

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STENT RESTENOZUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER
VE
AKIM ARACILI DİLATASYONUN ROLÜ**

**Dr. Gökhan BEKTAŞOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2009**

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STENT RESTENOZUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER
VE
AKIM ARACILI DİLATASYONUN ROLÜ**

Dr. Gökhan BEKTAŞOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet YILMAZ

SİVAS

2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koroner Arter Hastalığının Epidemiyolojisi.....	3
2.2. Koroner Arter Hastalığının Patofizyolojisi	3
2.2.1.Normal Arterin Yapısı.....	4
2.2.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi ve Modifikasyonu	5
2.2.3. İnflammatuar Hücre Göçü.....	6
2.2.4. Köpük Hücre Oluşumu.....	7
2.2.5. Düz Kas Hücrelerinin Göçü ve Çoğalması.....	8
2.2.6. Hücre Dışı Matriksin Sentezlenmesi.....	9
2.2.7. Plaklarda Anjiyogenez	10
2.2.8. Plak Mineralizasyonu	10
2.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	10
2.4. Koroner Arter Hastalığının Tanısı	11
2.5. Koroner Arter Hastalığının Tedavisi	12
2.5.1. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Tedavisi.....	12
2.5.2. Perkütan Koroner Girişim Endikasyonları.....	13

2.5.3. Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA)	16
2.5.4. İntrakoroner Stent İmplantasyonu.....	17
3. RESTENOZ	20
3.1. Restenozun Patofizyolojisi.....	20
3.1.1 Arteryel Yeniden Şekillenme	20
3.1.2. Elastik Büzüşme.....	21
3.1.3. Neointimal Hiperplazi	21
3.1.4. Trombüs Organizasyonu	22
3.2. Restenoz Belirteçleri.....	23
3.3. Restenoz Gözlenen Hastalarda Klinik	23
3.4. Restenoz Gözlenen Hastalarda Tedavi	24
4. ENDOTEL DİSFONKSİYONU	26
4.1. Endotel	26
4.2. Koroner Tonüsün Kontrolünde Endotelin İşlevi	26
4.3. Normal Endotelin Diğer Fonksiyonları.....	29
4.4. Endotel Disfonksiyonu.....	30
4.5. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler ...	31
4.5.1. Non-İnvaziv Ultrason Metodu.....	33
5. HASTALAR VE YÖNTEM.....	34
5.1. Hasta Grubu.....	34
5.2. KAG ve PKG İşlemine Ait Verilerin Değerlendirilmesi.....	34
5.3. Akım Aracılı Dilatasyonun Değerlendirilmesi.....	37
5.4. İstatiksel Analiz	37
6. BULGULAR.....	39
6.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	39

6.2. Stent İmplantasyonu Yapılan Lezyonların Anjiyografik ve Prosedürel Özellikleri.....	41
6.3. Lojistik Regresyon Analizinin Sonuçları.....	43
7. TARTIŞMA	45
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
9. KAYNAKLAR.....	49

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca sabır ve desteğini hiç esirgemeyen, eşim Dilek Bektaşoğlu' na ve canım kızıma, öğrencilik hayatım boyunca devamlı arkamda olan anne ve babama teşekkür ederim.

Başta Prof. Dr. İzzet Tandoğan olmak üzere, asistanlık sürem boyunca bilgi, deneyim ve hoşgörülerini benden esirgemeyen değerli hocalarım; Doç. Dr. O. Onur Turgut, Doç. Dr. Ahmet Yılmaz, Doç. Dr. Kenan Yalta ve Doç Dr. M. Birhan Yılmaz' a teşekkürlerimi sunarım.

Hem tez çalışmam hem de asistanlık sürem sırasında bana gösterdikleri sabır, anlayış ve hoşgörülerini nedeniyle bölümümüzde görevli asistan, hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara da teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Gökhan Bektaşoğlu

ÖZET

Ateroskleroz ve sebep olduğu koroner arter hastalığı, morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Aterosklerotik koroner arter hastalığının tedavisi invaziv kardiyojji pratiğinde önemli bir yer teşkil etmektedir. Hastalığın tedavisi için birçok tedavi seçeneği bulunsa da, perkütan koroner girişim (PKG) ile birlikte stent implantasyonunun yapılması dünya genelinde sıklıkla kullanılmaktadır. Uzun dönem komplikasyonlar, özellikle stent-içi restenoz (SİR) gelişmesi, girişimin temel problemlerindendir. Günümüzde SİR' in gelişimine sebep olan mekanizmalar ve faktörler iyi bilinmemektedir. Ancak aterosklerozun patofizyolojisinde önemli bir yere sahip olan endotel disfonksiyonunun, SİR' i öngörmedeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan brakıyel arterdeki akım aracılı dilatasyon (AAD), çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmış ve gelecekte gelişebilecek kardiyovasküler olayları belirlemedeki rolü gösterilmiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız: AAD ile değerlendirilen endotel disfonksiyonunun, SİR için bir belirteç olup olmadığını göstermektir.

Çalışmamıza çıplak metal stent (ÇMS) implantasyonu yapılmış toplam 74 hasta alındı. Hastaların klinik, biyokimyasal, anjiyokardiyografik, işlem ile ilişkili, ekokardiyografik parametreleri ve AAD sonuçları değerlendirildi. Hastalar anjiyografik restenoz gözlenenler (n=35) ve gözlenmeyenler (n=39) şeklinde iki gruba ayrıldı. AAD, restenoz gözlenen hastalarda gözlenmeyenlere kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulundu (%5,1±4,8 vs. %9,2±4,1, P<0.001). Çok değişkenli analiz sonucunda; stent çapı (p=0,014), stent uzunluğu (p=0.01), işlem sonrası TIMI 3 akımın olmaması (p=0,039), statin kullanımı (p=0,017) ve AAD (p=0,004) SİR' in belirteçleri olarak bulundu. Beş bağımsız değişkenden oluşan bu modelin SİR gelişen ve gelişmeyen hastaları tahmin gücü sırasıyla, %82,9 ve %76,9 olarak belirlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda AAD' nin SİR için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Stent implantasyonu sonrası endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi, ileride SİR gelişme riski yüksek hastaları tanımlamak için kullanılabilir yararlı bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Stent, Restenoz, Endotel, AAD, Koroner arter hastalığı.

SUMMARY

Atherosclerosis and its consequences on coronary arteries are important in terms of morbidity and mortality. Treatment of atherosclerotic coronary artery disease, constitutes the majority of invasive cardiology practice. There are a lot of treatment options however, revascularization procedures especially stent implantation with percutaneous coronary invasive (PCI) procedures are widely used worldwide. Long term complications especially in-stent restenosis (ISR) is a major problem concerning PCI procedures. Mechanisms and predictors of ISR is well known: however predictive role of endothelial dysfunction, a major pathophysiologic mechanism in atherosclerosis, in stent restenosis is not well known. Flow mediated dilatation (FMD) of brachial artery, a non-invasive technique for detecting endothelial dysfunction, is used in many clinical trials and its role in detecting future cardiovascular events is shown. Our aim is to determine whether endothelial dysfunction, measured by FMD, is a predictor of ISR or not.

74 consecutive patients, in whom bare metal stent (BMS) implantation was performed included in our study. Clinical, biochemical, angiographic, procedural, echocardiographic parameters and also FMD was evaluated. Patients were divided into two groups as having ISR was present (n=35) or not (n=39). FMD was significantly impaired in patients with restenosis according to those without restenosis ($5.1\pm 4.8\%$ vs. $9.2\pm 4.1\%$, $P<0.001$). After multivariate analysis; stent diameter ($p=0.014$), stent length ($p=0.01$), absence of TIMI 3 flow after procedure ($p=0.039$), statin use ($p=0.017$) and FMD ($p=0.004$) were found as independent predictors of ISR. Ability of this model with five independent variables in predicting patients with and without ISR was found to be 82.9% and 76.9%, respectively.

As a result our study indicates that impaired FMD independently predicts occurrence of ISR in patients undergoing PCI. Early evaluation of endothelial function after stenting may represent a useful screening tool to stratify patients according to future risk of restenosis.

Keywords: Stent, Restenosis, Endothelium, FMD, Coronary artery disease.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAD	Akım Aracılı Dilatasyon
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
Ach	Asetiklolin
ADP	Adenozin Difosfat
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ATP	Adenozin Trifosfat
BAÇ	Brakiyel Arter Çapı
β -Bloker	Beta Bloker
Ca ⁺²	Kalsiyum
c-GMP	Siklik Guanozin Monofosfat
Ck-MB	Kretinin Kinazın MB İzofomu
ÇMS	Çıplak Metal Stent
DKH	Düz Kas Hücresi
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EBCT	Elektron Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
EDRF	Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EDHF	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
E-NOS	Endotelyal Kaynaklı Nitrik Oksit Sentaz
ET	Endotelin
ET-A	Endotelin A Reseptörü

ET-B	Endotelin B Reseptörü
G Iİb-IIIa	Glikoprotein Iİb-IIIa
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
hsCRP	Yüksek sensitif C reaktif Protein
ICAM-1	İnterselüler Adezyon Molekülü-1
IVUS	İntravasküler Ultrasonografi
İKS	İlaç Kaplı Stent
K+	Potasyum
KABG	Koroner Arter By-pass Greftleme
KAG	Koroner Anjiyografi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LAD	Sol Ön İnen Arter
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MI	Miyokard Enfarktüsü
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NADH	Nikotin Amid Dinükleotidin indirgenmiş hali
NADPH	Nikotin Amid Dinükleotid Fosfatın indirgenmiş hali
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
N-NOS	Nöral Kaynaklı Nitrik Oksit Sentaz

NSTEMI	ST Elevasyonsuz Miyokard Enfarktüsü
OCT	Optik Koherans Tomografi
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PAI-1	Plazminojen aktivator inhibitör-1
PDGF	Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PECAM-1	Trombosit Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PGI2	Prostoglandin I2 (Prostosiklin)
PKG	Perkütan Koroner Girişim
PTKA	Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti
PW	doppler Nabız Dalga Doppleri
SİR	Stent İçi Restenoz
SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
SR-A	Çöpçü Resptör Tip A
STEMI	ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
TEKHARF	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
TGF-β	Transforming Growth Faktör Beta
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TIMP	Doku Metalloproteinaz İnhibitörü
TLR	Hedef Lezyon Revaskularizasyonu
TNF-alfa	Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
t-PA	Doku Tipi Plazminojen Aktivator
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
vWF	Von Willebrand Faktör

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	11
Tablo 2.2. Koroner Arter Hastalığı Tanı Yöntemleri	12
Tablo 2.3. Kararlı Anjina Pektorise Yönelik PKG Önerileri.....	14
Tablo 2.4. Kararsız Anjina ve NSTEMI da PKG Önerileri.....	15
Tablo 2.5. STEMI' da PKG.....	16
Tablo 3.1. Stent İçi Restenozun (SİR) Belirteçleri.....	23
Tablo 4.1. Endotel Fonksiyonlarının Göstergesi Olarak Kullanılan Testler.....	32
Tablo 5.1. TIMI Koroner Akım Sınıflaması.	35
Tablo 5.2. Lezyon Sınıflaması.....	36
Tablo 6.1. Restenoz Varlığı ve Yokluğuna Göre Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	39
Tablo 6.2. Restenoz Varlığı ve Yokluğuna Göre Lezyonların Anjiyografik ve Prosedürel Özellikleri.....	42
Tablo 6.3. Lojistik Regresyon Analizinde Restenozun Bağımsız Belirteçleri.....	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz ve sebep olduğu kardiyovasküler sistem hastalıkları tüm dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer alan aterosklerozun, yakın gelecekte tüm dünya genelinde ölümün en önde gelen sebebi olması beklenmektedir.

Ateroskleroza sebep olan risk faktörleri ve hastalığın patofizyolojisi konusunda günümüzde önemli bir yere gelinmiştir, ancak hastalığı başlatan özgül tek bir faktör tanımlanamamıştır. Günümüzde aterosklerozun sahip olunan genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sayesinde on yıllar boyunca süren kronik bir hastalık olduğu kabul görmüştür. Aterosklerotik sürecin başından itibaren endotel disfonksiyonunun var olduğu bilinmektedir. Brakiyel arterde izlenen akım aracılı dilatasyon (AAD), endotel disfonksiyonunun non-invaziv bir göstergesidir ve bu amaçla klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Aterosklerozun koroner arterlerde yaptığı tıkanıkların giderilmesi, ilerleyişinin azaltılması ve kalp işlevlerinin korunması amacıyla; risk faktör modifikasyonu, ilaç tedavisi, perkütan koroner girişimler ve cerrahi uygulanmaktadır. Perkütan koroner girişimler hasta konforu ve daha az morbiditeye sebep olması nedeniyle, seçilmiş hastalarda cerrahi revaskülarizasyona tercih edilmektedir. Yaklaşık 30 yıldır uygulanan perkütan koroner girişim (PKG) teknikleri, beraberinde ek sorunlar getirmiştir. Bu sorunlar içerisinde restenoz önemli bir yere sahiptir. PKG uygulanan koroner segmenti içerisinde yeniden darlık gelişmesi olarak tanımlanan restenoz, perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA) ve koroner stent uygulamalarında sıklıkla karşılaşılan bir sorundur. Restenoz mekanizmalarını ve sebep olan faktörleri tanımlamaya yönelik çalışmalar sonucunda, endotelde görülen bu proliferatif cevabın azaltılması için ilaç kaplı stentler (İKS) kullanıma girmiştir. Restenoz gelişimini önlemeye yönelik çabalara rağmen, restenoz oranları hala yüksektir.

Bu çalışmanın amacı stent restenozuna etkisi olduğu düşünölen klinik ve anjiyografik faktörlerin tanımlanması ve AAD' nin stent restenozunu öngördürücölüğünü test etmektir. Bu bağlamda Cumhuriyet üniversitesi koroner anjiyografi laboratuvarında 2006 Eylül ve 2008 Aralık ayları arasında çıplak metal stent (ÇMS) uygulanmış ve kontrol anjiyografileri yapılmış hastalar çalışmaya dâhil edilmiş, stent restenozuna etkili faktörler ve AAD değeriendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığının Epidemiyolojisi

Ateroskleroz gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin önemli bir sağlık sorunudur. Mısır mumyalarında dahi var olduğu bilinen ateroskleroz, toplumun yaşlanması ve salgın hastalıklardan ölümlerin azalması nedeniyle gelişmiş ülkelerde ölümün birinci sebebi haline gelmiştir (1). Ekonomik gelişme ve şehirleşmenin getirdiği yeme alışkanlıklarındaki değişim, fiziksel aktivitenin azalması gibi faktörler ateroskleroz epidemisine katkıda bulunmuştur. Çevresel faktörlerin etkisi nedeniyle hızla artış gösteren aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, günümüzde sadece batı toplumlarının bir sorunu olmaktan çıkmış tüm dünyayı etkisi altına almaya başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibariyle iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin %13,7' sinden sorumludur ve her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebinin oluştururlar. Miyokard enfarktüsü ve inme tüm sosyoekonomik katmanları içerecek şekilde dünya genelinde hızla yaygınlaşmaktadır. 2025 yılına gelindiğinde kardiyovasküler mortalitenin, tüm dünya genelinde enfeksiyon, travma ve kanser gibi diğer temel hastalıkları geride bırakması beklenmektedir (2,3).

