



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

**KORONER STENT RESTENOSUNA SERUM
PARAOKSONAZ-1 ENZİM AKTİVİTESİNİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ESRA KANSU DİNÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MUSTAFA CEMRİ**

**ANKARA
HAZİRAN 2020**



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

**KORONER STENT RESTENOSUNA SERUM
PARAOKSONAZ-1 ENZİM AKTİVİTESİNİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ESRA KANSU DİNÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MUSTAFA CEMRİ**

**ANKARA
HAZİRAN 2020**

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Esra Kansu Dinç
Baba Adı	Niyazi
Doğum Yeri/Tarihi	Çankaya / 13.10.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2014 / 173890
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kardiyoloji
İhtisas Süresi	Yıl:5 Ay:1
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Koroner Stent Restenozuna Serum Paraoksonaz-1 Enzim Aktivitesinin Etkisi

JÜRİ KARARI:

Dr. Esra Kansu Dinç, 29/06/2020 tarihinde yukarıda adı geçen tezini başarı ile sunmuştur. Dr. Esra Kansu Dinç'in ihtisas sınavına girmesi uygun görülmüştür.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. N. B. BOYACI
Prof. Dr. N. B. BOYACI
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Diploma No: 30030

ÜYE
Prof. Dr. Mustafa Cemri
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Mustafa Cemri
T.C. Gazi Hastanesi
Kardiyoloji A. D.
Dip. No: 9642

ÜYE
Doç. Dr. Aycan Fahri Erkan
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ufuk Üniversitesi
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Doç. Dr. Aycan Fahri Erkan
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi
Dip. No: 4146
Dip. No: 4146

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' ndaki ihtisasım süresince eğitimim için gereken her türlü desteği veren, hepsi birbirinden değerli saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Atiye Çengel' e, Prof. Dr. Nuri Bülent Boyacı' ya, Prof. Dr. Mehmet Rıdvan Yalçın' a, Prof. Dr. Adnan Abacı' ya, Prof. Dr. Mustafa Cemri' ye, Prof. Dr. Hüseyin Murat Özdemir' e, Prof. Dr. Sedat Türkoğlu' na, Prof. Dr. Gülten Aydoğdu Taçoy' a, Prof. Dr. Asife Şahinarslan' a, Dr. Öğr. Üyesi Salih Topal' a, Doç. Dr. Mehmet Kadri Akboğa' ya, Dr. Öğr. Üyesi Emrullah Kızıltunç' a, Uzm. Dr. Burak Sezenöz' e ve Uzm. Dr. Serkan Ünlü' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemmez ile Prof. Dr. Öğsev Dörtlemmez' e teşekkürü ve minneti borç bilirim.

Tez konumun planlanması ve hazırlanmasında büyük emeği olan değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Mustafa Cemri' ye teşekkür ederim. Tezimin tüm aşamalarında yardımcı olan, katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli abilerim; Dr. Öğr. Üyesi Emrullah Kızıltunç' a ve Uzm. Dr. Burak Sezenöz' e teşekkür ederim. Ayrıca, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Özlem Gülbahar' a, araştırma görevlisi Dr. Tuba Saadet Deveci Bulut' a ve araştırma görevlisi Hasan Dağlı' ya katkı ve desteklerinden dolayı teşekkür ediyorum.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji Kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yanımda olan, varlıklarıyla bana güç katan, karşılıksız sevgi ve desteklerini esirgemeyen canım annem Hacer Kansu' ya, canım babam Niyazi Kansu' ya, canım kardeşim Ebru Kansu' ya ve tanıdığım günden beri hep yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli eşim Op. Dr. Samet Dinç' e çok teşekkür ederim.

Dr. Esra Kansu Dinç

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ateroskleroz	4
2.1.1. Histopatoloji.....	5
2.1.2. Etyopatogenez.....	6
2.2. Koroner Arter Hastalığı.....	10
2.2.1. Koroner Arter Hastalığı Genel Bilgiler	10
2.2.2. Koroner Arter Hastalığı Tedavisi	14
2.3. Perkütan Koroner Girişim	16
2.3.1. Koroner Stentler.....	17
2.4. Stent İçi Restenoz	20
2.4.1. Stent İçi Restenoz Tanımı.....	20
2.4.2. Stent İçi Restenoz Sınıflaması	21
2.4.3. Stent İçi Restenoz Patofizyolojisi	23
2.4.4. Stent Restenozu İçin Predispozan Faktörler	25
2.4.5. Stent Restenozunda Klinik.....	27
2.4.6. Stent Restenozunda Tedavi Yöntemleri	28
2.5. Paraoksonaz-1	34

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
3.1. Çalışma Tasarımı.....	40
3.2. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Hastaların Bazal Demografik ve Klinik Özellikleri	44
4.2. Hastaların Ekokardiyografi ve Laboratuvar Özellikleri	45
4.3. Hastaların İlaç Kullanım Özellikleri	46
4.4. Hastaların Anjiyografi ve Girişimsel Özellikleri	46
4.5. Stent Restenozu ile Paraoksonaz-1 Enzim Aktivitesi Arasındaki İlişki.....	47
4.6. Stent İçi Restenozun Bağımsız Prediktörleri.....	48
4.7. Paraoksonaz-1 Enzim Aktivitesinin Korelasyonu.....	48
4.8. PON1 Enzim Aktivitesi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki	49
5. TARTIŞMA	53
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	66
6. SONUÇ	68
7. KAYNAKLAR	69
8. ÖZET.....	81
9. SUMMARY	83
10. ÖZGEÇMİŞ	85

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. SİR gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	44
Tablo 2. SİR gelişen ve gelişmeyen hastaların ekokardiyografi ve laboratuvar özellikleri.....	45
Tablo 3. SİR gelişen ve gelişmeyen hastaların ilaç kullanım özellikleri	46
Tablo 4. SİR gelişen ve gelişmeyen hastaların koroner anjiyografi ve girişimsel işleme bağlı özellikleri	47
Tablo 5. SİR gelişen ve gelişmeyen hastaların PON1 enzim aktiviteleri	47
Tablo 6. Lojistik regresyon analizine göre SİR'in bağımsız prediktörleri.....	48
Tablo 7. PON1 enzim aktivitesinin korele olduğu parametreler.....	49
Tablo 8. PON1 enzim aktivitesi ile klinik parametreler arasındaki ilişki	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sağ koroner arterde diffüz tip stent içi restenoz	22
Şekil 2. Sağ koroner arterde fokal tip stent içi restenoz.....	23
Şekil 3. PON1 enzim aktivitesi ile SİR gelişen hastalar arasındaki ilişki.....	51
Şekil 4. PON1 enzim aktivitesi ile statin kullanımı arasındaki ilişki.....	52

KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AKS	: Akut koroner sendrom
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
BMS	: Çıplak metal stent
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CABG	: Koroner arter bypass greft
CRP	: C-reaktif protein
Cx	: Sirkumfleks arter
DAPT	: İkili antiplatelet tedavi
DES	: İlaç salımlı stent
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
FFR	: Fraksiyone akım rezervi
FK	: Fonksiyonel kapasite
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
hs-CRP	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
IL	: Interlökin
IVUS	: İntravasküler ultrasonografi
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KTO	: Kronik total oklüzyon
LAD	: Sol ön inen arter
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-C	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LMCA	: Sol ana koroner arter

Lp (a)	: Lipoprotein a
MCP	: Monosit kemotaktik protein
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
NO	: Nitrik oksit
Non HDL	: Yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
OCT	: Optik koherens tomografi
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PKG	: Perkütan koroner girişim
PON1	: Paraoksonaz-1
PTCA	: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti
RCA	: Sağ koroner arter
S�R	: Stent içi restenoz
STEMI	: ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü
TEKHARF	: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TNF	: Tümör nekrozis faktör
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WBC	: Beyaz küre sayısı

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. KAH, tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedeni olarak hala birinci sırada yer almakta ve yaşam kalitesini önemli derecede azaltmaktadır[1].

KAH' ın en sık nedeni aterosklerozdur. Ateroskleroz ise yaşamın erken dönemlerinde yağlı çizgilenmeler ile başlayan ve genellikle orta ve geç yaşlarda klinik olarak görülebilen kronik, inflamatuvar ve ilerleyici plak oluşumu ile karakterize ömür boyu devam eden bir süreçtir[2].

Yapılan pek çok araştırma, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın önemli ölçüde önlenebilen veya geciktirilebilen bir hastalık olduğunu göstermektedir. KAH, risk faktörleri kontrol altına alındığında insidansı azaltılabilen hastalıkların başında gelmektedir. Ayrıca KAH tanı ve tedavisi son yüzyılda pek çok gelişme kaydetmiştir. Koroner aterosklerozun progresyonunun azaltılması ve komplikasyonlarının önlenmesi amacıyla tedavide; risk faktörü modifikasyonuna ek olarak, medikal tedavi, perkütan girişim ve koroner arter bypass greftleme gibi yöntemler uygulanmaktadır[3].

Koroner arter hastalığında, semptomları gidererek yaşam kalitesini arttırmak, miyokard enfarktüsü ve ölüm riskini azaltarak yaşam süresini uzatmak tedavinin asıl amacıdır. Bu amaçla; KAH tedavisinde, farmakolojik ajanların yanı sıra, perkütan koroner girişim (PKG) ve koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi gibi koroner revaskülarizasyon yöntemlerinin önemli bir rolü vardır[4].

PKG, günümüzde KAH tedavisinde, en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. PKG ile koroner revaskülarizasyon; balon anjiyoplastiyi ve çıplak metal stentlerle (BMS) veya ilaç salınımlı stentlerle (DES) intrakoroner stent kullanımını içerir. Balon anjiyoplasti ile başlayan gelişmeler; BMS, birinci, ikinci ve üçüncü nesil DES' ler ile ilerleyip eriyebilen stentlerin gelişimi ile zirveye ulaşmıştır. Bu gelişme halen devam etmektedir[5].

PKG, koroner arter hastalığının tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmakla birlikte, damarın travmaya karşı iyileşme cevabı olan restenoz, bu yöntemin uzun dönem başarısını azaltmaktadır. Stentlerin kullanımının artması ile birlikte stent içi restenoz (SİR) daha önemli bir sorun haline gelmiştir[6].

Stent içi restenoz, hem BMS hem de DES için önemli bir klinik problemdir. İlaç salınımlı stentlerin kullanıma girmesiyle, her ne kadar restenoz oranları belirgin bir şekilde azalmış olsa da, farklı ve daha zor klinik durumlarla karşımıza çıkmaya devam etmektedir[7].

Paraoksonaz-1 (PON1), birçok organofosfat bileşiği ve ilacı detoksifiye etmenin yanı sıra, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü ateroprotektif etkilerle hidroliz etme yeteneğine sahip, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili bir enzimdir. HDL kolesterol yapısında yer alan bu enzimin ateroskleroza karşı koruyucu özelliği olabileceği düşünülmüş ve klinik çalışmalarla bu etkisi kanıtlanmıştır. Düşük PON1 enzim aktivitesi, major kardiyovasküler olay riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiş, bu nedenle de PON1' in kardiyoprotektif özelliklerini ve klinik ilgisini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır[8]. Yapılan pek çok çalışma; anjiyografik olarak koroner arter hastalığı kanıtlanmış olan hastalarda PON1 enzim aktivitesi ve düzeyinin düştüğünü göstermektedir[9].

HDL kolesterol düzeyleri ile stent restenozu arasında negatif korelasyon olduğu bilinmesine rağmen, stent restenozundaki patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. PON1, LDL ve HDL' yi oksidasyondan koruyarak ateroskleroza önler ve düz kas hücrelerinde anjiyoplasti sonrası oluşan oksidatif stresi kontrol eder[10]. SİR ise mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir klinik problemdir. Bu nedenle restenozun önceden öngörülebilir olması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi nedeniyle önemli bir konudur. PON1 enzim aktivitesi ile stent restenozu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı ise oldukça azdır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, PON1 enzim aktivitesi ile SİR gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz; koroner, serebral, periferik arter ve aort hastalıklarına neden olabilen patolojik bir süreçtir[11]. Ateroskleroz, arter intimasında plazma kaynaklı aterojenik lipoprotein birikimine karşı verilen inflamatuvar ve fibroproliferatif bir cevaptır[12].

Arterler morfolojik olarak intima, media ve adventisya tabakasından oluşmakta olup; intima tabakası arter duvarında lüminal yüzeyi oluşturmaktadır. Lüminal yüzeyi aralıksız bir biçimde kaplayan tek sıra endotel hücreleri, intima tabakasının en önemli parçasıdır.

Ateroskleroz; aort, koroner, iliofemoral, karotis (bifurkasyon) ve daha az olmak üzere intrakranyal arterler gibi büyük ve orta çaplı arterlerin intimal hastalığı olup, sebebi tam olarak anlaşılamasa da bazı arteryel yapıların (internal mammarian arter gibi) bu duruma dirençli olduğu bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmıştır. İntramiyokardiyal arterler de benzer şekilde ateroskleroza karşı dirençlidir. Buna karşın epikardiyal koroner arterler vücudumuzda ateroskleroza en yatkın olan vasküler yapılardır[13].

Koroner arter hastalığının patolojik temeli olan ateroskleroz çoğunlukla çocukluk çağında başlar. Orta ve geç erişkin dönemde klinik belirtiler gösteren ilerleyici bir hastalıktır[14]. Otopsilerden elde edilen sonuçlara göre aterosklerotik plak oluşumunun bir dizi olayı takip ettiği izlenmiştir[15]. Çocuklarda yağlı

Çizgilerin koroner arterlerde çoğunlukla bulunması aterosklerotik plak gelişiminde ilk basamak olduğunu düşündürmektedir. Yirmili yaşlarda yağlı çizgilerin en sık bulunduğu yerler sol ön inen koroner arter (LAD) proksimal kesimidir. İlerleyen yaşla birlikte birçok insanda tüm plak tipleri görülebilir. Bu süreç hayat boyunca devam eder[15][16].

2.1.1. Histopatoloji

Aterosklerozun en erken safhasında görülen yağlı çizgilenmeler, intima tabakasındaki düz kas hücresi ve ekstrasellüler matriks artışına bağlı oluşan fokal kalınlaşmalardır. LDL' nin oksidatif modifikasyonu ve monosit kökenli makrofajlar tarafından endositozu sonrasında meydana gelen köpük hücreleri yağlı izgilenmelere sebep olmaktadır. Yağlı izgilenmelerin yaşamın ilk dekadı sonunda aort, ikinci dekadında koroner arterler ve üçüncü dekadında serebral arterlerin intima tabakalarında oluşmaya başladığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu çizgilenmeler stenotik olmadığından asemptomatik seyrederler.

Endotel bütünlüğünün bozulması ve inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinlerin etkisiyle; fibroblastların ve düz kas hücrelerinin yağlı çizgilenmeler içerisine migrasyonu gerçekleşir. Bu hücrelerin proliferasyonu sonucunda fibröz plaklar oluşmaktadır[16]. Fibröz plaklar arter lümeninde semptomatik olarak anlamlı bir daralmaya neden olur ancak rüptüre olmadıkları sürece önemli klinik olaylara yol açmazlar[17].

Komplike lezyonlar, plak hacminin %40' ından fazlasını oluşturan lipid çekirdekten oluşur. Bu plaklarda; kalsifikasyon, neovaskülarizasyon, ülserasyon,

erozyon ve rüptür görülebilir[18]. Mikrodamarlar plak i i kanamaya sebep olur ve bu nedenle inflamatuvar hücre migrasyonu hızlanır. Sonuç olarak ateroskleroz sürecinde dinamik ve kompleks olaylar birbirini izlemektedir[19].

Lipid  ekirdek büyüklüğü ve fibröz başlık kalınlığı plak kararlılığının majör belirleyicileridir. Plak stabilitesi fibröz başlık ile doğru orantılıdır. Fibröz başlık kalınla tı ı a plak stabilitesi de artar bununla birlikte; lipid içeriği arttı ı a plak kararsız hale gelir.[17]. Stabil plaklara göre hassas plaklarda artmış matriks metalloproteinaz aktivasyonu, neovaskülarizasyon ve pozitif remodelling görülmektedir. Bu plakların rüptüre olma ve akut koroner sendroma neden olma ihtimalleri daha fazladır. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite asıl olarak bu komplike lezyonlara bağlıdır[18].

2.1.2. Etyopatogene 

Endotel disfonksiyonu, inflamatuvar ve immünolojik faktörler, dislipidemi, plak rüptürü ve sigara içimi dahil olmak üzere birçok faktör aterosklerozun patogene ine katkıda bulunur.

Endotel, kan ve diğer tüm dokular arasında aktif bir biyolojik arayüz oluşturur. Damar boyunca tonus, büyüme, hemostaz ve inflamasyonun düzenlenmesinden sorumludur. Endotelde oluşan vazodilatör disfonksiyonu aterosklerozda ilk basamaktır ve esas olarak endotel kaynaklı nitrik oksit kaybına bağlı olduğu düşülmektedir[20].

Endotel disfonksiyonu; ateroskleroza neden olan hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, sigara içimi dahil olmak üzere birçok risk faktörü ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu özellikle okside LDL ile indüklenir ve bu durum nihai ortak bir yol olarak düşünülebilir[21]. Endotel disfonksiyonu gerçekleşmesiyle monositler endotele tutunur böylece inflamasyon tetiklenir ve aterosklerotik plak oluşmaya başlar. Endotel disfonksiyonu; ateroskleroz sürecinde lezyonların bağlanma ve ilerlemesinde ilk basamağı oluşturmaktadır[22].

Histolojik gözlemlerde aterosklerotik lezyonlarda inflamasyon kanıtı kaydedilmiştir ve inflamasyon; ateroskleroz patogenezinin bilinmesi için kritik öneme sahiptir[23][24]. Makrofajlar okside LDL' yi aldıktan sonra çeşitli inflamatuvar mediyatörleri, sitokinleri ve büyüme faktörlerini ortama salar[25]. İnflamasyonda rol oynayan moleküller; monosit kemotaktik protein (MCP)-1, interselüler adezyon molekülü (ICAM)-1, makrofaj ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörler, CD40 ligand, interlökin (IL)-1, IL-3, IL-6, IL-8 ve tümör nekrozis faktör (TNF) alfa olarak bilinmektedir[26][27]. Yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP), inflamasyon göstergelerinden biridir. Her ne kadar genetik veriler, nedensel bir risk faktörü olarak hs-CRP işlevini desteklemese de, kolesterol seviyesinden bağımsız olarak artan aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu desteklemiştir[28]. Hs-CRP artmış vasküler inflamasyonu olan bireyleri tanımlamak için yararlı bir belirteç olarak kabul edilmiştir[29].

Dislipidemi; ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynar. Hayvanlarda yapılan deneyler, yüksek kolesterol diyeti ile hızlandırılmış ateroskleroz göstermiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, serum kolesterol konsantrasyonları 150 mg / dL'

nin (3.9 mmol / L) üzerinde olduğuunda artan ateroskleroz insidansını göstermiştir[30]. Yüksek LDL kolesterol düzeyi, ateroskleroz için özellikle önemli bir risk faktörüdür[31].

Kolesterol, aterosklerotik plak içerisinde; lipid yüklü makrofajlarda (köpük hücreleri) ve lipid çekirdeğinde birikir[32]. LDL kolesterolün (LDL-C) köpük hücrelerde birikimi, mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz ve nekroza yol açar, bunun sonucunda hücresel proteazlar, inflamatuvar sitokinler ve protrombotik moleküller salınır[33]. Son 50 yılda biriken kanıtların büyük bir kısmı, LDL-C' nin düşürülmesinin kardiyovasküler olayları azaltabildiğini ve daha düşük LDL-C seviyelerinin daha iyi bir klinik sonuç ile ilişkili olduğunu göstermiştir[34].

HDL kolesterol, LDL-C' nin aksine endotel fonksiyonunun korunması ve antitrombojenik etki gibi antiaterojenik özelliklere sahip olup; plazma HDL kolesterol düzeyleri ile kardiyovasküler risk arasında ters bir ilişki vardır. Düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyeleri KAH için bir risk faktörüdür. Yüksek (>60 mg/dl) HDL kolesterol seviyeleri ise KAH için koruyucu bir faktördür[35].

Gözlemsel ve genetik çalışmalar, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ile lipoprotein (Lp) (a) arasında nedensel bir ilişki ortaya koymuştur. Lp (a) ' nın LDL kısmı ateroskleroza arttırırken, plazminojen benzeri apo (a) molekülü fibrinolizi engelleyerek trombüs birikimine neden olmaktadır[36]. Lp (a), vasküler endotelial hücrelerde sinyal yollarını başlatır ve bu da proaterojenik değişikliklere yol açar. Lp (a)' nın bazı çalışmalarda artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[37].

Hipertansiyon, koroner ve serebral dolaşım ön planda olmak üzere ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörüdür[38]. Kan basıncı yüksekliği, intima tabakasının yüzeyinde değişikliklere yol açar ve lipid infiltrasyonunu arttırır ve böylece mikrotrombüs oluşmasına yol açarak aterogenezi hızlandırır[39]. Birçok çalışmada kan basıncı yüksekliğinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır[35].

Sigara, ateroskleroz için bir diğer önemli risk faktörüdür. Büyük ölçüde trombojeniktir ve endotel disfonksiyonundan akut klinik olaylara kadar aterosklerozun tüm evrelerini etkiler. Sigara dumanı maruziyeti, endotele bağlı vazodilatasyonu, nitrik oksit (NO) azalması yoluyla inhibe eder. Sigara içimi ise hem erkek hem de kadın sigara içicilerinde; C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF alfa dahil olmak üzere artmış çoklu inflamatuvar belirteç düzeyi ile ilişkilidir[40]. Sigara içmek fibrinojen düzeylerini arttırıp, fibrinolizi azaltır ve okside LDL' nin artışına neden olur. LDL oksidasyonuna karşı koruyucu bir enzim olan paraoksonazın plazma aktivitesini azaltır[41].

Diabetes Mellitus (DM), aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir. DM ile takipli hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun, makrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığı izlenmiştir. Diyabetik hastalarda, düşük HDL kolesterol seviyeleri izlenirken; yüksek trigliserid ve aterojenik küçük ve yoğun LDL kolesterol partikülleri izlenir[42]. Ateroskleroz ve tip 2 DM, inflamatuvar sitokinler olan MCP-1 ve IL-6' da yükselme dahil olmak üzere ortak patolojik mekanizmaları paylaşırlar[43].

Ateroskleroz etyopatogenezinde geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra daha birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar; doku faktörü, anjiotensin-2, endotelin-1, çeşitli adezyon molekülleri, arterlerdeki akım özellikleri, mitokondriyal deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarı, kronik enfeksiyonlar (Chlamydia pneumoniae, Sitomegalovirus, coxsackie B, Helicobacter pylori) ve genetik yatkınlıklardır[44][45][46][47][48].

Ateroskleroz, plak stenozu lümen çapının yüzde 70 veya 80' ini geçene kadar asemptomatiktir, bu durum miyokarddaki koroner kan akışında bir azalma oluşturabilir. Bu stenotik lezyonlar tipik anjina pectoris semptomları üretebilir. Aterosklerotik plakların ilerlemesi iki farklı süreci içerir bunlar; damar lümeninin yavaşça daralmasına yol açan kronik bir süreç ve plak kanaması ve/veya lümenal tromboz ile ilişkili hızlı lümenal tıkanmaya neden olan akut bir süreçtir[49].

2.2. Koroner Arter Hastalığı

2.2.1. Koroner Arter Hastalığı Genel Bilgiler

Koroner arter hastalığı, epikardiyal koroner arterlerin, genellikle ateroskleroz nedeniyle tıkanmasına bağlı olarak miyokarda yetersiz kan sunumu sonucu miyokard beslenmesinin bozulması ile seyreden bir hastalıktır.

Tüm dünyada ve ülkemizde önde gelen mortalite ve morbidite sebebidir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre, 2002 yılında KAH' a bağlı ölüm sayısı 7,1 milyon olarak izlenmiştir. 2020 yılında ise bu sayının 11,1 milyona yükseleceği

tahmin edilmektedir[50]. Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre, tanımlanabilen mortalite nedenleri içerisinde koroner arter hastalıkları nedeniyle ölüm oranı 26 yıllık değerlendirme sonucunda %42 olarak belirlenmiştir[1]. Bu çalışmanın 2014 yılı verilerine göre ise kardiyovasküler hastalıklardaki mortalite oranının Avrupa’ daki yerini koruduğu ve düşüş olmadığı belirtilmiştir[51].

Hastalarda kronik (stabil) veya akut (kararsız) hastalık görülebilir. Birçok hastaya, bilinen risk faktörlerinin varlığında anjina pektoris öyküsüne dayanan kararlı koroner arter hastalığı olarak da adlandırılan kronik koroner sendrom tanısı konulabilir[52]. Anjina pektoris veya kısaca anjina, miyokardiyal oksijen talebi oksijen ihtiyacını aştığında ortaya çıkan göğüs ağrısı anlamına gelir. Kararlı anjina, belirli bir efor seviyesinde öngörülebilir ve tekrarlanabilir bir şekilde ortaya çıkan ve dinlenme veya nitrogliserin ile hafifletilen göğüs ağrısı anlamına gelir[53]. Bazı hastalarda ise, stabil hastalık olabilir ancak klasik anjinal semptomlar görülmeyebilir. Atipik göğüs ağrısı, efor dispnesi gibi azalmış koroner kan akımıyla ilişkili anjinal olmayan semptomlar veya sessiz iskemi (özellikle DM’ li hastalarda) görülebilir. Bu hastalarda, kronik koroner sendrom tanısı stres testi ile veya eğer kararsız durum mevcutsa, koroner dolaşımın invaziv yöntemlerle değerlendirilmesi ile konur[54].

Birçok patofizyolojik mekanizma kronik koroner sendroma neden olabilir. En yaygın neden aterosklerotik epikardiyal koroner arter tıkanıklığıdır. Hastaların üçte birinde ise belirgin bir epikardiyal hastalık olmayabilir ve genellikle altta yatan patofizyoloji mikrovasküler hastalıktır[55].

Tedavinin yönlendirilmesi ve prognoz için hastalık şiddetinin belirlenmesi önemlidir. Tüm hastalar için koroner hastalık derecesinin değerlendirilmesi ve seçilen hastalar için sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi gerekmektedir[56].

Bireysel hasta karakteristiklerini ve hastalık seviyesini belirlemek amacıyla yapılan test sonuçları, terapötik yaklaşımı etkilemektedir. Semptomları tıbbi tedavi ile kontrol edilen düşük ve orta riskli hastalar müdahale olmadan yönetilebilirken, yüksek riskli hastalara veya tıbbi tedaviye dirençli anjinası olan hastalara, koroner anjiyografi (KAG) sonrası PKG veya CABG ile revaskülarizasyon uygulanır[57].

Koroner arter hastalığının derecesi ve şiddeti stres testi, kardiyak görüntüleme ve anjiyografi ile değerlendirilebilir. Stres testi en yaygın kullanılan yöntemdir. Şüpheli veya bilinen kronik koroner sendrom tanısı olan hastalarda; tanıyı kesinleştirmek, hastalık şiddetini belirlemek ve prognostik bilgi elde etmek amacıyla stres testi önerilmektedir[54][56][58]. Stres testi tanıdan hemen sonra veya mevcut semptomda önemli bir değişiklik olması halinde yapılmalıdır.

Egzersiz elektrokardiyogramı (EKG), farmakolojik veya egzersiz stres testi ile miyokard perfüzyon görüntüleme gibi ilk stres testinin seçimi, hastanın EKG' sine, fiziksel aktivitesine, deneyimli sağlık personeli ve klinisyen varlığına ve kliniğin mevcut olanaklarına göre belirlenir. Kardiyak görüntüleme (koroner bilgisayarlı tomografi [BT] anjiyografi gibi), özellikle egzersiz veya farmakolojik stres testi için uygun olmayan hastalarda tanı ve prognostik bilgi elde etmek için alternatif bir araçtır. Bazı durumlarda, örneğin atipik semptomları olan veya stres

testi sonuçlarının şüpheli olduğu durumlarda, hastalık şiddetini belirlemek için invaziv KAG kullanılabilir[59].

Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun ölçülmesi; birçok hastada optimal tıbbi tedavi, girişimsel veya cerrahi tedavinin rolünü belirlemede yararlıdır. Ekokardiyografi ayrıca geçmişte sessiz enfarktüsü olan hastaları tanımlayabilir ve kapak fonksiyonunu değerlendirebilir. EKG’ de geçirilmiş miyokard enfarktüs bulgularının kanıtı olan, kalp yetmezliği belirti ve bulguları olan, ventriküler aritmisi veya fizik muayenede kalpte üfürüm duyulan koroner arter hastalarına ekokardiyografi yapılmalıdır[60].

Hastanın klinik özellikleri ve noninvaziv test sonuçları, koroner anjiyografiden yarar görmesi muhtemel hastaları tanımlamak için kullanılır ve bunu uygun lezyonların revaskülarizasyonu izler. Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda bunun için iki temel endikasyon vardır. Bunlar; maksimal tolere edilebilen tıbbi tedaviye rağmen hastanın yaşam tarzını kısıtlayan anjinasının olması ve şiddetli iskemik kalp hastalığı olasılığının yüksek olduğunu gösteren noninvaziv test sonucunun (örneğin, iskemi alanının büyük olduğunu gösteren görüntüleme testi veya kuvvetli pozitif efor testi) olmasıdır. Ayrıca, sol ventrikül sistolik fonksiyonu deprese olan (ejeksiyon fraksiyonu <%50) ve noninvaziv testlerde orta risk kriterleri olan hastalar da koroner anjiyografiden fayda görebilir[3].

2.2.2. Koroner Arter Hastalığı Tedavisi

KAH tedavisinin amacı, semptomları azaltmak ve prognozu iyileştirmektir. Hastaların tedavisinde; yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik ve girişimsel tedavi seçenekleri yer almaktadır.

Yaşam tarzı değişiklikleri esas olarak; sigaranın bırakılmasını, Akdeniz diyetini, orta şiddette yapılan egzersiz programını ve ideal vücut ağırlığına ulaşmayı kapsamaktadır[4]. Medikal tedavi ile temel olarak, yaşam kalitesini etkileyen anjinal semptomları önlemek veya azaltmak ve uzun dönemde kardiyovasküler olayları kanıta dayalı tıp ışığında önlemek hedeflenmiştir. Anjina ve/veya iskemiye önlemek için başta beta blokerler olmak üzere, kalsiyum kanal blokerleri, kısa ve uzun etkili nitratlar, ranolazin, ivabradin, trimetazidin gibi anti anjinal ilaçlar kullanılır. Genellikle, bu ajanların kombinasyonu semptomların kontrolü için kullanılır[61]. Kardiyovasküler olayları önleyen, mortalite ve morbidite üzerindeki pozitif etkileri kanıtlanmış olan ilaçlar; aspirin, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri-anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve statinlerdir[3]. Sigarayı bırakma, kan basıncı regülasyonu, kilo verme ve diyabetiklerde glisemik kontrolün sağlanması gibi koroner arter hastalığı risk faktörlerinin azaltılması, stabil anjinası olan hastaların yönetiminde merkezi bir rol oynamaktadır[62]. Hastaların klinik durumları, periyodik olarak 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir.

Kararlı koroner arter hastalığı ile takipli hastalara, revaskülarizasyondan önce optimal tıbbi tedavi verilmelidir. Miyokardiyal revaskülarizasyon, yaklaşık elli yıldan bu yana KAH tedavisinde başlıca tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir.

PKG veya CABG şeklinde revaskülarizasyon teknikleri uygulanmaktadır. Bu teknikler kritik darlıkları olan hastalarda, iskemiye ve yol açabileceği klinik komplikasyonları engellemek amacıyla uygulanır. Revaskülarizasyon tıbbi tedaviye alternatif olmaktan çok tamamlayıcı bir tedavi yöntemi niteliğindedir[54]. İskemi, kararlı KAH için prognostik önem taşımaktadır. Revaskülarizasyon, tek başına medikal tedaviye göre iskemiye daha hızlı ve etkin olarak tedavi etmektedir. PKG veya CABG ile revaskülarizasyon, semptomları optimal tıbbi tedavi ile yeterince kontrol edilemeyen hastalarda veya revaskülarizasyonun sağkalımı arttıracığına dair anatomik ve/veya fizyolojik kanıtlar olduğunda yapılmalıdır. Sağkalımı arttırmak amacıyla; sol ana koroner (LMCA) ve sol ön inen arterde $>50\%$ darlık olan hastalar, ejeksiyon fraksiyonu $<40\%$ olan hastalarda $>50\%$ darlık olan iki veya üç damar hastaları, iskemi alanının $>10\%$ olduğu hastalar, tek ve $>50\%$ darlık içeren koroner lezyonu olan hastalar revaskülarize edilmelidir. Semptomları düzeltmek amacıyla ise kısıtlayıcı anjinası ya da eşdeğeri semptomu olan ve medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda herhangi bir koronerde $>50\%$ darlık olması durumunda revaskülarizasyon endikasyonu mevcuttur[63].

Başlangıçtaki medikal tedavi stratejisinin PKG ile karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalar ve meta analizlerde kararlı KAH hastalarında sağkalım ve miyokard enfarktüsü gelişimi açısından belirgin bir yarar izlenmemiştir ancak; yeni nesil ilaç kaplı stentlerin kullanımı ve fraksiyone akım rezervi (FFR) gibi invaziv testlerin kullanımı sonrası uygulandığında daha olumlu sonuçların elde edilmesi beklenmektedir[64]. Revaskülarizasyon yönteminin seçilmesi konusunda zaman içinde birçok değişim meydana gelmiştir. Birçok KAH anatomisinde (LMCA

lezyonları ya da üç damar hastalığı gibi) CABG' e alternatif olarak PKG de uygulanmaya başlanmıştır[63].

2.3. Perkütan Koroner Girişim

PKG, koroner dolaşımın bir veya daha fazla segmentinde kan akımını iyileştirmek için yapılan minimal invaziv ve cerrahi olmayan bir yöntemdir. PKG ile koroner revaskülarizasyon; balon anjiyoplastiyi ve çıplak metal stentlerle veya ilaç salınımlı stentlerle intrakoroner stent kullanımını içerir. Aterektomi ve radyasyon ise koroner kan akımını sağlamak için kullanılan diğer yöntemlerdendir.

Kardiyak kateterizasyon işlemi ilk kez Werner Forssmann tarafından 1929 yılında uygulanmıştır. 1941 yılında ise Ranges ve Cournand tarafından sağ kalp kateterizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. 1958 yılında Sones brakial arteriyotomi ile KAG işlemini gerçekleştirirken; 1964 yılında Dotter ve Judkins ilk defa transluminal koroner anjiyoplasti kavramını daralmış damar lümeninin katater ile genişletilmesi olarak tanımlamıştır. Perkütan femoral yolla KAG ise 1967 yılında Judkins tarafından gerçekleştirilmiştir[65]. PKG ilk kez Eylül 1977' de, İsviçre' nin Zürih şehrinde radyolog Andreas Grüntzig tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk kez perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) işlemini gerçekleştirmiş olan kişidir[66]. PTCA, 1990' lı yıllara kadar yaygın olarak kullanılan tek katater temelli revaskülarizasyon tekniği olmuştur. Zaman içinde diğer tekniklerin de eklenmesiyle bu teknik genel olarak PKG olarak adlandırılmıştır. Balon katater ile başlayan gelişmeler; BMS, birinci, ikinci ve üçüncü nesil DES' ler ile ilerleyip eriyebilen stentlerin gelişimi ile zirveye ulaşmıştır. Bu gelişme halen devam etmektedir.

Operatörlerin deneyimindeki artışa ve stentlerin yaygın olarak kullanımına bağlı olarak günümüzde PKG’ de başarı oranı %90’ a çıkmaktadır[5].

2.3.1. Koroner Stentler

Stent kavramı ilk kez Charles Stent tarafından geliştirilip tanımlanmıştır. Koroner darlık bölgesine yerleştirilen bir endoprotezdir. Koroner stentin insanlarda kullanımı ilk kez 1987’ de Sigwart tarafından gerçekleştirilmiştir [67]. PTCA yapılan hastalarda yaklaşık %35 oranında restenoz gelişmesi, balon anjiyoplasti kullanımının kısıtlanmasına neden olmuştur ve bu durumu azaltmak için ilk olarak 1986 yılında uygulanan BMS’ ler, PTCA ile oluşan sorunları (örneğin; akut tromboz, elastik recoil, diseksiyon) büyük ölçüde engellemiştir[68]. Perkütan koroner girişimin geliştirilmesiyle birlikte 1990’ lı yılların ikinci yarısında koroner stentler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır[67]. 1989 yılında balon anjiyoplasti ile stent kullanımını karşılaştıran iki randomize çok merkezli çalışma (STRESS ve BENESTENT) başlatılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda; balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında stent uygulanan hastalarda klinik ve anjiyografik restenozda %20-30 oranında azalma olduğu izlenmiştir. Ayrıca rezidüel diseksiyonun ve subakut damar tıkanıklığının da stent kullanılan grupta daha düşük olduğu gösterilmiştir[68]. Stentlerin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile elektif PKG başarıları %95’ lere ulaşırken, acil cerrahi gereksinimi ve ölüm oranı %1’ in altına inmiştir. Yılda uygulanan PKG sayısı ise CABG sayısının yaklaşık iki katına ulaşmıştır ve önümüzdeki yıllarda PKG oranının daha da artması ve tüm koroner revaskülarizasyon işlemlerinin %80-85’ ini oluşturması beklenmektedir[69].

DES, artık yaygın olarak kullanılmayan BMS' lere göre restenoz oranını ve bunun sonucunda gelişen hedef lezyon revaskülarizasyonunu azaltır. Mevcut kuşak DES' ler ile stent trombozu riski de BMS' ye benzer veya muhtemelen daha düşüktür[70]. DES' lerin neredeyse tamamı metalik bir alaşım stent, bir polimer kaplama (uzun ömürlü veya biyoeriyeblen olabilir) ve polimer içinde karıştırılan ve lokal proliferatif iyileşme yanıtını azaltmak için implantasyondan haftalar ile aylar sonra salınan antirestenotik bir ilaçtan oluşur[71].

Sirolimus; immünosüpresif ve antiproliferatif özelliklere sahip olan ve hücre siklus regülasyonunu etkileyen bir ilaçtır. Sirolimus salgılayan stentler, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve PKG sonrası restenozu önlemek amacıyla geliştirilmiş birinci nesil stentlerdir. DES' te kullanılan ticari olarak temin edilebilen sirolimus türevi olan dört antirestenotik ilaç; everolimus, zotarolimus, ridaforolimus ve biolimus' tur. Bu mevcut ikinci kuşak stentlerin, birinci kuşak DES' lere kıyasla restenoz ve stent trombozu oranları daha düşüktür[72].

BMS, nadiren koroner arter lezyonlarını tedavi etmek için kullanılır, çünkü çoğu hasta için DES tercih edilir. PKG sırasında ikili antiplatelet tedavinin (DAPT) en az 30 gün boyunca kullanılamayacağı bilinen hastalarda, aktif kanaması olan veya PKG sonrası 30 gün boyunca DAPT alırken çok yüksek kanama riski olan hastalarda ve dört ile altı hafta arasında kardiyak olmayan cerrahi gerektiren hastalarda DES yerine BMS tercih edilebilir. DES' ler ise spesifik bazı klinik durumlarda (LMCA veya LAD lezyonu, çoklu damar hastalığı, osteal lezyonlar, kronik total oklüzyonlar, uzun lezyonlar, yaygın hastalık, bifurkasyon lezyonları, küçük koroner arterler, safen ven greft darlığı, DM varlığı, kadın cinsiyet olması) tercih edilebilir[73].

Koroner stentler; femoral, radyal veya daha az sıklıkla brakiyal arter yoluyla balon kataterlere yerleştirilerek uygulanmaktadır. Stent restenozu ve işleme bağlı komplikasyon olasılığını en aza indirmek için optimal stent yerleştirilmesi gereklidir. Kıvrımlı, açılı ve kalsifiye arteriyel segmentler gibi koroner arter karakteristikleri optimal stent açılımını engelleyebilir[74]. Optimal stentleme tekniği için en önemli unsur arteriyel lümenin tam olarak genişlemesini sağlamaktır. Büyük bir lümen çapının elde edilmesi hem stent trombozu hem de restenoz riskini en aza indirir[68].

Elektif stent implantasyonu öncesi, genellikle balon anjiyoplasti ile lezyonun predilatasyonu yapılır. Ancak bir alternatif olarak doğrudan stentleme de düşünülebilir. Proksimal lezyon yeri varlığında, ciddi koroner kalsifikasyonun ve damarda ciddi bir açılanmanın olmaması halinde, çok ciddi darlıkların ve bifurkasyon lezyonlarının olmaması halinde, safen ven grefti varlığında ve ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) olması halinde direkt stentleme düşünülebilir[75]. Stentleme düşünülüyorsa ve lezyonun uygun olup olmadığı belirsizse veya doğru stent boyutlandırması belirlenemiyorsa, karar vermede yardımcı olması için intravasküler ultrasonografi (IVUS) veya optik koherens tomografi (OCT) gibi intrakoroner görüntüleme yapılabilir. Her iki teknik de optimal stent yerleştirilmesine rehberlik etmek için yararlı olabilir. Stent yerleştirilmesinde en uygun strateji ise, stentin yerleştirilme sırasında veya sonrasında yüksek basınçlı balon dilatasyonu uygulanmasıdır[76].

