İç hastalıkları. Güneş kitabevi 2. Baskı, 2003;449-74)
63. Türk kardioloji derneği koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzu 2002
64. Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. National cholesterol education program national heart, lung, and blood institute. National institutes of health, nih publication no.02- 5215 september 2002
65. Beller GA. Non-invasive Diagnosis of Ischemic Heart Disease. Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.

66. Prof. Dr. Seçkin pehlivanoğlu i.ü. cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri ateroskleroz; koroner, serebral, periferik arter tutulumu sempozyum dizisi no: 52 ekim 2006; s. 73 – 76)
67. Sobel BE, A Perspective On Development Of Coronary Revascularization, Coronary Artery Disease 2010, 21: 199-203
68. Haller JD, Olearchyk AS. Cardiology's 10 Greatest Discoveries. Tex Heart Inst J 2002;29:342–344.
69. Nirav J, Mehta MD, Khan IA. Cardiology's 10 Greatest Discoveries Of The 20th Century. Tex Heart Inst J 2002; 29:164–171.
70. Favalaro RG. Direct Myocardial Revascularization: A 10 Year Journey. Myths And Realities. Am J Cardiol 1979; 43:109–129
71. Coronary artery surgery study (CASS). A randomized trial of coronary artery bypass surgery.survival data. Circulation 1983; 68:939–950.
72. Guidelines on myocardial revascularization, european society of cardiology 2010
73. Gogo P, Dauerman HI, Sobel Be. Prompt reperfusion: the linchpin of treatment for st Elevation myocardial infarction (STEMI). In: brown d, jeremias a, editors. Cardiac intensive Care. 2nd ed. Elsevier: philadelphia; 2009
74. Huynh Et.Al, comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic Therapy in st-segment–elevation myocardial infarction, circulation. 2009;119:3101-3109
75. Breeman A. et. al, coronary revascularization for non-st elevation acute coronary syndrome:state of the art, j cardiovasc med (hagerstown). 2006 feb;7(2):108-13
76. Grace Risk Score, [www.outcomes-umassmed.org/grace/](http://www.outcomes-umassmed.org/grace/)
77. Holmes DR, Selzer F, Johnston JM, Kelsey SF, Holubkov R, Cohen HA, Williams DO, Detre KM; Nat ional Heart, Lung, and Blood Inst itute Dynamic Registry. Modeling and risk predict ion in the current era of interventional cardiology: a report from the Nat ional Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. Circulat ion. 2003; 107: 1871–6.

78. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361(9351): 13–20.
79. Smith sc, feldman te, hirshfeld jw, for the writing committee. Acc/aha/scai 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a Report of the american college of cardiology/american heart association task Force on practice guidelines. *Circulation* 2006, 113; 156-175
80. Renkin j, melin j, robert a, richelle f, bachy jl, col j, detry jm, wijns w. Detection of restenosis after successful coronary angioplasty: improved clinical decision making with use of a logistic model combining procedural and follow-up Variables. *J am coll cardiol*. 1990 nov;16(6):1333–40.
- 81 Stone gw. Çeviri: erol mk. Koroner stentleme. Çeviri editörü şahin m. Grossman's kardiak kateterizasyon, anjiyografi ve girişim. 7. Baskı. nobel&güneş kitabevi; 2007. S. 492–542.
- angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis study investigators. *N engl j med*. 1994 aug 25;331(8):496–501.
82. Holmes Dr Jr, Hirshfeld J Jr, Faxon D, Vlietstra Re, Jacobs A, king sb 3rd. Acc expert consensus document on coronary artery stents. Document of the American college of cardiology. *J am coll cardiol* 1998; 32: 1471–82.
83. Carozza jp, baim ds, grossman w. Percutaneous transluminal coronary cardiac catheterization, angiography and intervention 5th ed. Usa: williams wilkins 1996:537-587, 617-641.
84. Payzın S. Stent tipleri. *Turk clinic journal of cardiology*. 2000;153-160.)
85. Murphy Jg, Barsness Gw. Coronary stents. In: murphy jg, lloyd ma. Editors. *Mayo clinical cardiology*. 2007;1489-1502
86. Safian rd, freed mc, grines c. Coronary stenting, the new manual of Interventional cardiology. Michigan physicians press, 1996:459-518.
87. Kern mj, deligönül u, carollo s et al. Coronary angioplasty interventional Cardiac catheterization handbook 1st ed. Usa: mosby-year book, 1996:9-160.