TEKHARF çalışmasına göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi ise koroner arter hastalığına bağlı ani ölümler nedeniyle kaybedilmektedir.

2.2. Koroner Arter Hastalığının Patofizyolojisi

Yakın geçmişe kadar arterler canlı, dinamik ve yaşayan dokular olmaktan ziyade, kanı taşıyan cansız dokular olarak değerlendirilmekteydi. 19. yüzyılın ortalarında aterosklerozda rol alan hücreleri ilk defa Virchow tanımlamış ve

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

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterleri yaygın olarak etkileyebilmektedir. Post mortem ve intravasküler ultrason çalışmaları, aterosklerozun gösterildiği hastalarda intimal kalınlaşmanın yaygın olduğunu göstermişlerdir. Asemptomatik kişilerde dahi, hayatın erken dönemlerinde koroner ve karotis arterlerde intimal lezyonlar gösterilmiştir. Bununla birlikte ateroskleroz damarların belli bir kısmında darlık oluşturan fokal bir hastalık olarak ta seyretmektedir. Aterosklerotik sürecin daha iyi anlaşılabilmesi için normal arterin yapısının ve bu yapıda görev alan hücrelerin iyi bilinmesi gerekir.

2.2.1.Normal Arterin Yapısı

İntima tabakası:

Üç tabakalı arter yapısının iç çeperini intima tabakası oluşturmaktadır. İntima tabakasında kan ile arter duvarının teması endotel hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Arter duvarı ile temasta olan kanın damar içerisinde akışkan olarak kalması endotel hücreleri tarafından sağlanır. Endotel hücrelerinin yüzeyi antitrombin-III' ün kofaktörü olan heparan sülfat ile kaplıdır, bu sayede trombin inhibisyonu sağlanarak kanın damar içerisinde pıhtılaşması engellenir. Endotel hücre yüzeyinde bulunan bir diğer molekül trombomodulindir. Trombine bağlanıp protein C ve S nin aktivasyonuna neden olan trombomodulin, bu sayede endotel hücrelerinin antitrombotik özelliğine katkıda bulunur. Trombüs oluşması durumunda ise normal endotel hücreleri sahip oldukları doku ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleri sayesinde, plazmin oluşumuna neden olarak fibrinolitik özellik gösterirler.

Endotel hücreleri laminin, fibronectin, ekstraselüler matrix ve tip IV kollajen gibi fibriller olmayan kollajenden oluşan bazal membran üzerinde tek sıra halinde dizilirler. Yaşlanmayla birlikte intima tabakası daha karmaşık bir hal alarak düz kas hücreleri (DKH) ve fibriller kollajen tiplerini (tip I ve III) ihtiva etmeye başlar. DKH lar intimal tabakada bulunan ekstraselüler matriksin sentezinden sorumludurlar. Birçok yetişkin arterinde difüz intimal kalınlaşma adı verilen daha karmaşık bir intima söz konusudur. Difüz intimal kalınlaşma lipit birikimi ile her zaman bir birliktelik göstermez ve anlamlı aterom yükü olmayan insanlarda da sıklıkla bulunabilmektedir. İntimal tabaka internal elastik membran sayesinde, damar duvarının media tabakası ile ilişki halindedir.

Media tabakası:

3 tabakalı arter yapısının orta tabakası olan media tabakasındaki en önemli hücre tipi DKH lardır. Musküler arterlerde kasılma ve gevşemeye sebep olarak kanın damar içerisinde akmasına yardımcı olan DKH lar, aterosklerozun gözleendiği arterlerde anormal kasılmalar nedeniyle vazospazma neden olabilmektedirler. DKH lar normal hemostazda ve aterosklerotik süreçte önemli bir yere sahip olan ekstraselüler matriks sentezinde de rol oynarlar. Bu hücreler aynı zamanda göç etme ve çoğalma yeteneğine sahiplerdir. Bu sayede aterosklerotik lezyonların ve stent içi restenozun gelişmesinde önemli bir yere sahiptirler. Ekstraselüler matriks içinde lamellar yapıda dağılım gösteren DKH ların oluşturduğu media tabakası, eksternal elastik membran sayesinde adventisya tabakasıyla komşudur.

Adventisya tabakası:

İntima tabakasında izlenen kollajen fibrilleri adventisya tabakasında daha az yoğunlukta gözlenirler. Arter duvarının bu en dış tabakasında arteri besleyen vazo-vazorum ve sinir uçları da bulunmaktadır. Bu tabakada gözlenen hücre tipleri ise mast hücreleri ve fibroblastlardır.

2.2.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi ve Modifikasyonu

İnsanlarda aterosklerozun nasıl başladığı konusu henüz tartışmalıdır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar bu konunun açıklanmasına yardımcı olmaktadır.

Kolesterol ve doymuş yağlardan zengin dietle beslenen hayvanlarda gözlenen ilk değişiklik küçük lipoprotein partiküllerinin intimada toplanmasıdır. Transendotelial geçirgenliğin arttığı, arteryel ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç daha hızlıdır. İntimada mikrodamarların olmaması sebebiyle lipoprotein partiküllerinin intimadan temizlenmesi de sınırlıdır. Damar içine geçen lipoprotein partikülleri arteryel intimanın proteoglikanları içerisinde dağılım gösterir ve agregatlar oluşturmaya başlarlar (4). Proteoglikan partiküllerine bağlanan lipoprotein partikülleri oksidatif ve kimyasal modifikasyonlara daha duyarlı hale gelirler (5). Aterom içerisinde oksidatif stresin oluşması ise vasküler hücrelerin NADH/NADPH oksidazları, lökositlerin lipooksijenaz sistemi ve myeloperoksidaz enzimi sayesinde gerçekleşir (6–9).

2.2.3. İnflammatuar Hücre Göçü

Aterosklerotik plağın gelişimi inflammatuar hücrelerin endotele yapışması ve intima içine göç etmesiyle devam eder. Normalde inflammatuar hücrelerin göçüne olanak vermeyen endotel hücreleri, intima tabakasında oksidasyona uğramış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partikülleri tarafından aktive edilerek (10), inflammatuar hücrelerin endotel yüzeyine yapışmasına neden olan bir dizi adezyon molekülü eksprese ederler. Bu adezyon molekülleri vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve selektinlerdir. VCAM-1, monositler ve T lenfositleri için bir reseptördür (11). Lökositler yüzeylerinde taşıdıkları bir karşı reseptör sayesinde (VLA-4) VCAM-1'e bağlanır (11). İmmünoglobulin ailesinin bir diğer üyesi olan ICAM-1 de lökositlerin endotel yüzeyine bağlanmasına katkıda bulunur. Lökosit adezyonuna neden olan adezyon moleküllerinin diğer grubunu ise selektinler oluşturmaktadır. Endotel hücreleri tarafından eksprese edilen E-Selektin aterom plağının yüzeyinde nadir olarak bulunmakla birlikte asıl olarak polimorf nüveli lökositlerin endotel yüzeyine bağlanmasına sebep olur (12). Selektin ailesinin bir diğer üyesi olan P-Selektin aterom plağı yüzeyinde daha sıklıkla bulunur ve lökosit göçünde önemli bir yere sahiptir. İmmünoglobulin ailesine bağlı adezyon molekülleri lökositlerin daha sıkı bağlanmasını ve hareketsizleştirilmesine sebep olurken, selektinler lökositlerin endotel yüzeyinde yuvarlanma hareketini gerçekleştirmesine yardımcı olurlar.

Farelerle yapılan çalışmalarda VCAM-1 ve P-Selektinin deneysel ateroskleroz modelinin oluşturulmasındaki rolü gösterilmiştir (13).

Endotel yüzeyine bağlanan lökositler bir sonraki aşamada intimaya doğru göçe başlarlar. Erken aterosklerotik plağın önemli hücreleri olan mononükleer lökositlerin göçüne kemokinler (Kemoatraktan sitokinler) aracılık eder. Kemokinler makrofajlar, endotel ve düz kas hücreleri tarafından üretilir. Kemokinler bu görevlerinin yanında lipid birikimi ve oksidasyonunda da görev alırlar (14). Bu sitokinlerden biri olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), okside lipoproteinlere yanıt olarak endotelden ve düz kas hücrelerinden salınır. MCP-1 selektif olarak monositlerin göçüne aracılık eder. İnsan aterosklerotik plaklarında hastalıktan etkilenmeyen damarlara kıyasla MCP-1' in daha yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir. Aterosklerozda rol alan diğer kemokinler ise interlökin-8 ve yüzey bağımlı bir kemokin olan fractalkinedir (15). Ateromda eksprese edilen ve lenfosit birikiminde rol alan lenfositlere özgül kemokinlerde mevcuttur (IP-10, I-TAC ve MIG). Aterom plaklarında var olan bir diğer sitokin, gamma interferon ise T-hücre kemoatraktanlarını kodlayan genleri indükler (16). Okside LDL birikimi aynı zamanda kompleman sisteminide uyarır, mononükleer hücrelerin göçünde bir diğer faktöründe bu olduğu düşünülmektedir (17).

2.2.4. Köpük Hücre Oluşumu

Arteryel intima 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 ksantomlar gelişmesi buna kanıt olarak gösterilebilir.

Klasik LDL reseptörlerinden ziyade çöpçü reseptörler olarak bilinen moleküller köpük hücrelerinin aşırı lipid alma özelliklerini sağlarlar (18, 19). 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 birikmiş negatif yük içeren büyük moleküler şekilleri tanırlar; böyle şekiller, 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 sitoplâzma içine kaçar. Sitozolik enzimler tarafından yeniden esterifiye edilir ve kolesterol ester havuzu, makrofaj içinde damlacıklar oluşturmaya başlar. Okside LDL’nin alımının devam etmesi ile, lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşene kadar makrofaj içinde bu lipid damlacıkları birikir. 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 sitoplâzması kolesterol esteri ile dolana kadar okside LDL’ yi içine almaya devam eder. Ancak temizleyici reseptörler immün sistem sitokinleri ve kolesterol dışındaki diğer metabolik faktörler tarafından kontrol edilirler (20, 21). Genel olarak inflamatuvar sitokinler, reseptör düzeylerini azaltma eğilimindedirler, buna karşılık makrofaj gelişimi ve farklılaşmasını uyaran sitokinler ise reseptör düzeyini arttıırırlar.

2.2.5. Düz Kas Hücrelerinin Göçü ve Çoğalması

Endotel disfonksiyonu ve lökositlerin göçü ile başlayan aterosklerotik plak oluşumunun ilerleyen safhalarında düz kas hücrelerinin (DKH) plak gelişimine katılması ile aterosklerotik plak daha karmaşık bir hal alır. Normal arterin media tabakasında bulunan DKH lar ve aterosklerotik plağın intimasında toplanan DKH lar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (22, 23). Arteryel intimada toplanan DKH ların bir kısmı daha genç iken, bir kısmı ise mediadan göç etmiş hücrelerden oluşmaktadır. DKH ların göçünde aktive olmuş makrofajlardan salgılanan ve güçlü bir DKH kemoatraktanı olan platelet aracılı büyüme faktörü önemli bir rol oynar. Aterosklerotik intimada toplanan DKH lar hücre bölünmesiyle çoğalarak lezyon gelişimi sırasında önemli miktarda DKH nın birikmesine neden olurlar.

İntimada toplanan DKH lar, media tabakasında bulunan DKH lara göre daha az olgunlaşmışlardır. Media tabakasında bulunan DKH lar olgunlaşmış myozin

izoformlarını ihtiva etmelerine karşın, intimal tabakada toplanan DKH lar embriyolojik myozin izoformlarını ihtiva ederler (23). İntimada toplanan DKH lar morfolojik olarak farklılıklar gösterirler. Medial tabakada bulunan DKH lara kıyasla daha az kontraktıl element, daha fazla endoplazmik retikulum içeirirler.

Aterosklerotik plak büyümesinin devamlı olmaktan ziyade ataklar halinde olduğu kabul edilmelidir. DKH lar intima içerisinde devamlı çoğalmalarının yanında, plak parçalanmasıyla gelişen tromboz atakları sırasında trombin gibi güçlü mitojenlerde DKH ların ataklar şeklinde çoğalmasına katkıda bulunmaktadır.

DKH ların çoğalmasının yanında aterosklerotik plak ilerleyişi sırasında ölmeleride söz konusudur. Gelişmiş insan aterom plaklarında, programlı hücre ölümü ya da apoptozun bir göstergesi olan, fragmente nükleer DNA lara sahip DKH larda gösterilmiştir (24, 25). DKH ların programlı bir şekilde ölümünde T hücreleri ve sitokinler önemli rol oynamaktadırlar.

2.2.6. Hücre Dışı Matriksin Sentezlenmesi

Gelişmiş bir aterosklerotik plak hacminin büyük miktarını hücrelerden ziyade hücre dışı matriks oluşturmaktadır. Plakta toplanan hücre dışı matriks molekülleri interstisyel kollajenler (tip 1 ve 3), proteoglikanlar ve elastin lifleridir. Vasküler DKH lar normal arterin gelişimi ve devamlılığı sırasında olduğu gibi hastalıkta da hücre dışı matriks üretimini sağlarlar. DKH lar tarafından aşırı kollajen üretilmesini sağlayan temel uyarılar PDGF ve TGF- β dir.

DKH ların birikiminde olduğu gibi hücre dışı matriksin toplanmasında da bir denge hali söz konusudur. Plakta biriken hücre dışı matriks, diğer yandanda matriks metalloproteinazları olarak bilinen (MMP) katabolik enzimler tarafından da yıkıma uğrar. Matriks degradasyonu DKH ların arteryel intimaya göçünde de rol oynar. Hasara uğramış arter duvarında hücre dışı matriksin yıkımını engelleyen doku metalloproteinaz inhibitörlerinin (TIMP) fazla bulunması, daha yoğun hücre dışı matriks varlığı nedeniyle DKH ların arteryel intimaya göçünü zorlaştırır (26).

2.2.7. Plaklarda Anjiyogenez

Plak içerisinde DKH göçü ve çoğalmasına benzer şekilde, endotel hücre göçü ve çoğalması da gözlenmektedir. Çoğalan endotel hücreleri, plak içerisinde yeni damar ağlarının oluşmasına sebep olurlar. Plak içerisinde oluşan bu yeni mikrodamar sistemi, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü ve onkostatın M gibi aterom içerisinde yüksek olarak bulunan anjiyogenik peptidler sayesinde gerçekleşir (27, 28).

Plak içerisinde oluşan bu mikrodamarlar plak içerisinde lökositlerin giriş ve çıkışını sağlar, aynı zamanda plak büyümesi için gerekli olan oksijen ve besin gereksinimlerinin karşılar. Mikrodamar sisteminin kırılğan ve yırtılmaya müsait yapısı nedeniyle gelişen plak içi kanama ve tromboz mikrodamarların çevresinde DKH ve hücre dışı matriks birikimine sebebiyet vererek plakların büyümesine bir anlamda katkıda bulunur (29). Bu mekanizma plakların ataklar halinde büyümesinden sorumlu olan mekanizmalardan bir tanesidir. Anjiyogenik büyüme faktörleri ile yapılan çalışmalarda alınan olumsuz sonuçların muhtemel sebebidir plak içerisinde mikrodamar oluşumuna sebebiyet vermesi olabilir.