Hemen hemen tüm hastalar, intrakoroner stent yerleştirildikten sonra DAPT ile taburcu edilir. Bir DAPT döneminden sonra çoğu hasta, ömür boyu tek antiplatelet tedavi almalıdır. Statin tedavisi ise PKG yapılan stabil veya kararsız

koroner arter hastalığına sahip hastaların sonuçlarını iyileştirir. PKG uygulanan tüm hastalar kronik statin tedavisi almalıdır[77].

2.4. Stent İçi Restenoz

Başarılı bir PKG sonrası, stent restenozu veya stent trombozu olması nedeniyle damar açıklığı sağlanamaz. Restenoz, stent implantasyonu sonrası 3 ile 12 ay arasında oluşan stentli segmentin aşamalı olarak yeniden daralmasıdır. Stent restenozu sonucu tekrarlayan anjina atakları görülebildiği gibi, akut miyokard enfarktüsü de (hastaların %10' unda) görülebilir. Tedavisi genellikle tekrar perkütan revaskülarizasyondur[78].

2.4.1. Stent İçi Restenoz Tanımı

Restenoz, PKG sonrası hasarlanan arter duvarında gelişen kompleks moleküler ve hücresel olayları içeren bir iyileşme cevabıdır. Koroner stent restenozu üç farklı şekilde tanımlanır[79].

Histolojik Restenoz: Damar lümeni içinde hücresel düzeyde oluşan ve IVUS ile saptanabilen restenozdur.

Klinik Restenoz: Hedef arterin veya lezyonun tekrar revaskülarizasyonu ya da medikal tedavi gerektiren semptomların ve iskemi belirtilerinin (istirahatte veya stresle) rekürrensidir.

Anjiyografik Restenoz: Stent içinde veya stentin kenarlarından proksimal ya da distal segmentte 5mm dışına kadar %50 ve üzerinde darlık olarak belirlenmiştir. Üç kriterden birinin varlığı ile tanımlanmaktadır:

- 1) Koroner artere PKG sonrası, arter lümeninde bitişik damar segmentindeki normal lümen çapına göre %50 ve üzerinde tekrar stenoz olması,
- 2) Kazanılan lümenin %50' sinden fazlasının kaybı,
- 3) PKG sonrası %50' nin altına inen darlığın kontrolde %70 veya daha fazla darlık göstermesi olarak tanımlanmaktadır[79][78].

Psödorestenoz ise PKG sırasında dilate edilen darlıkların %15' inde yetersiz dilatasyon nedeniyle ilk dakikalarda arter lümeninde elastik recoil sonucu belirli bir miktar daralma olmasına verilen isimdir. Bu durumda 6 ay sonra gerçek restenoz gelişme ihtimali de fazladır[80].

2.4.2. Stent İçi Restenoz Sınıflaması

SİR sınıflamasında günümüzde en çok kullanılan, Mehran ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflamadır. Restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine göre yapılmaktadır. Dört tip olarak sınıflandırılmaktadır:

Sınıf I: Fokal lezyonlardır. 10mm' den küçük lezyon uzunluğuna sahiptir. Fokal lezyonlar stent lezyon ilişkisine göre dört alt grupta incelenmektedir; İki stent arasındaki stentsiz bölgede (artikülasyon veya gap), stent gövdesinde (fokal gövde), proksimal veya distal stent ucunda (kenar) ya da bu bölgelerin kombinasyonu (multifokal) şeklinde görülebilir.

Sınıf II: Diffüz lezyonlardır. 10mm' den büyük lezyon uzunluğuna sahiptir ancak, lezyon stentin dışına taşmamaktadır.

Sınıf III: Proliferatif lezyonlardır. 10mm' den büyük lezyon uzunluğuna sahiptir. Lezyon stent sınırlarının dışına taşmaktadır.

Sınıf IV: Total oklüzyonun izlendiği lezyonlardır. Lezyonda TIMI 0 akım mevcuttur.

Lezyona yönelik revaskülarizasyon oranı sınıf I lezyonlar için %19 iken; sınıf II için bu oran %35, sınıf III için %50 ve sınıf IV için ise %83' ün üstündedir[81].



Şekil 1. Sağ koroner arterde diffüz tip stent içi restenoz



Şekil 2. Sağ koroner arterde fokal tip stent içi restenoz

2.4.3. Stent İçi Restenoz Patofizyolojisi

Stent implantasyonu sonrası lümen çapındaki azalma, PKG sırasında arteriyel dokudaki hasarlanmaya ikincil olarak neointimal doku proliferasyonu sonucu gelişir[82]. Bu süreçte, birçok trombojenik, mitojenik ve vazoaktif madde salınır. Patofizyolojide; arteriyel yeniden şekillenme (remodeling) ve neointimal hiperplazi başta olmak üzere birçok faktör rol oynar[83].

Arteriyel Yeniden Şekillenme: Ateroskleroz başlangıcında plak, pozitif vasküler remodeling ile damarın kesitsel alanını daraltmayacak biçimde eksternal elastik membranı dışa doğru iter. Restenotik süreçte ise tersine negatif remodeling izlenir. Kollajen, ekstrasellüler matriksteki hyaluronik asitin yerini alır. Sonuçta, adventisya tabakasında kalınlaşma ve yara kontraksiyonu ile damar duvarında negatif remodeling gelişir[79].

Neointimal Hiperplazi: PKG sırasında, barotravma sonucu plak kırılması ile birlikte trombosit adezyon ve aktivasyonu uyarılır. Trombositlerden tromboksan A2, serotonin ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenler salınır. Bu salgılanan mitojenler sonucu düz kas hücrelerinin çoğalması ve intimaya göçü uyarılır. Düz kas hücrelerinde mitojenik proto-onkogen düzeyleri artar ve böylece hücreler kontraksiyon işlevi yerine sentez işlevi görürler[84][79]. Sonuç olarak aktif hale gelen düz kas hücreleri proliferer olur ve intima tabakasına göç eder. Ekstrasellüler matriks ve kollajen artışı ile de neointima gelişimine neden olurlar. Adventisya tabakasındaki miyofibroblastlar da intimaya göç edebilir. Sağlam endotelden salınan nitroz oksit, düz kas hücre büyümesini engellerken; endotel fonksiyon bozukluğu ise düz kas hücrelerinin çoğalmasına ve migrasyonuna katkıda bulunur[83][79].

Neointimal hiperplazi, stent restenozunun başlıca nedeni olup düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriksten oluşmaktadır. Neointima gelişimi altıncı aya kadar yüksek seviyede izlenir. Altı ay ile üç yıl arasında ise yavaşlar. SİR lezyon örnekleri, anjiyoplasti restenozuna göre hiposelülerdir. Ayrıca, primer plaklara göre de hücre kapsamı daha az olup, kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır[79].

Elastik büzüşme (Recoil): Koroner arterlerin elastik membranlarında çok miktarda elastik lif bulunmaktadır. Balonun şişirilmesiyle bu lifler gerilir ve söndürülmesiyle birlikte hızlıca büzüşür. Lümeninde %40 civarı kayba yol açarlar. Daha çok balon anjiyoplasti sonrası gelişen restenoz mekanizmasında rol oynamaktadır. Stentler ise bu fenomeni önemli ölçüde azaltırlar[83].

Trombüs organizasyonu: PKG sonucu, endotelde bozulma ve media tabakasında diseksiyon meydana gelir. Kollajen, fibronektin, laminin ve von willebrand faktör gibi subintimal maddelerin açığa çıkması sonucunda trombosit adezyonu ve agregasyonu meydana gelir. Stent strutları üzerinde fibrin ve trombositler birikir. Stent restenoz bölgesindeki trombosit ve fibrinlerin neovaskülarizasyon ve neointimal kalınlaşma ile ilişkisi, mural trombüs meydana gelmesinin restenoza katkı sağlayabileceğini gösterir[83]. DM gibi ek hastalığı olanlarda trombüs gelişiminin daha belirgin olduğu bilinmektedir.

İnflamasyonun rezolüsyonu: Stent implantasyonu sırasında, media tabakasında zedelenme olması halinde, stent restenozu ile lipid içeriğin penetrasyonu ve inflamasyon arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Başta makrofajlar olmak üzere, inflamatuvar hücreler stent restenozunun tüm evrelerinde rol oynadıklarından, inflamasyonun rezolüsyonu restenozda önemli bir yere sahiptir[79].

2.4.4. Stent Restenozu İçin Predispozan Faktörler

Stent restenozunu öngörmek için birçok faktör tanımlanmıştır. Bu predispozan faktörler hasta, lezyon ve yapılan işlem ile ilgili olmak üzere üç ana başlıkta incelenmektedir.

Hastaya ait faktörler içinde; hastada DM varlığı, restenoz gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Kontrolsüz diyabeti olan hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmesi nedeniyle, restenoz oranı yüksek bulunmuştur. Ayrıca sistemik inflamasyon ve protrombotik faktörlerin artışı da bu duruma zemin hazırlamaktadır. Kararsız anjina klinik tablosu ile başvuran hastalarda da elektif vakalara göre stent

restenoza riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu durumun da rüptüre olan aktif plakta PKG' e bağlı ikinci bir hasar meydana geldiğinde iyileşme cevabının abartılı olmasından ve PKG sırasında bu aktif plaktan daha fazla sitokin ve büyüme faktörü salgılanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu risk faktörlerinin dışında; hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, çoklu damar hastalığı, restenoz öyküsü, anjiyotensin dönüştürücü enzim reseptöründe DD polimorfizmi, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve doku faktörü gibi genetik faktörler de restenoz gelişiminde rol oynamaktadır[79][85].

Lezyona ilişkin risk faktörleri arasında; lezyonun osteal, proksimal yerleşimli, uzun olması, damar çapının küçük olması, kronik total oklüzyonun izlenmesi, yoğun plak yükü, başlangıçtaki darlık yüzdesinin büyük olması, lezyon lokalizasyonunun LAD olması, safen ven greft lezyonları, kalsifikasyon ve tortuozitenin bulunması ve  nceki S R  yk s  bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinden stent restenoza ile en fazla ilişkili olan ise lezyon uzunluğudur[86].

İşlem ile ilişkili faktörler de restenoz sürecine katkıda bulunur. İşlem sonrası rezidü darlık miktarı ile doğru orantılı olarak restenoz riski artmaktadır. IVUS ile ölçülebilir PKG sonrası minimal lümen çapı ve lümen alanı stent içi restenoz için önemli bir belirleyicidir. Ayrıca; toplam stent sayısının fazla olması, stentlerin overlap yapması, BMS tip stent kullanılması, stentin uzun olması ve yüksek balon/arter oranının olması stent restenozunda önemli rol oynamaktadır[86].

Her iki stent tipi için de (DES veya BMS), işlem sonrası ve işlemiden 6 ile 8 ay sonra yapılan koroner anjiyografide görülen lümen açıklığı, klinik restenoz riski

için önemli bir belirteçtir. Kadın cinsiyet, hipertansiyon, DM, çoklu damar hastalığı, birden çok stent implantasyonu ve büyük beden kitle indeksi; çıplak metal stent restenozu ve hedef damar revaskülarizasyonu için bağımsız predispozan faktörlerdir. Ayrıca metal içeriklere olan allerjinin ve strut kalınlığının da çıplak metal stent restenozu için önemli olduğu düşünülmektedir[85].

İlaç salınlı stentlerin restenoz oranı çıplak metal stentlere göre önemli ölçüde daha az olmasına rağmen, takip süresine ve ilk lezyonun karmaşıklığına bağlı olarak %3-20 arasında bir oranda ortaya çıkar. Klinik risk faktörlerinin BMS ile karşılaştırıldığında DES ile restenozda daha az önemli bir rol oynadığı görülmektedir[87]. Lezyonun osteal olması, stent uzunluğunun >36mm olması, DM varlığı, küçük damar çapının olması, önceki SİR varlığı ve LAD lezyonu olması DES için bağımsız risk faktörleridir[84][83]. İlaç salınlı stentlerde koroner arter kalsifikasyonu, uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olayların majör belirleyicisidir. Tüm bunlara ek olarak stent strutlarının kırılması, stentin yetersiz ya da aşırı ekspansiyonu, stent strut dağılımının asimetrik olması, ilaç direnci, polimer veya ilaç hipersensitivitesi ve stent malpozisyonu gibi faktörler de ilaç kaplı stent restenozu ile ilişkilidir[88].

2.4.5. Stent Restenozunda Klinik

Restenoz, genellikle PKG sonrası ilk altı ay içinde gelişmektedir. Birçok çalışmada, restenoz sürecinin günler ve haftalar içinde elastik recoil ve trombüs oluşumu ile başladığı ve üçüncü ayda neointimal proliferasyon ile artarak maksimum seviyeye ulaştığı bilinmektedir. İlk altı ayda restenoz gelişmemesi halinde, sonraki süreçlerde restenoz gelişme ihtimali diğer damarlarda lezyon gelişme ihtimali ile eşit

seviyededir[78].Yapılan bir çalışmada, ikinci kuşak çıplak metal stentler ile klinik restenozun erken dönemde olduğu ve en sık olarak işlem sonrası 6-12 ay içinde gerçekleştiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, birinci yıldan sonra tekrarlayan iskeminin restenoz yerine yeni ya da ilerleyici farklı bir darlıktan kaynaklanma olasılığının yüksek olduğu gösterilmiştir[89]. Birinci nesil (sirolimus ve paklitaksel) ve ikinci nesil (zotarolimus ve evorolimus) stentler ile yapılan birçok çalışmada ise stent içi restenozun ve hedef damar revaskülarizasyonu insidansının bu stentler ile yaklaşık %75 azaldığı izlenmiş ve küçük damar çapına sahip, uzun lezyonu olan, diyabetik hastalarda DES' lerin yararlı olduğu gösterilmiştir[78].

Restenoz, tekrarlayan iskemik semptomlar varlığında düşünülmekte ve sıklıkla klinik olarak ilk başvurudakinden daha kararlı olmaktadır. Ancak; hastaların önemli bir bölümü ise akut koroner sendrom kliniği ile başvurabilmektedir. Çıplak metal stent restenozu olan hastaların, %26 ile %53' ünde kararsız anjina; %3,5 ile %20' sinde miyokard enfarktüsü görülebilir. İlaç salınımlı stent restenozunda ise %16 ile %66 oranında kararsız anjina; %1 ile %20 oranında miyokard enfarktüsü görülebilir[78]. Her iki stent tipinde de (BMS veya DES) implantasyon sonrası neointimal proliferasyon ile birlikte neoateroskleroz gelişmektedir ancak; DES' lerde daha sık ve erken unstabil plak gelişimi söz konusudur[90].

2.4.6. Stent Restenozunda Tedavi Yöntemleri

Stent içi restenoz, PKG' nin başarısını azaltan önemli bir sorundur. Seçilmiş hastalarda, restenoz oranı %10-30 arasında seyrederken, günlük uygulamalarda bu oran %60-80' lere ulaşabilmektedir. Stent restenozunu önlemek üzere birçok medikal ve girişimsel tedavi uygulanmış ancak bunların başarı oranları düşük

bulunmuştur[79]. Günümüzde; balon anjiyoplastiden en son geliştirilmiş DES' lere kadar, pek çok aşama kaydedilmiştir. İnflamasyon, proliferasyon ve neointimal hiperplaziyi azaltmak için geliştirilen immüsupresif veya antiproliferatif ilaç salınımı yapan DES' ler ile restenoz süreci büyük oranda engellenmiştir. Birinci nesil DES' ler ile daha sık görülen stent trombozu, strut kalınlıklarının azaltılması ve daha inert polimerlerin kullanımıyla ikinci nesil DES' ler ile daha az sıklıkta görülmektedir. İlaç salınlı stentler ile sıklığı azalan stent restenozu, günümüzde gelişen teknolojiye rağmen hala klinik olarak önemli bir sorun teşkil etmektedir[73].

Stent restenozunun önlenmesi için alınan tedbirler, tedavisi kadar önem arz etmektedir. Operatörün riskli hasta ve lezyonu saptaması ve bu risklere göre atacağı uygun adımlar, restenoz olasılığını büyük ölçüde azaltabilmektedir. Özellikle işlem sırasında alınan önlemler, restenoz üzerinde etkisi olan en önemli alandır. Stentin yetersiz açılımı, her iki stent tipi için de restenozun majör nedenidir. Bu durum, küçük çapta stent kullanımı veya düşük basınçta şişirilme nedeniyle olabilmektedir. Anjiyografik görüntüleme, stentin optimal açılımı ve lezyonun tamamen kaplanmasını değerlendirmede yetersiz kalabilmektedir. IVUS ve OCT, optimal stent implantasyonu için daha ayrıntılı bilgiler vermektedir. Stent içi restenozuna yetersiz damar dilatasyonunun neden olduğu düşünülen durumlarda; IVUS kullanımı ile stent ve damar duvarı arasındaki alanın değerlendirilip uygun stent çapının belirlenmesinin faydalı olacağı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. OCT ise yüksek çözünürlüklü olmasından dolayı özellikle stent içi restenozu ve stent trombozu gibi istenmeyen durumların yaşandığı hastalarda, altta yatan sebebi belirlemek için kullanılabilecek yararlı bir görüntülemedir.

Stent restenozu sonrası tedavide perkütan koroner girişim endikasyonları stabil koroner arter hastalığı olan hastalar ile benzerdir. Revaskülarizasyon gerekli olduğunda ise perkütan tedavi, cerrahi tedaviye göre daha çok tercih edilmektedir[7].

2.4.6.1. Medikal Tedavi Yöntemleri

Stent içi restenozun önlenmesinde, bazı anti-inflamatuar ve antiproliferatif ilaçlar kullanılmıştır ancak bu ilaçların kullanımı yan etkileri nedeniyle kısıtlıdır. Stent restenozu gelişiminde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada; inflamasyonu engellemek için kullanılan oral prednizon, BMS implantasyonu yapılan hastalarda anjiyografik ve klinik sonuçları iyileştirmiştir[91]. DM ile takipli hastalarda kolşisin kullanımının ise stent içi restenozu önlediği düşünülmektedir. Bir fosfodiesteraz III inhibitörü olan silostazolün antiproliferatif ve intimal hiperplaziyi azaltıcı etkileri bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda silostazolün, balon anjiyoplasti veya BMS' ler ile yapılan PKG sonrasında izlenen stent içi restenozu azalttığı gösterilmiştir[85]. İkili antiagregan tedaviye eklenen silostazolün, majör kardiyovasküler olaylar ve kanama riskinde anlamlı artış olmadan, anjiyografik restenoz oranında azalma sağladığı bir meta analizde gösterilmiştir. Ancak hastalarda; çarpıntı, baş ağrısı ve gastrointestinal sistem ile ilgili yakınmalar sık izlenmiştir[92]. Oral sirolimus tedavisinin de BMS implantasyonu sonrası SİR oranını azalttığı çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Uzun dönem sonuçlarda ise maligniteye neden olabileceği gösterildiğinden kullanımı kısıtlanmıştır[85]. SİR' in önlenmesinde bu ilaçların dışında birçok ajan denenmiştir ancak başarılı olamamıştır. Statinler, ACE inhibitörleri, karvedilol, omega-3 yağ asitleri, tranilast, amlodipin, trapidil, probukol, vitamin E, folik asit ve vitamin B12 gibi çeşitli vitaminler dahil birçok ajan, SİR tedavisinde kullanılmış ancak yapılan çalışmalarda, restenozu

önlemede etkili ve faydalı olmadığı anlaşılmıştır[79][85]. DES implantasyonu sonrası, ilk altı ay içinde ikili antiagregan tedavinin kesilmesi stent trombozunun en güçlü prediktörü iken; bu ajanların stent restenozunun önlenmesinde etkili olmadığı ya da çok az etkili olduğu bilinmektedir[93].

2.4.6.2. Girişimsel Tedavi Yöntemleri

Stent içi restenoza yönelik, birçok girişimsel tedavi yöntemi mevcuttur. Balon anjiyoplasti ilk kullanılan yöntemlerdendir. Kolay ve akut dönemde düşük komplikasyon riskine sahiptir. Fokal restenozlarda sık tercih edilir ve bu durumda balon anjiyoplasti sonrası tekrarlayan restenoz oranı yaklaşık %22' dir. Diffüz stent içi restenozda ise bu oran artmaktadır ve yaklaşık %80 oranında izlenmektedir. Birçok operatör tedavide, optimal dilatasyon için rutin olarak non kompliant balon kullanmaktadır. Balon anjiyoplasti sonrası dakikalar içinde görülen erken lümen kaybı, tedavinin başarısını önemli ölçüde kısıtlamaktadır[7].

Kesici (cutting) balon anjiyoplasti; standart balon ile görülen, lezyondan kayma gibi bazı komplikasyonların oluşmaması için alternatif yöntem olarak üretilmiştir. Cutting balon, şişirilme sırasında aterosklerotik plakta longitudinal kesiler yapabilecek bıçaklara sahip balon kataterdir. Bu bıçaklar balonun lezyona tutunmasını sağlar ve kaymasını engeller. Ayrıca, erken lümen kaybı da standart balon anjiyoplastiye göre daha azdır[7]. Yapılan bir çalışmada, BMS implantasyonu sonrası gelişen restenozun tedavisinde IVUS kullanımı ile cutting balon anjiyoplasti yapılmasının, DES implantasyonu kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak; standart balon anjiyoplastiye göre miyokard enfarktüs riskini artırması nedeniyle kullanımı sınırlandırılmıştır[94].

İlaç kaplı balon anjiyoplasti, stent içi restenoz tedavisinde kullanılan başarılı bir tedavi yöntemidir. Bu balonlarla; ek metal yükü ve travma oluşturmada, tüm damara homojen bir şekilde yayılabilen, antiproliferatif bir ajan (sıklıkla paklitaksel) salınmaktadır. Yapılan birçok klinik çalışmada, ilaç kaplı balon anjiyoplastinin standart anjiyoplastiden daha etkin olduğu ve ilaç kaplı stentler kadar da etkili olduğu kanıtlanmıştır. İlaç kaplı balon teknolojisi, BMS ve DES restenozu tedavisinde kullanılan etkin ve güvenilir bir yöntemdir[7].

Stent içi restenoz tedavisinde çıplak metal stent implantasyonu kullanılmıştır ancak; uzun dönemde yüksek restenoz oranları izlenmesi nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Restenoz tedavisinde BMS kullanımı, DES implantasyonunun kontrendike olduğu durumlar ile sınırlıdır. Günümüzde, stent restenozu tedavisinde en sık kullanılan yöntem tekrarlayan restenoz oranlarının düşük olması sebebiyle ilaç salınımlı stentlerdir. Çeşitli klinik çalışmalarda, ilaç salınımlı stentlerin; standart balon anjiyoplastiden, çıplak metal stentlerden ve brakiterapiden daha etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. BMS implantasyonu sonrası gelişen restenoz tedavisinde tercih edilecek yöntem DES olmalıdır. DES ile ilişkili restenozun tedavisi ise daha zor ve uzun dönem sonuçları daha başarısızdır. Bu durumdaki hastalarda, fokal restenoz olsa bile, DES implantasyonu standart balon anjiyoplastiye tercih edilmelidir. Stentin yetersiz açılımı ve strut kırıkları DES restenozunda daha sık görüldüğü için IVUS ile altta yatan nedenin belirlenmesi önemlidir. IVUS imkanı olmaması halinde ise stent implantasyonu öncesinde olası yetersiz açılmaya karşı non kompliant balon ile lezyon predilate edilmelidir[7].

İkinci nesil stentlerin kullanımı ile stent içi restenoz tedavisinde büyük ilerleme kaydedilmiştir. Yapılan bir meta analizde; stent içi restenoz tedavisinde en iyi klinik ve anjiyografik sonuçları sağladığından DES ile girişim desteklenmekte; buna ek olarak yeni bir stent katmanı eklenmeksizin kazandırdığı olumlu sonuçlar sebebiyle de ilaç kaplı balon tedavisi önerilmektedir[95].

Tekrar eden DES restenozunda tedavi yönetimi hala tam olarak belirlenememiştir. Olguların birçoğunda temel problem yetersiz açılmış dirençli stentler olmakla beraber, IVUS ile problemin netleştirilmesini takiben rotasyonel aterektomi gibi daha agresif stent ablasyon yöntemleri tedavide uygulanabilir. Ancak; bu yöntemin yararı netlik kazanmamıştır. Bunların dışında sık başvuran ve tekrarlayan DES restenozu olgularında; tedavi seçenekleri arasında CABG cerrahisi de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır[96].

İntrakoroner brakiterapi, SİR tedavisinde başarılı bir yöntem olmasına karşın; ilaç salınımlı stentlerin kullanımının artması ve brakiterapi işleminin zorluğu nedeniyle günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Bu yöntem, neointimal proliferasyonu iyonize radyasyonun etkisiyle azaltmaktadır. Uzun dönemde görülen komplikasyonlar (geç tromboz, koroner anevrizma, stent kenar restenozu) nedeniyle rutin kullanılmamaktadır[97]. SİR tedavisinde, rotasyonel veya direksiyonel aterektomi ve lazer anjiyoplasti gibi özel revaskülarizasyon cihazları da nadiren kullanılmaktadır[7].

Restenoz tedavisinde, CABG genellikle son basamak tedavi yöntemidir. Ancak; çok damar ve/veya diffüz stent içi restenozun görülmesi, SİR nedeniyle

tekrarlayan DES implantasyonları varlığı ve ikili antiagregan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda ilk tercih edilecek tedavi yöntemi olmalıdır[98].

2.5. Paraoksonaz-1

Paraoksonaz-1 (PON1), çeşitli memeli türlerinde bulunan, glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı bir hidrolitik enzimdir. Abraham Mazur ve Norman Aldridge, 1940' ların ortalarından 1950' lerin başına kadar PON1' in tanımlanması ve sınıflandırılmasında önemli bir rol oynamıştır. Mackness ve arkadaşları ise; HDL ile ilişkili PON1' in, LDL üzerinde lipit peroksit birikimini azaltmadaki rolünü tanımlamıştır. Başlangıçta serum esteraaz olarak adlandırılan bu enzim, parationun toksik metaboliti olan organofosfat bileşiği paraoksonu, detoksifiye etme özelliği nedeniyle evrensel olarak paraoksonaz olarak bilinmektedir.

Paraoksonaz ailesinde PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç tip enzim bulunmaktadır. Bu enzimlerin genleri, insanda yedinci kromozomun uzun kolunda yan yana bulunmaktadır. Aminoasit seviyesinde %60, nükleotit seviyesinde ise %70 benzerlik gösterirler. PON1 ve PON3 esas olarak karaciğerde sentezlenir ve çoğunlukla plazmada HDL' ye bağlı şekilde bulunur. PON2 ise birçok farklı dokuda sentezlenir ancak dolaşımda bulunmaz[8].

PON1, paraoksonaz ailesinin en iyi bilinen ve üzerinde en çok çalışılmış olan üyesidir. PON1, moleküler kütlesi 43 kDa olan 354 amino asitten oluşan kalsiyum bağımlı bir enzimdir. Merkezinde iki adet kalsiyum iyonu barındıran, altı yapraklı beta tabakasından oluşmaktadır. Her kalsiyum iyonu, enzim içindeki yerine

bağlı olarak, PON1' in aktivitesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bir kalsiyum iyonu, PON1' in konformasyonel stabilitesi için kritik olan yapısal bir role sahipken; diğer kalsiyum iyonu, katalitik bir role sahiptir[99]. PON1, glikoprotein yapıda olup; miktarının %15,8' ini oluşturan karbonhidrat üniteleri dört farklı konumda proteine bağlı olarak bulunmaktadır. HDL' nin yapısında yer alan PON1 ise, hücre membranından salgılanarak, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL' ye kolayca bağlanabilmektedir[99]. PON1, HDL' nin antioksidatif aktivitesinden sorumlu olan; lesitin kolesterol açıl transferaz ve trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz dahil olmak üzere HDL ile ilişkili enzimlerin bir bölümü olarak yer almaktadır[8].

PON1 geninde birçok tek nükleotid polimorfizmi bulunmaktadır. Bu polimorfizmlerden bazıları, PON1 enzim aktivitesini ve miktarını etkilemektedir; ayrıca hastalık gelişimini ve hastalığın şiddeti riskini de etkileyebilmektedir. Çalışmalar, kodlama bölgesinde (55. ve 192. pozisyonlarda) PON1' in aktivitesini ve konsantrasyonunu etkilediği bildirilen iki yaygın polimorfizm tanımlamıştır[100]. Bunlar; 55. kodonda metiyonin (M) ile lösinin (L) yer değiştirdiği (M/L55) ve 192. pozisyonda glutamin (Q) ile argininin (R) yer değiştirdiği (Q/R192) polimorfizmdir. Her iki polimorfizm de çeşitli patofizyolojik durumlarla ilgilidir. Aminoasit sekansının 55. pozisyonundaki L/M polimorfizmi, PON1 serum düzeyindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir ve ayrıca kardiyovasküler hastalık oluşumu ile ilişkilidir. 192. pozisyonda Q/R polimorfizminin ise PON1 aktivitesini etkilediği gösterilmiştir. Burada Q192 izoformunun paraoksonu hidrolize ettiği ve oksitlenmiş LDL' yi R192 izoformundan daha etkili bir şekilde metabolize ettiği gösterilmiştir.

Q/R192 polimorfizmi, QQ homozigot hastalarda LDL oksidasyonunun en çok, RR hastalarında ise en az önlendiği, oksidan durumun başlıca biyobelirtecidir[8].

Paraoksonaz aktivitesi ile beraber arilesteraz aktivitesine de sahip olan PON1; birçok organofosfat bileşiği ve ilacı detoksifiye etmektedir. Bunun yanı sıra, oksitlenmiş LDL kolesterolü ateroprotektif etkilerle hidroliz etme yeteneğine sahip HDL ile ilişkili bir proteindir. Ayrıca, fosfolipid peroksidasyonunu önleyerek potansiyel hücre koruyucu etkiye de sahiptir. HDL' nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmaya neden olmaktadır. PON1 ise, HDL' yi oksidasyondan koruyarak ters kolesterol transportunun devamını sağlamaktadır. Bu durum, makrofajlarda kolesterol birikimini engellemekte, köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimini ise yavaşlatmaktadır[101][8].

PON1 enziminin, ateroprotektif etkisi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların, klinik yükü göz önünde bulundurulduğunda, pek çok çalışma PON1' in klinik anlamını aydınlatmaya odaklanmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışma, PON1' in ateroskleroza karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Farelerle yapılan bir araştırma sonucunda, PON1 enziminin hem serum hem de makrofajlarda direkt etki ile oksidatif stresi azalttığı ve bu sebeple, PON1 enzimi eksik olan farelerde ateroskleroz gelişiminde artış gözlemlendiği rapor edilmiştir[101]. İnsanlarda ilk olarak 1997 yılında yapılan bir çalışmada; PON1 enzim konsantrasyonu ve aktivitesi, koroner arter hastalarında diğer nedenlerden bağımsız olarak düşük bulunmuş ve PON1 enzim aktivitesinin koroner arter hastalığı açısından bir risk belirteci olabileceği öne sürülmüştür[102]. Mackness ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrollü çalışmada; PON1 miktarı ve aktivitesinin koroner arter hastalarında

kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük olduğu ve bakılan PON1 promotör polimorfizmlerinin ise koroner arter hastalığı ile ilişkili olmadığı izlenmiştir[103].

Yapılan çalışmalar; PON1' in ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynadığını, düşük PON1 aktivitesinin koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, koroner arter hastalığı gelişimi ile PON1 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bunun nedeni olarak da PON1 polimorfizminin etnik farklılıklar göstermesi ve değişik ülkelerde yapılmış olan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olması gösterilmektedir[9].

PON1 enzim aktivitesinin, koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilişkisi günümüze kadar detaylı olarak araştırılmıştır. Çeşitli çalışmalar, tip 2 DM' li hastalarda PON1' de bir azalma olduğunu göstermiştir. Ayrıca, tip 2 DM' de azalmış PON1 aktivitesi, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Rozek ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, diyabetik hastalarda izlenen azalmış PON1 aktivitesinin; aterosklerozun artmasına katkıda bulunan hücre zarı peroksidasyonuna karşı koruyucu olan HDL aktivitesinin azalmasına neden olduğu ileri sürülmüştür[104][8]. Yapılan birçok çalışmada, hem tip 1 hem de tip 2 DM' li hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum PON1 düzeyinde azalma olduğu izlenmiştir[9].

Esansiyel hipertansiyon (HT) ile takipli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PON1 düzeyinin hipertansif hastalarda anlamlı bir şekilde düşük olduğu izlenmiştir[105]. Birçok çalışmada;

PON1 seviyesindeki azalmanın, hipertansiyonda oksidatif stres artışı ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceği ve ayrıca PON1 düzeyinin hipertansif hastalarda koroner arter hastalığı riskini gösteren önemli bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda; kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda PON1 düzeyinin azaldığı ve koroner arter hastalığı gelişiminde rol oynadığı izlenmiştir[9].

Sigara, koroner arter hastalığı için önemli bir bağımsız risk faktörüdür. Sigara kullanımı ve PON1 aktivitesi arasındaki ilişki ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, sigaranın PON1 aktivitesini azalttığını ve serum düzeyini düşürdüğünü göstermiştir[106].

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın önemli bir mortalite nedeni olduğu düşünüldüğünde, yaşlı bireylerin genç bireylere kıyasla daha düşük PON1 aktivitesine sahip olabileceği düşünülmüştür. Seres ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yaş ve serum PON1 aktivitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak serum PON1 aktivitesinin yaşla birlikte önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir[107].

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statin grubu ilaçların, PON1 konsantrasyonuna etkisi de detaylı bir biçimde incelenmiştir. Yapılan bir çalışmada, hiperkolesterolemisi olan 164 hastaya üç ay boyunca statin tedavisi verilmiş ve tedavi alan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi alan grupta PON1 aktivitesinde anlamlı artış izlenmiştir[108].

Genetik değişikliklerin ve hastalıkların yanında; çevresel faktörler, çeşitli ilaçlar, diyet alışkanlıkları, akut faz proteinleri, egzersiz gibi durumlarda PON1 düzey ve aktivitesini etkilemektedir. Trans yağlardan zengin yüksek kalorili diyet alışkanlıkları PON1 aktivitesini azaltırken, düzenli bir egzersiz ise PON1 enzim aktivitesini arttırmaktadır[109].

Kardiyovasküler hastalıkların ve diyabet gibi risk faktörlerinin yanı sıra; alzheimer, iskemik inme gibi nörolojik hastalıklar ve kanserler dahil olmak üzere pek çok hastalıkta, PON1' in klinik anlamı araştırılmaya devam etmektedir[8].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerine, Aralık 2019 – Mayıs 2020 tarihleri arasında başvuran, kararlı koroner arter hastalığı ile takipli ve yapılan tetkikler sonucu koroner anjiyografi yapılmasına karar verilen 70 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm hastalar, sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Çalışmamıza 18-80 yaş arası kararlı koroner arter hastalığı ile takipli, daha önceden koroner anjiyografi yapıp perkütan koroner girişim yapılmış ve en az bir damarında stent olan hastalar dahil edilmiştir. Göğüs ağrısı şikayeti ile kliniğimize başvuran bu hastalara yapılan tetkikler sonucunda ve güncel kılavuz önerileri doğrultusunda koroner anjiyografi yapılmasına karar verilmiştir. Yapılan elektif koroner anjiyografi sonucunda hastalar iki grupta irdelenmiştir. Stent içi restenoz izlenen 35 hasta restenoz grubuna; izlenmeyen 35 hasta ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. Koroner anjiyografi, deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından, GE Innova IGS 520 anjiyografi cihazında, standart anjiyografik teknikler kullanılarak yapılmıştır. Stent içi restenoz, anjiyografik restenoz kriterlerine göre belirlenmiştir ve stent bölgesindeki lümen çapında $\geq$ %50 daralma mevcut ise restenoz var olarak kabul edilmiştir[78]. Anjiyografik restenoz kriterlerine uymayan hastalar ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Koroner arterlerinde toplamda birden fazla stenti olan

hastalardan analiz için tek stent çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen stentler çeşitli kriterlere göre belirlenmiştir. Stent içi restenoz gelişen, çapı küçük ve boyu uzun olan stentler (bu kriterlerden sırasıyla hangisi karşılanıyor ise) çalışmaya alınmıştır. Aynı damarda birden fazla stenti olan ve koroner arterlerinde DES ve BMS' nin birlikte bulunduğu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Gönüllülerin araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- Çalışmaya dahil olmayı reddeden hastalar
- Akut veya kronik enfeksiyon ile takipli hastalar
- Otoimmün veya inflamatuvar bir hastalığı bulunan hastalar
- Malignite ile takipli hastalar
- Akut ve/veya kronik böbrek hastalığı ile takipli hastalar
- Akut koroner sendrom ile başvuran hastalar
- Atrial fibrilasyon ile takipli hastalar
- Koroner arter bypass greft cerrahisi yapılan hastalar
- Kalp yetmezliği ile takipli hastalar
- Stent içi restenoz öyküsü olan hastalar
- Yapısal kalp hastalığı ile takipli hastalar
- Hormon replasman tedavisi alan kadınlar
- İmmün sistemi baskılayan ilaç kullanımı olan hastalar
- Kronik karaciğer hastalığı ile takipli hastalar
- Yapılan koroner anjiyografiden, altı ay veya daha kısa süre

önce perkütan koroner girişim yapılan hastalar olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya dahil edilen hastaların; yaşı, cinsiyeti, kardiyovasküler risk faktörleri, antropometrik ölçümleri, fonksiyonel kapasitesi, fizik muayene bulguları, kullandıkları ilaçları, komorbid hastalıkları, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, koroner anjiyografi sonuçları, ekokardiyografik parametreleri, daha önceki PKG öyküsü (stentin yeri, tipi, çapı ve boyu, lezyonun tipi, stentin implantasyon tarihi ve endikasyonu), stent içi restenoz ile ilişkili olabilecek tüm risk faktörleri ve demografik özellikleri ayrıntılı olarak incelenip kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların tetkik ve tedavisi, kanıta dayalı tıp kılavuzluğunda yapılmıştır.

Koroner anjiyografi sonrası çalışma popülasyonuna dahil edilen tüm hastalardan, 12 saatlik açlık sonrasında 3 cc kan kırmızı kapaklı boş biyokimya tüpüne alınıp 30 dakika oda sıcaklığında bekletilmesinin ardından 3000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum eppendorf tüplerine alınıp hasta sayısı tamamlanana kadar -80°C’ de bekletilmiştir.

Paraoksonaz-1 enzim aktivitesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında, ticari olarak temin edilen kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak, spektrofotometrik yöntem ile ölçülmüştür. Shimadzu UV-1601 spektrofotometre cihazı kullanılarak ölçüm gerçekleştirilmiştir. Bu ölçüm substrat olan paraoksonun 37 °C ve 412 nanometre dalga boyundaki enzimatik hidrolizi ile oluşan serbest p-nitrofenolun spektrofotometrik ölçüm esasına dayanmaktadır[110]. PON1 enzim aktivitesi ünite/litre (U/L) olarak ifade edilmiştir.

Bu klinik çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.11.2019 tarihinde onaylanmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin elde edilmesinin ardından veri analizi için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22 versiyonu kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılım paterni Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağılım paterni normal olan sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma; dağılım paterni normal olmayan değişkenler ortanca (interquartil aralık) olarak verildi. İki grup arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında, Bağımsız Örneklem T testi; normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. İki'den fazla grup karşılaştırıldığında post hoc test olarak Tukey testi veya Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Kategorik değişkenler χ^2 (Ki-kare) testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri için, dağılım paternine göre Pearson korelasyon testi veya Spearman korelasyon testi kullanıldı. Stent içi restenozun bağımsız belirleyicilerini saptamak amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli 'Lojistik Regresyon Analizi' yöntemi uygulandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. Tüm p değerleri için <0.05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde, Aralık 2019 – Mayıs 2020 tarihleri arasında, elektif koroner anjiyografi yapılan ve çalışma kriterlerine uygun görülen toplam 70 hasta alındı. Stent içi restenoz izlenen 35 hasta restenoz; izlenmeyen 35 hasta ise kontrol grubuna dahil edildi.

4.1. Hastaların Bazal Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların; 57 (%81,5)'si erkek, 13 (%18,5)'ü kadın ve ortalama yaşları 62 ± 10 idi. Stent içi restenoz grubunun yaş ortalaması 61 ± 10 ; kontrol grubunun yaş ortalaması ise 62 ± 8 idi ($p=0.597$). Stent içi restenoz grubundaki kadın sayısı 6 (%17,1) erkek sayısı 29 (%82,9) iken; kontrol grubundaki kadın sayısı 7 (%20), erkek sayısı ise 28 idi ($p=0.759$). Stent içi restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri benzer olup; tüm parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Her iki grubun bazal demografik ve klinik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. SİR gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	SİR grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=35)	p değeri
Yaş (yıl)	61 ± 10	62 ± 8	0.597
Erkek cinsiyet (%)	29 (82,9)	28 (80)	0.759
Kadın cinsiyet (%)	6 (17,1)	7 (20)	0.759
Diabetes mellitus (%)	13 (37,1)	15 (42,9)	0.626
Hipertansiyon (%)	30 (85,7)	32 (91,4)	0.710
Sigara (%)	18 (51,4)	16 (45,7)	0.856
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)	27(24-29)	26(24-28)	0.232
Stent öncesi AKS kliniği (%)	20 (57,1)	15 (42,9)	0.230
NYHA FK Sınıf I (%)	23 (65,7)	21 (60)	0.621
NYHA FK Sınıf II (%)	12 (34,3)	14 (40)	0.621

AKS: akut koroner sendrom, FK: fonksiyonel kapasite, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, SİR: stent içi restenoz

* Dağılımı parametrik olan veriler ortalama $\pm$ standart sapma; nonparametrik olan veriler ortanca (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

4.2. Hastaların Ekokardiyografi ve Laboratuvar Özellikleri

Stent içi restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların ekokardiyografi ve laboratuvar parametreleri Tablo 2’ de gösterilmiştir. Stent içi restenoz gelişen grubun beyaz küre sayısı (WBC), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.007$). WBC dışındaki tüm laboratuvar ve ekokardiyografi parametreleri her iki grup arasında benzer olup anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 2. SİR gelişen ve gelişmeyen hastaların ekokardiyografi ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	SİR grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=35)	p değeri
Sol ventrikül EF (%)	59 (50-60)	56 (51-63)	0.706
Açlık kan şekeri (mg/dl)	95 (88-107)	94 (90-121)	0.920
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-1)	0.938
HDL kolesterol (mg/dl)	40,83±8,9	44,37±8,8	0.100
LDL kolesterol (mg/dl)	94 (69-138)	85 (72-119)	0.664
Total kolesterol (mg/dl)	164 (134-216)	160 (140-194)	0.930
Trigliserid (mg/dl)	132 (101-224)	135 (107-205)	0.953
Non HDL kolesterol (mg/dl)	127 (92-179)	114 (99-147)	0.760
VLDL kolesterol (mg/dl)	29 (20-45)	27 (21-41)	0.860
Hemoglobin (g/dl)	13,9±1,4	13,9±1,3	0.816
WBC (bin/uL)	8,03±1,77	6,93±1,56	0.007
Platelet (bin/uL)	241,4±61,5	247,8±56	0,649
CRP (mg/L)	5,2 (2,9-9)	4 (2,8-6)	0,095

CRP: C-reaktif protein, EF: ejeksiyon fraksiyonu, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, SİR: stent içi restenoz, VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein, WBC: beyaz küre sayısı

* Dağılımı parametrik olan veriler ortalama ± standart sapma; nonparametrik olan veriler ortanca (interquartil aralık) olarak verilmiştir.

4.3. Hastaların İlaç Kullanım Özellikleri

Stent içi restenoz gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında; asetil salisilik asit, klopidoğrel, tikagrelor, prasugrel, beta bloker, ACEİ/ARB ve kalsiyum kanal blokeri kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Statin kullanımı ise stent içi restenoz gelişen hastalarda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede az saptanmıştır ($p=0.041$). Her iki grubun ilaç kullanım özellikleri Tablo 3’ de gösterilmiştir.

Tablo 3. SİR gelişen ve gelişmeyen hastaların ilaç kullanım özellikleri

Değişkenler	SİR grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=35)	p değeri
Asetil salisilik asit (%)	32 (91,4)	33 (94,3)	0.643
Klopidoğrel (%)	13 (37,1)	15 (42,9)	0.626
Tikagrelor (%)	1 (2,9)	2 (5,7)	0.980
ACEİ/ARB (%)	27 (77,1)	32 (91,4)	0.101
Beta bloker (%)	28 (80)	33 (94,3)	0.151
Statin (%)	24 (68,6)	31 (88,6)	0.041
Kalsiyum kanal blokeri (%)	4 (11,4)	7 (20)	0.324

ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokeri, SİR: stent içi restenoz

* Dağılımı parametrik olan veriler ortalama $\pm$ standart sapma; nonparametrik olan veriler ortanca (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

4.4. Hastaların Anjiyografi ve Girişimsel Özellikleri

Stent içi restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların koroner anjiyografi ve girişimsel işleme bağlı özellikleri Tablo 4’ de gösterilmiştir. Stent içi restenoz gelişen grupta BMS miktarı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek; DES miktarı ise anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p=0.01$). Stent tipi dışındaki koroner anjiyografi ve girişimsel işleme bağlı tüm parametreler her iki grup arasında benzer olup anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4. SİR gelişen ve gelişmeyen hastaların koroner anjiyografi ve girişimsel işleme bağlı özellikleri

Değişkenler	SİR grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=35)	p değeri
Stent çapı (mm)	3 (2,5-3)	3 (2,75-3)	0.525
Stent boyu (mm)	18 (15-25)	18 (18-25)	0.380
Stent süresi (ay)	59 (22-112)	36 (12-57)	0.055
Lezyon Tipi			
Tip A (%)	7 (20)	12(34,3)	0.364
Tip B (%)	14 (40)	13 (37,1)	0.364
Tip C (%)	14 (40)	10 (28,6)	0.364
Stent Tipi			
DES (%)	19 (54,3)	29 (82,9)	0.01
BMS (%)	16 (45,7)	6 (17,1)	0.01
Stentin bulunduğu damar			
LAD (%)	17 (48,5)	16 (45,7)	0.629
RCA (%)	13 (37,1)	14 (40)	0.629
Cx (%)	5 (14,4)	5 (14,3)	0.629
Stentli damar sayısı			
1 (%)	22(62,9)	23(65,7)	0.837
2 (%)	11(31,4)	11(31,4)	0.837
3 (%)	2(5,7)	1(2,9)	0.837

BMS: çıplak metal stent, Cx: sirkumfleks arter, DES: ilaç salımlı stent, LAD: sol ön inen arter, RCA: sağ koroner arter, SİR: stent içi restenoz

* Dağılımı parametrik olan veriler ortalama ± standart sapma; nonparametrik olan veriler ortanca (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

4.5.Stent Restenozu ile Paraoksonaz-1 Enzim Aktivitesi Arasındaki İlişki

Paraoksonaz-1 enzim aktivitesi; stent içi restenoz gelişen hastalarda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük ölçülmüştür (p=0.033). Her iki grubun PON1 enzim aktiviteleri Tablo 5’ de ve Şekil 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 5. SİR gelişen ve gelişmeyen hastaların PON1 enzim aktiviteleri

Değişken	SİR grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=35)	p değeri
Paraoksonaz-1 (U/L)	237(151-368)	351(227-496)	0.033

SİR: stent içi restenoz

*Dağılımın nonparametrik olması nedeniyle veriler ortanca (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

4.6. Stent İçi Restenozun Bağımsız Prediktörleri

Stent içi restenozun bağımsız belirleyicilerinin araştırılması için yapılan lojistik regresyon analizinde; stent tipi (p=0.014) ve beyaz küre sayısı (p=0.009) stent içi restenozu bağımsız öngördüren parametreler olarak saptanmıştır. Tablo 6’ da lojistik regresyon analizine göre, stent içi restenozun bağımsız prediktörleri gösterilmiştir.

Tablo 6. Lojistik regresyon analizine göre stent içi restenozun bağımsız prediktörleri

	Tek değişkenli				Çok değişkenli			
		%95 Güven Aralığı				%95 Güven Aralığı		
Değişkenler	OR	Alt	Üst	P	OR	Alt	Üst	P
Yaş (yıl)	0,987	0,939	1,036	0,592	0,250	0,061	1,033	0,055
DM (%)	0,788	0,302	2,054	0,626				
Sigara (%)	1,366	0,456	4,093	0,890				
Statin (%)	0,282	0,080	0,995	0,049				
Stent çapı (mm)	1,000	0,384	2,597	1,000				
Stent boyu (mm)	0,971	0,905	1,041	0,411	0,207	0,059	0,728	0,014
Stent süresi (ay)	1,011	1,001	1,021	0,036				
Tip C lezyon (%)	2,400	0,697	8,259	0,165				
Stent tipi (DES) (%)	0,246	0,082	0,740	0,013				
Açlık kan şekeri (mg/dl)	1,002	0,988	1,015	0,811	1,591	1,122	2,255	0,009
WBC (bin/uL)	1,493	1,099	2,029	0,010				
CRP (mg/L)	1,169	1,015	1,347	0,030				
HDL kolesterol (mg/dl)	0,954	0,902	1,010	0,105				
LDL kolesterol (mg/dl)	1,003	0,991	1,014	0,642				
Paraoksonaz-1 (U/L)	0,997	0,995	1,000	0,056				

CRP: C-reaktif protein, DES: ilaç salınlımlı stent, DM: diabetes mellitus, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, OR: odds ratio, WBC: beyaz küre sayısı

4.7. Paraoksonaz-1 Enzim Aktivitesinin Korelasyonu

Paraoksonaz-1 enzim aktivitesinin klinik ve laboratuvar özellikler ile korelasyonu değerlendirildiğinde, serum PON1 enzim aktivitesinin; hemoglobin, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol, VLDL kolesterol ve yüksek yoğunluklu

olmayan lipoprotein (non HDL) kolesterol ile negatif yönde anlamlı korelasyonu gösterilmiştir. HDL kolesterol ile anlamlı korelasyon izlenmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. PON1 enzim aktivitesinin korele olduğu parametreler

Değişkenler	r	p
Hemoglobin (g/dl)	-0.284	0.017
HDL kolesterol (mg/dl)	0.149	0.217
LDL kolesterol (mg/dl)	-0.276	0.021
Trigliserid (mg/dl)	-0.254	0.034
Total kolesterol (mg/dl)	-0.261	0.029
VLDL kolesterol (mg/dl)	-0.275	0.021
Non HDL kolesterol (mg/dl)	-0.325	0.006

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein

4.8. PON1 Enzim Aktivitesi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

Hastalar paraoksonaz-1 enzim aktivitesine göre düşükten yükseğe doğru sıralanarak üç grup halinde incelendi. Sırasıyla ilk 23 hasta düşük, sonraki 24 hasta orta, son 23 hasta ise yüksek paraoksonaz-1 enzim aktivitesine sahip olarak değerlendirildi ve Tablo 8’ de gösterilen parametreler ile ilişkisi incelendi. Statin kullanımı; düşük PON1 enzim aktivitesine sahip hastalarda %56,5 iken, orta PON1 enzim aktivitesine sahip hastalarda %83,3, yüksek PON1 enzim aktivitesine sahip hastalarda ise %95,7 saptanmıştır. PON1 enzim aktivitesi arttıkça statin kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p=0.004$). Non HDL kolesterol düzeyi ise PON1 enzim aktivitesi arttıkça azalmıştır. Non HDL kolesterol düzeyindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.033$). Bununla birlikte; statin kullanımı ve Non HDL kolesterol düzeyi haricindeki parametreler ile PON1 enzim aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 8. PON1 enzim aktivitesi ile klinik parametreler arasındaki ilişki

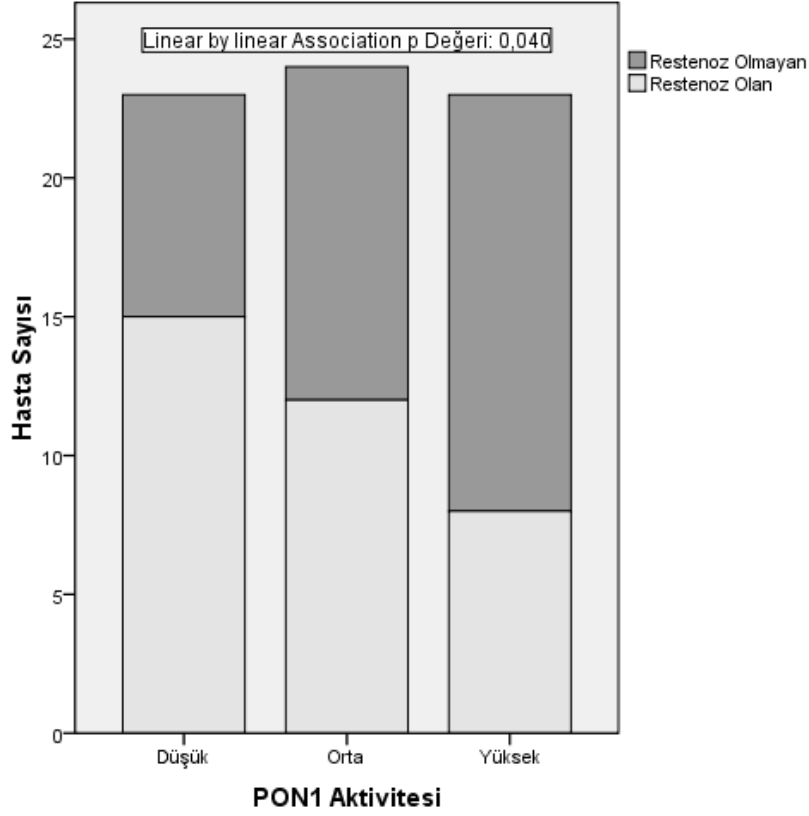
Paraoksonaz-1 Enzim Aktivitesi				
Değişkenler	Düşük (n=23)	Orta (n=24)	Yüksek (n=23)	P
Yaş (yıl)	61±10	61±10	64±8	0.526
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26 (24-28)	26,5 (24-28)	26 (24-29)	0.759
Diabetes mellitus (%)	9 (39,1)	8 (33,3)	11 (47,8)	0.595
Hipertansiyon (%)	21(91,3)	21 (87,5)	20 (87)	0.880
Sigara (%)	14 (60,9)	10 (41,7)	10 (43,5)	0.602
Asetil salisilik asit (%)	22 (95,7)	22 (91,7)	21 (91,3)	0.816
ACEİ/ARB (%)	19 (82,6)	18 (75)	22 (95,7)	0.158
Beta bloker (%)	21 (91,3)	20 (83,3)	20 (87)	0.903
Statin (%)	13 (56,5)	20 (83,3)	22 (95,7)	0.004
Sol ventrikül EF (%)	55 (49-62)	56 (51-60)	60 (55-63)	0.130
Açlık kan şekeri (mg/dl)	94 (87-116)	91 (87-98)	95 (90-145)	0.401
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,8-0,9)	0,9 (0,8-1)	0,8 (0,7-0,9)	0.114
HDL kolesterol (mg/dl)	41,5±10	42,5±9,8	43,7±6,5	0.729
LDL kolesterol (mg/dl)	119 (73-155)	88 (66-133)	85 (68-105)	0.101
Total kolesterol (mg/dl)	178 (143-240)	164 (132-205)	153 (140-174)	0.126
Trigliserid (mg/dl)	154 (116-226)	134 (108-217)	109 (97-159)	0.086
Non HDL kolesterol (mg/dl)	145 (105-203)	115 (91-171)	107 (91-131)	0.033
VLDL kolesterol (mg/dl)	33 (23-50)	37 (21-43)	21 (19-32)	0.052
Hemoglobin (g/dl)	14,4±1,3	13,9±1,3	13,5±1,3	0.075
WBC (bin/uL)	8±1,7	7,3±1,5	7±1,8	0.147
Platelet (bin/uL)	226±55	261±58	244±58	0.126
CRP (mg/L)	5,2 (1,5-9)	3 (1,1-6,4)	4,7 (1,8-6,5)	0.305
Paraoksonaz-1 (U/L)	141 (106-172)	292 (263-320)	520 (430-730)	<0.001
Stent süresi (ay)	48 (9-112)	54 (30-97)	28 (12-59)	0.111
Stent çapı (mm)	3 (2,75-3,5)	3 (2,75-3,5)	3 (2,5-3,0)	0.352
Stent boyu (mm)	18 (15-22)	18 (17-27)	23 (18-28)	0.271
Stent öncesi AKS kliniği (%)	13 (56,5)	12 (50)	10 (43,5)	0.676
Stent Tipi (DES) (%)	15 (65,2)	16 (66,7)	17 (73,9)	0.793
Tip C lezyon (%)	7 (30,4)	8 (33,3)	9 (39,1)	0.966

ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokleri, AKS: akut koroner sendrom, CRP: C-reaktif protein, DES: ilaç salınımlı stent, EF: ejeksiyon fraksiyonu, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein, WBC: beyaz küre sayısı

* Dağılımı parametrik olan veriler ortalama ± standart sapma; nonparametrik olan veriler ortanca (interquartil aralık) olarak verilmiştir.

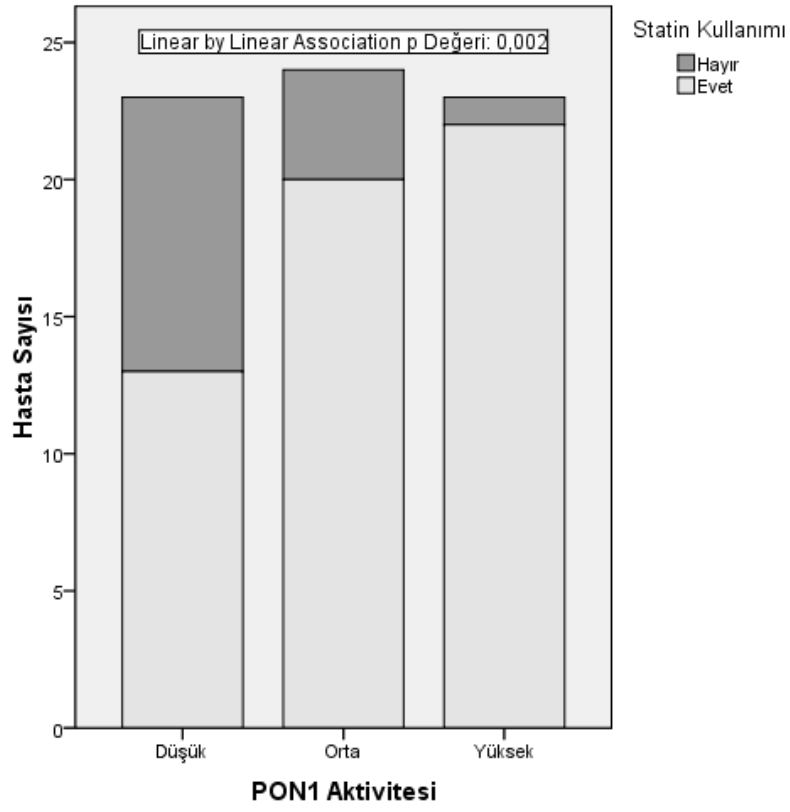
Paraoksonaz-1 enzim aktivitesi düşük olan 23 hastada 15 (%65,2), orta olan 24 hastada 12 (%50) ve yüksek olan 23 hastada 8 (%34,8) tane stent içi restenoz saptandı. PON1 enzim aktivitesi arttıkça stent içi restenoz saptanan hasta oranının

azalma eğiliminde olduğu görüldü ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (eğimde ki-kare testi $p=0.04$) (Şekil 3).



Şekil 3. PON1 enzim aktivitesi ile SİR gelişen hastalar arasındaki ilişki

Paraoksonaz-1 enzim aktivitesi düşük olan 23 hastada 13 (%56,5), orta olan 24 hastada 20 (%83,3) ve yüksek olan 23 hastada 22 (%95,7) adet statin kullanan hasta mevcuttu. Statin kullanımı arttıkça, PON1 enzim aktivitesinde artış izlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (eğimde ki-kare testi $p=0.002$) (Şekil 4).



Şekil 4. PON1 enzim aktivitesi ile statin kullanımı arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, SİR gelişen hastalarda PON1 enzim aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük; beyaz küre sayısının ise anlamlı derecede daha daha yüksek olduğunu saptadık. Statin kullanımı ve ilaç salınımlı stent implantasyonu, SİR gelişen grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük izlendi. Ayrıca çalışmamızda, serum PON1 enzim aktivitesinin; hemoglobin, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol, VLDL kolesterol ve non HDL kolesterol ile negatif yönde anlamlı korelasyonunu gösterdik. PON1 enzim aktivitesi arttıkça statin kullanım oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış; non HDL kolesterol düzeyinin ise anlamlı derecede azalmış olduğunu saptadık. Benzer şekilde; statin kullanım oranı arttıkça, PON1 enzim aktivitesinde anlamlı artış olduğunu gösterdik. Ek olarak; PON1 enzim aktivitesi arttıkça stent içi restenoz saptanan hasta oranının azalma eğiliminde olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik. Çok değişkenli regresyon analizinde ise stent tipi ve beyaz küre sayısının stent içi restenozu bağımsız öngördüren parametreler olarak saptadık.

Koroner arter hastalığı, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önde gelen morbidite ve mortalite sebebidir[1]. Bu nedenle hastalığa yol açan aterosklerozun önlenmesi veya gelişmiş olan aterosklerozun majör kardiyovasküler olaylara yol açmadan tedavi edilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla; kah tedavisinde, risk faktörü modifikasyonu, medikal tedavi ve PKG veya CABG cerrahisi gibi revaskülarizasyon yöntemleri uygulanmaktadır[57]. Tedavi yöntemleri ve teknikleri, koroner arter hastalığının yüksek morbidite ve insidansından dolayı son yıllarda daha çok gelişmiştir. En önemli tedavi yöntemlerinden biri ise ölüm, kalp yetmezliği,

malign aritmiler ve diğer ciddi komplikasyonların oluşumunu azaltabilen perkütan koroner girişimdir[83]. Perkütan koroner girişim, 1980 yılında cerrahi tedaviye alternatif olarak balon anjiyoplasti ile başlamış daha sonra stentlerin kullanıma girmesiyle büyük ilerleme kaydetmiştir[68]. Ancak restenoz adı verilen ve abartılı iyileşme cevabı olan bu durum, PKG ile tedavinin uzun dönem başarısını ciddi biçimde azaltmaktadır[78]. Balon anjiyoplasti ile görülen yüksek restenoz oranları, çıplak metal stentlerin kullanıma girmesiyle azalmıştır. 2000' li yıllarda ilaç salınlı stentlerin kullanıma girmesiyle birlikte, stent içi restenoz oranları daha da azalmış olsa da insidansı hala %5 ile %10 arasındadır. İlaç salınlı stentler, esas olarak restenozu engellemek için geliştirilmiştir ancak; günümüzde, girişimsel tekniklerin ve malzemelerin gelişimine rağmen stent içi restenoz önemli bir sorun olmaya devam etmektedir[111].

Stent restenozunda karmaşık moleküler ve hücresel mekanizmalar rol oynamaktadır. Balon anjiyoplasti veya stent implantasyonundan sonra gelişen vasküler inflamasyon, restenotik sürecin temel taşı olarak tanımlanmıştır. Stent implantasyonuna cevap olarak oluşan damar duvarındaki inflamasyon; vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve konstriktif vasküler yeniden şekillenme yoluyla neointimal hiperplazi oluşumuna neden olmaktadır[112]. Barotravma sonucunda vasküler dokuda nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz üretimi artmaktadır. Oksidanların bu artışı ise oksidatif strese yol açmakta ve hücre büyümesini uyarmaktadır. Deneysel veriler serbest oksijen radikallerinin, düz kas hücre proliferasyonunu uyurabildiğini ve bu nedenle vasküler hasar sonrası neointimal hiperplazi oluşumunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir[113]. Klinik çalışmalarda, perkütan koroner girişim öncesi endotel disfonksiyonu ile LDL

oksidasyonunu önleyici bir ajan olarak kullanılan ve antioksidan özelliğe sahip olan probukol kullanımının koroner restenozu azalttığı gösterilmiştir. Yapılan birçok klinik çalışma, antioksidanların anjiyoplasti sonrası, neointimal hiperplazi gelişimini ve vasküler yeniden şekillenmeyi azalttığını göstermektedir[114].

HDL' nin büyük ölçüde PON1 tarafından sağlanan antioksidan ve anti inflammatuar etkileri ile ateroskleroza engellediği epidemiyolojik verilerden iyi bilinmektedir[9]. PON1; lipoproteinleri oksidatif modifikasyona karşı korumakta, inflamasyon ve ateroskleroz sonucunda üretilen, majör bir reaktif oksijen türevi olan hidrojen peroksidi ise hidrolize etmektedir[103].

Paraoksonaz-1 enzim aktivitesinin restenoz üzerindeki etkilerini inceleyen önceki çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Zee ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 779 hastaya balon anjiyoplasti yapılmış ve altı ay sonra yapılan kontrol koroner anjiyografide restenoz gelişen ve gelişmeyen hastalarda paraoksonaz enziminin genetik varyantları bakılmıştır. Sonuç olarak paraoksonaz polimorfizmi ile restenoz arasında bir ilişkinin bulunmadığı gösterilmiştir[115]. Serrato ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada ise benzer şekilde paraoksonaz polimorfizmi ile restenoz arasında bir ilişki izlenmemiştir[116]. Bununla birlikte; Horibe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 730 hastaya balon anjiyoplasti yapılmış ve altı ay sonra yapılan kontrol koroner anjiyografide restenoz gelişen ve gelişmeyen hastalarda PON1 polimorfizmi bakılmıştır. Sonuç olarak, kadınlarda PON1 genindeki iki polimorfizmin balon anjiyoplasti sonrası restenoz gelişimi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir[117]. Ek olarak, yapılan klinik bir çalışmada geç safen ven greft oklüzyonu olan hastalarda PON1 enzim aktivitesinin, patent safen ven grefti olan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu

gösterilmiştir. Ayrıca PON1 enzim aktivitesinin, geç safen ven greft oklüzyonunun bağımsız bir prediktörü olduğu da saptanmıştır[118]. Çin’ de yapılan bir çalışmada ise, akut koroner sendrom hastalarına koroner stent implantasyonu sonrası PON1 Q/R192 polimorfizmi bakılmıştır. Çalışma sonucunda, PON1 Q/R192 polimorfizminin RR genotipi, QQ ve QR genotiplerine kıyasla yeniden stentlemeyi öngören bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur[119]. Demirbağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BMS implantasyonu sonrası SİR gelişen ve gelişmeyen hastalarda paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri bakılmıştır. Çalışma sonucunda, azalmış paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerinin SİR etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir[10]. Biz de bu çalışmamızda, antioksidan ve anti-inflamatuar etki gibi ateroprotektif özelliklere sahip olan serum PON1 enzim aktivitesinin SİR gelişimi ile ilişkisini araştırdık. PON1 enzim aktivitesi ile anjiyografik olarak kanıtlanmış stent içi restenoz arasındaki ilişkiyi gösteren araştırma sayısı oldukça azdır. Düşük PON1 enzim aktivitesi ile stent içi restenoz gelişimi arasındaki neden sonuç ilişkisini kurabilmek bu bilgiler doğrultusunda mümkün olabilmektedir. Bu hipotezden yola çıkarak, yapılan elektif koroner anjiyografi sonrasında SİR gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaları klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve anjiyografik özellikleri açısından karşılaştırırken; özellikle serum PON1 enzim aktivitesinin stent içi restenoz ile ilişkisini araştırmayı hedefledik. Çalışmamızda, yukarıda bahsedilen çalışmalarla uyumlu olarak, PON1 enzim aktivitesi; stent içi restenoz gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük ölçülmüştür.

Klinik özellikler açısından değerlendirdiğimizde; diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara ve stent öncesi AKS kliniği açısından her iki grup arasında

anlamli farklılık izlenmemiştir. Cutlip ve arkadaşlarının tamamlanmış stent çalışmalarından elde ettikleri 6186 hastaya ait olan verilerle yaptığı bir çalışmada; kararsız anjina, diabetes mellitus ve hipertansiyonun stent içi restenoz gelişiminin bağımsız prediktörleri olduğu gösterilmiştir[120]. Diyabetin aterosklerotik klinik olaylar ile ilişkisi net olarak gösterilmiş olup SİR için de bağımsız bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır[120][121][122]. Çalışmamızda, diyabeti olan hastalarda SİR gelişimi diyabeti olmayanlardan daha sık bulunmamıştır. Bunun nedeni çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların kan şekeri düzeylerinin regüle olması, düzenli kontrollerini yaptırıyor ve ilaçlarını düzenli kullanıyor olmaları olabilir. Ek olarak hasta sayımızın daha az olması da böyle bir sonuca ulaşmamıza neden olmuş olabilir.

Hipertansiyon nativ damar hastalığı ve klinik aterosklerotik olaylar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Kannel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; hipertansiyonun, kardiyovasküler olayların %35' inden sorumluluğu olduğu gösterilmiştir[123]. Singh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hipertansiyonu olan hastalarda SİR gelişimi, hipertansiyonu olmayan hastalara kıyasla daha sık izlenmiştir[124]. Ancak yapılan bazı çalışmalarda hipertansiyonun SİR gelişimi ile ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür[125]. Çalışmamızda ise, SİR gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında hipertansiyon sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda, PKG yapıldığı sırada kararsız anjina klinik tablosu mevcut olan hastalarda SİR gelişme sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumun ise, rüptüre olan aktif bir plakta ikinci bir hasar meydana geldiğinde

iyileşme cevabının abartılı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür[120][79]. Çalışmamızda, SİR gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında stent öncesi AKS kliniği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ayrıca, hastaları ekokardiyografik olarak hesapladığımız sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından değerlendirdiğimizde, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Örneklem boyutumuzun küçük olması ve kalp yetersizliği ile takipli hastaları çalışmaya dahil etmememiz böyle bir sonuca ulaşmamıza neden olmuş olabilir.

Sigara içmenin, KAH için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen; SİR gelişiminde koruyucu muhtemel etkileri olabilir. Sigara içenlerde stent içi restenozun daha düşük oranlarda saptandığına dair birçok çalışma bulunmaktadır[124][126][127]. Ancak; Hu ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde, sigara kullanımı ile SİR arasında bir ilişki saptanmamıştır[128]. İleri yaş ve erkek cinsiyetin ise SİR etyopatogenezinde rol oynadığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir[129][130]. Çalışmamızda ise, SİR gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında sigara kullanımı ve demografik özellikler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç, yapılan araştırmalara kıyasla çalışmamızda daha az sayıda hasta olması ile ilişkilendirilebilir.

Stent implantasyonu sonrası gelişen vasküler inflamasyon, restenotik sürecin temel taşı olarak tanımlanmıştır[112]. Almagor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kararlı anjinası olan hastalarda stent implantasyonu sonrası inflamatuvar bir yanıtın ortaya çıktığı ve CRP düzeyinde yükselme olduğu gösterilmiştir[131]. Zhu ve arkadaşlarının yakın zamanda yapmış olduğu altı prospektif gözlemsel

çalışmanın meta analizinde, yüksek hs-CRP seviyelerinin, artmış SİR riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[132]. Yapılan bazı klinik çalışmalarda ise yüksek hs-CRP düzeylerinin SİR gelişimi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır[133][134]. Çalışmamızda hastaları laboratuvar özellikleri açısından değerlendirdiğimizde, her iki grup arasında CRP düzeyleri benzer olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Çalışmamızda serum CRP değeri nefelometrik yöntemle ölçülmüş olup hs-CRP bakılmamıştır. Bu nedenle serum CRP düzeyinde SİR gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı artış saptanmamış olabilir.

Stent implantasyonuna cevap olarak oluşan damar duvarındaki inflamasyon, neointimal hiperplazi oluşumuna neden olmaktadır[112]. Ziakas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, koroner stent implantasyonu sonrası beyaz küre düzeyinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir[135]. Nötrofil lenfosit oranı (NLO), sistemik inflamasyonun önemli bir belirtecidir ve bazı majör kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olabilmektedir. Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; femoropopliteal kronik total oklüzyonlu (KTO) hastalarda, NLO ve SİR arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak; NLO, femoropopliteal KTO' lu hastalarda bağımsız olarak erken SİR ile ilişkili bulunmuştur[136]. Fukuda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, dolaşımdaki monositlerin SİR etyopatogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir[137]. Çalışmamızda SİR gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara kıyasla beyaz küre sayısı, anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca; çok değişkenli analizde beyaz küre sayısı, literatür bilgileri ile uyumlu olarak stent içi restenozu bağımsız öngördüren parametre olarak saptanmıştır.

Çalışmamızdaki önemli bulgulardan biri de statin kullanan hastalarda stent içi restenozun anlamlı olarak daha az görülmesidir. SİR gelişen ve gelişmeyen hastalarda, lipid parametreleri (HDL, LDL, VLDL, non HDL, total kolesterol ve trigliserid) açısından anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, bu bulgunun saptanmış olması önemlidir. Yamawaki ve arkadaşlarının 341 hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada, LDL kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak, statin kullanan hastalarda stent içi restenozun daha az görüldüğü gösterilmiştir. Kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak gözlenen bu bulgu ise, statinlerin pleiotropik etkilerine bağlanmaktadır[138]. Benzer şekilde, yapılan birçok klinik çalışmada statin kullanımının, stent içi restenoz gelişimini azalttığı gösterilmiştir[139][140]. Ek olarak; statinlerin, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engellediği, apoptozisi indüklediği ve endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir[141][142]. He ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde ise, HDL kolesterol düzeyleri ile SİR gelişimi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir[143]. Çalışmaya aldığımız hastaların statin grubu dışındaki ilaç kullanımları ve serum lipid parametreleri değerlendirildiğinde ise SİR gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular, literatür bilgilerini destekler niteliktedir.

Stent çapı ve uzunluğunun, stent içi restenoz gelişimi için bağımsız belirteçler olduğu daha önce yapılan çalışmalarla net olarak ortaya konmuştur[86][122][84][83]. Ek olarak toplam stent sayısının fazla olması da SİR etyopatogenezinde rol oynamaktadır[86]. Tang ve arkadaşlarının yakın zamanda yapmış olduğu bir çalışmada, toplam stent sayısının SİR gelişimi için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Özellikle stent sayısının ikinin üzerinde olması, BMS varlığı, 50 yaş

üzerinde ve kadın cinsiyet olması durumunda, SİR riskinin belirgin bir şekilde arttığını göstermişlerdir[144]. Çalışmamızda hastaları; stent çapı, boyu ve sayısı açısından değerlendirdiğimizde SİR gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Böyle bir sonuca ulaşmamızın nedeni ise, koroner arterlerinde birden fazla stenti olan hasta sayısının az olması ve genel olarak örneklem boyutumuzun küçük olması olabilir.

Çalışmamızdaki hastalar lezyon tipi açısından sınıflandırıldığında; 19 (%27,1) hastada Tip A lezyon, 27 (%38,6) hastada Tip B lezyon ve 24 (%34,3) hastada Tip C lezyon izlenmiştir. Çalışma grubumuzda en çok müdahale edilen lezyon tipi, Tip B lezyon olmuştur. Lezyon tipinin SİR ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Kastrati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; lezyon tipinin, SİR gelişiminde rol oynadığı ve SİR risk değerlendirmesi için yararlı bir prognostik indeks olabileceği gösterilmiştir[145]. Lezyon tipi ve morfolojisine benzer şekilde, lezyonun bulunduğu damar da SİR gelişiminde rol oynamaktadır. LAD, stent içi restenozun en fazla görüldüğü damardır. Ayrıca, osteal ve proksimal lezyonların SİR riskinin, distal lezyonlara göre daha yüksek olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[86][120][83]. Çalışmamızda hastaları, lezyon tipi ve stentin bulunduğu damar açısından değerlendirdiğimizde, SİR gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hasta sayımızın bahsedilen çalışmalara göre daha az olması böyle bir sonuca ulaşmamıza neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda, birçok çalışma ile uyumlu olarak, ilaç salınımlı stentlerin SİR açısından çıplak metal stentlerden üstün olduğu gösterilmiştir. İlaç salınımlı stentlerin restenoz oranı çıplak metal stentlere göre önemli ölçüde daha az olmasına

rağmen, takip süresine ve ilk lezyonun karmaşıklığına bağlı olarak %3-20 arasında bir oranda ortaya çıkmaktadır[87]. Xu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; stent tipi, anjiyografik restenoz ile ilişkili bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Ek olarak, DES implante edilen gruba göre BMS implante edilen grupta anjiyografik restenoz görülme ihtimali 2,4 kat daha fazla bulunmuştur[146]. Birçok klinik çalışmada, iskemik semptomların gelişmesi açısından da ilaç salınımlı stentlerin; çıplak metal stentlerden üstün olduğu gösterilmiştir. Cai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, stent tipi klinik restenoz ile ilişkili bir risk faktörü olarak saptanmıştır[147]. Sonuç olarak; stent tipinin, stent içi restenoz gelişimi için bağımsız bir belirteç olduğu daha önce yapılan çalışmalarla net olarak ortaya konmuştur[122][120][83][148]. Bu bilgiler ile uyumlu olarak çalışmamızda; stent tipinin, SİR gelişimini anlamlı ölçüde belirlediği izlenmiştir. Çok değişkenli analizde ise; stent tipi, stent içi restenozu bağımsız öngördüren parametre olarak saptanmıştır.

Senti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; metabolik sendromlu hastaların serum PON1 enzim aktiviteleri ile trigliserid, LDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyonun olduğu gösterilmiştir[149]. Türkoğlu ve arkadaşlarının metabolik sendromlu hastalarda yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, PON1 enzim aktivitesi ile HDL kolesterol arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterilmiştir[150]. Ek olarak, Mogarekar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; PON1 enzim aktivitesi ile trigliserid, LDL ve total kolesterol arasında negatif yönde anlamlı korelasyon izlenmiştir. PON1 enzim aktivitesi ile HDL kolesterol arasında ise pozitif yönde anlamlı korelasyon izlenmiştir[151]. Bununla birlikte; bazı klinik çalışmalarda, PON1 enzim aktivitesi ile serum lipid profili arasında anlamlı korelasyon

gösterilmemiştir[152][153][154]. Shastri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; birinci trimesterde, hemoglobin değerleri yüksek olan gebe kadınların daha düşük PON1 enzim aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir[155]. Çalışmamızda birçok literatür ile uyumlu olarak, serum PON1 enzim aktivitesinin; hemoglobin, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol, VLDL kolesterol ve non HDL kolesterol ile negatif yönde anlamlı korelasyonu gösterilmiştir ancak, HDL kolesterol ile anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Bu sonuca ulaşmamızın nedeni, PON1 enzim aktivitesinin; yaş, diyet, ilaç ve genetik polimorfizm gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak etkilenmesi olabilir. Ayrıca, çalışmamızda SİR gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında, lipid profili ve hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığından; bu parametreler, PON1 enzim aktivitesi ile SİR arasındaki ilişkiyi etkilememektedir.

Koroner arter hastalığı tedavisinde kullanılan statin grubu ilaçların, PON1 enzim aktivitesine etkileri detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Tip IIb hiperkolesterolemisi olan 164 hastada yapılan bir çalışmada, hastalara üç ay boyunca statin tedavisi (atorvastatin 10mg/gün, simvastatin 10-20mg/gün, fluvastatin 80mg/gün) verilmiştir. Tedavi alan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi alan her üç gruptaki hastaların PON1 enzim aktivitelerinde anlamlı artış saptanmıştır[108]. Benzer şekilde yapılan birçok klinik çalışmada, statinlerin PON1 enzim aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir[156][157][158]. Ferretti ve arkadaşlarının yirmi beş klinik çalışma üzerinde yaptığı bir meta analizde, statinlerin PON1 enzim aktivitesini arttırdığı ve bu artışın statin dozu, tedavi süresi ve LDL kolesterol düzeyindeki değişikliklerden bağımsız olduğu gösterilmiştir[159]. Çalışmamızda, hastalar PON1 enzim aktivitesine göre düşükten yükseğe doğru sıralanarak üç grup

halinde incelendiğinde, statin kullanımı; düşük PON1 enzim aktivitesine sahip hastalarda %56,5 iken, orta PON1 enzim aktivitesine sahip hastalarda %83,3, yüksek PON1 enzim aktivitesine sahip hastalarda ise %95,7 saptanmıştır. Statin kullanım oranı arttıkça, PON1 enzim aktivitesinde anlamlı bir artış izlenmiştir. Bulgularımız, literatür bilgilerini desteklemektedir.

Son zamanlarda non HDL kolesterol, kardiyovasküler olayların önlenmesi için yeni bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. Kardiyovasküler hastalık riskinin tahmin edilmesi için çok önemlidir ve aterom plağının ilerlemesi ile yakından ilişkilidir. Non HDL kolesterol, plazmadaki aterojenik özelliklere sahip tüm lipoproteinlerin toplamını temsil eder. Bazı meta analizler, non HDL kolesterolün, LDL kolesterole kıyasla hem başlangıçta hem de tedavi sırasında kardiyovasküler risk ile daha yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca non HDL kolesterol; prematüre ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler mortalite gibi koroner olayların değerli bir prediktörü olarak kabul edilir[160]. HDL ile ilişkili antioksidan bir enzim olan PON1 ile lipid peroksidasyonu arasında ise ters bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. PON1 serum ve dokulardaki oksidatif stresi azaltarak kardiyovasküler koruma sağlamaktadır. PON1 hem LDL' nin oksidasyonunu azaltmakta hem de okside olmuş LDL' nin üzerindeki okside lipidleri yıkarak bunların makrofajlar tarafından alınmasını önlemektedir. Ayrıca, PON1 makrofajların kolesterol biyosentezini azaltmakta ve makrofajda bulunan kolesterolün de HDL' ye bir membran taşıyıcı aracılığıyla taşınmasını sağlamaktadır[109]. Çalışmamızda, literatür bilgilerini destekler nitelikte, PON1 enzim aktivitesi arttıkça, non HDL kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Non HDL kolesterol, LDL kolesterol de dahil olmak

üzere plazmadaki aterojenik özelliklere sahip tüm lipoproteinleri temsil etmektedir[160]. PON1 enziminin yukarıda bahsedilen özellikleri de göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda PON1 enzim aktivitesi ile non HDL kolesterol düzeyi arasında ters bir ilişki saptanmış olması önemlidir.

Düşük PON1 enzim aktivitesinin; dislipidemi, diabetes mellitus, ileri yaş, sigara, hipertansiyon, artmış oksidatif stres, koroner arter hastalığı, obezite ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir[9][149]. Çalışmamızda, SİR gelişimini ve PON1 enzim aktivitesini etkileyebileceği için kronik böbrek hastalığı ile takipli hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Karmaşık bir sürecin sonunda ortaya çıkan SİR, birçok faktörden etkilenmektedir. Dolayısıyla, SİR gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülen düşük PON1 enzim aktivitesinin, SİR ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, incelenen parametrelerin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi sonuçların sağlıklı değerlendirilebilmesi için önemlidir. Çalışmamızda, SİR gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında stent içi restenozu etkileyen faktörler açısından; beyaz küre sayısı, statin kullanımı ve stent tipi dışında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Çalışmamızda, PON1 enzim aktivitesi düşük olan 23 hastada 15 (%65,2), orta olan 24 hastada 12 (%50) ve yüksek olan 23 hastada 8 (%34,8) tane stent içi restenoz saptanmıştır. Bir başka deyişle, PON1 enzim aktivitesi arttıkça stent içi restenoz saptanan hasta oranının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, PON1 enzim aktivitesi, stent içi restenoz gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük ölçülmüştür ancak; çok değişkenli analizde bağımsız öngördürücü olarak saptanmamıştır. Bu sonuç, nispeten küçük örneklem

büyükluğüne sahip olmamız ile açıklanabilir. Çalışmamızın sonuçları literatür bilgilerini destekler niteliktedir. SİR ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışma sayısı ise oldukça azdır. Yaptığımız çalışmadan çıkan sonuçlara göre, stent içi restenozun multifaktöryel patogeneğinde, düşük serum PON1 enzim aktivitesinin de katkısının olabileceğini düşünmekteyiz. Stent implantasyonu yapılan hastalarda, stent içi restenoz gelişimi için yüksek riske sahip olan hastaların önceden belirlenmesi, klinik takibin ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli katkılar sağlayabilir. Ayrıca, serum PON1 enzim aktivitesini arttırmaya yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, stent içi restenoz gelişiminin önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir basamak olabilir. Bu düşüncemizin desteklenebilmesi için; takip süresi uzun olan, çok sayıda hasta içeren geniş kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, nispeten küçük örneklem büyüklüğü ve hastaların tek merkezden toplanmış olmasıdır.

Hastaların, stent implantasyonu yapılan tarihteki serum PON1 enzim aktivitesinin bilinmiyor olması ve bu nedenle SİR gelişen ve gelişmeyen hastalarda PON1 enzim aktivitesindeki değişimin stent öncesi değerlerle karşılaştırılamaması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda, serum CRP düzeyi nefelometrik yöntemle ölçülmüş olup hs-CRP bakılamamıştır. Bu sebeple, serum CRP düzeyi SİR için bağımsız bir belirteç olarak saptanamamış olabilir.

Çalışmaya dahil edilen her bir hastanın, stent implantasyonu yapılan tarihten çalışmaya alındığı tarihe kadar geçen sürenin farklı olması, zamanın restenoz sürecindeki etkilerini net olarak değerlendirmemize imkan vermemiştir.

Stent sayısının ve tipinin hastalar arasında homojen olmaması, hastalara yapılan PKG ile ilgili bazı verilerin bulunmaması (balon şişirme basıncı ve süresi, predilatasyon, postdilatasyon vb.) çalışmamızın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda, katılımcıların serum PON1 enzim aktivitesi ölçülmüş olup; PON1 enziminin genotipi incelenmemiştir. Ancak; PON1 enzim aktivitesi genetik olarak belirlenmesine rağmen diyet, yaşam tarzı ve çevresel faktörler gibi çeşitli faktörler aktivitesini etkileyebilmektedir.

6. SONUÇ

PON1 enzim aktivitesi, stent içi restenoz gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük ölçülmüştür. Ek olarak; PON1 enzim aktivitesi arttıkça stent içi restenoz saptanan hasta oranında anlamlı azalma izlenmiştir. Serum PON1 enzim aktivitesi ile stent içi restenoz gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçlar, azalmış PON1 enzim aktivitesinin SİR gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Stent tipi ve beyaz küre sayısı, stent içi restenozun bağımsız belirleyicileridir.

Statin kullanımı SİR gelişen grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük izlenmiştir. Ayrıca; PON1 enzim aktivitesi arttıkça statin kullanım oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış; non HDL kolesterol düzeyinin ise anlamlı derecede azalmış olduğunu saptadık.

Serum PON1 enzim aktivitesi; hemoglobin, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol, VLDL kolesterol ve non HDL kolesterol ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermektedir.

Stent içi restenozun multifaktöryel patogenezinde, düşük serum PON1 enzim aktivitesinin de katkısının olabileceğini düşünmekteyiz. Bu düşüncemizin desteklenebilmesi için; takip süresi uzun olan, çok sayıda hasta içeren geniş kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- [1] A. Onat and G. Can, *Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı*. 2017.
- [2] T. Thom *et al.*, "Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.," *Circulation*, vol. 113, no. 6, pp. e85-151, Feb. 2006.
- [3] T. F. Members *et al.*, "2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology," *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 38, pp. 2949–3003, Oct. 2013.
- [4] A. Task *et al.*, "Guidelines on the management of stable coronary artery disease," *Br. J. Card. Nurs.*, vol. 8, no. 11, pp. 519–520, 2013.
- [5] J. Canfield and H. Totary-Jain, "40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions," *J. Pers. Med.*, vol. 8, no. 4, p. 33, Oct. 2018.
- [6] I. Bossi *et al.*, "In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, no. 6, pp. 1569–1576, May 2000.
- [7] N. Özyüncü, K. Ad, and K. Ad, "Stent Restenozunda Perkütan Koroner Girişimler," vol. 10, no. 6, pp. 402–408, 2018.
- [8] N. Shunmoogam, P. Naidoo, and R. Chilton, "Paraoxonase (PON)-1: A brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance," *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 14, pp. 137–143, 2018.
- [9] Ö. Tarçın, "Paraoksonaz-1 Enzimi ve Koroner Kalp Hastalıkları ile İlişkisi," *Marmara Med. J.*, vol. 24, no. 1, pp. 59–63, 2011.
- [10] R. Demirbag *et al.*, "Paraoxonase and arylesterase activities in stent restenosis in bare metal stent.," *Coron. Artery Dis.*, vol. 22, no. 5, pp. 289–293, Aug. 2011.
- [11] D. P. Faxon *et al.*, "Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology.," *Circulation*, vol. 109, no. 21, pp. 2617–2625, Jun. 2004.
- [12] M. J. Davies, "Coronary artery remodelling and the assessment of stenosis by pathologists.," *Histopathology*, vol. 33, no. 6, pp. 497–500, Dec. 1998.
- [13] J. A. Berliner *et al.*, "Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics.," *Circulation*, vol. 91, no. 9, pp. 2488–2496, May 1995.
- [14] S. Lorkowski and P. Cullen, "Atherosclerosis: Pathogenesis, Clinical Features and Treatment," *Encycl. Life Sci.*, pp. 1–11, 2007.
- [15] H. C. Stary, "Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults.," *Arteriosclerosis*, vol. 9, no. 1 Suppl,

pp. 119-32, 1989.

- [16] R. Ross, "The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.," *Nature*, vol. 362, no. 6423, pp. 801–809, Apr. 1993.
- [17] H. Zengin, "Journal of Experimental and Clinical Medicine Deneyisel ve Klinik Tıp Dergisi Ateroskleroz patogenezi," *J. Exp. Clin. Med.*, pp. 101–106, 2012.
- [18] C. M. Shanahan, N. R. B. Cary, J. C. Metcalfe, and P. L. Weissberg, "High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques," *J. Clin. Invest.*, vol. 93, no. 6, pp. 2393–2402, 1994.
- [19] M. Aikawa *et al.*, "Lipid lowering reduces oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma.," *Circulation*, vol. 106, no. 11, pp. 1390–1396, Sep. 2002.
- [20] Y. Kitta *et al.*, "Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 53, no. 4, pp. 323–330, Jan. 2009.
- [21] T. J. Anderson *et al.*, "Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans.," *Circulation*, vol. 93, no. 9, pp. 1647–1650, May 1996.
- [22] L. Cominacini *et al.*, "Oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) binding to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells induces the activation of NF-kappaB through an increased production of intracellular reactive oxygen species.," *J. Biol. Chem.*, vol. 275, no. 17, pp. 12633–12638, Apr. 2000.
- [23] R. Paoletti, A. M. J. Gotto, and D. P. Hajjar, "Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy.," *Circulation*, vol. 109, no. 23 Suppl 1, pp. III20–6, Jun. 2004.
- [24] C. Weber and H. Noels, "Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options.," *Nat. Med.*, vol. 17, no. 11, pp. 1410–1422, Nov. 2011.
- [25] D. Steinberg and J. L. Witztum, "Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis.," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 30, no. 12, pp. 2311–2316, Dec. 2010.
- [26] P. M. Ridker, C. H. Hennekens, J. E. Buring, and N. Rifai, "C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, no. 12, pp. 836–843, Mar. 2000.
- [27] M. Kaartinen, A. Penttila, and P. T. Kovanen, "Mast cells in rupture-prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha.," *Circulation*, vol. 94, no. 11, pp. 2787–2792, Dec. 1996.
- [28] P. M. Ridker, M. Cushman, M. J. Stampfer, R. P. Tracy, and C. H. Hennekens, "Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 336, no. 14, pp. 973–979, Apr. 1997.
- [29] P. M. Ridker *et al.*, "Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein," *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 21, pp. 2195–2207, Nov. 2008.
- [30] J. Stamler, D. Wentworth, and J. D. Neaton, "Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease

continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)," *JAMA*, vol. 256, no. 20, pp. 2823–2828, Nov. 1986.

- [31] T. Gordon, W. P. Castelli, M. C. Hjortland, W. B. Kannel, and T. R. Dawber, "High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study," *Am. J. Med.*, vol. 62, no. 5, pp. 707–714, May 1977.
- [32] L. Iuliano, A. Mauriello, E. Sbarigia, L. G. Spagnoli, and F. Violi, "Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque : effect of vitamin E supplementation," *Circulation*, vol. 101, no. 11, pp. 1249–1254, Mar. 2000.
- [33] I. Tabas, "Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications," *J. Clin. Invest.*, vol. 110, no. 7, pp. 905–911, Oct. 2002.
- [34] M. G. Silverman *et al.*, "Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis," *JAMA*, vol. 316, no. 12, pp. 1289–1297, Sep. 2016.
- [35] E. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection 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*, vol. 106, no. 25, pp. 3143–3421, Dec. 2002.
- [36] M. B. Boffa and M. L. Koschinsky, "Update on lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor and mediator," *Curr. Atheroscler. Rep.*, vol. 15, no. 10, p. 360, Oct. 2013.
- [37] T. Cho, R. Romagnuolo, C. Scipione, M. B. Boffa, and M. L. Koschinsky, "Apolipoprotein(a) stimulates nuclear translocation of β -catenin: a novel pathogenic mechanism for lipoprotein(a)," *Mol. Biol. Cell*, vol. 24, no. 3, pp. 210–221, Feb. 2013.
- [38] J. Frohlich and A. Al-Sarraf, "Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention," *Cardiovasc. Pathol.*, vol. 22, no. 1, pp. 16–18, 2013.
- [39] A. Helgeland, I. Hjermann, P. Leren, S. Enger, and I. Holme, "High-density lipoprotein cholesterol and antihypertensive drugs: the Oslo study," *Br. Med. J.*, vol. 2, no. 6134, p. 403, Aug. 1978.
- [40] E. A. Bermudez, N. Rifai, J. E. Buring, J. E. Manson, and P. M. Ridker, "Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women," *Am. J. Cardiol.*, vol. 89, no. 9, pp. 1117–1119, May 2002.
- [41] E. Nishio and Y. Watanabe, "Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 236, no. 2, pp. 289–293, Jul. 1997.
- [42] "Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations," *Diabetes Care*, vol. 32 Suppl 1, no. Suppl 1, pp. S3–S5, Jan. 2009.
- [43] Y. M. Park, S. R. Kashyap, J. A. Major, and R. L. Silverstein, "Insulin promotes

macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis," *Lab. Invest.*, vol. 92, no. 8, pp. 1171–1180, Aug. 2012.

- [44] A. Daugherty, M. W. Manning, and L. A. Cassis, "Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice," *J. Clin. Invest.*, vol. 105, no. 11, pp. 1605–1612, Jun. 2000.
- [45] V. Mathew *et al.*, "Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia," *Circulation*, vol. 96, no. 6, pp. 1930–1936, Sep. 1997.
- [46] E. Yu, J. Mercer, and M. Bennett, "Mitochondria in vascular disease," *Cardiovasc. Res.*, vol. 95, no. 2, pp. 173–182, Jul. 2012.
- [47] H. Hagiwara, M. Mitsumata, T. Yamane, X. Jin, and Y. Yoshida, "Laminar shear stress-induced GRO mRNA and protein expression in endothelial cells," *Circulation*, vol. 98, no. 23, pp. 2584–2590, Dec. 1998.
- [48] P. Patel *et al.*, "Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors," *BMJ*, vol. 311, no. 7007, pp. 711–714, Sep. 1995.
- [49] E. Falk, P. K. Shah, and V. Fuster, "Coronary plaque disruption," *Circulation*, vol. 92, no. 3, pp. 657–671, Aug. 1995.
- [50] R. O. Bonow, L. A. Smaha, S. C. Smith Jr, G. A. Mensah, and C. Lenfant, "World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic," *Circulation*, vol. 106, no. 13, pp. 1602–1605, Sep. 2002.
- [51] A. Onat *et al.*, "[Turkish Adult Risk Factor survey 2014: Overall mortality and coronary disease incidence in Turkey's geographic regions]," *Turk Kardiyol. Dern. Ars.*, vol. 43, pp. 326–332, Jun. 2015.
- [52] T. J. Ford, D. Corcoran, and C. Berry, "Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need," *Heart*, vol. 104, no. 4, pp. 284–292, Feb. 2018.
- [53] L. D. Hillis and E. Braunwald, "Coronary-artery spasm," *N. Engl. J. Med.*, vol. 299, no. 13, pp. 695–702, Sep. 1978.
- [54] S. D. Fihn *et al.*, "2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the," *Circulation*, vol. 126, no. 25, pp. e354–e471, Dec. 2012.
- [55] A. Qaseem *et al.*, "Diagnosis of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiova," *Ann. Intern. Med.*, vol. 157, no. 10, pp. 729–734, Nov. 2012.
- [56] S. D. Fihn *et al.*, "2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice ," *Circulation*, vol. 126, no. 25, pp. 3097–3137, Dec. 2012.

- [57] D. G. Kastritis and J. P. A. Ioannidis, "Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis," *Circulation*, vol. 111, no. 22, pp. 2906–2912, Jun. 2005.
- [58] S. D. Fihn *et al.*, "2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, a," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 64, no. 18, pp. 1929–1949, Nov. 2014.
- [59] T. H. Lee and C. A. Boucher, "Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 24, pp. 1840–1845, Jun. 2001.
- [60] A. C. of C. F. H. A. T. F. on P. Guidelines *et al.*, "2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 54, no. 22, pp. 2102–2128, Nov. 2009.
- [61] R. J. Gibbons *et al.*, "ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients)," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 41, no. 1, pp. 159–168, Jan. 2003.
- [62] M. D. Winniford, D. E. Jansen, G. A. Reynolds, P. Apprill, W. H. Black, and L. D. Hillis, "Cigarette smoking-induced coronary vasoconstriction in atherosclerotic coronary artery disease and prevention by calcium antagonists and nitroglycerin," *Am. J. Cardiol.*, vol. 59, no. 4, pp. 203–207, Feb. 1987.
- [63] A. F. members *et al.*, "2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution o," *Eur. Heart J.*, vol. 35, no. 37, pp. 2541–2619, Oct. 2014.
- [64] O. Yavuzgil, "Kararlı koroner arter hastalığı: Epidemiyoloji ve güncel tedavi kılavuzlarının yaklaşımı," *TürkKardiyolojiDerneğiArşivi*, vol. 44, no. Supp:3, pp. 1–7, 2016.
- [65] C. T. DOTTER and M. P. JUDKINS, "TRANSLUMINAL TREATMENT OF ARTERIOSCLEROTIC OBSTRUCTION. DESCRIPTION OF A NEW TECHNIC AND A PRELIMINARY REPORT OF ITS APPLICATION," *Circulation*, vol. 30, pp. 654–670, Nov. 1964.
- [66] A. R. Grüntzig, A. Senning, and W. E. Siegenthaler, "Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty," *N. Engl. J. Med.*, vol. 301, no. 2, pp. 61–68, Jul. 1979.
- [67] U. Sigwart, J. Puel, V. Mirkovitch, F. Joffre, and L. Kappenberger, "Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty," *N. Engl. J. Med.*, vol. 316, no. 12, pp. 701–706, Mar. 1987.
- [68] P. W. Serruys *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.*, vol. 331, no. 8, pp. 489–495, Aug. 1994.
- [69] G. N. Levine *et al.*, "Management of patients undergoing percutaneous

- coronary revascularization," *Ann. Intern. Med.*, vol. 139, no. 2, pp. 123–136, Jul. 2003.
- [70] U. Baber *et al.*, "Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 58, no. 15, pp. 1569–1577, Oct. 2011.
 - [71] R. S. Schwartz *et al.*, "Drug-eluting stents in preclinical studies: updated consensus recommendations for preclinical evaluation," *Circ. Cardiovasc. Interv.*, vol. 1, no. 2, pp. 143–153, Oct. 2008.
 - [72] G. G. Stefanini and D. R. Holmes Jr, "Drug-eluting coronary-artery stents," *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 3, pp. 254–265, Jan. 2013.
 - [73] S. Bangalore *et al.*, "Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials," *Circulation*, vol. 125, no. 23, pp. 2873–2891, Jun. 2012.
 - [74] K. Fujii *et al.*, "Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis," *Circulation*, vol. 109, no. 9, pp. 1085–1088, Mar. 2004.
 - [75] C. Briguori *et al.*, "Direct coronary stenting without predilation," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 34, no. 7, pp. 1910–1915, Dec. 1999.
 - [76] S. Nakamura *et al.*, "Intracoronary ultrasound observations during stent implantation," *Circulation*, vol. 89, no. 5, pp. 2026–2034, May 1994.
 - [77] G. N. Levine *et al.*, "2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions," *Circulation*, vol. 124, no. 23, pp. e574–e651, Dec. 2011.
 - [78] G. D. Dangas, B. E. Claessen, A. Caixeta, E. A. Sanidas, G. S. Mintz, and R. Mehran, "In-stent restenosis in the drug-eluting stent era," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 56, no. 23, pp. 1897–1907, Nov. 2010.
 - [79] A. Doğan, Ö. Kozan, and N. Tüzün, "Stent-içi restenozun fizyopatolojisi ve tedavisi," *Türk Kardiyol. Dern. Ars.*, vol. 33, no. 2, pp. 115–125, 2005.
 - [80] M. L. Knudtson, V. F. Flintoft, D. L. Roth, J. L. Hansen, and H. J. Duff, "Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 15, no. 3, pp. 691–697, Mar. 1990.
 - [81] R. Mehran *et al.*, "Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome," *Circulation*, vol. 100, no. 18, pp. 1872–1878, Nov. 1999.
 - [82] R. Kornowski, M. K. Hong, F. O. Tio, O. Bramwell, H. Wu, and M. B. Leon, "In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 31, no. 1, pp. 224–230, Jan. 1998.
 - [83] M. R. Bennett, "In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents," *Heart*, vol. 89, no. 2, pp. 218–224, Feb. 2003.

- [84] H. C. Lowe, S. N. Oesterle, and L. M. Khachigian, "Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 39, no. 2, pp. 183–193, Jan. 2002.
- [85] S. Karakoyun, K. Ad, and K. Ad, "İntrakoroner Stent Restenozu," vol. 7, no. 6, pp. 88–98, 2014.
- [86] R. Hoffmann and G. S. Mintz, "Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention.," *Eur. Heart J.*, vol. 21, no. 21, pp. 1739–1749, Nov. 2000.
- [87] A. Kastrati *et al.*, "Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents.," *Circulation*, vol. 113, no. 19, pp. 2293–2300, May 2006.
- [88] A. E. Ajani *et al.*, "Contemporary treatment of in-stent restenosis and the incidence of recurrent in-stent restenosis in the era of drug-eluting stents.," *Heart. Lung Circ.*, vol. 16, no. 4, pp. 269–273, Aug. 2007.
- [89] D. E. Cutlip *et al.*, "Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials.," *Circulation*, vol. 110, no. 10, pp. 1226–1230, Sep. 2004.
- [90] G. Nakazawa *et al.*, "The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 57, no. 11, pp. 1314–1322, Mar. 2011.
- [91] F. Versaci *et al.*, "Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study).," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 40, no. 11, pp. 1935–1942, Dec. 2002.
- [92] D. L. Jennings and J. S. Kalus, "Addition of cilostazol to aspirin and a thienopyridine for prevention of restenosis after coronary artery stenting: a meta-analysis.," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 50, no. 4, pp. 415–421, Apr. 2010.
- [93] S. Schulz *et al.*, "Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period.," *Eur. Heart J.*, vol. 30, no. 22, pp. 2714–2721, Nov. 2009.
- [94] S.-J. Park *et al.*, "Comparison of plain balloon and cutting balloon angioplasty for the treatment of restenosis with drug-eluting stents vs bare metal stents.," *Circ. J.*, vol. 74, no. 9, pp. 1837–1845, Sep. 2010.
- [95] G. C. M. Siontis *et al.*, "Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis.," *Lancet (London, England)*, vol. 386, no. 9994, pp. 655–664, Aug. 2015.
- [96] F. Alfonso, R. A. Byrne, F. Rivero, and A. Kastrati, "Current treatment of in-stent restenosis.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, no. 24, pp. 2659–2673, Jun. 2014.
- [97] D. R. J. Holmes *et al.*, "Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial.," *JAMA*, vol. 295, no. 11, pp. 1264–1273, Mar. 2006.
- [98] J. W. Jukema, T. A. N. Ahmed, J. J. W. Verschuren, and P. H. A. Quax, "Restenosis after PCI. Part 2: prevention and therapy.," *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 9, no. 2, pp. 79–90, Oct. 2011.

- [99] D. Blaha-Nelson, D. M. Krüger, K. Szeler, M. Ben-David, and S. C. L. Kamerlin, "Active Site Hydrophobicity and the Convergent Evolution of Paraoxonase Activity in Structurally Divergent Enzymes: The Case of Serum Paraoxonase 1.," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 139, no. 3, pp. 1155–1167, Jan. 2017.
- [100] R. Humbert, D. A. Adler, C. M. Disteché, C. Hassett, C. J. Omiecinski, and C. E. Furlong, "The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism.," *Nat. Genet.*, vol. 3, no. 1, pp. 73–76, Jan. 1993.
- [101] O. Rozenberg, M. Rosenblat, R. Coleman, D. M. Shih, and M. Aviram, "Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice.," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 34, no. 6, pp. 774–784, Mar. 2003.
- [102] M. Navab *et al.*, "Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio.," *J. Clin. Invest.*, vol. 99, no. 8, pp. 2005–2019, Apr. 1997.
- [103] B. Mackness, W. Turkie, and M. Mackness, "Paraoxonase-1 (PON1) promoter region polymorphisms, serum PON1 status and coronary heart disease.," *Arch. Med. Sci.*, vol. 9, no. 1, pp. 8–13, Feb. 2013.
- [104] L. S. Rozek *et al.*, "The correlation of paraoxonase (PON1) activity with lipid and lipoprotein levels differs with vascular disease status.," *J. Lipid Res.*, vol. 46, no. 9, pp. 1888–1895, Sep. 2005.
- [105] X. Chen *et al.*, "Relationship between high density lipoprotein antioxidant activity and carotid arterial intima-media thickness in patients with essential hypertension.," *Clin. Exp. Hypertens.*, vol. 32, no. 1, pp. 13–20, Jan. 2010.
- [106] R. W. James, I. Leviev, and A. Righetti, "Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease.," *Circulation*, vol. 101, no. 19, pp. 2252–2257, May 2000.
- [107] I. Seres, G. Paragh, E. Deschene, T. J. Fulop, and A. Khalil, "Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging.," *Exp. Gerontol.*, vol. 39, no. 1, pp. 59–66, Jan. 2004.
- [108] V. Ribas *et al.*, "Human apolipoprotein A-II enrichment displaces paraoxonase from HDL and impairs its antioxidant properties: a new mechanism linking HDL protein composition and antiatherogenic potential.," *Circ. Res.*, vol. 95, no. 8, pp. 789–797, Oct. 2004.
- [109] A. R. Karakurt Ö., Çağırıcı G., "Paraoksonaz ve Ateroskleroz," *J Cardiovasc Sci*, vol. 4, no. 2, pp. 128–133, 2012.
- [110] H. W. Eckerson, C. M. Wyte, and B. N. La Du, "The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism.," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 35, no. 6, pp. 1126–1138, Nov. 1983.
- [111] P.-P. Hao, Y.-G. Chen, X.-L. Wang, and Y. Zhang, "Efficacy and safety of drug-eluting stents in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials.," *Texas Hear. Inst. J.*, vol. 37, no. 5, pp. 516–524, 2010.
- [112] M. Schillinger and E. Minar, "Restenosis after percutaneous angioplasty: the role of vascular inflammation.," *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 1, no. 1, pp. 73–78, 2005.

- [113] G. N. Rao and B. C. Berk, "Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and proto-oncogene expression.," *Circ. Res.*, vol. 70, no. 3, pp. 593–599, Mar. 1992.
- [114] J. C. Tardif *et al.*, "Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probucol Study Group.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 337, no. 6, pp. 365–372, Aug. 1997.
- [115] R. Y. L. Zee, A. Fernandez-Otiz, C. Macaya, E. Pintor, K. Lindpaintner, and A. Fernandez-Cruz, "Lipid metabolism and occurrence of post-percutaneous transluminal coronary angioplasty restenosis: role of cholesteryl ester transfer protein and paraoxonase/arylesterase.," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 1, no. 6, pp. 1202–1207, Jun. 2003.
- [116] M. Serrato and A. J. Marian, "A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease.," *J. Clin. Invest.*, vol. 96, no. 6, pp. 3005–3008, Dec. 1995.
- [117] H. Horibe *et al.*, "Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty.," *Atherosclerosis*, vol. 174, no. 1, pp. 181–187, May 2004.
- [118] G. Cagirci *et al.*, "Association between paraoxonase activity and late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary artery bypass grafting.," *Kardiol. Pol.*, vol. 67, no. 10, pp. 1063–1068, Oct. 2009.
- [119] W. Ma *et al.*, "Relationship of paraoxonase-1 Q192R genotypes and in-stent restenosis and re-stenting in Chinese patients after coronary stenting.," *Atherosclerosis*, vol. 251, pp. 305–310, Aug. 2016.
- [120] D. E. Cutlip *et al.*, "Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 40, no. 12, pp. 2082–2089, Dec. 2002.
- [121] Y.-L. Chen *et al.*, "Impact of 6-month angiographic restenosis inside bare-metal stents on long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease.," *Int. Heart J.*, vol. 48, no. 4, pp. 443–454, Jul. 2007.
- [122] M. M. El-Omar, G. Dangas, I. Iakovou, and R. Mehran, "Update on In-stent Restenosis.," *Curr. Interv. Cardiol. Rep.*, vol. 3, no. 4, pp. 296–305, Nov. 2001.
- [123] W. B. Kannel, "Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment.," *JAMA*, vol. 275, no. 20, pp. 1571–1576, May 1996.
- [124] M. Singh *et al.*, "Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial.," *Circulation*, vol. 109, no. 22, pp. 2727–2731, Jun. 2004.
- [125] K. Wita *et al.*, "Risk factors of asymptomatic restenosis in patients with first anterior ST elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention.," *Kardiol. Pol.*, vol. 68, no. 9, pp. 987–993, Sep. 2010.
- [126] J. P. Pell, "Does smoking cessation reduce the risk of restenosis following coronary angioplasty?," *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 84, no. 3, pp. 233–234, Sep-2000.
- [127] D. Hasdai, K. N. Garratt, D. E. Grill, A. Lerman, and D. R. J. Holmes, "Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous

- coronary revascularization.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 336, no. 11, pp. 755–761, Mar. 1997.
- [128] R.-T. Hu, J. Liu, Y. Zhou, and B.-L. Hu, “Association of smoking with restenosis and major adverse cardiac events after coronary stenting: A meta-analysis.,” *Pakistan J. Med. Sci.*, vol. 31, no. 4, pp. 1002–1008, 2015.
 - [129] R. A. Brown *et al.*, “Sex-specific outcomes following revascularization with zotarolimus-eluting stents: comparison of angiographic and late-term clinical results.,” *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.*, vol. 76, no. 6, pp. 804–813, Nov. 2010.
 - [130] W. S. Weintraub, A. S. Kosinski, C. L. 3rd Brown, and S. B. 3rd King, “Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables?,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 21, no. 1, pp. 6–14, Jan. 1993.
 - [131] M. Almagor, A. Keren, and S. Banai, “Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease.,” *Am. Heart J.*, vol. 145, no. 2, pp. 248–253, Feb. 2003.
 - [132] X. Zhu *et al.*, “The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis.,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, no. 27, p. e10679, Jul. 2018.
 - [133] A. Dibra *et al.*, “Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting.,” *Am. J. Med.*, vol. 114, no. 9, pp. 715–722, Jun. 2003.
 - [134] H.-K. Yip *et al.*, “Serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein predict progressively obstructive lesions rather than late restenosis in patients with unstable angina undergoing coronary artery stenting.,” *Circ. J.*, vol. 69, no. 10, pp. 1202–1207, Oct. 2005.
 - [135] A. Ziakas *et al.*, “Kinetics and prognostic value of inflammatory-sensitive protein, IL-6, and white blood cell levels in patients undergoing coronary stent implantation.,” *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.*, vol. 15, no. 4, pp. CR177-84, Apr. 2009.
 - [136] Z. Chang, J. Zheng, Z. Liu, and Q. Guo, “The Relationship Between the Neutrophil-Lymphocyte Ratio and In-Stent Restenosis in Patients With Femoropopliteal Chronic Total Occlusions.,” *Angiology*, vol. 69, no. 2, pp. 177–182, Feb. 2018.
 - [137] D. Fukuda, K. Shimada, A. Tanaka, T. Kawarabayashi, M. Yoshiyama, and J. Yoshikawa, “Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 43, no. 1, pp. 18–23, Jan. 2004.
 - [138] T. Yamawaki *et al.*, “Statin therapy may prevent restenosis after successful coronary intervention, independent of lipid-lowering effect and CRP level.,” *Fukuoka Igaku Zasshi*, vol. 98, no. 6, pp. 260–269, Jun. 2007.
 - [139] H. Kamishirado *et al.*, “Effects of statins on restenosis after coronary stent implantation.,” *Angiology*, vol. 58, no. 1, pp. 55–60, 2007.
 - [140] D. H. Walter, V. Schächinger, M. Elsner, S. Mach, W. Auch-Schwelk, and A. M. Zeiher, “Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 85, no. 8, pp. 962–968, Apr. 2000.

- [141] J.-H. Bae, E. Bassenge, K.-Y. Kim, Y.-C. Synn, K.-R. Park, and M. Schwemmer, "Effects of low-dose atorvastatin on vascular responses in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting.," *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, vol. 9, no. 3, pp. 185–192, Sep. 2004.
- [142] W. Erl, "Statin-induced vascular smooth muscle cell apoptosis: a possible role in the prevention of restenosis?," *Curr. Drug Targets. Cardiovasc. Haematol. Disord.*, vol. 5, no. 2, pp. 135–144, Apr. 2005.
- [143] W.-J. He, Y. Zhou, J.-X. Liu, and J. Liu, "Association of baseline high-density lipoprotein levels with restenosis after coronary stenting: a meta-analysis.," *Coron. Artery Dis.*, vol. 24, no. 5, pp. 386–391, Aug. 2013.
- [144] L. Tang, Q.-W. Cui, D.-P. Liu, and Y.-Y. Fu, "The number of stents was an independent risk of stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention.," *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, no. 50, p. e18312, Dec. 2019.
- [145] A. Kastrati *et al.*, "Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement.," *Circulation*, vol. 100, no. 12, pp. 1285–1290, Sep. 1999.
- [146] B. Xu *et al.*, "A single center investigation of bare-metal or drug-eluting stent restenosis from 1633 consecutive Chinese Han ethnic patients.," *Chin. Med. J. (Engl)*, vol. 119, no. 7, pp. 533–538, Apr. 2006.
- [147] Q. Cai, K. Skelding, A. J. Armstrong, D. Desai, G. C. Wood, and J. Blankenship, "Predictors of long-term major adverse cardiac events and clinical restenosis following elective percutaneous coronary stenting.," *Angiology*, vol. 60, no. 2, pp. 141–147, 2009.
- [148] M. Baktashian *et al.*, "Association of high level of hs-CRP with in-stent restenosis: A case-control study.," *Cardiovasc. Revasc. Med.*, vol. 20, no. 7, pp. 583–587, Jul. 2019.
- [149] M. Sentí *et al.*, "Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 11, pp. 5422–5426, Nov. 2003.
- [150] S. Türkoğlu, F. Gülcü, A. Parmaksiz, Y. Özkan, and F. Gürsu, "Metabolik Sendromlu Hastalarda Paraoksonaz 1 ve Arilesteraz Aktivite Düzeyleri," *Fırat Tıp Derg.*, vol. 13, no. 2, pp. 110–115, 2008.
- [151] M. R. Mogarekar and S. K. Kulkarni, "Small Dense Low Density Lipoprotein Cholesterol, Paraoxonase 1 and Lipid Profile in Postmenopausal Women: Quality or Quantity?," *Arch. Med. Res.*, vol. 46, no. 7, pp. 534–538, Oct. 2015.
- [152] A. B. Akçay *et al.*, "The relationship between paraoxonase-1 activity and coronary artery disease in patients with metabolic syndrome.," *Türk Kardiyol. Dern. Ars.*, vol. 39, no. 5, pp. 371–377, Jul. 2011.
- [153] K. Sumegova, P. Blazicek, B. Fuhrman, and I. Waczulikova, "Paraoxonase 1 (PON1) and its relationship to lipid variables , age and gender in healthy volunteers," *Biologia (Bratisl)*, vol. 61, no. 6, pp. 699–704, 2006.
- [154] K. Sumegová, Z. Nagyová, I. Waczulíková, I. Zitnanová, and Z. Duracková, "Activity of paraoxonase 1 and lipid profile in healthy children.," *Physiol. Res.*, vol. 56, no. 3, pp. 351–357, 2007.

- [155] L. Shastri, R. S. Pammal, I. Mani, T. Thomas, and A. V Kurpad, "Oxidative stress during early pregnancy and birth outcomes.," *Public Health Nutr.*, vol. 19, no. 17, pp. 3210–3215, Dec. 2016.
- [156] M. Harangi *et al.*, "Atorvastatin effect on high-density lipoprotein-associated paraoxonase activity and oxidative DNA damage.," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 60, no. 10, pp. 685–691, Dec. 2004.
- [157] B. V. Kural, C. Orem, H. A. Uydu, A. Alver, and A. Orem, "The effects of lipid-lowering therapy on paraoxonase activities and their relationships with the oxidant-antioxidant system in patients with dyslipidemia.," *Coron. Artery Dis.*, vol. 15, no. 5, pp. 277–283, Aug. 2004.
- [158] M. Tomás *et al.*, "Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients.," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 20, no. 9, pp. 2113–2119, Sep. 2000.
- [159] G. Ferretti, T. Bacchetti, and A. Sahebkar, "Effect of statin therapy on paraoxonase-1 status: A systematic review and meta-analysis of 25 clinical trials.," *Prog. Lipid Res.*, vol. 60, pp. 50–73, Oct. 2015.
- [160] S. M. Barbalho *et al.*, "HDL-C and non-HDL-C levels are associated with anthropometric and biochemical parameters.," *J. Vasc. Bras.*, vol. 18, p. e20180109, 2019.

8. ÖZET

KORONER STENT RESTENOZUNA SERUM PARAOKSONAZ-1

ENZİM AKTİVİTESİNİN ETKİSİ

PKG, koroner arter hastalığının tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmakla birlikte, damarın travmaya karşı iyileşme cevabı olan restenoz, bu yöntemin uzun dönem başarısını azaltmaktadır. Stentlerin kullanımının artması ile birlikte SİR daha önemli bir sorun haline gelmiştir.

HDL kolesterol düzeyleri ile stent restenozu arasında negatif korelasyon olduğu bilinmesine rağmen, stent restenozundaki patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. PON1, LDL ve HDL' yi oksidasyondan koruyarak ateroskleroza önler ve düz kas hücrelerinde anjiyoplasti sonrası oluşan oksidatif stresi kontrol eder. SİR ise mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir klinik problemdir. Bu nedenle restenozun önceden öngörülebilir olması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi nedeniyle önemli bir konudur. PON1 enzim aktivitesi ile stent restenozu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı ise oldukça azdır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, PON1 enzim aktivitesi ile SİR gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza, kararlı KAH ile takipli daha önceden koroner stent implantasyonu yapılan 70 hasta dahil edilmiştir. SİR gelişen 35 hasta restenoz grubuna; gelişmeyen 35 hasta ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. PON1 enzim aktivitesi spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

PON1 enzim aktivitesi, SİR gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük ölçülmüştür. Ek olarak; PON1 enzim aktivitesi arttıkça SİR saptanan hasta oranında anlamlı azalma izlenmiştir. Stent tipi ve beyaz küre sayısı, stent içi restenozun bağımsız belirleyicileri olarak saptanmıştır. Statin kullanımı, SİR gelişen grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük izlenmiştir. Ayrıca; PON1 enzim aktivitesi arttıkça statin kullanım oranının anlamlı derecede artmış; non HDL kolesterol düzeyinin ise anlamlı derecede azalmış olduğu izlenmiştir. PON1 enzim aktivitesi; hemoglobin, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol, VLDL kolesterol ve non HDL kolesterol ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermektedir.

Serum PON1 enzim aktivitesi ile SİR gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçlar, azalmış PON1 enzim aktivitesinin SİR gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Stent restenozu, paraoksonaz-1, koroner stent

9. SUMMARY

THE EFFECT OF SERUM PARAOXONASE-1 ENZYME ACTIVITY ON THE CORONARY STENT RESTENOSIS

PCI, although used prevalently in the treatment of coronary artery disease, restenosis, the response of the vessel to recovery against trauma, reduces the long-term success of this method. With increased usage of stents, ISR has become a more important problem.

Pathophysiologic factors in stent restenosis have not been fully enlightened, even though it is known that there is a negative correlation between HDL cholesterol levels and stent restenosis. PON1, prevents atherosclerosis by protecting LDL and HDL from oxidation and controls oxidative stress that occurs after angioplasty in smooth muscle cells. ISR is a significant clinical problem that increases mortality and morbidity. For this reason, predictability of restenosis is an important issue, since new treatment strategies can be developed. There are few number of studies analyzing the relationship between PON1 enzyme activity and stent restenosis. In the light of this information, in our study we aim to explore the relationship between PON1 enzyme activity and ISR development.

In our study, 70 patients with stable CAD who had previously undergone coronary stent implantation were included. ISR developing 35 patients were included in restenosis group; remaining 35 patients who did not develop ISR were included in control group. PON1 enzyme activity was measured spectrophotometrically.

PON1 enzyme activity was measured significantly lower in patients who developed ISR compared to patients who did not. Additionally, as PON1 enzyme activity increased, a significant decrease was observed in ISR detected patient ratio. Stent type and white blood cell count were observed as independent determinants in stent restenosis. Statin use was observed to be significantly lower in the ISR developing group compared to the control group. Besides, as PON1 enzyme activity increased a significant increase in statin usage rate and a significant decrease in non HDL cholesterol level were observed. PON1 enzyme activity is shown to be significantly negatively correlated with hemoglobin, LDL cholesterol, triglyceride, total cholesterol, VLDL cholesterol and non HDL cholesterol.

Results of our study in which we researched the relationship between serum PON1 enzyme activity and ISR development show that decreased PON1 enzyme activity may play a role in ISR development.

Keywords: Stent restenosis, paraoxonase-1, coronary stent

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Esra

Soyadı: Kansu Dinç

Doğum Yeri: Çankaya, Ankara

Doğum Tarihi: 13.10.1990

Eğitim:

Uzmanlık: 2015 - 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji

Anabilim Dalı

Üniversite: 2008 - 2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lise: 2004 - 2008 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi

İlköğretim: 1996 - 2004 T.C. Ziraat Bankası 120. Yıl İlköğretim Okulu

Yabancı Dil: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Avrupa Kardiyoloji Derneği

Türk Kardiyoloji Derneği