88. Rowinsky ek, donehower rc. Paclitaxel(taxol) n engl j med 1995;332:1004-1014.
89. Azarbal bcj. Allergic reactions after the implantation of drug eluting stents. Jacc 2006;47:182-183.
90. Lemos pa, saia f, lighthart jm, et al. Coronary restenosis after sirolimus eluting Stent implantation, morphological description and mechanistic analysis of cases. Circulation 2003;108:257-260.
91. Moses jm, leon mb, pompa jj, et al. Sirolimus eluting stent versus standart Stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N engl j med 2003;349:1315-1323.
92. Neubauer h, mugge a. Thienopyridines and statins assesing a potential drugInteraction curr pharm des 2006;12:1271-1280.
93. Al suwaid j, berger pb, holmes dr. Coronary artery stents. Jama2000;284:1828-1836.
94. Pfisterer m, brunner la rocca hp, et al. Late investigators, late clinical events After clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug eluting stents: an Observational study og drug eluting versus bare metal stents. J am coll cardiol 2006;48:2584-2591.
95. Gurbel pa, becker rc, mann kg, et al. Platelet function monitoring in patientwith coronary artery disease. J am coll cardiol 2007;50:1822-1834.
96. Stankavic g, cosgrave j, chieffo a, et al. Impact of sirolimus eluting and Paclitaxel eluting stents on outcome in patients with diabetes mellitus and Stenting in more than one coronary artery. Am j cardiol 2006;98:362-366.
97. Price mj, endemann s, gollapudi rr, et al. Prognostic significance of post Clopidogrel platelet reactivity assessed by a point of care assay on thromboticEvents after drug eluting stent implantation eur heart j 2008;29:992-1000.
98. Marroquin oc, Selzer F, Mulukutla Sr, Et Al. A comparison of bare metal and Drug eluting stents for off label indications, n engl j med 2008;358:342-352.

99. Knudtson ml, flintoft vf, roth dl, hansen jl, duff hj. Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J am coll cardiol. 1990 mar 1;15(3):691–7.
100. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H Et Al. Restenosis after transluminal coronary angioplasty j am coll cardiol 1988; 12: 616-23
101. Mehran R, Dangas G, Abizaid As, Mintz Gs, Lansky Aj, Satler Lf, Et Al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for Long-term outcome. Circulation 1999;100:1872-8.
102. Forrest er JS, Fishbein M, Helfont R, et al . A paradigm f or restenosis based on cell biology: Clues for the development of new preventive therapies. J Am Coll Cardiol 1991;17:758-769
103. Kültürsay H. Restenoz, mekanizması, tedavi yöntemleri. Editör Türkoğlu C. Girişimsel Kardiyoloji Özel Sayısı Ü. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji. 2004 Ağustos;17(4):219–225
104. Yakan s. Tek damara stent implante edilen kararlı anjina pektorisli hastalarda Periferik kan monosit kemoatraktan protein 1(mcp 1) seviyeleri ile klinik ve anjiyografik Restenoz arasındaki ilişki. İzmir: dokuz eylül üniversitesi, 2006.
105. Kivela a, hartikainen j. Restenosis related to percutaneous coronary intervention has been solved? Annals of medicine. 2006;38: 173-187.
106. Daniel WC, Pirwitz MJ, Willard JE, Lange RA, Hillis LD, Landau C. Incidence and treatment of elastic recoil occurring in the 15 minutes following successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol. 1996 Aug 1;78(3):253–9.
107. Reidy MA. A reassessment of endothelial injury and arterial lesion formation. Lab Invest. 1985 Nov;53(5):513–20.
108. Rajagopal V, Rockson Sg. Coronary restenosis: a review of mechanisms And management. Am j med 2003; 115: 547–53.
109. Lowe Hc, Oesterle Sn, Khachigian Lm. Coronary in-stent restenosis: Current status and future strategies. J am coll cardiol 2002; 39: 183–93.