2.2.8. Plak Mineralizasyonu

Plaklar geliştikçe kalsifikasyon alanları içermeye başlarlar. Plak kalsifikasyonunda DKH lar önemli yere sahiptirler. Plak içerisinde bulunan DKH lar kemik morfogenetik proteinleri gibi sitokinler salarak kalsifikasyon oluşumuna katkıda bulunurlar (30). Aterom plakları aynı zamanda kalsiyum salan ve plak mineralizasyonunu aktive eden gama karboksillenmiş glutamik asit rezidüleri içeren proteinleri ihtiva ederler.

2.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Ateroskleroz çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen ve on yıllarca süren bir sürecin sonunda klinik koroner arter hastalığına sebep olmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH) ve neden olduğu klinik olaylar için dislipidemi (yüksek serum total ve LDL kolesterolü, düşük serum HDL kolesterolü), sigara,

yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus, ileri yaş ve aile öyküsünü içeren bağımsız majör risk faktörleri tanımlanmıştır (31). Aterosklerotik süreçte katkıda bulunduğu bilinen obesite, fiziksel inaktivite vb. başka risk faktörleride tanımlanmıştır. Mevcut risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri şeklinde 2 başlık altında toplanabilir. Değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik önleyici ve tedavi edici önlemlerin alınması ile KAH' a bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir. Tablo 2.1'de koroner arter hastalığı ile ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır.

Tablo 2.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Faktörler	Değiştirilebilir Faktörler	Diğer Faktörler
— Yaş	— Sigara	— Biyokimyasal ve genetik faktörler (Homosistein, Lp(a), hsCRP, vb.)
— Cinsiyet	— Dislipidemi	— Düşük sosyoekonomik statü
— Aile Öyküsü	— Hipertansiyon	— A tipi kişilik
	— Diyabetes Mellitus	— Menapoz, ekzojen östrojen kullanımı.
	— Obesite	
	— Alkol	
	— Diyet	
	— Fiziksel inaktivite	

2.4. Koroner Arter Hastalığının Tanısı

KAH ve sebep olduğu klinik durumların tanısı ve değerlendirilmesi klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve özgül kardiyak incelemeleri içerir. İyi bir öykü ve klinik değerlendirmeyle KAH' ın 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 (32) (Tablo2.2).

Tablo 2.2. Koroner Arter Hastalığı Tanı Yöntemleri

Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri	Girişimsel Tanı Yöntemleri
—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 içi basınç ölçümleri
—Kardiyak MRG	
—Bilgisayarlı tomografi	
—Pozitron emisyon tomografi (PET)	

2.5. Koroner Arter Hastalığının Tedavisi

KAH' dan korunma ve sebep olduğu klinik durumların (Kararlı anjina pektoris, ST elevasyonsuz akut koroner sendromlar, ST elevasyonlu myokard enfaktüsü) medikal tedavisine ESC kılavuzlarında geniş bir şekilde yer verilmiştir (33-36). Medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ve hastanın prognozunda iyileşme beklendiği durumlarda ise koroner arter bypass greftlemesi ve perkütan tekniklerle revaskülarizasyon uygulanmaktadır.

2.5.1. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Tedavisi

KAH' ın tedavisinde perkütan teknikler 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Sol ana koroner arter hastalığı ve yaygın KAH varlığı dışında PKG iskemik KAH tedavisinde tercih edilen tedavi şeklidir. Amerika Birleşik Devletlerinde yılda bir milyon PKG uygulanmaktadır ve yıllık uygulanan koroner bypass operasyonu sayısını geride bırakmıştır (37).

PKG ilk defa 1977 yılında Andreas Gruentzig tarafından uygulanmıştır. Gruentzig 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' undan azında; semptomatik KAH' ı bulunan, tek, fokal, kalsifik olmayan proksimal koroner darlıklarda kullanılmıştır. Ancak ilerleyen yıllarda operatörlerin deneyim kazanması ve kullanılan aletlerin tasarımındaki gelişmeler sonucunda PKG; çoklu damar hastalıkları, kronik total oklüzyonlar, safen greftlerindeki lezyonlar ve ST elevasyonlu myokard enfaktüsü gibi karmaşık darlıklardada kullanılmaya başlanmıştır (38,39). 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 tekrarlaması gibi nedenler PTKA' nın KAH tedavisinde daha yaygın bir şekilde kullanılmasını kısıtlamıştır.

1980 lerin sonunda balon anjioplastinin kısıtlılıklarını gidermek için yeni cihazlar geliştirilmiştir. Erken ve geç vasküler yeniden şekillenmeyi engellemek için arter iç duvarına yerleştirilen koroner stentler geliştirilmiştir. Aterosklerotik plağı gidermek için tek başına veya koroner stentler ile birlikte kullanılması için direksiyonel, rotasyonel ve ekstraksiyon atarektomi cihazları geliştirilmiştir. 2000 li yılların başında ise distal embolizasyone önlemek için emboli koruma cihazları, damar içindeki yoğun trombüsün giderilmesi için aspirasyon ve trombektomi kateterleri kullanılmaya başlanmıştır. KAH' ın girişimsel tedavisinde yaşanan bu ilerlemeler ve son yıllarda ilaç kaplı stentlerinde (İKS) kullanıma girmesi ile günümüzde PKG daha fazla hastaya uygulanmaktadır.

2.5.2. Perkütan Koroner Girişim Endikasyonları

Perkütan koroner girişimin temel faydası hastanın semptomlarının giderilmesidir. Ancak PKG stabil olmayan hastalarda medikal tedaviye kıyasla, aterosklerozu azaltmaya yönelik; lipid düşürücü tedavi, hipertansiyon kontrolü ve sigarayı bırakma gibi önlemler ile beraber uygulanırsa hastalarda mortalite ve takipte gelişecek miyokard enfarktüsü riskini azaltabilir.

Asemptomatik veya hafif semptomu olan hastalarda PKG başarılı ve komplikasyonsuz bir şekilde uygulanabilecek ise, hastada var olan koroner darlık orta ve geniş bir alanda iskemiye sebep veriyor ise PKG uygulanması düşünülmelidir. Aksi durumlarda bu hastalar için en iyi seçeneği medikal tedavidir.

Orta-ciddi düzeyde semptomu olan hastalarda medikal tedaviye cevap alınamaz ise ve koroner darlık orta derecede ya da geniş bir alanda iskemiye sebep oluyorsa PKG düşünülmelidir. Girişimsel olmayan testlerde anlamlı iskemi alanı bulunmayan hastalara medikal tedavi uygulanmadan PKG yapılması uygun değildir. Kararlı anjina pektoris bulunan hastalara yönelik kılavuz önerileri tablo 2.3.' te özetlenmiştir (33).

Tablo 2.3. Kararlı Anjina Pektoris Yönelik PKG Önerileri

<p>— Günlük aktiviteler sırasında sık iskemi epizodları gösteren kanıtlar ve işlevsel testte geri dönüşlü iskemi saptanan hastalarda prognozu düzeltmek için PKG ya da KABG.</p> <p>— Tıbbi tedaviyle kontrol altına alınamayan orta şiddette-şiddetli semptomları bulunan ve girişim riski potansiyel yararlardan daha fazla hastalarda perkütan revaskülarizasyona teknik açıdan uygun tek damar hastalığı için PKG.</p> <p>— Tıbbi tedaviyle kontrol altına alınamayan orta şiddette-şiddetli semptomları bulunan ve girişim riski potansiyel yararlardan daha fazla olmayan hastalarda perkütan revaskülarizasyona teknik açıdan uygun, yüksek riskli koroner anatomi bulunmayan çoklu damar hastalığı için PKG.</p>	Sınıf I
<p>— Hasta tarafından yine de kabul edilemez şeklinde değerlendirilen hafif-orta şiddette semptomların bulunduğu, girişim risklerinin potansiyel yararlardan fazla olmadığı hastalarda perkütan revaskülarizasyona teknik olarak uygun tek damar hastalığı için PKG</p> <p>— Hasta tarafından yine de kabul edilemez şeklinde değerlendirilen hafif-orta şiddette semptomların bulunduğu, girişim risklerinin potansiyel yararlardan fazla olmadığı hastalarda perkütan revaskülarizasyona teknik olarak uygun çoklu damar hastalığı için PKG</p>	Sınıf IIa

ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda PKG; tedaviye rağmen tekrarlayıcı iskemileri olan, yükselmiş troponin seviyesi, yeni ST segment depresyonu, yeni veya kötüleşen kalp yetersizliği, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), devamlı ventriküler taşikardi, hemodinamik kararsızlık ve yeni revaskülarizasyon uygulanmış hastalar gibi yüksek riske sahip hastalarda uygulanmalıdır. Kararsız anjina ve ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsünde (NSTEMI) PKG endikasyonları tablo 2.4' te özetlenmiştir (40).

Tablo 2.4. Kararsız Anjina ve NSTEMI da PKG Önerileri

<p>— Ciddi komorbiditesi olmayan ve koroner lezyonları PKG için uygun hastalarda aşağıdaki yüksek risk özelliklerinden birisi var ise erken PKG düşünülmelidir.</p> <p>Yoğun antiiskemik tedaviye rağmen tekrarlayıcı iskemi Yüksek troponin seviyesi, yeni ST segment depresyonu Kalp yetersizliği, yeni veya kötüleşen mitral yetmezliği Deprese sol ventrikül sistolik fonksiyonları Hemodinamik kararsızlık, devamlı ventriküler taşikardi Son 6 ay içinde PKG uygulanmış olması veya KABG öyküsü</p>	Sınıf I
<p>— Tek damar veya çok damar KAH nedeniyle medikal tedavi alan fokal safen ven grefti lezyonlarında veya çoklu darlığı olan ancak reoperatif cerrahi için uygun olmayan hastalarda PKG uygulanması düşünülebilir.</p> <p>— Yüksek risk özellikleri taşımayan, PKG için uygun lezyonları olan ve kontraendikasyonu olmayan hastalarda erken invaziv veya konzervatif strateji sonrasında PKG uygulanması düşünülebilir</p> <p>— Revaskülarizasyona aday ancak KABG için uygun olmayan, ciddi (>%50) sol ana koroner arter darlığında PKG uygulanması düşünülebilir</p>	Sınıf IIa
<p>— Yüksek risk özellikleri taşımayan ve medikal tedavi uygulanan, bir veya daha fazla lezyonun açılması gereken ancak başarı şansının düşük olduğu tekli veya çok damar KAH da PKG düşünülebilir.</p> <p>— Medikal tedavi uygulanan 2 veya 3 damar hastalığında, ciddi proksimal sol ön inen (LAD) arter darlığı ve diyabet veya normal olmayan sol ventrikül fonksiyonları varlığında PKG düşünülebilir.</p>	Sınıf IIb

ST elevasyonu ile başvuran uygun hastalarda PKG tercih edilen tedavi şeklidir. ST elevasyonlu miyokard enfarktüsünde (STEMI), reperfüzyon tedavisi ilk 12 saat içinde başvuran hastalarda ve 12 saatten sonra başvuran hastalarda ise devam eden iskemi varlığında düşünülmelidir. STEMI da PKG girişim için endikasyonlar tablo 2.5' te gösterilmiştir (41).

Tablo 2.5. STEMI' da PKG

<p>Primer PKG</p> <ul style="list-style-type: none"> — İlk tıbbi temastan sonra deneyimli bir ekip tarafından mümkün olduğunca çabuk uygulanması durumunda tercih edilen tedavidir — İlk tıbbi temastan balon anjiyoplastiye kadar geçen süre bütün olgularda 2 saatten az, büyük bir enfarkt ile erken (örn. <2 saat) başvuran kanama riski düşük hastalarda ise 90 dakikadan az olmalıdır — Şoktaki hastalarda ve fibrinolitik tedavi için kontrendikasyonları bulunanlarda gecikme süresi ne olursa olsun PKG endikedir. 	Sınıf I
<p>Kurtarıcı PKG</p> <ul style="list-style-type: none"> — Fibrinolizin başarısız olduğu büyük enfarkt bulunan hastalarda başlangıcı izleyen 12 saat içinde yapılırsa 	Sınıf IIa

2.5.3. Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA)

Şişirilen bir balon vasıtasıyla arteryel sistemde bulunan darlıkların giderilmesi işlemi ilk defa 1974 yılında Gruentzig tarafından uygulanmıştır. Önceleri hayvan deneylerinde ve sonrasında periferik arterlerde kullanılan bu teknik 1977 yılında ilk olarak koroner darlığın giderilmesi için kullanılmıştır.

İlk başlarda damar duvarındaki genişlemenin aterom plağının kompresyonu nedeniyle olduğu düşünülse de sonraları bu mekanizmanın genişlemeye çok az bir katkısı olduğu gösterilmiştir. Plağın sıvı komponentlerinin dışa doğru yer değiştirmesi özellikle yumuşak plaklarda bir miktar kompresyona izin verse de, fibrotik plaklarda bu etki genişlemeye çok az katkıda bulunmaktadır. PTKA sonrası darlıkta gözlenen azalmanın bir kısmından da plağın yeniden dağılım göstermesi

sorumludur. Plağın yeniden dağılım göstermesinden kasıt; plağın lezyonun üst ve alt sınırları boyunca uzunlamasına yer değiştirmesidir. PTKA sırasında gözlenen darlık oranındaki iyileşmenin önemli bir kısmından ise asıl olarak, uygulanan basınç nedeniyle arterin aşırı gerilmesi sorumludur. Aşırı gerilme intimal plağın parçalanmasına, adventisya ve medyada kısmi dağılmaya sonuç olarakta hem lümenin hem de damarın dış çeperinin dışa doğru yer değiştirmesi nedeniyle damarın bir bütün olarak genişlemesine sebep olmaktadır (42). Teorik olarak uygun balon seçimiyle koroner darlığın tamamen giderileceği düşünülse de, aşırı gerilim uygulanan damarda balonun indirilmesinden sonra bölgede gelişen vazospazm ve elastik büzüşme (elastik rekoil) nedeniyle rezidüel stenoz gözlenmesi sıkça karşılaşılan bir durumdur (43–45).

PTKA'nın klinik kullanıma girdiği ilk yıllarda uygun hasta seçimine rağmen, primer başarı oranı %63 olarak bildirilmiştir (46). 1990 ların başında teknikteki ilerlemelerin bir sonucu olarak primer başarı oranları %85'lere ulaşmıştır. Genel olarak PTKA işlemi sırasında işleme bağlı MI gelişme riski %3–5, ölüm riski %1'dir ve ani damar tıkanma riski %5'tir (47). Koroner perforasyon, damar rüptürü, yavaş akım fenomeni ile birlikte seyreden distal embolizasyon, diseksiyon ve akut oklüzyon PTKA'nın diğer komplikasyonlarıdır.

Lezyonun geçilememesi, karmaşık lezyon morfolojisi ve aterom plağının parçalanması nedeniyle meydana gelen akut komplikasyonlar işlemin başarı şansını etkileyen önemli sorunlardır. Bununla beraber arteriyel yeniden şekillenme ve neointimal hiperplazinin bir sonucu olarak gelişen restenoz işlemin tek başına kullanımını kısıtlayan diğer önemli faktörlerdir. Günümüzde PTKA referans damar çapı küçük (<2,25mm) hastalarda, işlem sonrasında anjiyografik sonucun yetersiz kaldığı hastalarda, koroner stent uygulamaları öncesinde lezyonun genişletilmesi için ve stent apozisyonunun optimize edilmesi için stent sonrasında uygulanmaktadır.

2.5.4. İntrakoroner Stent İmplantasyonu

KAH'ın girişimsel tedavisi için balon anjiyoplasti ile başlayan PKG serüveni, PTKA'nın akut oklüzyon ve restenoz gibi olumsuz sonuçlarının

çözümünde kullanılmak üzere 1980 lerde stentlerin geliştirilmesi ile önemli ilerlemeler kaydetmiştir.

1985 yılında Sigwart ilk koroner stent implantasyonunu gerçekleştirmiştir (48). Hemen sonrasında Serruys ve arkadaşları stent implantasyonu yapılan hastalarda 1 yıllık mortalite oranlarının %8, trombotik oklüzyon oranlarının ise %18 gibi yüksek oranlarda olduğunu göstermişlerdir. Ancak trombotik oklüzyon gözlenmeyen hastaların 6 aylık takibinde restenoz oranlarının %14 olarak rapor edilmesi, stentlerin restenoz oranlarını azaltabileceği düşüncesini doğurmuştur (49).

1994 te yayınlanan BENESTENT (50) ve STRESS (51) çalışmalarının sonuçları restenozda PTKA ya kıyasla yaklaşık %30 luk bir azalma olduğunu göstermiş ve sonrasında kullanımı onaylanan stentler tüm dünya genelinde artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır.

STRESS ve BENESTENT çalışmalarında gözlenen olumlu akut ve uzun dönem sonuçlarına nazaran, tromboz insidansının %3ler seviyesinde olması, trombozu engellemek için kullanılan antikoagülasyon rejimleri nedeniyle kanama komplikasyonlarının ve hastanede yatış süresinin daha uzun olması ilk yıllarda stent kullanımının önündeki temel engeller olmuştur (50). Nakamura ve arkadaşları IVUS ile yaptıkları bir çalışmada, stentlerin önemli bir kısmının anjiyografik olarak mükemmel görünmelerine rağmen yetersiz açıldıklarını gözlemlemişlerdir (52). Yüksek basınçlı ek dilatasyon uygulanan hastalarda aspirin ve tiklodipinden oluşan ikili antiplatelet tedavi ile tromboz oranlarının %1–2 olduğunu devamında yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (53). Yine ISAR ve STARS çalışmaları ile ikili antiplatelet tedavini üstünlüğü net olarak ortaya konulmuştur (54, 55). Tiklodipinin ve sonrasında kullanıma giren klopidogrel'in etkinlikleri CLASSICS çalışmasında ve diğer çalışmalarında doğrulanmıştır. Günümüzde yan etki profili daha düşük olan klopidogrel, stent uygulamalarında standart tedavide yerini almıştır (56–58).

Teknikteki ilerlemeler, daha etkin antiplatelet ajanlarının kullanımı, kıvrımlı lezyonlardan daha kolay geçen ve yerleştirilmesi daha kolay ikinci kuşak stentlerin varlığı nedeniyle stent uygulamaları PKG'nin en önemli bölümünü oluşturmaktadır (59).

Günümüzde PKG lerin %80 den fazlasını oluşturan koroner stent implantasyonu ile beraber çeşitli komplikasyonlarda görülmeye devam etmektedir. Stent trombozu insidansı yüksek basınç ile yerleştirilen yeni jenerasyon stentlerin ve ikili antiplatelet ajanların kullanımıyla günümüzde %0.5-1'inde gözlenmektedir (60–62). Kalsifik, açılı ve kıvrımlı damarlara stent yerleştirilmesi sırasında gözlenen bir diğer sorun ise stent embolizasyonudur, günümüzde yeni nesil stent uygulamaları ile embolizasyon insidansının %1–2 den az olduğu bildirilmiştir (63,164). Koroner perforasyon oranları ise %0,2–1 arasında seyretmektedir (65). Stent implantasyonunun diğer komplikasyonları ise yan dal oklüzyonu ve enfektif endarterittir.

Yukarıda sayılan komplikasyonlara ilave olarak günümüzde stent uygulamaları sonrasında karşılaşılan en büyük sorun restenozdur. PTKA sonrasında sıklıkla gözlenen elastik büzüşme sorunu stent uygulamaları ile önemli derecede giderilmişse de, stent içinde neointimal hiperplazi ile gelişen restenoz oranları yüksek seviyelerde izlemeye devam etmektedir (66). Günümüzde ise ilaç kaplı stentlerin (İKS) kullanıma girmesi ile restenoz oranlarında anlamlı gerilemeler gözlenmiştir. İKS' lerin kullanımıyla dahi %5–7 civarlarında restenoz oranları bildirilmiştir (67,68). Görünen odur ki restenozun tamamen giderilmesi için daha yeni tekniklerin ve farklı ilaç kaplı stent tiplerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bunun için ise stent restenozuna etki eden faktörlerin ve patofizyolojik mekanizmaların iyi bilinmesi gerekmektedir.

3. RESTENOZ

PKG sonrasında klinik açıdan önemli sorunlar doğuran restenoz, aslında hasar görmüş arter duvarının moleküler ve hücrel mekanizmalar aracılığıyla geliştirdiği bir iyileşme yanıtıdır. Restenoz stentin içinde ve stentin 5mm proksimali ve distalinde gelişen %50 den fazla daralma olarak tanımlanabilir. Çıplak metal stent (ÇMS) uygulamaları sonrasında restenoz oranları ~ %20'dir, bazı hasta alt gruplarında ise bu oran >%40'tır.

3.1. Restenozun Patofizyolojisi

Restenoz konusundaki ilk deneyimler balon anjiyoplasti çalışmalarına dayanmaktadır. PKG sonrası mekanik hasar nedeniyle zarar gören damar dokusunun iyileşmesi için bir seri olaylar zinciri başlar. Bu süreçte, birçok vazoaaktif madde, trombojenik ve mitojenik faktörler salgılanır. Başlıca iki temel olay dikkat çeker; arteriyel yeniden şekillenme ve neointimal hiperplazi (70, 71).

3.1.1 Arteriyel Yeniden Şekillenme

Negatif şekillenme, balon anjiyoplasti restenozunun başlıca nedenidir (69–71). Anjiyoplasti sonrasında pozitif biçimlenme gelişebilir, ancak elastik büzüşmeden dolayı bu kazanç önemli oranda azalır. Koroner stentlerle bu olayın üstesinden gelinmesine karşın, yeniden biçimlenmenin kesin mekanizması veya bunun zedelenmeye karşı media veya adventisyanın yanıtını gösterip göstermediği bilinmemektedir (71–72).

3.1.2. 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 (69–71).

3.1.3. Neointimal Hiperplazi

Balon travmasıyla aterosklerotik plak kırılır; trombosit adezyonu ve aktivasyonu uyarılır. Aktifleşen trombositlerden tromboksan A₂, serotonin ve trombosit-kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenler salınır. Bu mitojenler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarır (69–71, 73). Düz kas hücrelerinde, mitojenik proto-onkogen düzeyleri artar ve hücreler kontraktıl fonksiyonu yerine sentez işlevi görürler (69, 70). Normalde G₀ fazında olan düz kas hücrelerinin %20 ile %40'ı üç gün içinde hücre siklusüne girer. Bu hücreler, ayrıca, CD-44, ürokinaz-plazminojen aktivatör reseptör, alfa integrin, değiştirici büyüme faktörü, MDC-9 gibi hücre göçüne sebep olan proteinleri salarlar (69–71). Sonuç olarak, aktifleşen düz kas hücreleri hem çoğalır hem de intimaya göç ederler. Ayrıca, hücre-dışı matriks ve kollajen sentezini de artırmak suretiyle neointima gelişmesine neden olurlar (69–71). Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal hiperplazi stent-içi restenozun (SİR) başlıca nedenidir (69–71). Hayvan çalışmalarında proliferatif yanıtın 8 hafta içerisinde geliştiği gösterilmişse de, insanlarda yapılan anjiyografik ve anjiyoskopik çalışmalarda hücre çoğalmasının en fazla 1. ve 6. aylar arasında olduğu, stentlerin yalnızca küçük bir bölümünde ise 6. ve 12. aylar arasında geliştiği gösterilmiştir (74–76). Takip eden zaman zarfında düz kas hücreleri yerini lümen içinde çok az bir kayba sebep veren inaktif firozise bırakır. Aktif çoğalmanın fibrozis ile yer değiştirmesi 1. yıldan sonra gözlenen hedef lezyon revaskülarizasyonundaki (<%2) azalmanın ana nedenidir (77, 78). Geç lümen kaybı, dolayısıyla uzun dönemde restenozun gözlendiği brakiterapi ve safen greftlere uygulanan stent implantasyonu ise bu durumun istisnalarıdır (79, 80). Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur

çünkü: sağlam endotelden salınan nitrik oksit düz kas hücre büyümesini önlenmesinde görev alır (69,70).

Anjiyoplasti restenozu ile karşılaştırıldığında, SİR örneklerinde hücre sayısı çok olmasına karşın genelde hiposellülerdir (81). Stent sonrası neointimal oluşum, mediyal yırtıkla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler, derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler (82). Dolayısıyla, proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir reaksiyon olması da muhtemeldir (71). Primer plaklara kıyasla, restenotik lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır (71). Bundan dolayı, SİR' in önlenmesinde hem hücre çoğalmasını hem de matriks sentezini önleyebilecek bir yöntem daha yararlı gibi görünmektedir.

3.1.4. 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 stratları üzerinde birikir. Stent-içi restenoz yerinde fibrin ve trombositlerin, neointimal oluşum ve aşırı neovaskülarizasyonla olan ilişkisi, mural trombüs organizasyonunun restenoza katkıda bulunabileceğini gösterir (71). Özellikle diyabetik olgularda trombüs gelişimi daha belirgindir (69).

İnflamasyonun rezolüsyonu: Hayvan modellerinde, zedelenmeye yanıt olarak, lümenin trombüse doğru mononükleer hücre açısından zengin bir inflamasyon izlenmiştir. Bu hücrelerden, trombüs erimesine veya remodelinge yol açan birçok fibrinolitik enzim salınır. Stentleme sırasında mediyal zedelenme olması durumlarında, SİR ile inflamasyon ve lipid içeriğin penetrasyonu arasında yakın ilişki bildirilmiştir (71, 82). Bazı inflamatuvar hücreler (sıklıkla makrofajlar) SİR' in bütün evrelerinde bulduklarından (71), inflamasyonun rezolüsyonu restenozda önemli bir rol oynar.

3.2. Restenoz Belirteçleri

Restenoza öngörmek için pek çok faktör ileri sürülmüştür. Bunlardan kabul görenler Tablo 3.1' de özetlenmiştir (69–71, 83, 84). Bu faktörler, hasta, lezyon ve işlem ile ilişkili olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir. Hastaya ait faktörlerin en önemlisi diyabet (DM) varlığıdır (69–72, 83–85); çünkü diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir (85). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) reseptöründe DD polimorfizmi, plazminojen aktivatör inhibitör–1, haptogloblin 2/2, ürokinaz-plazminojen aktivatör ve doku faktörü gibi genetik faktörler de restenozda rol oynamaktadır (69, 70).

Tablo 3.1. Stent İçi Restenozun (SİR) Belirteçleri

Hastayla ilgili faktörler	İşlemlle ilişkili faktörler	Lezyon ile ilişkili faktörler
— DM — Kararsız anjina — Hipertansiyon —ACE gen polimorfizmi (DD genotipi)	— Stent uzunluğu — Stent overlap' i — Stent sayısı —İşlem sonrası minimal lümen çapı — İşlem sonrası kesitsel alan — Yüksek balon/arter oranı — Stent tipi	— Önceki SİR —Restenozun ciddiyeti — Küçük damar çapı — Uzun lezyon — Safen ven grefti —LAD lezyonu — Osteal lezyon — Kalsifikasyon

3.3. Restenoz Gözlenen Hastalarında Klinik

Stent trombozundan farklı olarak, stent restenoza genellikle kararlı anjina pektoris ile kendisini gösterir ancak tedavi edilmemesi durumunda kararsız anjinaya, nadiren akut miyokard enfarktüsüne ilerleyebilir (86). Anjiyografik restenoz gözlenen (darlık oranı <70%) hastaların yarısından fazlası ise asemptomatiktir (87). Spontan gelişen veya egzersiz ile ortaya çıkarılan iskemi yokluğunda, SİR gözlenen

asemptomatik hastaların medikal tedavi ile takibinde prognoz oldukça iyidir (88). Revaskülarizasyon semptom ve iskemi kantlarının varlığında endikedir.

3.4. Restenoz Gözlenen Hastalarda Tedavi

Restenoz gözlenen hastalarda tekrar PTKA uygulanması ile başarı oranları %90 lar civarındadır ve komplikasyon oranlarıda oldukça düşüktür. PTKA sonrası restenozun tekrarlama oranları ise <%10 olabileceği gibi, lezyon uzunluğuna ve hastaya ait faktörlere bağlı olarak >%80 de olabilmektedir. Mehran ve ark. ÇMS restenozunu, fokal, difüz, proliferatif ve total oklüde şeklinde 4 gruba ayırarak hastalara PTKA uygulamışlardır. 1 yıllık takipte tekrarlayan hedef lezyon revaskülarizasyonu (TLR) oranlarını sırasıyla; %19, %35, %50 ve %83 olarak bildirmişlerdir (89). Bir başka çalışmada ise stent implantasyonu sonrası ilk 3 ay içerisinde SİR gözlenmesinin, tekrar PTKA uygulanan hastalarda rekürren restenozun önemli bir belirteci olduğu gösterilmiştir (90).

SİR tedavisinde cutting balon uygulamasının anjiyografik sonuçları daha iyi olsa da, uzun dönem sonuçlar açısından PTKA uygulamasına üstünlüğü gösterilememiştir (91). Direksiyonel ve rotasyonel koroner aterektomi, lazer anjiyoplasti ve tekrar ÇMS implantasyonunun da sonuçları tek başına PTKA uygulamasından daha üstün bulunmamıştır (92-99).

SİR için PTKA uygulanan hastalara, ek olarak brakiterapi uygulanmasının ise tekrarlayan stent restenozu oranlarında %30-70'lik bir azalma sağladığı gösterilmiştir (100-103). Ancak GAMMA-1 çalışmasında, erken dönemde gözlenen olumlu sonuçların 4 yıllık takipte kaybolduğu gözlenmiştir (108). Brakiterapi SİR için onaylanmış bir tedavi rejimi olsa da; tedavinin uygulanması için ilgili bölümlerin koordinasyonunu gerektirmesi, işlemin maliyeti, radyasyon alanının kenarlarında tekrarlayan restenoz gözlenmesi, radyasyondan korunma için ek korunmanın gerekliliği ve geç stent trombozu gibi nedenlerle kullanımı kısıtlı bir tekniktir (103-107).

ÇMS restenozunda bir diğer yaklaşımda İKS implantasyonlarıdır. Hem sirolimus salınımlı stentlerin, hem de paklitaksel salınımlı stentlerin, SİR de kullanımının klinik ve anjiyografik restenoz oranlarını anlamlı derecede azalttığı

randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (109). Bir başka çalışmada ise İKS uygulamasının, brakiterapi ile 9 aylık takipte benzer sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (110). Günümüzde yapılan çalışmaların ışığında SİR tedavisinde en uygun yaklaşımın İKS implantasyonları olduğu söylenebilir.

4. ENDOTEL DİSFONKSİYONU

4.1. Endotel

Damar iç çeperini tek sıra yassı hücreler şeklinde döşeyen endotel tabakası insan vücudunun sahip olduğu en büyük organ olarak tarif edilebilir. İnsanlarda vasküler sistem yaklaşık 1000 m² lik bir yüzey alına sahiptir (141). İlk zamanlarda endotel tabakası, kanın damar içinde akışına olanak veren mekanik bir bariyer olarak kabul edilmesine rağmen yapılan çalışmalar endotelin yapısal fonksiyonlarının yanında, işlevsel fonksiyonlarının da olduğunu göstermiştir. Endotel tabakası çevresinde gelişen fiziksel ve kimyasal değişikliklere cevap olarak bir endokrin organ görevi de üstlenerek biyolojik olarak aktif çeşitli moleküller ve proteinleri sentezler. Salgılanan bu mediyatörler; damar tonusunun sağlanmasında, hücre çoğalmasında ve aterosklerotik plak oluşumunda görev alan hücrelerin aktifleşmesine ve subintimal bölgeye yönelmesine sebep olur.

Endotel sahip olduğu bu özellikleri sayesinde normal hemostazda ve ateroskleroz gelişiminde önemli görevler üstlenen yapısal, parakrin, otokrin ve endokrin özellikleri olan bir organ olarak tanımlanabilir.

4.2. Koroner Tonüsün Kontrolünde Endotelin İşlevi

Damarın kasılmasına ve gevşemesine sebep olan temel mekanizmanın nörohümorale faktörler tarafından düzenlendiği varsayımı, 1980 yılında Furchgott ve arkadaşlarının tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışma ile değişmiştir. Bu çalışmada zedelenmiş endotele ve zedelenmemiş endotele sahip tavşan torasik aortalarının, ortama konulan asetilkoline (Ach) farklı cevaplar verdiği gözlenmiştir. Endotel tabakası tahrip edilmemiş damarlar ortamdaki Ach varlığına vazodilatasyon ile yanıt verirken, endotel tabakası tahrip olmuş damarlar vazokonstriksiyon şeklinde yanıt vermişlerdir. Bu gözlemden yola çıkarak Furchgott ve ark. sağlam endotelin

vasodilatasyona sebep olan mediyatörler salgıladığını öne sürmüşlerdir (111). Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak tanımlanan bu mediyatörün, sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda nitrik oksit (NO) olduğu ispatlanmıştır (112, 113).

Endotel başlıca vazodilatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PGI₂) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörde (EDHF) salgılamaktadır.

Endotel vazodilatör mediyatörler dışında; anjiotensin II, prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi vazokonstriktör mediyatörlerde salgılar (114–116). Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenzindifosfat (ADP), adenzintrifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P, trombin, gibi birçok farmakolojik ajanında endotelial dokudan NO, EDHF, PGI₂ salgılattığı gösterilmiştir (114–116). Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptir. Düz kas üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece birçok vazoaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirek vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotel parçalandıysa veya uygun şekilde çalışmıyorsa söz konusu ajanların damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır.

NO eşlenmemiş bir elektron taşıyan yüksüz bir moleküldür. Yüksüz olduğu için membranlardan kolayca geçebilmesi ve eşlenmemiş bir elektrona sahip olması nedeni ile hızlı reaksiyona girebilmesi NO'yu eşsiz bir mesajcı yapar (117). Endotelden salınan NO vasküler düz kas hücrelerinde guanilat siklaza bağlanarak c-GMP oluşumunu artırır, bu sayede azalan hücre içi kalsiyum nedeni ile düz kas hücrelerinin gevşemesine aracılık eder. NO ile sağlanan vasodilatasyon, koroner shear stresinde gözlenen sıklık ve pulsatil değişiklikler ile artış gösterir. NO salınımına sebep olan diğer faktörler; histamin, endotelin ve bradikinin gibi otokoidler, trombin, serotonin ve ATP gibi trombositlerden salınan mediyatörlerdir. NO bağımlı vazodilatasyon birçok hastalık sürecinde ve KAH risk faktörleri varlığında bozular. NO aracılı vasodilatasyonun engellenmesi oksidatif strese cevaben salınan süperoksit anyonları vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir.

NO, L - arjinin guanidin N terminalinden nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile sentezlenir. NOS enziminin üç farklı alt tipi bulunmaktadır. Endotelial kaynaklı (E-NOS), nöral kaynaklı (N-NOS) ve indüklenebilen NOS (İ-NOS).

E-NOS endotelde sürekli olarak sentezlenir. Endotel hücresi ile yapılan deneylerde NOS üretiminin birçok faktör tarafından artırılıp azaltıldığı gösterilmiştir. E-NOS sentezini artıran faktörler shear stres, lizofosfatidilkolin (yağ asitlerinden birini kaybetmiş bir fosfolipit), ve c-GMP (Guanin mono fosfat) analoglarıdır (118). Egzersize cevaben gelişen koroner kan akımındaki epizodik değişiklikler NOS da kronik bir artışa sebep olur. Nitekim düzenli egzersiz yaptırılan köpeklerde E-NOS düzeyinin arttığı gösterilmiştir (119). E- NOS aktivitesini azaltan faktörler ise tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-alfa), okside-LDL ve hipoksidir.

Endotel aracılı hiperpolarizan faktör (EDHF), bradikinin gibi diğer agonistlerin kullandığı ek mekanizmaların ve shear stresi ile indüklenen koroner mikrosirkülasyondaki vazodilatasyonun bir diğer uyarandır (120, 121). Endotel tarafından salınan EDHF damar düz kas hücrelerini hiperpolarize edip, Ca^{+2} ile aktive edilen K^{+} kanallarının açılmasını sağlayarak arter dilatasyonuna katkıda bulunur (121). Oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber araşidonik asit metabolizmasının sitokrom p-450 epoksijenaz yolağı ile oluşan bir metaboliti olduğu düşünülmektedir (122-124). EDHF'in küçük damarlar (rezistan arterler) üzerinde olan etkisi büyük damarlarda olduğundan daha fazladır. Bunun tersine NO' nun etkisi ise daha çok büyük damarlar üzerinedir, nitekim küçük arteriyollerde NOS aktivitesi daha düşüktür (121).

Araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz yolağıyla oluşan bir diğer metaboliti prostosiklidir (PGI₂). Dışardan verilmesi durumunda prostosiklinin koroner vazodilatasyona sebep olduğu bilinmektedir. Salınımını uyaran faktörler; pulsatil basınç, bradikinin, trombin, serotonin ve PDGF dir (125,126). Fizyolojik şartlarda prostasiklin üretimi düşük düzeyde olmasına rağmen ateroskleroz varlığında üretimi artmıştır (127). Prostosiklin gibi vazodilatatör özelliklere sahip prostoglandinler, koroner kollateral damar tonüsünün önemli belirleyicileridir.

Nitekim köpeklerde siklooksijenaz enziminin bloke edilmesinin kollateral perfüzyonu bozduğu gösterilmiştir.

Endotelin koroner tonus üzerindeki etkisi vazodilatasyon ile sınırlı değildir, endotelin adı verilen (ET-1, ET-2 ve ET-3) peptidler sayesinde vazokonstriksiyona da sebep olur. ET-1, öncülü olan preproendotelinin endotelin dönüştürücü enzim ile yıkılması sonucunda oluşur. Vazodilate edici etkileri çabuk başlayıp çabuk biten endotel kaynaklı vazodilatörlere kıyasla, endotelinin yarattığı vazokonstriktör etki uzun sürelidir (128). Endotelin etkilerini hem ET-A hem de ET-B adı verilen resptörlerine bağlanarak gösterir. ET-A aracılığı ile gözlenen vazokonstriksiyon vasküler düz kas hücresinde protein kinaz C nin aktivasyonu ile gerçekleşir. ET-B aracılığı ile gelişen vazokonstriksiyon daha az belirgindir, temel olarak endotelinin ET-B aracılı uyarımı E-NO' nun üretimini artırarak vazodilatasyona neden olur. Endotelinin normal kalplerde koroner kan akımının düzenlenmesinde etkileri olmamasına rağmen, kalp yetersizliği gibi patofizyolojik durumlarda seviyeleri artmakta ve vasküler tonüsün önemli bir belirleyicisi olmaktadır.

4.3. Normal Endotelin Diğer Fonksiyonları

Endotelin yapısal bütünlüğü sağlayıcı ve koroner tonüsü düzenleyici özelliklerinin yanında, kan tarafından taşınan ve dokuların normal fonksiyonlarını sürdürmesi için gerekli olan, besinlerin ve oksijenin hücrelere taşınmasına selektif geçirgenlik özelliği sayesinde aracılık eder.

Geçirgenlik özellikleri sadece besinler ve oksijen ile sınırlı olmayan endotel, inflammatuar hücrelerin ve mediyatörlerinde damar duvarına geçişine izin verir. Bölüm 2.2.3 de ayrıntıları ile anlatıldığı gibi endotel hücreleri VCAM-1, ICAM-1, selektinler gibi adezyon moleküllerini barındırır, MCP-1 gibi kemoatraktan molekülleri salgılayarak aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunur. Bu sayede aterosklerotik plağın oluşumu ve gelişmesinde önemli rolleri olan hücrelerin ve lipitlerin intima tabakasında birikmesini sağlar.

Vazodilatatör özelliklerinin yanında NO lökosit adezyonunun engellenmesine, düz kas hücrelerinin göçünün ve çoğalmasının engellenmesine aracılık eder (129, 130). Aynı şekilde EDHF' ninde damar tonüsü üzerindeki

etkilerine ek olarak antiinflammatuar özelliklerinin olduğu gösterilmiştir. NO de olduğu gibi EDHF' ninde normal fonksiyon gören endotel için önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (124). EDHF ve NO' nun antiaterojenik etkilerine nazaran endotel tarafından salgılanan bir diğer mediyatör endotelin ise; düz kas hücre proliferasyonunu uyarır, vasküler yeniden şekillenmeye ve lökosit adhezyonuna katkıda bulunur (131).

Endotel tabakası üzerinde bulunan heparan sülfat ve trombomodulin gibi moleküller sayesinde kanın damar içinde pıhtılaşmasını engelleyen antitrombotik özelliklere sahiptir. Trombine bağlanıp protein C ve S nin aktivasyonuna neden olan trombomodulin, bu sayede endotel hücrelerinin antitrombotik özelliğine katkıda bulunur. Diğer birçok olumlu özelliklerinde olduğu gibi NO pıhtı oluşumunun engellenmesinde de görev alarak, trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun önlenmesine yardımcı olur (132). Endotel hücrelerine trombosit adezyonu, endotel kaynaklı arasıdonik asit metaboliti olan prostasiklin ile de belirgin derecede inhibe edilir (133, 134). Dahası endotel tabakası ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü gibi fibrinolitik özellikleri olan faktörleri de bünyesinde barındırır. Bu sayede normal endotel tabakası oluşmuş pıhtının çözünmesinde de görev almaktadır.

4.4. Endotel Disfonksiyonu

Fizyolojik olarak endotel hücreleri NO, PGI2 ve endotelin gibi mediyatörler salgılayarak ve anjiyotensin II aktivitesini kontrol ederek düşük oksidatif stres seviyesini ve gevşek vasküler tonüsü sürdürür (115). Endotel bunlara ek olarak yukardaki bölümlerde anlatıldığı gibi vasküler geçirgenliği, trombosit ve lökosit adezyon ve agregasyonunu ve trombozisi aktif bir şekilde düzenler. Ancak damar duvarının endotelial regülasyonu ile dengede olan bu durumu, birçok farklı olayla değişebilir. Sonuçta endotel, çeşitli zararlı uyarılara cevaben fenotipik modülasyona uğrar. "Endotel disfonksiyonu" adı verilen bu durum, çalışan sağlıklı endotel hücrelerindeki hemostatik mekanizmaların bozulması veya kaybıyla karakterizedir. Bu patofizyolojik durumda adezyon moleküllerinin ekspresyonu, proinflammatuar ve protrombotik faktörlerin sentezinin artması, oksidatif stresin yükselmesi söz

konusudur. Bütün bunlar, bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyonunda içinde bulunduğu farklı fonksiyonel sonuçlara yol açar (135).

Bugünkü kanıtlar endotel disfonksiyonunun, aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde oluştuğunu ve aterosklerotik plağın oluşumuna, progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunduğunu göstermektedir (136). Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerine sahip ancak klinik olarak ateroskleroz kanıtı olmayan hastalarda dahi endotel disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Bunun göstergesi Ach ve bradikinin gibi endotelial vazodilatör maddelere karşı normal endotel cevabının bozulmasıdır. Daha önceki bölümlerde tarif edilen patofizyolojik rolü ile birleştirildiğinde, bu gözlemler endotel disfonksiyonunun, risk faktörleri ile ateroskleroz gelişimi arasında ortak bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda bunu destekler şekilde endotel disfonksiyonunun, aterosklerotik risk faktörleri ve stabil iskemik kalp hastalığı olan hastalar ile akut koroner sendromlu hastalarda, gelecekte ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olayların bağımsız bir göstergesi olduğu bulunmuştur (137–140). Sonuç olarak endotel disfonksiyonu sadece aterosklerotik plak oluşumuna değil, aynı zamanda bunun klinik sonuçlarını da yönlendiren sistemik vasküler sürecin bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipertansiyon, hiperkolesterolemisi, diabetes mellitus ve sigara gibi risk faktörlerinin oluşturdukları oksidatif stres ile endotel disfonksiyonuna neden oldukları düşünülmektedir (141). Hipertansif hastalarda antihipertansif tedavinin, endotel fonksiyonlarında düzelmeye sebep olduğu ve bu düzelme ile daha iyi bir prognozun ilişkili olduğu da gösterilmiştir.

4.5. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde ve keşfindeki ilk yaklaşım, asetilkolin gibi farmakolojik ajanlara karşı endotel bağımlı cevabın analizine odaklanmak olmuştur (111). Farklı farmakolojik ve fizyolojik uyarıları kullanarak vasküler cevabın incelenmesi (kan akımı veya damar çapının ölçülmesi ile) endotelin vazomotor fonksiyonunun değerlendirilmesinde 20 yılı aşkın bir süredir kullanılan standart bir test haline gelmiştir (135).

Bununla birlikte endotele ait pek çok rolün anlaşılması ile beraber endotelin değişik fonksiyonlarını değerlendirmek için farklı yeni teknikler önerilmiştir (142–144). Bunların başlıcaları, inflammatuar belirteçlerin salınması, lökosit ve trombosit etkileşimi ile ilgili olan endotelin adezif özellikleri, tromboz ve fibrinolitik düzenlenmesi ile ilgili faktörler, endotelial progenitör hücreler ve bunların endotel tamiri ve damar dengesini düzenlemesi ile ilgili rollerinin incelenmesini içermektedir. Bu metodlar kardiyovasküler riski olan hastalarda endotel disfonksiyonunun daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Tüm bu yöntemler sayesinde elde edilecek endotel disfonksiyonuna ait kanıtların, ilerdeki kardiyak olayları öngörmede ve gelecekte tedaviyi yönlendirmeye katkısı olacağı düşünülebilir. Tablo 4.1.' de endotel disfonksiyonu ile ilişkili testler özet halinde sunulmuştur.