110. Bennett Mr. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003; 89: 218–24.
111. Ong At, Aoki J, Mcfadden Ep, Serruys Pw. Classification and current Treatment options of in-stent restenosis. Present status and future perspectives. *Herz* 2004; 29: 187–94.
112. Asakura M, Ueda Y, Nanto S, Hirayama A, Adachi T, Kitakaze M, Hori M, Kodama K. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and Transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation* 1998; 97: 2003–6.
113. Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Iwabuchi M, Nobuyoshi M. Serial angiography follow-up after palmaz-schatz stent implantation: comparison with Conventional balloon angioplasty. *J am coll cardiol* 1993; 21: 1557–63.
114. Farb A, Sangiorgi G, Carter Aj, Walley Vm, Edwards Wd, Schwartz Rs, Virmani R. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999; 99: 44–52.
115. Pakala R, Willerson Jt, Benedict Cr. Effect of serotonin, thromboxane A<sub>2</sub>, and specific receptor antagonists on vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 1997; 96:2280-6.
116. Cutlip De, Chhabra Ag, Baim Ds, Chauhan Ms, Marulkar S, Massaro J, Bakhai A, Cohen Dj, Kuntz Re, Ho Kk. Beyond restenosis: five-year clinical Outcomes from second generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110: 1226–30.
117. Laham Rj, Carrozza Jp, Berger C, Cohen Dj, Kuntz Re, Baim Ds. Longterm (4- to 6-year) outcome of palmaz-schatz stenting: paucity of late clinical stent-related Problems. *j am coll cardiol* 1996; 28:820–6.
118. Teirstein Ps, Massullo V, Jani S, Popma Jj, Russo Rj, Schatz Ra, Guarneri Em, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier Da, Leon Mb, Tripuraneni P. Threeyear Clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation.

119. Hong Mk, Mehran R, Dangas G, Mintz Gs, Lansky A, Kent Km, Pichard Ad, Sat Ler Lf, Stone Gw, Leon Mb. Comparison of time course of target Lesion revascularization following successful saphenous vein graft angioplasty versus successful native coronary angioplasty. *Am j cardiol* 2000; 85: 256–8.
120. Moreno Pr, Palacios If, Leon Mn, Rhodes J, Fuster V, Fallon Jt. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty Restenotic tissue. *Am j cardiol* 1999; 84: 462–6.
121. Farb A, Sangiorgi G, Carter Aj, Walley Vm, Edwards Wd, Schwartz Rs, Virmani R. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999; 99: 44–52.
122. Chen Ms, John Jm, Chew Dp, Et Al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *am heart j* 2006; 151:1260.
123. Doğan A, Kozan Ö, Tüzün N. Stent-içi Restenozun Fizyopatolojisi ve Tedavisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması*. 2005;33: 115-125.
124. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, et al. Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996;78:618-22.
125. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998;97:318-21.
126. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting, and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 15–25.
127. Mercado N, Boersma E, Wijns W, Gersh BJ, Morillo CA, de Valk V, Van Es GA, Grobbee DE, Serruys PW. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 645–52.

128. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache JSchühlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schömig A; ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165–71.
129. The TCTMD Web site [homepage on the Internet]. Urban P. A 6-month follow-up report from the internationale-CYPHER Registry. Available from: <http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html/>.
130. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
131. Robert Byrne. Treating in-stent restenosis with either the Cypher (sirolimus-eluting stent) or the Taxus (paclitaxel-eluting stent) in patients who previously received a Cypher stent is safe and results in comparable antirestenotic efficacy. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* 2009.
132. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation*. 1995 Jun 15;91(12):2995–3001.
133. Abizaid A, Kornowski R, Mintz Gs, Hong Mk, Abizaid As, Mehran R, Et Al. The Influence Of Diabetes Mellitus On Acute And Late Clinical Outcomes Following coronary Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:584-9
134. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44-52.
135. Jones GT, Kay IP, Chu JW, et al. Elevated plasma active matrix metalloproteinase-9 level is associated with coronary artery in-stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:e121-5.
136. Turker S, Guneri S, Akdeniz B, et al. Usefulness of preprocedural soluble CD40 ligand for predicting restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;97:198-202.



137. Otsuka M, Hayashi Y, Ueda H, Imazu M, Kohno N. Predictive value of pre-procedural fibrinogen concerning coronary stenting. *Atherosclerosis* 2002;164:371-8.
138. Christ G, Nikfardjam M, Huber-Beckmann R, et al. Predictive value of plasma plasminogen activator inhibitor-1 for coronary restenosis: dependence on stent implantation and antithrombotic medication. *J Thromb Haemost* 2005;3:233-9.
139. Van Tiel CM, Bonta PI, Rittersma SZ, et al. p27kip1-838C\_A single nucleotide polymorphism is associated with restenosis risk after coronary stenting and modulates p27kip1 promoter activity. *Circulation* 2009;120:669-76.
140. Monraats PS, Pires NM, Agema WR, et al. Genetic inflammatory factors predict restenosis after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2005;112:2417-25.
141. Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M, et al. Mechanisms of restenosis after coronary intervention: difference between plain old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovasc Pathol* 2003;12:40–8.
142. Rittersma SZ, Meuwissen M, van der Loos CM, et al. Eosinophilic infiltration in restenotic tissue following coronary stent implantation. *Atherosclerosis* 2006;184:157– 62.
143. Koster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* 2000;356:1895–7.
144. Rami N. Khouzam, MD, FACC, FACP, FASNC, FASE, FSCAI, a Mazen Shaheen, MD, a Ramy K. Aziz, PhD, b and Uzoma N. Ibebuogu, MD, FACC a The Important Role of Inflammatory Biomarkers Pre and Post Bare–Metal and Drug–Eluting Stent Implantation *Canadian Journal of Cardiology* 28 (2012) 700–705
145. Ketteler M. Fetuin – A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005 Jul;14(4):337-342. Review
146. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, et al. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 1979;64:1118–1129.

147. Yang F, Chen ZI, Bergeron JM, Cupples RL, Friedrichs E. Human alpha 2-HS-glycoprotein/bovine fetuin homologue in mice: identification and developmental regulation of the gene, *Biochim. Biophys. Acta* 1992; 1130(2) :149-56.
148. Ishikawa Y, Wu LN, Valhmu WB, Wuthier R.E. Fetuin-And alpha 2-HS-glycoprotein induce alkaline phosphatase in epiphyseal growth plate chondrocytes. *J. Cell. Physiol* 1991; 149(2): 222-34
149. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003 Apr 11;278(15):13333-41.
150. S. DelleGrottaglie, J. Sanz and S. Rajagopalan 2006 *Current Molecular Medicine*, 6, 515-524 515 Molecular Determinants of Vascular Calcification:A Bench to Bedside View
151. Denecke B, Gräber S, Schäfer C, Heiss A, Wöltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-b and fetuin-a. *Biochem J.* 2003; 376:135-45.
152. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al: Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2857–2867.
153. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003; 63:1003–1011.
154. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Aug;20(8):1676-85.
155. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int.* 2005 Mar; 67(3): 1070-7

156. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and Fetuin-A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):139-48.
157. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 246–50
158. IX JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of Fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2007;19:2533–39.
159. Marc M. H. Hermans, Vincent Brandenburg, Markus Ketteler, Jeroen P. Kooman, Frank M. van der Sande, Ulrich Gladziwa, Pieter L. Rensma, Karlijn Bartelet, Constantijn J. A. M. Konings. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 1293–1299
160. IX JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease—data from the heart and soul study *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 2144–51
161. Mathews ST, Rakhade S, Zhou XH, Parker GC, Coscina DV, Grunberger G. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;350(2): 437–43.
162. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1983; 2: 173–7.
163. Speer YM, Giachelli MC. Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovascular Pathology*, 2004; 13:63–70.
164. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grotzinger J, Yamamoto K, Renne T, Jahnen-Dechent W: Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A: Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003;278: 13333–13341.