Tablo 4.1. Endotel Fonksiyonlarının Göstergesi Olarak Kullanılan Testler

<i>İnvaziv Testler</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • İnvaziv Koroner Testler <ul style="list-style-type: none"> — Ach testi. — Papaverin ve adenosin ile uyarılan koroner arterde akım aracılı dilatasyon (AAD). — Soğuk Presör Testi — Dinamik egzersiz testi. • İnvaziv Önkol Testi <ul style="list-style-type: none"> — Plestismografi metodu 	
<i>İnvaziv Olmayan Testler</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Non İnvaziv Koroner Testler <ul style="list-style-type: none"> — Pozitron emisyon tomografi • Noninvaziv Ultrason Metodu <ul style="list-style-type: none"> — Akım Aracılı Dilatasyon (AAD) • Nabız Dalga Analizi: <ul style="list-style-type: none"> — Aplanasyon Tonometrisi • Lazer Doppler Akım Ölçer 	
Endotel fonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri ve Adezyon Molekülleri	
— Asimetrik dimetilarginin	— Hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM1)
— Endotelin -1 (ET-1)	— Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)
— Von Willebrand Faktör (vWF)	— Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM-1)
— Doku tipi plazminojen aktivatör (t-PA)	— Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
— E-selektin ve P-selektin	

4.5.1. Non-İnvaziv Ultrason Metodu

Shear stres, endotel hücrelerinden vazoaaktif maddelerin salınımı ve vasküler tonusun regülasyonunu sağlayan temel fizyolojik uyarıdır. İn-vivo deneylerde bu stres, distal dokularda kısa süreli iskemiyi takip eden kan akım artışı ile uyarılabilir. Endotel bu duruma NO salgılayarak cevap vermekte, bu da akım aracılı dilatasyona neden olmaktadır (AAD). Buradan hareketle ultrasonografiden yararlanarak AAD' nin hesaplanması sağlanmıştır (142). Bu yöntemle özellikle brakiyel arterde (radiyal ve femoral arterlerde kullanılabilir), distal bölgeye uygulanan iskemik periyod sonrası meydana gelen çap değişiklikleri hesaplanmaktadır. Kullanılan ultrason cihazı 2 boyutlu görüntü, renkli ve spektral doppler, internal EKG ve yüksek frekanslı vasküler prob gibi yazılım ve donanımlara sahip olmalıdır (145). Bu yöntemde hasta sırt üstü yatarken brakiyel arter antekübital fossanın üzerinde longitudinal olarak görüntülenir. Anterior ve posterior damar duvarına ait intimanın iyi olarak gözlemlendiği bir segment 2D gri skala ile değerlendirilir. Bu amaçla çalışma boyunca arterin aynı segmentinin görüntülenmesini sağlayan prob sabitleyicilerinin kullanılması önerilmektedir (146). İskemik uyarının sağlanması amacıyla tansiyon aletinin manşonu antekübital fossanın üzerinden 5 dakika boyunca şişirilir (genellikle sistolik kan basıncının ≥ 50 mmHg üzerinde). Manşonun söndürülmesi ile arter kan akımında yaklaşık 6 kata ulaşan geçici bir artış meydana gelir. Bu da shear stresi artırarak arterde dilatasyona sebep olur. Yötemin uygulanmasında bazal şartlarda, manşonun şişirilmesi öncesinde ve indirilmesi sonrası 1. dakikasında (maksimum vazodilatasyon zamanı) brakiyel arterin 2 boyutlu görüntüleri ve doppler sinyalleri kaydedilir. AAD uyarı sonrası çapta meydana gelen değişiklik olup bazal çapın yüzde olarak değişimi şeklinde ifade edilir.

AAD girişimsel bir teknik değildir ve bu yöntemle aterosklerotik plakların geliştiği yer olan ileti tipi damarlarda, kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileri değerlendirilebilir. Ek olarak, kolay uygulanabilmesi geniş hasta popülasyonunda kullanılabilmesine olanak sağlar. Sıcaklık, işlemin günün hangi saatinde yapıldığı, diyet ve ilaçlar, menstrüel siklusun fazı operatörün deneyimi ve görüntü kalitesi gibi durumlar çalışma sonuçlarının değişmesine neden olabilen faktörlerdir.

5. HASTALAR VE YÖNTEM

5.1. Hasta Grubu

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümünde çıplak metal stent implantasyonu yapılmış ve takipleri sırasında kontrol koroner anjiyografi (KAG) önerilmiş hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı (Tarih: 06/08/2009, Sayı: B.30.2.ERC.0.20.00.00/07). Çalışma Eylül 2006 ve Aralık 2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya dâhil edilen 74 hastanın yaşları, cinsiyetleri, sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçları ve klopidoğrel kullanım süreleri detaylı bir biçimde sorgulanarak kaydedildi. Hastalarda metabolik sendrom varlığı NCEP ATP III kriterlerine değerlendirildi (147). Hastaların dosyaları detaylı bir şekilde incelendi; PKG sonrasında alınan kardiyak enzimlerinde (Troponin ve Ck-MB >3 kat) anlamlı yükselme gözlenen hastalar işlem ile ilişkili miyokard enfarktüsü kabul edilerek çalışmadan dışlandı (148), işlem sonrası G IIB-IIIa kullanımı var ise kaydedildi. İşlem sonrası takiplerinde anjinal yakınmanın olup olmadığı soruldu ve kaydedildi.

Tüm hastalardan bir gece açlığı takiben sabah aç karnına kan örneği alındı. Kan örneklerinde total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve açlık kan şekeri çalışıldı.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) hastanın dosyasındaki EKO raporları incelenerek kaydedildi. EKO raporları olmayan hastaların sol ventrikülografi kayıtları anjiyografik değerlendirme sırasında, deneyimli bir invaziv kardiyolog tarafından incelenerek tahmini LVEF değerleri verildi.

5.2. KAG ve PKG İşlemine Ait Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm koroner anjiyografik işlemler ve perkutan koroner girişimler Toshiba ve Philips anjiyografi cihazında, yılda ≥ 75 girişimsel işlem deneyimi olan girişimsel kardiyologlar tarafından, standart metodlarla yapıldı.

Hastaların stent işlemi öncesi uygulanmış KAG CD'leri ve PKG CD'leri arşivden çıkartılarak referans damar çapı, lezyon tipi, işlem sonrası TIMI akımı, işlemde diseksiyon gelişip gelişmediği, rezidüel darlık varlığı değerlendirildi ve

Gensini skorları hesaplandı. Kullanılan stentin çapı, uzunluğu ve predilatasyon yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa kullanılan balon çap ve uzunlukları hastaların dosyasındaki PKG raporları incelenerek kaydedildi. Koroner anjiyografik parametreler deneyimli bir invaziv kardiyolog tarafından değerlendirildi, stent içinde ve stent uçlarının 5 mm yakınında gözlenen >%50 darlık varlığı SİR olarak kabul edildi ve hastalar restenoz olanlar ve olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı.

Stent işlemi sonrası akımın değerlendirilmesinde TIMI koroner akım sınıflaması kullanıldı (149). Bu sınıflamaya göre lezyonların 4 gruba ayrılması planlandı (Tablo 5.1.). Ancak çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde TIMI 0 ve 1 akım gözlenmediğinden, hastalar TIMI 3 akım var ya da yok şeklinde gruplandırıldı.

Tablo 5.1. TIMI Koroner Akım Sınıflaması.

TIMI 0	Darlığın ötesine kontrast geçişi yok.
TIMI 1	Darlık ötesine kontrast madde geçişi var ancak distal yatak tam olarak dolmuyor.
TIMI 2	Kontrast madde distal yatağı dolduruyor ancak, kontrast maddenin doluşu yada koroner yataktan yıkanışı normale göre daha yavaş.
TIMI 3	Kontrast madde distal yatağı dolduruyor, distal yatağın dolum ve yıkanma hızı normal arterler ile aynı.

Hastalarda koroner arter hastalığının yaygınlığının ve ciddiyetinin hesaplanması için Gensini skoru kullanıldı (151–152). Bu sisteme göre koroner ağaç 11 bölüme ayrıldı ve darlıkların derecelerine göre puan verildi; %0–25 arası darlık için 1 puan, %25–50 arası darlık için 2 puan, %50–75 arası darlık için 4 puan, %75–90 arası darlık için 8 puan, %90–99 arası darlık için 16 puan %100, tam tıkalı lezyon için 32 puan. Darlık için verilen puanlar koroner darlığın bulunduğu segment için temel alınan katsayılar ile çarpıldı ve oluşan puanlar toplanarak Gensini skoru hesaplandı.

Stent uygulanan lezyonların sınıflandırılmasında AHA/ACC lezyon klasifikasyon sisteminin Ellis modifikasyonu kullanıldı (150). Bu sınıflandırmaya göre lezyonlar; tip A, tip B1, tip B2 ve tip C lezyonlar olarak 4 sınıfa ayrıldı (Tablo 5.2.).

Tablo 5.2. Lezyon Sınıflaması

Tip A lezyon	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diskret (Uzunluğu<10 mm) ▪ Konsantrik ▪ Kolay ulaşılabilen ▪ Açılı olmayan segmentte (<45°) ▪ Düz kontürlü 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kalsifikasyonu az yada olmayan ▪ Total tıkalı değil ▪ Osteal yerleşimli değil ▪ Majör yan dal içermeyen ▪ Trombüsü bulunmayan
Tip B1 lezyon	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tübüler (10–20 mm uzunluğunda) ▪ Eksantrik ▪ Proksimal segmenti orta derecede kıvrımlı ▪ Orta derecede açılı segmentte (45-90°) ▪ Düzensiz kontürlü 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orta-ileri derecede kalsifiye ▪ Çift kılavuz tel gerektiren bifurkasyon lezyonu ▪ Trombüs varlığı ▪ 3 aydan daha kısa süreli tam tıkalı
Tip B2 lezyon	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ İki veya daha fazla tip B özelliği bulunduran lezyon 	
Tip C lezyon	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Difüz (>2cm uzunluğunda) ▪ Proksimal segmenti ileri derecede kıvrımlı ▪ İleri derecede açılı segment (>90°) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yan dalların korunması mümkün olmayan bifurkasyon lezyonu ▪ Dejenere ven grefti lezyonları ▪ 3 aydan fazla süredir tam tıkalı

5.3. Akım Aracılı Dilatasyonun Değerlendirilmesi

Tüm hastalara akım aracılı dilatasyon ile bilgi verildi ve sözel olarak onamları alındı. Sonuca etki edebileceği düşünülen ilaçlar (Antihipertansif ilaçlar, statinler ve nitratlar) işlemden 2 gün önce kesildi. Ölçümler Vivid 4 - *Cardiovascular Ultrasound System* cihazı ile 10L transdüser (4,0–10,0 MHz) kullanılarak gerçekleştirildi.

Hastalar oda sıcaklığında (~25°) sırt üstü yatar pozisyonda iken sol brakial arterin trasesi değerlendirildi, hastanın kolunda en iyi görüntünün alındığı bölge kalem ile işaretlendi ve bazal brakial arter çapı (BAÇ) ölçüldü. BAÇ ölçümlerinde, arterin anterior ve posterior duvar intimaları arasındaki uzunluk dikkate alındı. İntimal bölgenin optimal değerlendirilebilmesi için ilgili segmente zoom yapıldı. Daha sonra antekübital fossanın üzerinde bağlı vaziyette duran tansiyon aletinin manşonu, sistolik arter basıncından >50 mmHg olacak şekilde şişirildi brakial arterde iskemi oluşması için 5 dakika süreyle beklendi. Manşon indirildikten sonra hastalarda hiperemi fazı PW doppler ile değerlendirildi ve 1 dakika sonra BAÇ yeniden ölçüldü. İşlem süresince hastanın kolunun aynı pozisyonda kalmasına özen gösterildi. Akım aracılı dilatasyon (AAD) iki çap ölçümü arasındaki farkın bazal çapa oranının % si şeklinde değerlendirildi.

$$AAD(\%) = [(1.\text{dakika BAÇ} - \text{Bazal BAÇ}) / \text{Bazal BAÇ}] \times 100$$

5.4. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows 16,0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler “bağımsız örneklemlerde t-testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi. Anlamlı çıkan parametrelere backward-stepwise yöntemi kullanılarak lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. Lojistik regresyon analizi uygulanırken, hastalara uygulanan stentlerden herhangi birinde SİR olması durumunda hasta restenoz grubuna dâhil edildi. Bu şekilde lojistik regresyon analizi

74 hasta üzerinden gerçekleştirildi. Oluşturulan modelin uygunluğu, Hosmel ve Lemeshow testi kullanılarak değerlendirildi ($p=0.380$).

6. BULGULAR

6.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Çalışmaya toplam 74 hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaşı 34 ile 77 arasında değişmekteydi ve hastaların ortalama yaşı $57,5 \pm 10,0$ olarak saptandı. Hastaların 15 tanesi (%16,0) kadın, 59 tanesi (%62,8) erkekti. Hastaların kontrol anjiyografileri en erken 2.ay, en geç ise 48.ayda gerçekleştirildi (Ortalama $13,3 \pm 9,5$). Çalışmaya alınan hastaların 35 tanesinde (%47,3) restenoz gözlemlendi. Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 6.1.' de gösterilmiştir.

Tablo 6.1. Restenoz Varlığı ve Yokluğuna Göre Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

	Restenoz		
	Yok (n=39)	Var (n=35)	P değeri
Yaş (yıl)	55,7±10,4	59,4±9,2	0,113
Kadın/Erkek (n)	6/33	9/26	0,270
Hipertansiyon (%)	71,8	68,6	0,762
Diyabetes Mellitus (%)	12,8	40,0	0,008
Hiperlipidemi (%)	64,1	51,4	0,270
Aile Öyküsü (%)	30,8	14,3	0,092
Sigara Öyküsü (%)	76,9	68,6	0,419
Metabolik Sendrom (%)	55,3	60,0	0,683
Takipte anjina (%)	43,6	71,4	0,016
MI öyküsü (%)	53,8	68,6	0,195
LVEF	50,0±10,5	48,0±11,2	0,463
Vücut Kitle İndeksi	27,6±4,7	28,5±5,0	0,439

Tablo 6.1. (Devam): Restenoz varlığı ve yokluğuna göre hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Restenoz		P değeri
	Yok (n=39)	Var (n=35)	
Statin kullanımı (%)	87,2	65,7	0,028
ACE İnhibitörü/ARB kullanımı (%)	89,7	68,6	0,024
Kalsiyum Kanal Blokeri kullanımı (%)	12,8	8,6	0,557
Aspirin kullanımı(%)	79,5	82,9	0,712
β-Bloker kullanımı(%)	76,9	74,3	0,792
Oral Nitrat kullanımı (%)	20,5	31,4	0,283
Diüretik kullanımı (%)	28,2	17,1	0,259
Klopidogrel kullanım süresi (ay)	5,8±6,6	5,6±7,4	0,936
Total Kolesterol (mg/dl)	157,8±38,6	160,6±47,0	0,779
LDL Kolesterol (mg/dl)	96,1±34,1	101,2±37,2	0,535
HDL Kolesterol (mg/dl)	37,0±10,9	32,2±9,3	0,047
Trigliserit (mg/dl)	130,2±78,1	137,1±66,4	0,685
İşlem sonrasında Tirofiban kullanımı (%)	17,9	22,9	0,600
Kontrol KAG süresi (ay)	14,9±10,8	11,6±7,7	0,147
Gensini Skoru	20,4±17,0	21,0±16,1	0,869
AAD (%)	9,2±4,1	5,1±4,8	<0,001

MI: Miyokard Enfarktüsü, ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri, AAD: Akım Aracılı Dilatasyon, KAG: Koroner Anjiyografi, LDL: Düşük Dansiteli kolesterol, HDL: Yüksek Dansiteli Kolesterol

Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve aile öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). DM, restenoz gözlenen hastalarda restenoz gözlenmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha fazla gözlendi (sırasıyla %40,0 ve %12,8, $p=0,008$). Metabolik sendrom ve geçirilmiş MI öyküsü açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Her iki grubun sol

ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve vücut kitle indeksleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Restenoz gözlenmeyen hastalarda statin kullanım oranları, restenoz gözlenen hastalara oranla daha yüksekti (sırasıyla %87,2 ve %65,7, $p=0,028$). Aynı şekilde restenoz gözlenmeyen hasta grubunda ACE inhibitörü veya Anjiyotensin Reseptör Blokeri (ARB) kullanım oranları da, restenoz gözlenen gruba kıyasla daha yüksekti (sırasıyla %89,7 ve 68,6, $p=0,024$). Kullanılan diğer antihipertansif ve anti-anjinal tedaviler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Restenoz gözlenen hasta grubundaki 1 hasta dışında tüm hastalar stent implantasyonu sonrasında klopidogrel kullanılmıştı, ortalama klopidogrel kullanım süresi açısından iki grup arasında farklılık izlenmedi ($p=0,936$). İşlem sonrasında restenoz gözlenen hastaların %22,9'unda, restenoz gözlenmeyen hastaların ise %17,9'unda trofiban kullanılmıştı. İki grup arasında trofiban kullanımı açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Gensini skoru açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

HDL kolesterolü restenoz gözlenen grupta, gözlenmeyen gruba kıyasla daha düşüktü (sırasıyla $32,2\pm 9,3$ ve $37,0\pm 10,9$, $p=0,047$). Total kolesterol, LDL kolesterolü ve trigliserit düzeyleri her iki hasta grubunda benzerdi ($p>0,05$).

Kontrol anjiyografinin yapılma zamanı restenoz gözlenen hastalarda $11,6\pm 7,7$ ay, restenoz gözlenmeyen hastalarda ise $14,9\pm 10,8$ aydı. İki grup arasında kontrol anjiyografinin zamanlaması açısından da anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

AAD restenoz gözlenmeyen hasta grubunda ortalama $\%9,2\pm 4,1$, restenoz gözlenen grupta ise $\%5,1\pm 4,8$ olarak hesaplandı. Restenoz gözlenen hastaların AAD değeri anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,001$).

6.2. Stent İmplantasyonu Yapılan Lezyonların Anjiyografik ve Prosedürel Özellikleri

74 hastanın toplam 94 lezyonuna stent implante edilmişti. Hasta başına konulan stent sayısı 1,27 olarak hesaplandı. Restenoz varlığı ve yokluğuna göre lezyonların anjiyografik ve prosedürel özellikleri tablo 6.2.' de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Restenoz Varlığı ve Yokluğuna Göre Lezyonların Anjiyografik ve Prosedürel Özellikleri

	Restenoz		
	Yok (n=49)	Var (n=45)	P değeri
Referans damar çapı (mm)	3,07±0,47	2,77±0,42	0,002
Stent çapı (mm)	3,08±0,48	2,83±0,42	0,009
Stent uzunluğu (mm)	15,35±4,89	17,70±6,12	0,042
Predilatasyon uygulanması (%)	46,9	53,3	0,536
Predilatasyon balonunun çapı (mm)	2,70±0,49	2,62±0,45	0,610
Predilatasyon balonunun uzunluğu (mm)	14,96±3,65	15,67±3,62	0,506
TIMI 3 akımı (%)	89,8	71,1	0,021
İşlemden diseksiyon varlığı	2,0	8,9	0,139
Lezyon tipi n (%)			
A	11 (22,4)	1 (2,2)	
B1	26 (53,1)	19 (42,2)	0,003
B2	10 (20,4)	20 (44,4)	
C	2 (4,1)	5 (11,1)	
Stent implantasyonu yapılan koroner arter:			
Sol ön inen arter n (%)	13 (26,5)	22 (48,9)	
Diyagonal n (%)	2 (4,1)	1 (2,2)	
Sirkumflex n (%)	12 (24,5)	6 (13,3)	0,194
Obtüs marjinal n (%)	5 (10,2)	2 (4,4)	
Sağ koroner arter n (%)	17 (34,7)	14 (31,1)	

Sorumlu koroner arterlere yerleştirilen stent sayıları sırasıyla; sol ön inen artere 35 (%37), diyagonal dalına 3 (%3), sağ koroner artere 31 (%33), sirkumflex artere 18 (%19) ve obtüs marjinal dalına 7 (%7) adetti. Stent implantasyonu yapılan koroner arterler açısından hasta grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,194).

Predilatasyon uygulanması açısından, restenoz gözlenen ve gözlenmeyenler arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,536). Predilatasyon uygulanan lezyonların

balon çap ve uzunlukları açısından da gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Postdilatasyon sadece 2 lezyona uygulandığından istatistiksel analizi gerçekleştirilmedi. Restenoz gözlenmeyen grupta işlem sonrası TIMI 3 akım varlığı, restenoz gözlenen gruba kıyasla anlamlı derecede daha fazla idi (sırasıyla %89,8 ve %71,1, $p=0,021$). İşlem sırasında diseksiyon gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,139$).

Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen grupta, lezyon tipleri açısından da istatistiksel anlamlı farklılık gözlendi ($p=0,003$). Gruplar arası farklılığı oluşturan esas nedenin restenoz gözlenen grupta A tipi lezyon görülme oranının daha düşük olmasıydı.

6.3. Lojistik Regresyon Analizinin Sonuçları

DM, anjina varlığı, AAD, TIMI 3 akımının varlığı, stent çapı, stent uzunluğu, HDL kolesterolü, statin ve ACE inhibitörü ya da ARB kullanımı lojistik regresyon analizine dâhil edilerek backward-stepwise yöntemi ile değerlendirildi. Lezyon tipi açısından gruplar arasında farklılığı oluşturan nedenin, restenoz gözlenen gruptaki A tipi lezyon varlığı, sadece 1 hastada olmasının sonuçları etkileyebileceği düşünüldüğünden lojistik regresyon analizine dâhil edilmedi. Çok değişkenli analiz sonucunda; AAD, stent çapı, stent uzunluğu, statin kullanmama ve işlem sonrasında TIMI 3 akımının gözlenmemesinin ilerde gelişebilecek restenozun bağımsız belirteçleri olduğu gözlendi. Çok değişkenli analiz sonuçları tablo 6.3.'de gösterilmiştir. Stent çapı, stent uzunluğu, AAD, TIMI 3 akım varlığı ve statin kullanımından oluşan 5 değişkenli modelin restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaları tahmin gücü sırasıyla, %82,9 ve %76,9 olarak bulundu.

Tablo 6.3. Lojistik Regresyon Analizinde Restenozun Bağımsız Belirteçleri

Değişken	B	Wald	Exp(B)	P değeri	Exp(B) için %95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Stent Çapı	-1,945	5,977	0,143	0,014	0,030	0,680
Stent Uzunluğu	0,161	6,690	1,175	0,010	1,040	1,327
TIMI 3 akımı	1,727	4,248	5,626	0,039	1,088	29,080
AAD	-0,195	8,215	0,823	0,004	0,720	0,940
Statin kullanımı	1,932	5,746	6,904	0,017	1,422	33,511
Constant	3,480	2,478	32,471			

7. TARTIŞMA

Ateroskleroz gelişimi ve ilerleyişinde endotel disfonksiyonunun önemi bilinmektedir. Vazospazm, vazokonstriksiyon, koagülasyon ve fibrinolitik mekanizmada bozukluk, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, proinflammatuar faktörlerin sentezinin artması, oksidatif stresin yükselmesi ve düz kas hücre çoğalmasına olan etkileri ile karakterize olan endotel disfonksiyonunun, aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde olduğu; aterosklerotik plağın oluşumuna, progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunduğunu bilinmektedir (136-140). Brakiyel arterde ölçülen AAD' nin ise koroner endotel disfonksiyonu ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (153). Yöntem invaziv olmaması, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması nedeniyle çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Dahası brakiyel arterde bakılan AAD' nin KAH bulunan hastalarda ilerde gelişecek kardiyovasküler olaylar için bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (154-156). Ancak bozulmuş endotel disfonksiyonunun restenoza olan etkisini değerlendiren çalışmaların sayısı kısıtlıdır (157, 158).

Patti ve ark. yaptığı çalışmanın (157) sonucuna benzer şekilde bizim çalışmamızda, stent restenozu için brakiyel arterde ölçülen AAD' nin belirleyici olduğunu göstermektedir. Endotel disfonksiyonunun düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve göçüne katkıda bulunduğu, sağlam endotelden salınan nitrik oksitin ise düz kas hücre büyümesini önlenmesinde görev aldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (69,70). Stent restenozuna sebep olan neointimal hiperplazinin gelişiminde düz kas hücre çoğalmasının en önemli patofizyolojik mekanizma olduğu düşünüldüğünde, endotel disfonksiyonunu bir göstergesi olan AAD' nin restenoz için bağımsız bir gösterge olarak bulunması çokta şaşırtıcı değildir.

Stent implantasyonu yapılmış PKG hastalarında çeşitli klinik, anjiyografik ve işleme bağlı faktörler nedeniyle, neointimal hiperplazinin neden olduğu, %10-40 arasında değişen restenoz oranları bildirilmiştir. Dolayısıyla stent implantasyonu

yapılmış hastalarda restenoz gelişimi için yüksek riske sahip hastaların önceden belirlenmesi, klinik takibin ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli katkılar sağlayabilir. Yaptığımız bu çalışma AAD' nin stent restenozu için, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde güçlü bir bağımsız belirteç olduğunu göstermektedir. AAD ile stent restenozu gelişecek hastaları önceden belirlenmesinin, endotel disfonksiyonu bulunan restenoz için yüksek riskli hastaların klinik takibinde önemli yararlar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çok değişkenli analizlerde; stent çapı, stent uzunluğu ve TIMI akımı ile belirlenen işlem başarısının daha önceden yapılan çalışmalara benzer şekilde restenoz için bağımsız belirteçler olduğu gösterilmiştir (69–71,83–85). Ancak bizim çalışmamızda diyabet varlığı tek değişkenli analizlerde anlamlı bir restenoz göstergesi olarak bulunmasına rağmen, çok değişkenli analiz sonuçlarında diyabet varlığının anlamlığı kaybolmuştur. Bunun sebebi çalışmamıza alınan diyabetik hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda çıkan bir diğer önemli bulgu ise, statin kullanan hastalarda restenozun anlamlı olarak daha az gözlenmesidir. Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda total kolesterol, LDL kolesterolü ve trigliserit değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen bu bulgunun gözlenmiş olması önemlidir. Bu bulgu Yamawaki ve ark. yaptığı çalışma ile benzerdir (159). 341 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada LDL kolesterol seviyelerinden ve LDL kolesterolündeki düşüşün yüzdesinden bağımsız bir şekilde statin alan hastalarda restenozunun daha az görüldüğü gösterilmiştir. Kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak gözlenen bu bulgunun, statinlerin pleiotropik özellikleri nedeniyle olduğu düşünülebilir. Nitekim statinlerin endotel fonksiyonlarını iyileştirici etkilerinin varlığı yapılan çeşitli çalışmalarla da gösterilmiştir (160–163). Statinlerin vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını engellediği ve apoptozisi indüklediği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (164–167). Statinlerin bu olumlu etkilerine rağmen, kolesterol değerlerinden bağımsız olarak PKG uygulanan tüm hastalara statin verilmesinin gerekli olduğu konusunda ileriye yönelik randomize büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Retrospektif bir çalışma olması, çalışmaya alınan diyabet hastalarının azlığı ve nispeten küçük çaplı bir çalışma olması, çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Sadece çıplak metal stent uygulanmış hastaların çalışmaya dâhil edilmiş olması da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Bu nedenle İKS implantasyonu yapılmış hastalarda AAD' nin restenoz için bağımsız bir belirteç olduğu söylenemez. Restenoz oranlarının daha düşük olduğu İKS' lerde, daha büyük çaplı bir çalışmada ise bu bulgunun doğrulanabileceği düşünülebilir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Brakiyel arterde bakılan AAD, PKG sonrasında stent restenozu gelişecek yüksek riskli hastaların belirlenmesine katkıda bulunabilir. AAD ile belirlenen restenoz için yüksek riske sahip hastalarda klinik takip yapılması düşünülebilir, ancak semptomların restenoz için bir gösterge olmadığı düşünüldüğünde bu hastalarda semptom olmasa dahi kontrol KAG yapılması düşünülebilir.

9. KAYNAKLAR

- 1) Turakhia M, Tseng ZH. Sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapy. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 501–46.
- 2) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
- 3) Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180–9.
- 4) Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 483–8.
- 5) Williams KJ, Tabas I. Lipoprotein retention--and clues for atheroma regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1536–40.
- 6) Heinecke JW. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 12A-16A.
- 7) Griendling KK. Novel NAD(P)H oxidases in the cardiovascular system. *Heart* 2004; 90: 491–3.
- 8) Griendling KK. ATVB in focus: redox mechanisms in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 272–3.
- 9) Lyle AN, Griendling KK. Modulation of vascular smooth muscle signaling by reactive oxygen species. *Physiology (Bethesda)* 2006; 21: 269–80.

- 10) Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, Shih DM, Van Lenten BJ, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Fogelman AM. The Yin and Yang of oxidation in the development of fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biol* 1996; 16: 831–42.
- 11) Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991; 251: 788–91.
- 12) Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med*. 2003; 9: 263–8.
- 13) Cybulsky MI, Won D, Haidari M. Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can J Cardiol*. 2004; 20 Suppl B: 24B-28B.
- 14) Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5949–53.
- 15) Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006; 354: 610–21.
- 16) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420: 868–74.
- 17) Seifert PS, Hugo F, Hansson GK, Bhakdi S. Prelesional complement activation in experimental atherosclerosis. Terminal C5b–9 complement deposition coincides with cholesterol accumulation in the aortic intima of hypercholesterolemic rabbits. *Lab Invest* 1989; 60: 747–54.
- 18) 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.
- 19) 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.

- 20) Geng YJ, Hansson GK. Interferon-g inhibits scavenger receptor expression and foam cell formation in human monocyte-derived macrophages. *J Clin Invest* 1992; 89: 1322–30.
- 21) Tontonoz P, Naggy L, Alvarez JGA, Thomazy VA, Evans RM. PPAR γ promotes monocytes/macrophages differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998; 93: 241–52.
- 22) 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.
- 23) Manabe I, Nagai R. Regulation of smooth muscle phenotype. *Curr Atheroscler Rep.* 2003; 5: 214–22.
- 24) Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1370–80.
- 25) Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14: 469–75.
- 26) Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res.* 2006; 69: 625–35.
- 27) Pipp F, Heil M, Issbrücker K, Ziegelhoeffer T, Martin S, van den Heuvel J, Weich H, Fernandez B, Golomb G, Carmeliet P, Schaper W, Clauss M. VEGFR-1-selective VEGF homologue PlGF is arteriogenic: evidence for a monocyte-mediated mechanism. *Circ Res.* 2003; 92: 378–85.
- 28) Moulton KS. Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation. *Curr Opin Lipidol.* 2006; 17: 548–55.
- 29) Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2316–25.

30) Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, Dunstan CR, Shah PK, Rajavashisth TB. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100: 11201–6.

31) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assesment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481–92.

32) 20. Beller GA. Non-invasive Diagnosis of Ischemic Heart Disease. Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.

33) Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjendahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1341–81.

34) Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1598–660.

35) Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S,

Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2909–45.

36) Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts), Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL; Other experts who contributed to parts of the guidelines: , Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Hellemans I, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2375–414.

37) Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC Jr, Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113(6): e85–151.

38) Holmes DR, Selzer F, Johnston JM, Kelsey SF, Holubkov R, Cohen HA, Williams DO, Detre KM; National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. Modeling and risk prediction in the current era of interventional cardiology: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Circulation*. 2003; 107: 1871–6.

39) 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.

40) Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neil WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001. Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. 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 (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006; 113: e166–286.

41) Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2909–45.

42) Sanborn TA, Faxon DP, Haudenschild C, Gottsman SB, Ryan TJ. The mechanism of transluminal angioplasty: evidence for formation of aneurysms in experimental atherosclerosis. *Circulation*. 1983; 68: 1136–40.

43) Rensing BJ, Hermans WR, Beatt KJ, Laarman GJ, Suryapranata H, van den Brand M, de Feyter PJ, Serruys PW. Quantitative angiographic assessment of elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1990; 66: 1039–44.

44) Rozenman Y, Gilon D, Welber S, Sapoznikov D, Gotsman MS. Clinical and angiographic predictors of immediate recoil after successful coronary angioplasty and relation to late restenosis. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1020–5.

45) Fischell TA, Derby G, Tse TM, Stadius ML. Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A quantitative arteriographic analysis. *Circulation* 1988; 78: 1323–34.

46) Kent KM, Mullin SM, Passamani ER, editors. Proceedings of the National Heart, Lung, and Blood Institute Work-Shop on the Outcome of Percutaneous Transluminal Angioplasty, June 7–8, 1983. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1C.

47) Holmes DR Jr, Holubkov R, Vlietstra RE, Kelsey SF, Reeder GS, Dorros G, Williams DO, Cowley MJ, Faxon DP, Kent KM. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12: 1149–55.

48) Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Eng J Med* 1987; 316: 701–6.

49) Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*. 1991 3; 324: 13–7.

50) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, 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.

51) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, 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.

52) Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, Almagor Y, Goldberg SL, Maiello L, Finci L, Tobis JM. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation.* 1994; 89: 2026–34.

53) Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation.* 1995; 91: 1676–88.

54) Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–9.

55) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1665–71.

56) Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624–9.

57) Muller C, Buttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590–3.

58) Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schömig A, Gawaz M. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary angioplasty. *Heart* 2001; 85: 92–3.

59) 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.

60) Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP Jr, Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 1967–71.

61) Orford JL, Lennon R, Melby S. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1567–72.

62) Reynolds MR, Rinaldi MJ, Pinto DS, Cohen DJ. Current clinical characteristics and economic impact of subacute stent thrombosis. *J Invasive Cardiol* 2002; 14: 364–8.

63) Bolte J, Neumann U, Pfafferott C, Vogt A, Engel HJ, Mehmel HC, von Olshausen KE. Incidence, management, and outcome of stent loss during intracoronary stenting. *Am J Cardiol* 2001; 88: 565–7.

64) Kozman H, Wiseman AH, Cook JR. Long-term outcome following coronary stent embolization or misdeployment. *Am J Cardiol* 2001; 88: 630–4.

65) Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, Popma JJ, Bittl JA, Eigler NL, Cowley MJ, Raymond RE, Safian RD, Whitlow PL. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation* 1994; 90: 2725–30.

66) 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.

67) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315–23.

68) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221–31.

69) Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 183–93.

70) Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med* 2003; 115: 547–53.

71) Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003; 89: 218–24.

72) 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.

73) Pakala R, Willerson JT, Benedict CR. Effect of serotonin, thromboxane A₂, and specific receptor antagonists on vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 1997; 96: 2280–6.

74) 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.

75) 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.

76) 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.

77) 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.

78) Laham RJ, Carrozza JP, Berger C, Cohen DJ, Kuntz RE, Baim DS. Long-term (4- to 6-year) outcome of Palmaz-Schatz stenting: paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 820–6.

79) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000; 101: 360–5.

80) Hong MK, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky A, Kent KM, Pichard AD, Satler 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.

81) 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.

82) 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.

83) El-Omar MM, Dangas G, Iakovou I, Mehran R. Update on in-stent restenosis. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001; 3: 296–305.

84) Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, Cohen DJ, Kuntz RE. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2082–9.

85) Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wu H, Popma JJ, Leon MB. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584–9.

86) Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 491–4.

87) Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, Cohen DJ, Kuntz RE. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2082–9.

88) Gordon PC, Friedrich SP, Piana RN, Kugelmass AD, Leidig GA, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. Is 40% to 70% diameter narrowing at the site of previous stenting or directional coronary atherectomy clinically significant? *Am J Cardiol* 1994; 74: 26–32.

89) Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872–8.

90) 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.

91) Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, Frasheri A, Klauss V, Auge JM, Rubartelli P, Morice MC, Cremonesi A, Schofer J, Bortone A, Colombo A; RESCUT Investigators. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 943–9.

92) Mahdi NA, Pathan AZ, Harrell L, Leon MN, Lopez J, Butte A, Ferrell M, Gold HK, Palacios IF. Directional coronary atherectomy for the treatment of Palmaz-Schatz in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1345–51.

93) Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Abizaid A, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Lansky AJ, Stone GW, Leon MB. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty versus rotational atherectomy: comparative mechanisms and results. *Circulation* 2000; 101: 2484–9.

94) Vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, Schiele F, Thomas M, Commeau P, Ramsdale DR, Garcia E, Hamm CW, Hoffmann R, Reineke T, Klues HG. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002; 105: 583–8.

95) Mehran R, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Bucher TA, Popma JJ, Leon MB. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared with PTCA alone. *Circulation* 1997; 96: 2183–9.

96) Giri S, Ito S, Lansky AJ, Mehran R, Margolis J, Gilmore P, Garratt KN, Cummins F, Moses J, Rentrop P, Oesterle S, Power J, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Wu H, Greenberg A, Bucher TA, Kerker W, Abizaid AS, Saucedo J, Leon MB, Popma JJ. Clinical and angiographic outcome in the laser angioplasty for restenotic stents (LARS) multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001; 52: 24–34.

97) Hamburger JN, Foley DP, de Feyter PJ, Wardeh AJ, Serruys PW. Six-month outcome after excimer laser coronary angioplasty for diffuse in-stent restenosis in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 2000; 86: 390–4.

98) Köster R, Kähler J, Terres W, Reimers J, Baldus S, Hartig D, Berger J, Meinertz T, Hamm CW. Six-month clinical and angiographic outcome after successful excimer laser angioplasty for in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 69–74.

99) Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, López-Minguez JR, Angel J, Augé JM, Gómez-Recio M, Morís C, Seabra-Gomes R, Perez-Vizcayno MJ, Macaya C; Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting (RIBS) Investigators. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 796–805.

100) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697–1703.

101) Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001; 344: 250–6.

102) Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB. Intra-coronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 2165–71.

103) Popma J. Late clinical and angiographic outcomes after use of ⁹⁰Sr/⁹⁰Y beta radiation for the treatment of in-stent restenosis: results from the ⁹⁰Sr Treatment of Angiographic Restenosis (START) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 311–2.

104) Kim HS, Waksman R, Cottin Y, Kollum M, Bhargava B, Mehran R, Chan RC, Mintz GS. Edge stenosis and geographical miss following intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1026–30.

105) Sianos G, Kay IP, Costa MA, Regar E, Kozuma K, de Feyter PJ, Boersma E, Disco C, Serruys PW. Geographical miss during catheter-based intracoronary beta-radiation: incidence and implications in the BRIE study. *Beta-Radiation In Europe. J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 415–20.

106) Sabaté M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Giessen WJ, Coen VL, Ligthart JM, Serrano P, Levendag PC, Serruys PW. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation* 2000; 101: 2467–71.

107) Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, Taaffe M, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J. Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary gamma-radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial plus 6 months of clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 2001; 103: 2332–5.

108) Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P, Teirstein PS. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation*. 2002 Jun 11; 105: 2737–40.

109) Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schühlen 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.

110) Saia F, Lemos PA, Hoyer A, Sianos G, Arampatzis CA, de Feyter PJ, van der Giessen WJ, Smits PC, van Domburg RT, Serruys PW. Clinical outcomes for sirolimus-eluting stent implantation and vascular brachytherapy for the treatment of in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 283–8.

111) Furchott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.

112) Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–6.

113) Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest*. 1997; 100: 2146–52.

114) Kuruvilla L, Kartha CC. Molecular mechanisms in endothelial regulation of cardiac function. *Mol Cell Biochem*. 2003; 253: 113–23.

115) Vane JR, Anggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990; 323: 27–36.

116) Komaru T, Kanatsuka H, Shirato K. Coronary microcirculation: physiology and pharmacology. *Pharmacol Ther.* 2000; 86: 217–61.

117) Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 227–37.

118) Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2153–7.

119) Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res.* 1994; 74: 349–53.

120) Nagao T, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium-dependent relaxations. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1993; 8: 1–6.

121) Miura H, Liu Y, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to bradykinin depends on membrane hyperpolarization: contribution of nitric oxide and Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circulation.* 1999 Jun 22; 99: 3132–8.

122) Campbell WB, Harder DR. Endothelium-derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ Res.* 1999; 84: 484–8.

123) Bauersachs J, Popp R, Fleming I, Busse R. Nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor: formation and interactions. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997; 57: 439–46.

124) Node K, Huo Y, Ruan X, Yang B, Spiecker M, Ley K, Zeldin DC, Liao JK. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science* 1999; 285: 1276–9.

125) Duffy SJ, Castle SF, Harper RW, Meredith IT. Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation* 1999; 100: 1951–7.

126) FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984; 310: 1065–8.

127) Edlund A, Berglund B, van Dorne D, Kaijser L, Nowak J, Patrono C, Sollevi A, Wennmalm A. Coronary flow regulation in patients with ischemic heart disease: release of purines and prostacyclin and the effect of inhibitors of prostaglandin formation. *Circulation* 1985; 71: 1113–20.

128) Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease Eighth Edition 2008: 48: 1167–94.

129) Marks DS, Vita JA, Folts JD, Keaney JF Jr, Welch GN, Loscalzo J. Inhibition of neointimal proliferation in rabbits after vascular injury by a single treatment with a protein adduct of nitric oxide. *J Clin Invest*. 1995; 96: 2630–8.

130) Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1989 May; 83(5): 1774–7.

131) Zouki C, Baron C, Fournier A, Filep JG. Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells: role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol*. 1999; 127: 969–79.

132) Mendelsohn ME, O'Neill S, George D, Loscalzo J. Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-nitroso-N-acetylcysteine. *J Biol Chem*. 1990; 265: 19028–34.

133) Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res* 1977; 11: 323–44.

134) Moncada S. Biological importance of prostacyclin. *Br J Pharmacol* 1982; 76: 3–31.

135) Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997; 39: 287–324.

136) Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115–126.

137) Halcox JP, Quyyumi AA. Coronary vascular endothelial function and myocardial ischemia: why should we worry about endothelial dysfunction? *Coron Artery Dis.* 2001; 12: 475–84.

138) Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroberto P, Verdecchia P, Schillaci G. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191–6.

139) Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653–8.

140) Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the “vulnerable” patient. *Circulation* 2004; 110: 1926–32.

141) Müller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38: 77–85.

142) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111–5.

143) Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M, Cannon RO 3rd, Panza JA. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension.* 1999; 33: 753–8.

144) Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96: 1102–8.

145) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent

flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 257–65.

146) Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, Lerman A, Mancia G, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Schiffrin EL, Taddei S, Webb DJ. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005; 23: 7–17.

147) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.

148) Kristian Thygesen; Joseph S. Alpert; Harvey D. White, on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634–53.

149) The TIMI study group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985; 312: 932–6.

150) Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, and the POSCH Group. Coronary morphologic and clinical determinates of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. *Circulation* 1990; 82: 1193–1202.

151) Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease Eighth Edition 2008: 20: 465-500.

152) Gensini GG. Coronary arteriography. Mount Kisco, New York : Futura Publishing Co, 1975.

153) Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1235–41.

154) Lau KK, Chan YH, Yiu KH, Tam S, Li SW, Lau CP, Tse HF. Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham Risk Score for prediction of coronary events in subjects of low-intermediate risk. *Postgrad Med J.* 2008; 84: 153–7.

155) Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolf G, Kostner K, Maurer G, Weidinger F. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 207–10.

156) Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation.* 2002; 105: 1567–72.

157) Patti G, Pasceri V, Melfi R, Goffredo C, Chello M, D'Ambrosio A, Montesanti R, Di Sciascio G. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation* 2005; 111: 70–5.

158) Corrado E, Camarda P, Coppola G, Muratori I, Ciaramitaro G, Farinella M, Novo G, Rotolo A, Andolina G, Cospite V, Evola S, Assennato P, Hoffmann E, Novo S. Prognostic role of endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in patients undergoing coronary stent implantation. *Int Angiol.* 2009; 28: 12–9.

159) Yamawaki T, Yamada A, Fukumoto Y, Kishi T, Sobashima A, Kuwata K, Nakamura R, Sekiya M, Ando H, Okamatsu S. Statin therapy may prevent restenosis after successful coronary intervention, independent of lipid-lowering effect and CRP level. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2007; 98: 260–9.

160) Yamamoto T, Takeda K, Harada S, Nakata T, Azuma A, Sasaki S, Nakagawa M. HMG-CoA reductase inhibitor enhances inducible nitric oxide

synthase expression in rat vascular smooth muscle cells; involvement of the Rho/Rho kinase pathway. *Atherosclerosis*. 2003; 166: 213–22.

161) Viridis A, Colucci R, Versari D, Ghisu N, Fornai M, Antonioli L, Duranti E, Daghini E, Giannarelli C, Blandizzi C, Taddei S, Del Tacca M. Atorvastatin prevents endothelial dysfunction in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats: role of cyclooxygenase 2-derived contracting prostanoids. *Hypertension*. 2009; 53: 1008–16.

162) Simova II, Denchev SV, Dimitrov SI. Effects of statins on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2009; 32: 193–8.

163) Bae JH, Bassenge E, Kim KY, Synn YC, Park KR, Schwemmer M. Effects of low-dose atorvastatin on vascular responses in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004; 9: 185–92.

164) Igarashi M, Yamaguchi H, Hirata A, Tsuchiya H, Ohnuma H, Tominaga M, Daimon M, Kato T. Mechanisms of inhibitory effects of cerivastatin on rat vascular smooth muscle cell growth. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002; 40: 277–87.

165) Erl W, Hristov M, Neureuter M, Yan ZQ, Hansson GK, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors induce apoptosis in neointima-derived vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2003; 169: 251–8.

166) Tardif JC, Grégoire J, Lavoie MA, L'Allier PL. Pharmacologic prevention of both restenosis and atherosclerosis progression: AGI-1067, probucol, statins, folic acid and other therapies. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14: 615–20.

167) Erl W. Statin-induced vascular smooth muscle cell apoptosis: a possible role in the prevention of restenosis? *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2005 Apr; 5(2): 135–44.