165. Wang H, Zhang M, Bianchi M, Sherry B, Sama A, Tracey KJ: Fetuin (alpha2-HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophage deactivating molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 14429–14434.
166. Westenfeld R, Schäfer C, Krüger T, Haarmann C, Schurgers LJ, Reutelingsperger C, Ivanovski O, Druke T, Massy ZA, Ketteler M, Floege J, Jahnke-Dechent W. Fetuin-A protects against atherosclerotic calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun;20(6):1264-74.
167. Merx MV, Schäfer C, Westenfeld R, Branderburg V, Hidajat S, Weber C et al Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3357:-64
168. Victor E. Kotliansky and Volkhard Lindner Joshua D. Smith, Shane R. Bryant, Leslie L. Couper, Calvin P. H. Vary, Philip J. Gotwals, Soluble Transforming Growth Factor- $\beta$  Type I Receptor Inhibits Negative Remodeling, Fibroblast Transdifferentiation, and Intimal Lesion Formation But Not Endothelial growth *Circ Res*. 1999;84:1212-1222
169. McCaffrey TA, Consigli S, Du B, Falcone DJ, Sanborn TA, Spokojny AM, Bush HL, Jr. Decreased type I/type II TGF- $\beta$  receptor ratio in cells derived from human atherosclerotic lesions: conversion from an antiproliferative to profibrotic response to TGF- $\beta$ 1. *J Clin Invest*. 1995;96:2667–2675.
170. Vörös K, Gráf L Jr, Prohászka Z, Gráf L, Szenthe P, Kaszás E, Böröcz Z, Cseh K, Kalabay L Serum fetuin-A in metabolic and inflammatory pathways in patients with myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 2011 Jul;41(7):703-9.
171. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:651-9.
172. Danna M. Breen, Kalam K. Chan, Jiwanjeet K. Dhaliwall, Michael R. Ward, Nael Al Koudsi, Loretta Lam, Melissa De Souza, Husam Ghanim, Paresh Dandona, Duncan J. Stewart, Michelle P. Bendeck and Adria Giacca Insulin Increases Reendothelialization and Inhibits Cell Migration and Neointimal Growth After Arterial Injury *Arterioscler*

173. Kishi K, Hiasa Y, Suzuki N, Miyamoto H, Takahashi T, Hosokawa S, Tanimoto M, Otani R. [Is Palmaz-Schatz stenting effective for second restenosis?]. *J Cardiol*. 1999 Nov;34(5):243-8.
174. Lim P, Moutereau S, Simon T, Gallet R, Probst V, Ferrieres J, Gueret P, Danchin N. Usefulness of Fetüin-A and C-Reactive Protein Concentrations for Prediction of Outcome in Acute Coronary Syndromes (from the French Registry of Acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI]). *Am J Cardiol*. 2013 Jan 1;111(1):31-7.
175. Coen G, Manni M, Agnoli A, Balducci A, Dessi M, De Angelis S, Jankovic L, Mantella D, Morosetti M, Naticchia A, Nofroni I, Romagnoli A, Gallucci MT, Tomassini M, Simonetti G, Splendiani G. Cardiac calcifications: Fetüin-A and other risk factors in hemodialysis patients. *ASAIO J*. 2006 Mar-Apr;52(2):150-6.
176. Afsar CU, Uzun H, Yurdakul S, Muderrisoglu C, Ergüney M, Demir B, Aslan A, Aral H, Ozyazgan S. Association of serum fetüin-A levels with heart valve calcification and other biomarkers of inflammation among persons with acute coronary syndrome. *Clin Invest Med*. 2012 Aug 4;35(4):E206-15.
177. Zengin K. Akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarında plazma osteopontin ve serum fetüin-A düzeylerinin araştırılması; yök tez merkezi gov.tr.
178. Zhang B, Shi W, He CS, Liang XL, Liu SX, Liang YZ. [Low serum fetüin-A is a risk factor of coronary artery calcification in patients starting hemodialysis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010 May;30(5):1002-4.
179. Roos M, von Eynatten M, Heemann U, Rothenbacher D, Brenner H, Breitling LP. Serum fetüin-A, cardiovascular risk factors, and six-year follow-up outcome in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2010 Jun 15;105(12):1666-72.
180. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Berger K, Joost HG, Häring HU, Boeing H, Fritsche A. Plasma Fetüin-A levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118
181. Hage C, Norhammar A, Grip L, *et al*. Glycaemic control and restenosis after percutaneous coronary interventions in patients with diabetes mellitus: a report from the Insulin Diabetes Angioplasty study. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6: 71-9.

182. Lindsay J, Sharma AK, Canos D, *et al.* Preprocedure hyperglycemia is more strongly associated with restenosis in diabetic patients after percutaneous coronary intervention than is hemoglobin A1C. *Cardiovasc Revasc Med* 2007; 8: 15-20.
183. Diedrichs H, Pfister R, Hagemeister J, *et al.* An increase in HbA1c after percutaneous coronary intervention raises the risk for restenosis in patients without type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008;25: 228-31.
184. Kirbichnikov D, Sowers J. Diabetes mellitus and diabetes associated vascular disease. *Trends in Endocr Met.* 2001;12:225-230.
185. Annele Sainio, Tiina Jokela, Markku I Tammi, and Hannu Järveläinen. Hyperglycemic conditions modulate connective tissue reorganization by human vascular smooth muscle cells through stimulation of hyaluronan synthesis *Glycobiology* vol. 20 no. 9 pp. 1117–1126, 2010
186. Hermans WR, Rensing BJ, Kelder JC, de Feyter PJ, Serruys PW. Postangioplasty restenosis rate between segments of the major coronary arteries. *Am J Cardiol* 1992;69:194-200.
187. Assali AR, Moustapha A, Sdringola S, Denktas AE, Willerson JT, Holmes DR Jr, Smalling RW. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). *Am J Cardiol.* 2006 Sep 15;98(6):729-33. Epub 2006 Jul 26.

## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ**  
**Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar**  
**Etik Kurul Başkanlığı**



**TOPLANTI TARİHİ** : 17.05.2011  
**TOPLANTI NO** : 2011/05

#### **KARARLAR :**

9- Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2011-62-17/05 Protokol no'lu "Stent Restenozu Olan Hastalarda Fetuin-A Düzeyi ile Restenoz İlişkisi" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. ÜSTÜN'.

**Doç.Dr. Hasan ÜSTÜN**  
**Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**

## Ek 2: Onam Formu

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın hastamız;

Sizi Kardiyoloji A.D. tarafından yapılan “Fetuin A düzeylerinin stent restenozu yaygınlığı ile ilişkisi” başlıklı bilimsel araştırmaya katılımcı olarak davet ediyoruz. Bu çalışmanın amacı; stent restenozu ile başvuran hastalarda (daha önceden stent takılmış hastalarda herhangi bir nedenle yapılan koroner anjiyografi sonrası stenti tıkanmış olarak saptanan hastalar) stent tıkanma mekanizmalarından kalsifikasyonla (kireçlenme, kalsiyum birikimi) ilişkili olan Fetuin A düzeylerinin stent restenozunda etkili olup olmadığını araştırmaktır.

Araştırmamıza katılmak zorunda değilsiniz. Katılmayı reddederseniz, bu durum hekim ile ilişkilerinize veya bundan sonraki tedavinize zarar getirmeyecektir. Katılmanız durumunda, size ait bilgilerin gizliliğine özen ve saygı gösterilecektir. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında, kişisel bilgileriniz özenle korunacaktır. Araştırma sırasında hiçbir gerekçe göstermeden araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırma için gerekli harcamalarla ilgili parasal hiçbir sorumluluğunuz yoktur. Size de araştırmayı kabul etmenizden dolayı herhangi bir para ödenmeyecektir. Siz ve başka bir hasta hiçbir şekilde sadece çalışma ile koroner anjiyografi yapılmak üzere yönlendirilmeyecektir. Sizden tarafımızdan rutin işlemler dışında 1 defaya mahsus olmak üzere Fetuin A düzeylerinin ölçümü için kan alınacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

#### GÖNÜLLÜNÜN AÇIKLAMAYI YAPAN ARAŞTIRMACI

Adı ve Soyadı: Adı ve Soyadı:

Adresi İmzası:

Tel:

İmzası:

Tarih: