



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KARDİYOLOJİ Anabilim Dalı

**PLAZMA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN DÜZEYİ STENT
RESTENOZU İÇİN BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. UĞUR ABBAS BAL

Ankara, 2008



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KARDİYOLOJİ Anabilim Dalı

**PLAZMA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN DÜZEYİ STENT
RESTENOZU İÇİN BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. UĞUR ABBAS BAL

Tez Danışmanı

Doç. Dr. AYLİN YILDIRIR

Ankara, 2008

*Sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın **Prof. Dr. Mehmet Haberal**' a,*

*Asistanlık hayatım boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kardiyoloji eğitimimde çok büyük emeği olan çok değerli hocam, kardiyoloji anabilim dalı başkanı ve Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu**' na,*

*İhtisas sürem boyunca eğitimimde çok büyük emeği olan değerli hocam **Prof. Dr. Bülent Özin**' e,*

*Tezimin her aşamasında yanımda olan, özellikle girişimsel kardiyoloji alanında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman kendisinden güler yüz ve destek gördüğüm, tez danışmanım, çok değerli hocam **Doç. Dr. Aylin Yıldırım**' a,*

*Ekokardiyografi eğitimimde büyük emeği olan, asistanlarına her zaman vakit ayıran **Doç. Dr. L. Elif Sade**' ye,*

*Ekokardiyografi rotasyonum boyunca desteğini gördüğüm **Doç. Dr. Melek Uluçam**' a,
Asistanlık sürem boyunca gerek bilgi gerekse hayata dair deneyimlerini benimle paylaşan çok sevgili abilerim **Doç. Dr. İlyas Atar** ve **Yrd. Doç. Dr. Alp Aydınalp**' e,*

*Ekokardiyografi rotasyonumda deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum **Vahide Şimşek**' e,*

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve her konuda desteklerini esirgemeyen tüm kardiyoloji uzmanlarına,

Beş yılımı birlikte geçirdiğim ve bundan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Koroner yoğun bakım, kateter laboratuvarı ve kardiyoloji poliklinik hemşireleri, sekreterleri ve yardımcı personeline,

*Çok sevgili **annem** ve **babama**,*

*En büyük yardımcım, biricik eşim **Dr. Ayşe Zeynep Bal**' a,*

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Uğur Abbas Bal

Ankara 2008

ÖZET

Plazma asimetrik dimetilarjinin düzeyi stent restenozu için bir belirteç olabilir mi?

Günümüzde stentler, koroner arter hastalığında bir tedavi seçeneği olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Stentler koroner arter hastaları için bir umut olmuş fakat kullanımları arttıkça başta restenoz olmak üzere bazı problemler ile karşılaşmıştır. Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointima hiperplazisi stent içi restenozun başlıca nedenidir. Sağlam endotelden salınan nitrik oksit (NO) düz kas hücre proliferasyonunu önleyerek neointima hiperplazisini azaltır. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), endotelial NO oluşumunda bir düzenleyicidir. Nitrik oksit sentetaz (NOS)' in yarışmacı inhibitörüdür. Bu çalışmanın amacı plazma ADMA düzeyinin stent restenozunda bir belirteç olup olamayacağını değerlendirmektir.

Çalışmaya daha önce koroner stent uygulanmış ve herhangi bir nedenle koroner anjiyografi yapılan 91 hasta alındı. Kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, son 1 yıl içinde gelişen serebrovasküler olay, ciddi periferik arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon (HT)' u, klinik hipertiroidisi, erektil disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalar ile kan glukozu kontrol altında olmayan diabet hastaları çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalarda ADMA plazmadan yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle çalışıldı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 58.9 ± 8.7 yıl olup, 72 (% 79.1)' i erkekti. Çalışmaya alınan 91 hastanın toplam 144 stenti anjiyografik olarak değerlendirildi ve 46 (% 31.9)' unda restenoz saptandı. Hasta bazında ise 35 (% 38.5) hastada restenoz tespit edildi. Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastalar klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından karşılaştırıldığında akut koroner sendrom (AKS) kliniği nedenli stent takılma öyküsü restenoz gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.029$). Laboratuvar parametrelerinden plazma ADMA düzeyi ($p = 0.001$), C-reaktif protein düzeyi ($p = 0.01$) ve beyaz küre sayısı ($p = 0.044$) restenoz gelişen grupta anlamlı derecelerde yüksek, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise anlamlı derecede düşük idi ($p = 0.023$). Çoklu lineer regresyon analizinde plazma ADMA düzeyi ($\beta = 0.281$; $p = 0.012$) ve stent öncesi hastanın kliniği ($\beta = 0.233$; $p = 0.037$) restenozun bağımsız belirleyicileri olarak tespit edildi. Stent özellikleri ve uygulanma yöntemleri değerlendirildiğinde ise stent boyu ($\beta = 0.238$; $p = 0.015$) ve stent çapı ($\beta = -0.302$; $p = 0.001$) restenoz gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç olarak, plazma ADMA düzeyi stent restenozu gelişiminin bağımsız bir belirleyicisidir.

Anahtar kelime; stent, ADMA, restenoz

ABSTRACT

Is plasma asymmetric dimethylarginine level a novel marker for stent restenosis?

Nowadays stents are widely used for the treatment of coronary artery disease. During the wide spread usage of coronary stenting, stent restenosis was found to be the major problem related with this intervention. Neointimal hyperplasia composed of vascular smooth muscle cells and the matrix is the mainstay of stent restenosis. Nitric oxide secreted by intact endothelium inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and prevents neointimal hyperplasia. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a potent competitive inhibitor of nitric oxide synthase (NOS). The aim of this study was to examine whether plasma ADMA level is a predictor of stent restenosis or not.

We recruited 91 patients with a history of coronary stenting who underwent coronary angiography due to various reasons. Subjects were eligible if they had no history of chronic kidney or liver disease, no history of cerebrovascular accident in the past year and were free of uncontrolled hypertension, clinical hyperthyroidism, erectile dysfunction, pulmonary hypertension and uncontrolled diabetes mellitus. Asymmetric dimethylarginine concentrations were measured by high performance liquid chromatography (HPLC).

The mean age of the patients was 58.9 ± 8.7 years and 72 (79.1 %) of them were male. We assessed 144 stents of 91 patients with coronary angiography. Angiographic restenosis was found in 35 patients (38.5 %) and 46 of 144 stents (31.9 %). When clinical characteristics and laboratory findings considered, stenting history due to acute coronary syndrome ($p = 0.029$), plasma ADMA concentrations ($p = 0.001$), C-reactive protein concentrations ($p = 0.01$) and white blood cell count ($p = 0.044$) were higher and left ventricular ejection fraction ($p = 0.023$) lower in patients with restenosis. Plasma ADMA concentration ($\beta = 0.281$; $p = 0.012$) and clinical setting before stenting ($\beta = 0.233$; $p = 0.037$) were found to be the independent predictors of restenosis in multiple linear regression analysis. When we consider the properties of stent and the implantation procedure, we found the stent diameter ($\beta = -0.302$; $p = 0.001$) and length ($\beta = 0.238$; $p = 0.015$) as the independent predictors of restenosis.

In conclusion, plasma ADMA level is found to be an independent predictor of restenosis.

Key words: Stent, ADMA, restenosis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ateroskleroz.....	3
2.1.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Ateroskleroz Etyopatogenezi.....	4
2.1.2.1. Endotel Hücresi.....	6
2.1.2.2. Düz Kas Hücresi.....	8
2.1.2.3. Trombositler.....	9
2.1.2.4. Enflamatuvar Hücreler.....	9
2.1.2.5. Aterosklerotik Plak Oluşumu.....	10
2.1.3. Ateroskleroz Tedavisinde Perkütan Koroner Girişim.....	11
2.2. Restenoz.....	13
2.2.1. Restenoz Patofizyolojisi.....	13
2.2.2. Restenoz Risk Faktörleri.....	17
2.2.2.1. Klasik Risk Faktörleri.....	17
2.2.2.2. Anjiyografik Risk Faktörleri.....	18
2.2.3. Restenoz Sınıflaması.....	19
2.3. Nitrik Oksit ve Restenoz.....	20
2.4. Asimetrik Dimetilarjinin.....	21
2.4.1. Asimetrik Dimetilarjinin ve Kardiyovasküler Sistem.....	22
2.4.2. Asimetrik Dimetilarjinin Ölçümü.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1. Asimetrik Dimetilarjinin Ölçümü.....	27
3.1.1. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi Yöntemi ile ADMA Analizi.....	28

3.1.1.1. Kimyasallar.....	28
3.1.1.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanması.....	28
3.1.1.3. Örneklerin Ön Kolondan Solid-Faz Ekstraksiyon ile Ayrılması ve Türevlendirme.....	28
3.1.1.4. Kromatografik Yöntem.....	29
3.2. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Stent restenozu Gelişiminde Etkisi Olan Klinik ve Laboratuvar Belirteçlerinin Araştırılması.....	34
4.1.1. Asimetrik Dimetilarjinin Düzeyinin Klinik Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi.....	37
4.2. Stent Restenozu Gelişiminde Etkisi Olan Stent ve Uygulanma Şekli ile İlgili Belirteçlerinin Araştırılması.....	41
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADMA	: Asimetrik dimetilarjinin
AKS	: Akut koroner sendrom
bFGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
BH4	: Tetrahidrobiopterin
DDAH	: Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
DKH	: Düz kas hücresi
DM	: Diabetes mellitus
ECM	: Ekstrasselüler matriks
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
EGF	: Endotel büyüme faktörü
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
FGF	: Fibroblast kaynaklı büyüme faktörü
FMN	: Flavin mononükleotid
GCSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GM-CSF	: Granülosit/makrofaj- koloni uyarıcı faktör
HT	: Hipertansiyon
HL	: Hiperlipidemi
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü-1
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	: İnterlökin
İSS	: İlaç salımlı stent
KABC	: Koroner arter by pass cerrahisi
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
L-NMMA	: Asimetrik izomer monometil-L-arjinin
MCP-1	: Makrofaj kemotaktik protein-1
M-CSF	: Makrofaj-koloni uyarıcı faktör
NADPH	: Nikotin adenin dinükleotid fosfat hidrojen
NO	: Nitrik oksit

NOS	: Nitrik oksit sentetaz
NSTEMI	: ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PAI-1	: Plazminojen aktivator inhibitörü-1
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PKG	: Perkütan koroner girişim
PRMT	: Protein-arjinin metiltransferaz
SDMA	: Simetrik dimetilarjinin
STEMI	: ST yükselmeli miyokard infarktüsü
TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü- β
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
u-PA	: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
USAP	: Kararsız anjina pectoris
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Normal arter duvarının yapısı.....	5
Şekil 2.2. Avrupa’da yapılan koroner revaskülarizasyon.....	12
Şekil 2.3. Hasar sonrası arteriyel yeniden şekillenme.....	13
Şekil 2.4. Stent restenozunun zaman aşamaları.....	14
Şekil 2.5. Restenozda hücresel mekanizmalar.....	15
Şekil 2.6. Düz kas hücrelerinin restenoz patolojisinde multifonksiyonel rolü.....	17
Şekil 2.7. Stent içi restenoz (Mehran Sınıflaması).....	19
Şekil 2.8. Nitrik oksit sentezi.....	20
Şekil 3.1. Standart kromotogram.....	29
Şekil 3.2. Restenozu olmayan hasta kromotogramı.....	30
Şekil 3.3. Restenozu olan hasta kromotogramı.....	30
Şekil 4.1. Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların plazma ADMA düzeyi.....	37
Şekil 4.2. Diabetik olan ve olmayan hastalarda plazma ADMA düzeyi.....	41

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Damar endotel tabakasının fonksiyonları.....	7
Tablo 2.2. Asimetrik dimetilarjinin düzeylerinde artış görülen patofizyolojik durumlar ve artış düzeyi.....	23
Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri.....	32
Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar parametreleri.....	33
Tablo 4.3. Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri açısından karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.4. Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların ilaç kullanımlarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.5. Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.6. Asimetrik dimetilarjinin düzeyinin klinik özellikler ile ilişkisi.....	38
Tablo 4.7 Asimetrik dimetilarjinin' nin klinik ve laboratuvar özellikler ile korelasyonu.....	39
Tablo 4.8. Diabetik olan ve olmayan hastaların laboratuvar özellikleri.....	40
Tablo 4.9. Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların stent ve uygulanma yöntemi ile ilgili özelliklerin karşılaştırılması.....	42

PLAZMA ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN DÜZEYİ, STENT RESTENOZU İÇİN BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde koroner kalp hastalıkları dünya genelinde başta gelen ölüm nedenidir. Dünya genelinde her yıl 3.8 milyon erkek ve 3.4 milyon kadın koroner kalp hastalığı nedeniyle ölmektedir (1) ve her geçen gün koroner kalp hastalıklarına bağlı mortalite ve morbidite giderek artmaktadır. Bu artışın % 60' ı gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır (2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde 2005 yılı verilerine göre 16 milyondan fazla tanı almış koroner kalp hastası bulunmakta ve bunlara her yıl 1.200.000 kişi eklenmektedir (3).

Gelişmekte olan ülkeler kapsamında yer alan ülkemizde de koroner kalp hastalığı çok önemli bir sorundur. Hastalıkla ilgili en geniş kapsamlı veriler, Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması' ndan gelmektedir (4). TEK HARF çalışmasında 1990 yılında yapılan taramada sağlanan veriler ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastası bulunduğuna işaret etmiştir. 1990 yılından beri geçen sürede koroner kalp hastası sayısının 2.8 milyona yükseldiği ve artış oranının yıllık % 5-6 dolayında olduğu tahmin edilmektedir. TEK HARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerin 45-74 yaş grubundaki erkeklerde binde 8.2, kadınlarda ise binde 4.3 olduğunu göstermektedir (5).

Koroner arter hastalığı (KAH)' nın en sık nedeni aterosklerozdur. Ateroskleroz sonucu meydana gelen plaklar koroner arterlerde daralmalar yapmaktadır. Bu durum hastada semptom oluşturabileceği gibi asemptomatik de olabilir. Bu plak veya plaklardaki ani yırtılma-çatlama sonucu kararsız angina pectoris (USAP), ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ) yani tüm bu klinik durumları ortak bir isim altında toplarsak akut koroner sendrom (AKS) gelişir. Bu durumun hayatı tehdit edebilmesi nedeniyle tüm dikkatler ateroskleroz gelişimini önlemeye, gelişmiş ise de hastanın mortalite ve morbiditesini azaltmaya verilmiştir.

Günümüzde perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter hastalığının tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Stentler, koroner arter hastalığında bir tedavi seçeneği olarak sıklıkla kullanılmaktadır ve hastalar için bir umut olmuş fakat kullanımları arttıkça da bazı problemler ile karşılaşmıştır. Bu problemlerin başında da restenoz gelmektedir. Restenoz, perkütan koroner girişim sırasında maruz kalınan arteriyel zedelenmeye karşı gelişen iyileşme yanıtı olarak tanımlanır. Sıklıkla stent-içi restenoz

şeklinde oluşur. Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal hiperplazi stent içi restenozun başlıca nedenidir (6). Endotel disfonksiyonu düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur; çünkü sağlam endotelden salınan nitrik oksit düz kas hücre proliferasyonunu önler.

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), özellikle endotel hücreleri tarafından sentezlenen nitrik oksit (NO) yolağının önemli bir endojen düzenleyicisidir. Nitrik oksit sentetaz (NOS)' in yarışmacı inhibitörüdür. Asimetrik dimetilarjinin, çoğunlukla endotel hücrelerde ve böbrekte bulunan dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından L-sitrüline ve dimetilamine metabolize olur. Asimetrik dimetilarjinin düzeyindeki artışın, endotel disfonksiyonunun derecesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmekte ve ADMA' nın endotel disfonksiyonunun yeni bir belirteci olabileceği ileri sürülmektedir (7).

Bu çalışmanın birincil amacı ADMA' nın stent restenozunda bir belirteç olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz lipidlerin, orta ve büyük arterlerin intima tabakasında yavaş yavaş biriktiği, multifokal, immuno-inflamatuvar bir hastalıktır. Koroner arter hastalığı, karotid arter hastalığı ve periferik arter hastalığının altında yatan en sık neden aterosklerozdur. Ateroskleroz tek başına nadiren ölümcüldür. Zamanla erode veya rüptüre olmuş bir aterosklerotik plak üzerine, trombüsün oturmasıyla, akut koroner sendromlar veya inme gibi hayatı tehdit eden durumlar oluşur (8–9).

2.1.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Kardiyovasküler hastalıklar 21. yüzyılda özellikle gelişmiş ülkelerde en önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Gelişmekte olan ülkelere de giderek artmakta olup ölümlerin 1/3' ünden sorumludur. Gelişmekte olan ülkelerdeki bu artış diğer hastalıklar ve sorunlar (enfeksiyon, kazalar... vb.) ile mücadelede kaydedilen ilerlemeler sonucunda ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlanmaktadır. Her ne kadar gelişmiş ülkelerin hastalığı denilse de kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler gelişmekte olan ülkelere iki kat daha fazladır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelere ölümlerin yarısını 70 yaş altı hastalar oluştururken, gelişmiş ülkelere sadece beş hastadan biri 70 yaş altındadır (10–11).

Dünya sağlık örgütünün 2008 yılı istatistiklerine de bakacak olursak, tüm dünyada en sık ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı ve inme sırasıyla birinci ve ikinci sırada yer almaktadır (12). İkisi birlikte tüm ölümlerin % 21.9' undan sorumludur. Yine aynı verilere dayanılarak ve gelişmekte olan ülkelere de göz önüne alındığında 2030 yılında bu oranın % 26.3 olacağı öngörülmektedir.

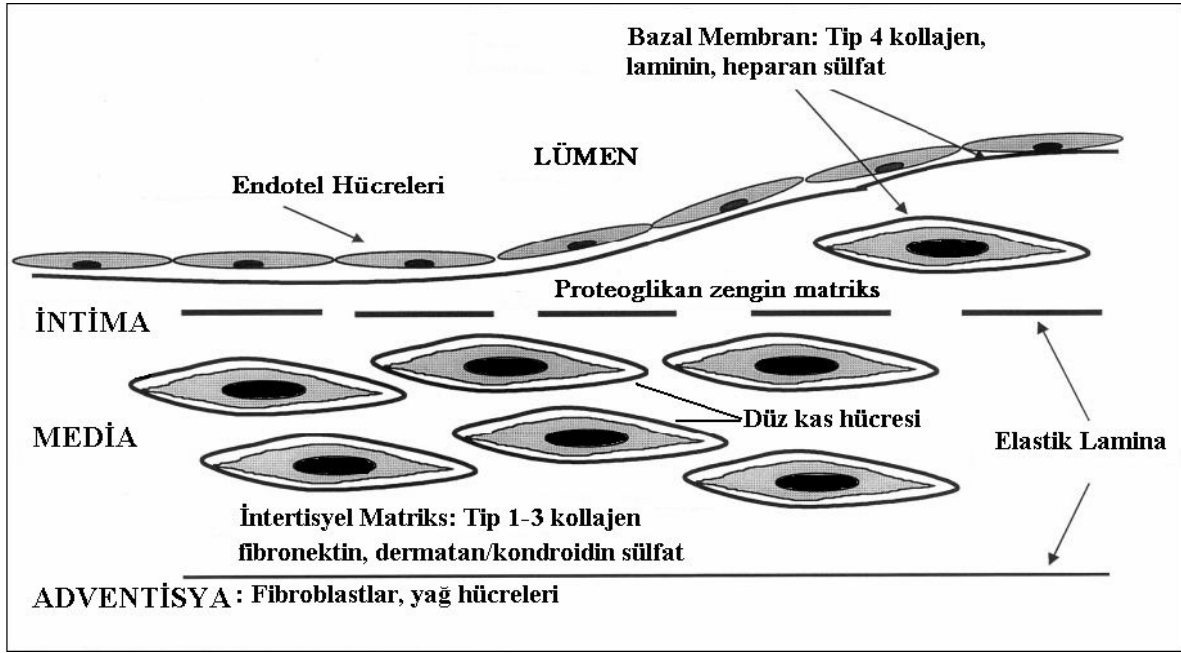
Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar ölüm nedenleri arasında başı çekmektedir. Koroner arter hastalığını ele aldığımızda, bu konuda ülkemizde yapılan ve halen takipleri devam eden, en geniş katılımlı ve en uzun takip süreli çalışma TEKHARF çalışmasıdır (13). TEKHARF çalışmasının 2007 tarama verilerine bakacak olursak, 1990 yılından 2007 yılına kadar genel mortalitede benzer yaş gruplarında azalma görülmektedir. Şöyle ki 1998 tarama sonuçlarında 1000 kişi yılında 11.2 bulunan ortalama mortalite, benzer yaş grubundaki 2003 taramasında 9.1' e, 2007 taramasında ise 5.9'a

gerilemiştir. Ölen kişilerde yaş ortalaması 71.9 ± 11.7 (erkeklerde 68.9, kadında 76.6)' dir. Ölümle sonuçlanmayan yeni koroner olay ise 1000 kişi-yılında 7.6 bulunmuştur. Bu oran, ülke genelinde 24 milyon olan 37 yaş ve üzeri nüfusta yılda 183 bin ölümle sonuçlanmayan yeni koroner olay anlamına gelmektedir. Bu sonuçlara göre ülkemizde yaşam süresi giderek uzamakta fakat koroner nedenli ölümlerde küçük de olsa bir azalma görülmektedir.

Tüm toplumlarda yapılan çalışmalar, aterosklerotik hastalıkların yükünü azaltmaya yönelik programların planlanması ve değerlendirilmesine yöneliktir. Bu çabaların nerelerde yoğunlaşması gerektiğini belirlemek için, aterosklerozun modifiye edilebilir risk faktörlerini ve bunların toplum içerisinde nasıl dağıldığını anlamak gerekir.

2.1.2 Ateroskleroz Etiyopatogenezi

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki tabaka, lümeni çevreleyen intima tabakasıdır. Tek sıra biçiminde sıralanmış endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve az sayıda düz kas hücresinden oluşur. İntima kalınlığı mekanik stresin değişkenliğine bağlı olarak farklılıklar gösterir (14). Kan akımının oluşturduğu mekanik stresin fazla olduğu bölgelerde düz kas hücreleri uyarılırlar ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikanları üretirler. Bu bölgelerde bebeklikten itibaren tek tük makrofajlar da belirmeye başlar. Kan akımına uyum nedeniyle oluşan bu kalınlaşma damar lümenini daraltmaz. Ancak bu bölgeler ateroskleroza yüksek derecede yatkınlık gösterirler (15). İntimadan, internal elastik membran ile ayrılan orta tabakaya media tabakası denir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Adventisya tabakasından eksternal elastik membran ile ayrılır. En dış tabaka olan adventisya ise gevşek bir bağ dokusu yapısındadır. Burada boyuna dizilmiş kollajen lifler, vazovazorumlar ve sinir uçları vardır (16–17) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Normal arter duvarının yapısı. SMC: Düz kas hücresi. Andrew C. Newby. An overview of the vascular response to injury: a tribute to the late Russell Ross. Toxicology Letters 112–113;519–529, 2000

Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları 150 yıldan beridir araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. İlk olarak, 1856'da aterosklerozun, lipidler de dahil olmak üzere plazma içeriklerine karşı gelişen inflamatuvar bir yanıt sonucu ortaya çıktığını öne sürülmüştür. Daha sonra, aterosklerotik lezyonun arter yüzeylerindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğu ve aterosklerotik plaklarda büyük lipid birikimleri olduğu gözlemlenmiş ve tavşanları kolesterolden zengin diyetle besleyerek insanlardakine benzer aterosklerotik lezyonlar geliştiği gösterilerek kolesterolün ateroskleroza neden olabileceğini öne sürülmüştür (18). 1950'lerde, Florey ve arkadaşları, de-endozelizan zararın, lipid ve makrofajların arterde birikimini arttırdığını göstermişlerdir (19). Böylece tablonun önemli bölümü tamamlanmıştır. Ross ve arkadaşları 1973'de arteriyel hasarın, trombosit ve/veya diğer hücrelerden lokal trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) salınımına neden olduğunu öne sürmüşlerdir (20). Benditt ve arkadaşları ise aterosklerozda, kontrolsüz düz kas hücre proliferasyonu olduğunu göstermişlerdir (21).

Son olarak 1986 yılında, Brown ve Goldstein yayınladıkları yazılarında, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörleri, kolesterol metabolizması ve mekanizmalarını anlatmaları yeni ufuklar açmış ve çalışmalara yön vermiştir (22).

Aterosklerotik sürecin nasıl başladığı hala tartışma konusudur. Bu konuda en çok kabul gören Ross tarafından ortaya atılan 'hasara tepki hipotezidir' (20). Burada temel olay endotel hasarıdır. Endotel hasarı, endotel disfonksiyonuna; bu da endotelin doğal koruyucu

özelliğinin bozulmasına ve bir dizi inflamatuvar/proliferatif olayların tetiklenmesine neden olur. Bilinen tüm risk faktörleri (sigara, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diabet... vb.) endotel hasarına yol açabilir.

Ateroskleroz gelişimi dolaşan faktörler ile endotelyal hücreler, lenfositler, monositler ve düz kas hücrelerinden oluşan çeşitli hücre tiplerinin kompleks etkileşimleri sonucunda olur (23).

2.1.2.1. Endotel Hücresi

Endotel, vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan bazal membran üzerinde yerleşmiş tek sıralı yassı epitel hücrelerinden oluşan bir dokudur. Endotelin üç önemli fonksiyonu vardır: kan-doku geçirgenliğini sağlamak, damar tonüsünü kontrol etmek, hemostaz ve enflamasyona göre damar yüzeyinin özelliklerini düzenlemek (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Damar endotel tabakasının fonksiyonları. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003

DAMAR ENDOTEL TABAKASININ FONKSİYONLARI		
Geçirgenlik düzenleyicisi (Filtre Fonksiyonu)	Büyük moleküller	Veziküler transport İntersellüler bileşkelerden geçiş
	Küçük moleküller	Veziküler transport İntersellüler bileşkelerden geçiş Difüzyon
Damar tonüsü düzenleyicisi	Düz kas gevşemesi	Nitrik oksit, diğer
	Düz kas kasılması	Endotelin Anjiyotensin II
Hemostaz ve enflamasyon düzenleyicisi	Trombosit adhezyon ve aktivasyonu	Von Willebrand faktör P-selektin, E-selektin Platelet aktive edici faktör (PAF)
	Pıhtılaşma	Heparin Trombomodülin, diğer
	Fibrinoliz	Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA) Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1)

Oksijen gibi küçük moleküller ve oksijen taşımayan gaz molekülleri, endotelden kolaylıkla difüze olur. Glikoz gibi birçok küçük molekülün difüzyonu da çok az bir sınırlama ile endotelden gerçekleşir. Buna karşın endotelin, albüminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyen oldukça seçici geçirgen bir yapısı vardır (24). Makromoleküller büyüklüklerine bağlı olarak endotelyum içine sadece sınırlı bir düzeyde penetre olurlar. Albümin gibi küçük proteinler, endotelyal yarıklardan geçebilirken, büyük proteinler ve partiküller endositik veziküller yoluyla sadece subendotelyal dokuya ulaşabilirler. Lipoproteinler de endotelden bu yolla penetre olurlar.

Damar tonüsü, arterin düz kas hücrelerinin kontraksiyon derecesi ile belirlenir. Endotel, düz kas hücre kontraktilesini parakrin vasoaktif mediyatörler salgılayarak kontrol eder. 1980' den önce damarın gevşeme ve kasılmasından asıl sorumlu mekanizmanın nörohumoral faktörlerin damar düz kasları üzerinde yaptığı etkiler ile olduğu düşünülüyordu. Ama bu özelliklerin birçoğunun, 1980' lerde, ilk olarak makrofajlardan izole edilen NO molekülü ile kontrol edildiği anlaşıldı (17). Furchgott, başlarda endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ismi verilen bu faktörün daha sonraları NO olduğunu gösterdi (25). Nitrik oksit, endotelyal plazma membranından difüze olur, ekstrasellüler aralıktan geçer ve düz kas hücresi içinde enzimatik bir kaskadı aktive eder. Bu durum, düz kasın gevşemesine ve damar tonüsünün azalmasına yol açar.

Endotel, trombosit adhezyonu, pıhtılaşma ve fibrinolizi düzenleyen faktörler içerir. Bu faktörler, pıhtılaşmada görev alan von Willebrand faktörü, trombosit adhezyonunda rol oynayan yüzey molekülleri (CD40 reseptörü) ve plazminojen aktivatörleri (t-PA, u-PA) ve bunların inhibitörü (PAI-1) gibi fibrinolizi regüle eden faktörlerdir. Benzer şekilde, endotel hücreleri, E-selektin, intersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi, lökosit adhezyon moleküllerini, lökositlerin toplanmasını uyaran kemokinleri (lökosit kemotaktik protein-1 ve interlökin-8) ve interlökin-1 gibi immün hücreleri aktive edebilen sitokinleri taşır ve bu şekilde damar yüzeyinin inflamatuvar özelliklerini kontrol eder.

2.1.2.2 Düz Kas Hücresi

Arterlerin media tabakasında bulunan düz kas hücreleri (DKH) temel olarak arter tonüsünü sağlamakla görevlidirler. Hasarlanma ile ortaya çıkan büyüme faktörleri (trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β)) ve sitokinlerce aktive olan DKH' ler, göç edebilme (migratuar) özelliği kazanarak neointimaya göç ederler (26). Aterosklerotik plak, hücresel elemanlar ve

matriksten oluşur. Matriksi oluşturan glikozaminglikanlar, proteoglikanlar, kollajen, elastin, fibronektin, laminin, vitronektin ve trombospondin gibi maddelerin sentezinden büyük oranda DKH' ler sorumludur (27). Ayrıca birçok hücre kültürü ve hayvan deneyinde, yüksek kolesterol varlığında DKH' lerin, makrofajlar gibi kolesterol partiküllerini fagosite ederek köpük hücrelerine dönüştükleri gösterilmiştir (28–29).

2.1.2.3 Trombositler

Kararlı koroner arter hastalıklarında, trombosit monosit kümelerinin gösterilmesi ve trombosit yüzeyinde inflamasyonun bir göstergesi olan CD40 ligandının saptanması, bu hücrelerin büyük olasılıkla aterogeneze rol oynadığını düşündürmektedir (30). Vücuttaki CD40 ligandının %90' ından fazlası trombositlerde bulunur. CD40 ligandı ile CD40 reseptörünün bağlanması trombositlerin aktive olmalarına ve granüllerini boşaltmalarına neden olur. Trombositler çekirdeksiz hücreler olup protein üretmemelerine rağmen, içerdikleri alfa granüllerinde çok sayıda değişik mitojen ve sitokinler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi aktive olan trombositler bu maddeleri salgırlar. Bu maddeler içerisinde en önemlisi, güçlü bir mitojen olan PDGF' dir. Proliferasyon yeteneği olan bütün hücreler üzerinde etki gösterir. Mitojenik etki gösterdiği hücreler üzerine aynı zamanda kemotaktik etki de gösterir. Bu mitojen ile karşılaşan düz DKH' ler, hem çoğalır hem de bağ dokusu sentezini arttırlar (31).

2.1.2.4 İnflamatuvar Hücreler

Aterosklerotik sürecin başlaması ile aktive olan hücreler bir takım selektinler ve adhezyon moleküllerini taşır ve bazı kemokinleri üretirler. Kemokinler, lökositlerin kemoatraksiyon, migrasyon ve aktivasyonundan sorumlu olan proinflamatuvar sitokinlerdir. Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) bu sitokinlerin başında gelir. Monosit kemotaktik protein-1 monositleri intimaya çeker. İntimaya inflamatuvar hücrelerin toplanmasının ilk safhası, monositlerin ve T lenfositlerin endotelial hücre tabakası boyunca yuvarlanmasıdır. Bu durum selektin molekülleri tarafından kontrol edilir. Daha sonra hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1) ve damar hücresi adezyon molekülü (VCAM-1) gibi adezyon molekülleri sayesinde, lökositlerin adezyonu ve endotelial hücre tabakasından göçü gerçekleşir. Dokuya geçen monosit, monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF)' ün etkisiyle makrofaja dönüşür. Makrofajların yüzeyinde scavenger (çöpçü) reseptörleri eksprese olur.

Scavenger reseptörlerinin oluşumu da, peroksidom proliferatörün aktive ettiği reseptör- β (köpük hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese olan nükleer bir transkripsiyon faktörü) tarafından kontrol edilir. Okside LDL, bu scavenger reseptörleri sayesinde tanınır ve makrofajlarca fagosite edilerek kolesterol esterleri olarak depolanır. Bu şekilde makrofajlar da köpük hücrelerine dönüşür (32–33).

2.1.2.5 Aterosklerotik Plak Oluşumu

Endotel disfonksiyonu geliştiğinde, dolaşımdan intima tabakasına geçen LDL molekülleri, burada matriks yapılarına bağlanarak birikir. LDL' nin ilk oksidasyonu endotel tarafından yapılır. Bu aşamada LDL' nin yapısındaki apo B-100 değişmez. Daha sonra dolaşımdan intimaya geçen monositler, makrofajlara dönüşür ve salgıladıkları lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve malondialdehitin ile LDL molekülünü tekrar okside ederler. Malondialdehit, apo B proteininin lizin halkasını değiştirir (32–35). Okside LDL partikülleri, makrofajlar üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerce tanınarak makrofajlar tarafından fagosite edilirler ve kolesterol esterleri olarak hücre içinde depo edilirler. Aynı zamanda DKH' ler de bu partikülleri fagosite eder ve bu şekilde hem DKH' ler, hem de makrofajlar köpük hücrelerine dönüşürler. Köpük hücreleri, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgırlar (32–33,36).

Okside LDL, MCP-1 yapımını uyararak (37), bölgeye daha fazla monosit göçünü sağlar, plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek sayılarını arttırır, adhezyon moleküllerinin, bazı büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve kemokinlerin üretilmesini uyarır (38); makrofajlar, DKH' ler ve fibroblastlar için sitotoksiktir (39).

Aterosklerotik plağın ilk evrelerinde, hücre dışında sadece dolaşımdan geçen LDL partikülleri izlenirken ileri evre lezyonlarda çok miktarda ekstrasellüler lipid birikiminin olduğu görülür. Bu ekstrasellüler lipidin asıl kaynağı apoptoza gitmiş köpük hücreleridir (40). Makrofajların ölümünde, LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksidlerin de etkisi olmakla beraber asıl mekanizma apoptozdur(41).

Endotel disfonksiyonu sonrasında ortaya çıkan büyüme faktörleri (PDGF, FGF, TGF- β) ve sitokinlerce aktive olan DKH' ler bu sırada intimaya göç eder. Düz kas hücreleri bir yandan kollajen ve diğer matriks bileşenlerini üretirken, makrofajlar da salgıladıkları matriks metalloproteinazları ile bunları yıkmaktadır. Bu süreç ilerledikçe DKH' ler, sentezledikleri maddeler ile matriks ve fibröz başlığın oluşumunu sağlarlar (42). Bu şekilde fibröz bir başlık

altında lipid, bağ dokusu elemanları ve hücre yıkım ürünlerinden oluşan aterosklerotik plak oluşmuş olur. Plak büyüdükçe, normalde damarsız olan media tabakasında yeni damar oluşumları görülür. Bu damar oluşumlarında yoğun biçimde adhezyon molekülü sunumu olduğu ve komplike olmuş plaklarda, komplike olmayanlara göre daha fazla damar oluştuğu gösterilmiştir (43).

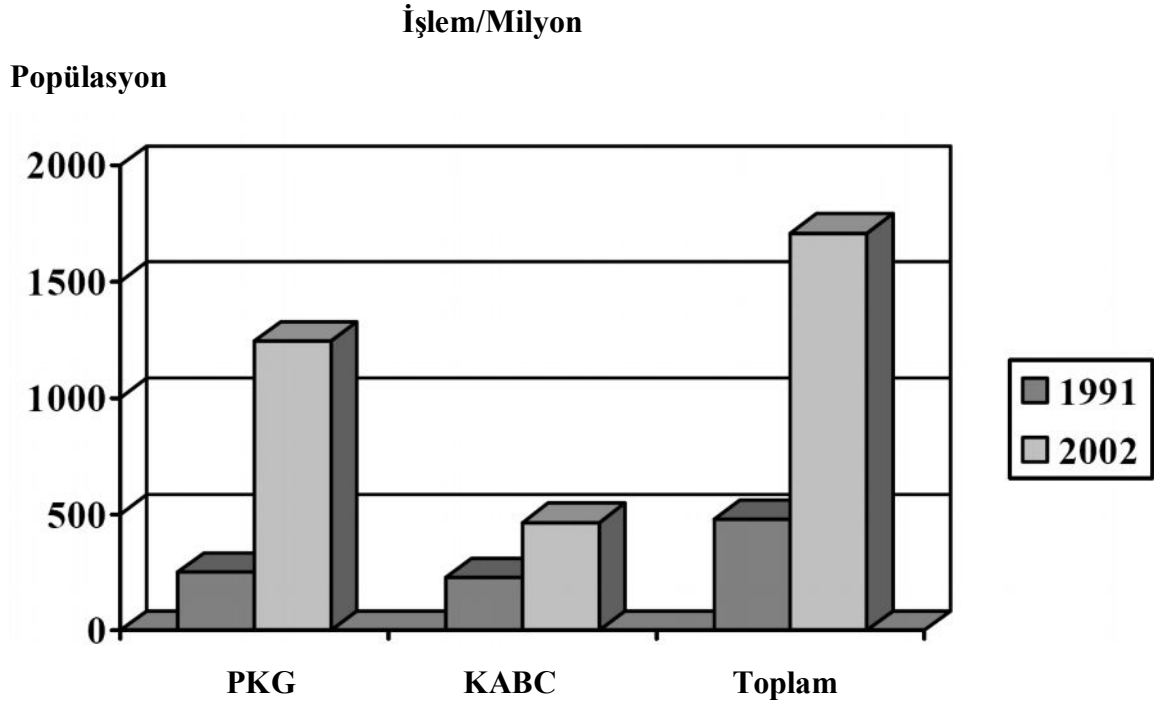
2.1.3 Ateroskleroz Tedavisinde Perkütan Koroner Girişim

Özellikle son dekatta batı ülkelerinde, yaşa göre düzeltilmiş ölüm oranlarına bakıldığında, koroner arter hastalığına bağlı ölümlerde bir azalma gözlenmesine rağmen, bu ülkelerde koroner arter hastalığı halen en önde gelen ölüm nedenidir. Ölüm oranlarındaki bu düşüş, akut olayların tedavisi ve birincil/ikincil korumadaki gelişmeler nedeniyledir (44). Klinik olarak koroner arter hastalığı, kararlı angina pectoris ve akut koroner sendrom olarak kendini gösterir. Akut koroner sendromun ise, kararsız angina pectoris, ST segment yükselmeli ve ST segment yükselmez miyokard infarktüsünü içeren geniş bir spektrumu vardır. Koroner arter hastalığının tedavisi, hayat tarzı değişikliği (örn. diyet, fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması), farmakolojik tedavi (örn. antiplatelet ajanlar, nitratlar, statinler, beta blokörler) ve PKG veya koroner arter bypass cerrahisi (KABC)'nden oluşan koroner revaskülarizasyonu içerir.

Özellikle 1960' larda KABC' nin uygulanmaya başlaması ile (45), cerrahi tekniklerde, KABC sırasında ve sonrasında uygulanan farmakoterapide ve cerrahi sonrası yoğun bakımda dramatik gelişmeler olmuştur. Arter greftlerinin kullanılması, greftlerin uzun dönem açıklığının daha iyi olmasını sağlamıştır (46). Daha yakın zamanda da “off pump” ve minimal invaziv cerrahi uygulamaya girmiş ve cerrahi sonuçlarını bir basamak daha iyileştirmiştir (47).

Cerrahi revaskülarizasyonda bu gelişmeler olurken, 1977' de Andreas Gruentzig tarafından ilk perkütan revaskülarizasyon (balon anjiyoplasti) uygulanmıştır (48). Bu koroner arter hastalığı tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. Ancak balon anjiyoplasti ile yapılan revaskülarizasyonun başarısı uzun dönemde gözlenen yüksek restenoz oranları nedeniyle sınırlanmıştır. Ayrıca işlem sırasında koroner diseksiyon gelişebilmekte ve kötü sonuçlara neden olabilmektedir (49). Bu problemin üstesinden gelmek için 1980' lerin ortalarında stentler geliştirilmiştir (50). Koroner stentler, arter iç duvarına destek olarak erken ve geç vasküler yeniden şekillenme (remodeling)' yi önlemek amacıyla dizayn edilmişlerdir. Stentlerin ilk kullanıma girdiği dönemlerde yüksek (% 3–5) subakut tromboz oranları

kullanımlarını sınırlamış fakat antiplatelet ve periprocedürel antikoagulan kullanımı ile bu oran çok aşağılara çekilmiştir. Stent uygulaması sonrası yapılan geniş çaplı çalışmalarda, stentlerin restenoz oranını anlamlı bir biçimde azalttığı ve koroner revaskülarizasyon sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (51–52). İkinci kuşak stentler ile de fleksibilite, damar duvarına olan destek, uygulanabilirlik ve yan dal koruma arttırılmıştır. Balon anjiyoplastiye göre stent uygulaması restenoz oranlarını azaltmış olsa da tedavinin ilk yılında, anjiyografik olarak % 20–30, klinik olarak da % 10–15 oranında restenoz halen görülmektedir (53–54). Bu nedenle 2000’li yıllarda ilaç salımlı stent (İSS)’ ler geliştirilmiştir. Bu stentler damar duvarında hasarlanan bölgeye sürekli olarak antiproliferatif ajanlar salmaktadır. Üç katmandan oluşurlar; balonla genişleyen stent, sürekli ilaç salımını sağlayan polimer bir kılıf ve farmakolojik ajan. Burada amaç antiproliferatif ajan ile intimal hiperplaziyi sınırlandırarak restenoz gelişimini azaltmaktır. Bu konuda İSS’ ler restenoz oranlarını % 8–15’ e düşürmüş ama tamamen ortadan kaldıramamıştır (54–57). Günümüzde stentlerin kullanımı ile revaskülarizasyon stratejileri arasında PKG’ in yeri giderek artmış ve halen artmaktadır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Avrupa’da yapılan koroner revaskülarizasyon. Ghosh P, Schistek R, Unger F. Coronary revascularisation in DACH: 1991–2002. Thorac Cardiovasc Surg;52:356-64, 2004. PKG: Perkütan koroner girişim, KABC: Koroner arter by-pass cerrahisi

2.2 Restenoz

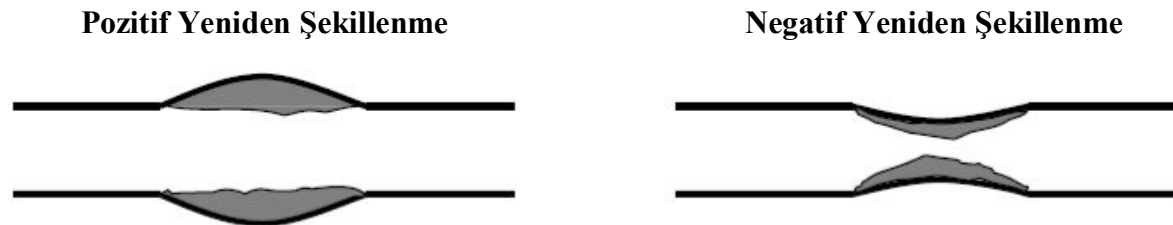
2.2.1 Restenoz Patofizyolojisi

Perkütan koroner girişim, KAH' ın tedavisinde en yaygın kullanılan revaskularizasyon yöntemidir. Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti yapılırken, günümüzde olguların %90' ından fazlasına stent uygulanmaktadır. Restenoz, perkütan koroner girişim sırasında maruz kalınan arteriyel zedelenmeye karşı gelişen iyileşme yanıtıdır(58). Restenozun sıklıkla kullanılan tanımı, PKG sonrası % 50' den fazla darlık gelişmesidir ve klinik olarak anlamlı darlık, genellikle anjiyoplasti sonrası 1–3 ay arasında gelişir. Bununla birlikte, “de novo” darlıklarda İSS' ler (sirolimus veya taksolimus) restenoz oranını %8' lere indirmiştir (57,59)

Restenoz patofizyolojisi çok karmaşıktır ve henüz tam olarak açıklanamamıştır. Balon anjiyoplasti sonrası gelişen restenoz in-stent restenozdan farklıdır (60). Balon anjiyoplasti sonrası gelişen restenoz, damar duvarı elastik büzüşmesi (recoil), negatif arteriyel yeniden şekillenme ve neointima hiperplazisini içerir (61).

Elastik büzüşme: Koroner arterlerin iç ve dış elastik membranlarında bol miktarda elastik lif vardır. Balonun şişirilmesiyle gerilen bu lifler, balonun söndürülmesini izleyen saniyeler veya dakikalar içinde büzüşür ve lümen alanında % 40' a varan kayıba yol açarlar. Ancak stentler, aşırı gerilmeye bağlı gelişen bu durumu önemli oranda azaltır (61–63)

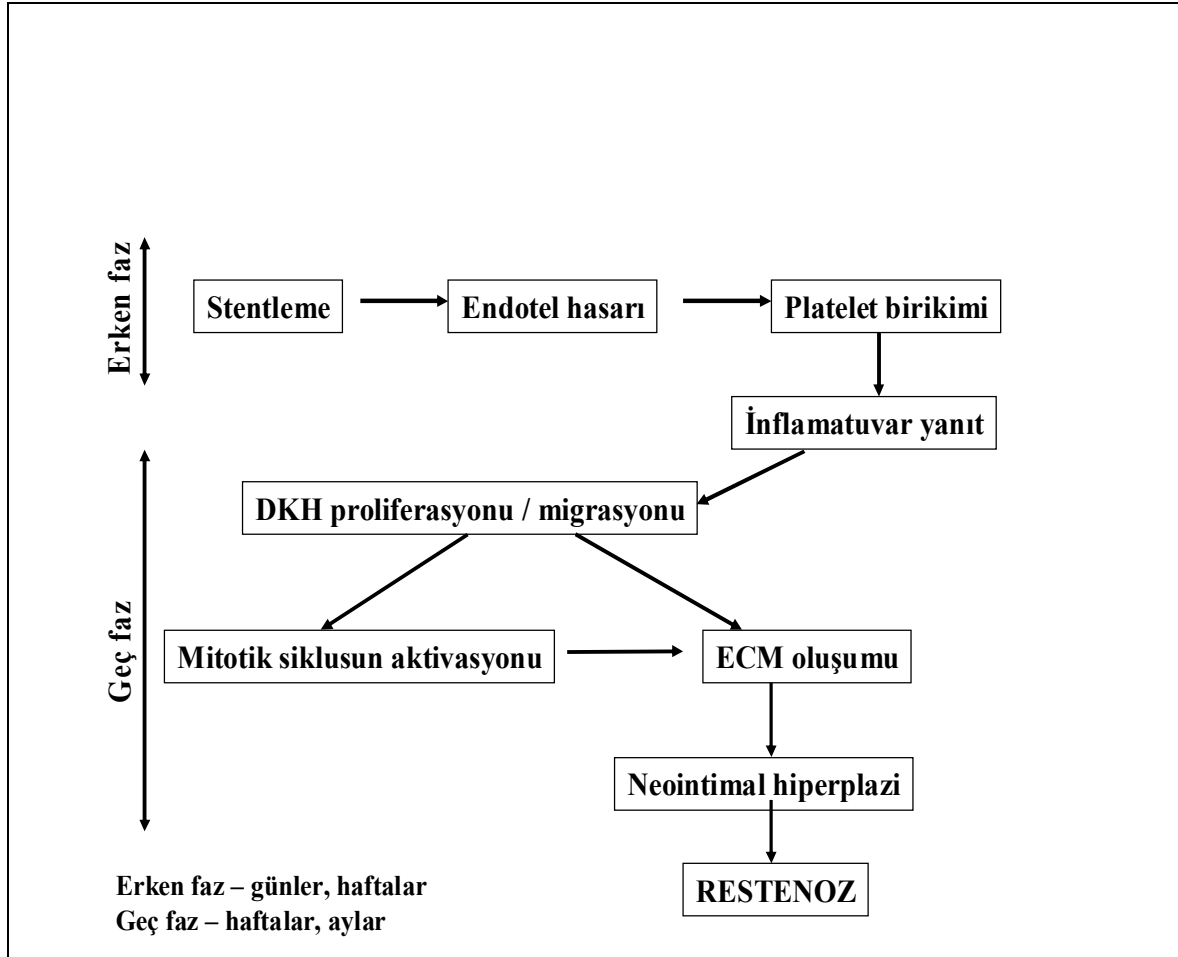
Yeniden şekillenme: Damar çapındaki değişikliği ifade eder ve iki tipi vardır. Pozitif yeniden şekillenmede damar, neointima oluşumuna izin verecek şekilde genişler ve bu genişleme hacim bağımlı olarak lümenin daralmasını önler (64). Negatif yeniden şekillenmede ise, adventisyel fibroz ve kalınlaşma gelişir ve bu da damar lümeninin daralmasına yol açar (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Hasar sonrası arteriyel yeniden şekillenme

Stent uygulaması, hem elastik büzüşmeyi hem de negatif yeniden şekillenmeyi engeller. Bu nedenle stent içi restenoz esas olarak neointima hiperplazisine bağlı gelişir (62,65).

Stent restenozuna neden olan karmaşık mekanizmalar erken (günler-haftalar) ve geç (haftalar-aylar) olarak iki faza ayrılabilir (Şekil 2.4). Her basamak çeşitli moleküler ve hücrel olaylarla kontrol edilir ve çeşitli büyüme faktörleri ve reseptörleri, sitokinler, ikinci haberciler ve proto-onkojenler bu olaylarda rol alır (66).



Şekil 2.4. Stent restenozunun zaman aşamaları. DKH: Düz kas hücresi, ECM: Ekstrasellüler matriks

Neointima hiperplazisi: Her çeşit PKG, yaptığı hasar oranında neointima hiperplazisine neden olur ve 3 evreye ayrılır (61,64,67–68).

Evre I: Trombotik Faz (0–3 gün)

Arteriyel hasara trombositlerin ilk cevabı aktivasyon, adezyon ve agregasyon olur. İlk 24 saatte trombosit alanının üzerinde fibrinden zengin trombüs oluşur.

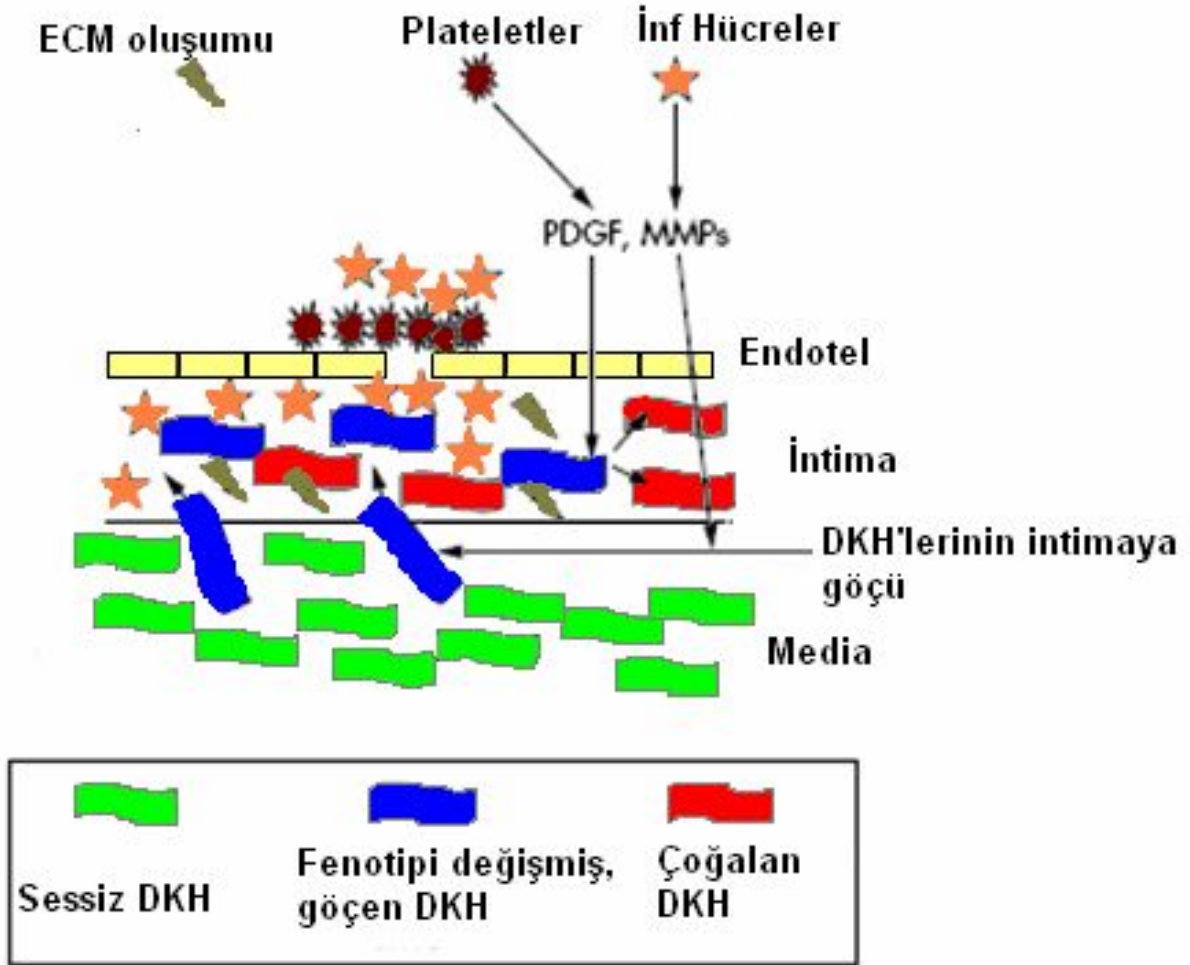
Evre II: Yerleşme Fazı (3–8 gün)

Arteriyel hasar bölgesinde oluşan trombüs üzerinde bir endotel tabakası oluşur. Endotelial hücreler belirdikten hemen sonra özellikle monositlerden oluşan hücrel infiltrasyon oluşur.

Monositler kan dolaşımından ayrılarak subendotelyal mural trombüs içerisine göç ederler ve burada makrofajlara dönüşürler.

Evre III: Proliferatif Faz (8 gün-tam iyileşme)

Resorbe olmakta olan trombüs içerisine DKH' ler göç ederek çoğalırlar ve neointimal hacmi arttırlar. Resorbe olmakta olan trombüs, neointimal hücreler için bir matris oluşturur (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Restenozda hüresel mekanizmalar. In stent restenosis: bane of the stent era. Mitra AK. Agrawal DK. J Clin Pathol;59;232–239, 2006. DKH: Düz kas hücresi, ECM: Ekstrasellüler matris, PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

Neointima hiperplazisinin gelişiminde, DKH' nin göçü, proliferasyonu ve sentez fonksiyonları ile inflamatuvar ve ekstrasellüler matris oluşumuna katkıları temeldir (Şekil 2.6). Düz kas hücrelerinin aktivasyonu, kontraktil fenotipten sentetik fenotipe kaymaları ile ilişkilidir. Medial DKH' nin çoğalması balon hasarından 24 saat sonra başlar ve en az 2 hafta devam eder (69). Balon hasarından 24 saat–3 gün sonra DKH' lerin % 20-40' ı aktive olur ve

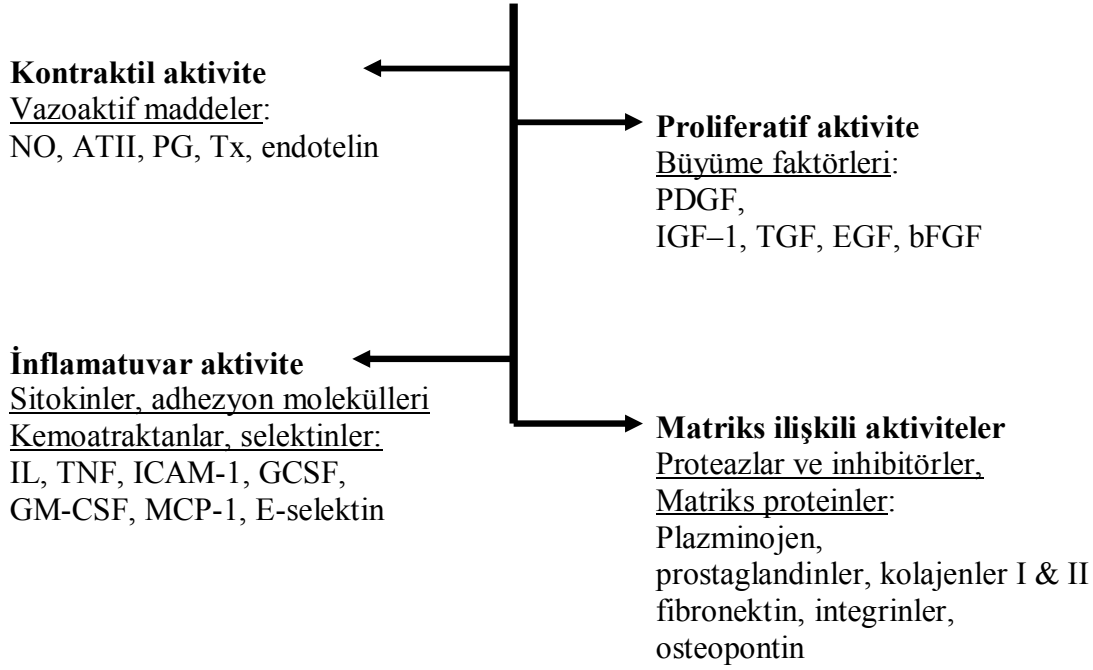
hücre siklusuna girer. Bu hücreler daha sonra internal elastik membranı aşarak intima içine göç ederler. Bu neointimal hücrelerin birçoğu birkaç siklus daha proliferemaya devam eder ama göç eden hücrelerin yaklaşık yarısı DNA sentezi yapmaz (70).

Trombositler, PDGF' nin en önemli kaynağıdır, ancak endotel hücreleri, makrofajlar ve DKH' ler de arteriyel hasardan sonra PDGF salgılayabilirler (71–72). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, DKH' nin mediadan intimaya göçü için çok önemlidir fakat çoğalmaları üzerine belirgin bir etkisi yoktur (73).

Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), endotel ve DKH' ler için mitojenik bir maddedir. Temel fibroblast büyüme faktörü, damar hasarı sonrası DKH' ler tarafından üretilir. Düz kas hücrelerinin bölünmesinin ilk siklusunun, bFGF' i bağlayan bir antikorun infüzyonu ile % 80 oranında azaldığı fakat neointimal kalınlaşma üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (74–75).

Restenoz gelişiminde rol alan diğer faktörler TGF- β ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)' dir. Arteriyel hasardan sonra DKH' lerde, TGF- β mRNA düzeyi artar ve ekstraselüler matriks sentezi safhasında en yüksek düzeye ulaşır (76–77). Sentezlenen TGF- β ' nin fibronektin ekspresyonunu kontrol ettiği bilinmektedir (78) ve ekstraselüler matriks sentezinin kontrolünde önemli bir moleküldür (79). İnsülin benzeri büyüme faktörün-1' in temel kaynağı DKH' lerdir ve IGF-1' in mRNA ekspresyonu arteriyel hasarı takip eden haftalarda on kat artar (80).

Vasküler düz kas hücreleri



Şekil 2.6. Düz kas hücrelerinin restenoz patolojisinde multifonksiyonel rolü. In stent restenosis: bane of the stent era. Mitra AK, Agrawal DK. J. Clin Pathol;59;232–239, 2006. NO: Nitrik oksit, ATII: Anjiyotensin II, PG: Prostaglandin, Tx: Tromboksan, PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, TGF: Dönüştürücü büyüme faktörü, EGF: Endotel büyüme faktörü, bFGF: Temel fibroblast büyüme faktörü, IL: İnterlökin, TNF: Tümör nekroz faktör, ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1, GCSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör, GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör, MCP-1: Monosit kemotaktik protein

2.2.2 Restenoz Risk Faktörleri

2.2.2.1 Klasik Risk Faktörleri

Klasik restenoz risk faktörlerinin başında diabetes mellitus (DM) gelmektedir. Restenoza ek olarak özellikle insülin bağımlı DM hastaları, PKG sonrası daha fazla miyokard infarktüsü, hedef damar revaskülarizasyonu ve ölüm oranlarına sahiptir (81–82). İntravasküler ultrason ile yapılan gözlemsel çalışmalar, diabetik hastalarda hem stent konulan hem de konulmayan lezyonlarda abartılı bir intimal hiperplazinin izlendiği, artmış restenoz oranlarını ortaya koymuştur (83). Ayrıca diabetik hastalardaki restenotik dokuların diğer hastalardakinden daha farklı olduğu; daha az hücre içerdiği ve kollajenden çok daha zengin sklerotik yapıda oldukları görülmüştür (84). Bütün bunlar diabetik hastalarda görülen hiperinsülinemi, artmış trombotik ve inflamatuvar cevap gibi birçok anormalliğe bağlanmıştır (85).

Serum kolesterol düzeyi ile restenoz arasında bir ilişki olup olmadığı tartışmalıdır ve hiperkolesteroleminin restenoz için bir risk faktörü olduğu henüz ispatlanamamıştır. Kolesterol düzeylerinin statinler ile düşürülmesi PKG sonrası restenoz oranlarını azaltmamıştır (86–88). Tek kabul edilebilir olan lipoprotein(a) düzeyinin restenoz için bir risk faktörü olabileceğidir (89).

Ne sigara ne de cinsiyet restenoz gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır(90–91). Birçok çalışma hipertansiyonun restenoz için bir risk faktörü olduğunu düşündürse de sonuçlar çelişkilidir. Ne var ki PKG öncesi ciddi veya kararsız anjina varlığı restenoz gelişimi için tartışılmaz bir risk faktörüdür (52,92–94).

Son dönem böbrek hastalığının, restenoz gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda, PKG öncesi minimum lümen çapının normal popülasyona göre küçük olduğu ve yine bu hastalarda plazma fibrinojen düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür (95).

Renin anjiyotensin sistemi de restenoz gelişiminde rol almaktadır. Anjiyotensin II (ATII), DKH' lerinde bulunan ATII tip 1 reseptörleri aracılığı ile DKH proliferasyonunu uyarmaktadır. Fakat ATII üretiminin baskılanmasının restenoz gelişimine karşı koruyucu bir etkisi henüz gösterilememiştir (96–97).

İnflamatuvar belirteçlerden biri olan C-reaktif protein (CRP)' in, sağlıklı insanlarda ve bilinen koroner arter hastalığı olanlarda kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. C-reaktif proteinin, PKG sonrası restenozu öngördüğünü gösteren bulgular vardır (98–99)

2.2.2.2 Anjiyografik Risk Faktörleri

Restenoz için anjiyografik risk faktörleri çalışmalarda açık olarak ortaya konmuştur. Bunlardan başlıcaları (100–104);

- Proksimal sol ön inen arter lezyonları
- Küçük damar çapı
- Uzun lezyon
- Çoklu stent kullanımı
- Total okluzyon
- Restenotik lezyon
- Safen ven grefti
- Osteal ve bifurkasyon lezyonu

- İşlem sonrası belirgin rezidü kalması
- İşlem sonrası lümen çapı
- Stent uzunluğu

2.2.3 Restenoz Sınıflaması

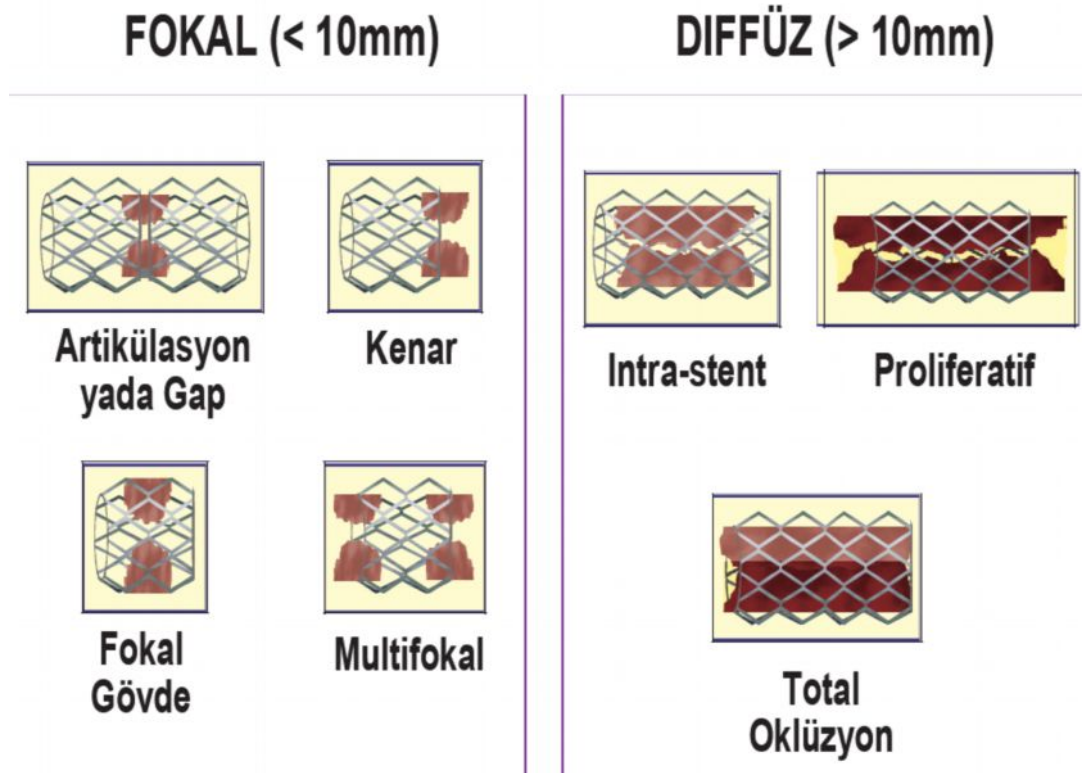
Günümüzde, stent içi restenoz sınıflamasında en çok kullanılan, Mehran ve ark (105) tarafından önerilen ve restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine dayanan sınıflamadır.

Dört tip stent içi restenoz tanımlanmaktadır (Şekil 2.7):

- Tip I: Fokal (uzunluk <10 mm);
- Tip II: Diffüz, stent içi (uzunluk >10 mm);
- Tip III: Diffüz, proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk >10 mm);
- Tip IV: Tıkayıcı.

Ayrıca Tip I, stentle lezyon ilişkisine göre A' dan D' ye doğru dört altgruba ayrılır. Bunlar;

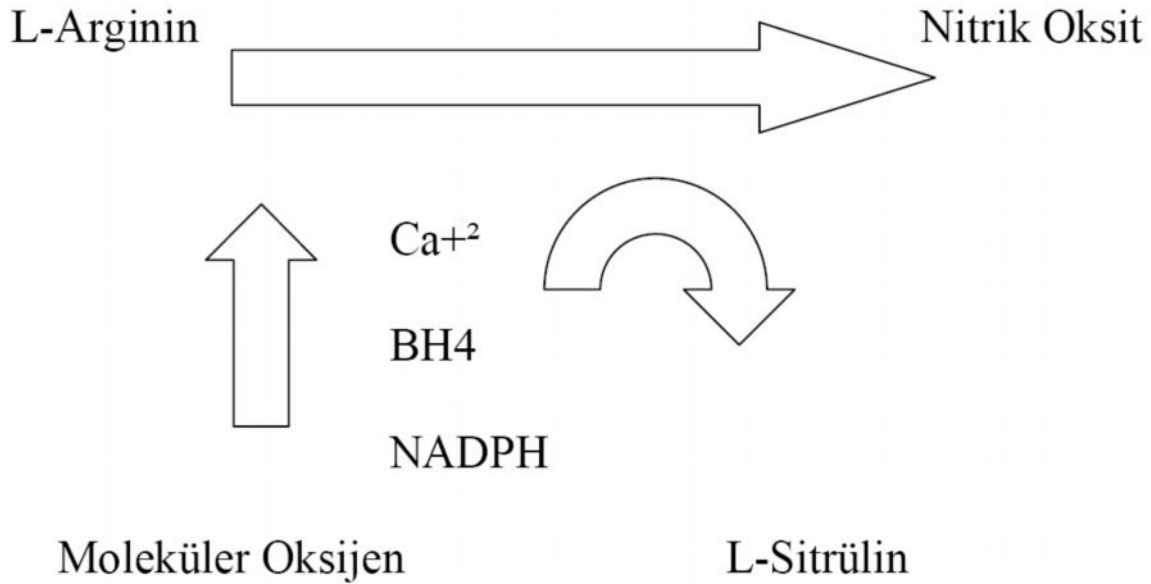
- Tip IA: Eklenti bölgeleri veya boşluklar
- Tip IB: Kenar bölgeler
- Tip IC: Gövdede sınırlı
- Tip ID: Multifokal



Şekil 2.7. Stent içi restenoz (Mehran Sınıflaması)

2.3 Nitrik Oksit ve Restenoz

Nitrik oksit, esas olarak NOS' un katalizlediği L-argininin oksidasyonu ile oluşur (106–107). Memelilerde NO sentezleyen üç değişik NOS enzimi vardır. Köken aldıkları dokulara göre tip-1 [nöral-NOS (n-NOS)], tip-2 [inducebil-NOS (i-NOS)] ve tip-3 [endotelyal-NOS (e-NOS)] olarak isimlendirilirler. Bunlardan eNOS, endotele özgüdür. eNOS, NO sentezinde substrat olarak L-arginin, ko-substrat olarak nikotin adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) ve koenzim olarak da flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahidrobiopterin (BH4), indirgenmiş tiyol ve Hem molekülünü kullanır. Sonuçta ortaya çıkan bileşikten L-sitrülin ve NO oluşur (108) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Nitrik oksit sentezi. BH4: Tetrahidrobiopterin, NADPH: Nikotin adenin dinükleotid fosfat hidrojen

Endotelyal NOS tarafından oluşturulan NO, DKH içerisine difüze olarak hücre içi guanilat siklaz aracılı sinyal yolunu aktive eder. Bu şekilde dışarı kalsiyum çıkışı artar ve DKH gevşer (109). Bu sinyal ileti yolu ile NO, bilinen en potent vazodilatördür (106,110). Koroner dolaşımda bazal endotelyal NO oluşumu, endojen vazokonstrüktörler olan ATII ve endotelinin tersine vazodilatör etki gösterir (109–110). Asetilkolin, bradikinin ve trombin gibi reseptör bağımlı agonistler endotelyal NO salınımını arttırarak, endotel bağımlı vazodilatörler gibi etki gösterirler (111). Nitrik oksit sentezi, eNOS üzerinden adozin (112), makaslama

kuvveti “shear stress” (113) ve NO’ nun kendisi (114) gibi muhtelif faktörler tarafından regüle edilir.

Nitrik oksit potent vazodilatör etkisinin yanında sağlıklı damar duvarının ateroskleroz gelişimine karşı savunmasını da sağlar. Nitrik oksit, TGF- β gibi diğer mediatörlerle birlikte çalışarak DKH’ nin sabit kalmasını sağlar, yani göç etmesini ve çoğalmasını inhibe eder (115–116). Aynı zamanda NO, PDGF ve bFGF gibi mediatörlerin proliferatif etkilerini azaltır (117). Ayrıca tromboza iştirak eden, adezyon, agregasyon ve yapılanmayı içeren lökosit ve trombosit yanıtını inhibe eder ve VCAM-1 ekspresyonunu azaltır (118–121).

Yağlı çizgilenme oluşmadan önce, bozuk NO biyoaktivitesi ve/veya eNOS ekspresyonu sonucu gelişen, bozuk endotel bağımlı vazodilatasyon, aterosklerozun erken bir belirtisidir (122–123). Aterosklerozlu hiperkolesterolemik hastalarda sürekli olarak NOS’un substratı olan L-arjinin veya NOS kofaktörünün verilmesinin endotel bağımlı vazodilatasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (124). Ateroskleroz muhtemelen, plak revaskülarizasyonu, DKH-monosit-lökosit-trombosit fonksiyonları ve damar tonüsü gibi birçok olayda bozuk NO aracılı regülasyon nedeniyle ilerlemektedir (125–127).

Ateroskleroza benzer şekilde, balon hasarı da NO sentez ve fonksiyonunu sınırlamaktadır. Anjiyoplasti sırasında, o bölgedeki endotel soyulur ve böylece vazoaktif NO’ nun kaynağı olan eNOS içeren hücreler bölgeden uzaklaştırılmış olur (128–129). Endotel, anjiyoplastiden birkaç hafta sonra rejenere olur (130) fakat NO sentezi ve endotel bağımlı vazodilatasyon bozuk kalır (131). Bu gözlemler NO eksikliğinin, restenoza neden olabileceğini düşündürmekte ve NO’ nun yerine konmasının anjiyoplasti sonrası restenoz gelişimini önlemedeki potansiyelinin araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Benzer bir hayvan çalışmasında, bir NO donörü olan 3-morpholino-sydnonimine-1’ in, anjiyoplasti sonrası lokal infüzyonunun intimal hiperplaziyi azalttığı gösterilmiştir (132). Yine bir başka hayvan çalışmasında, eNOS overekspresyonu sağlayan, adenovirüs geni salan stentlerin kullanımı sonucunda neointimal hiperplazinin ve restenozun azaldığı gösterilmiştir (133).

2.4 Asimetrik Dimetilarjinin

L-arjinin, post-translasyonel modifikasyonunda metilasyona uğrayan bir proteindir. L-arjininin metilasyonu sonucu üç farklı molekül oluşur. Bunlar: asimetrik izomer monometil-L-arjinin (L-NMMA), asimetrik dimetilarjinin ve simetrik dimetilarjinin (SDMA)’ dır. Her üçü de, endojen olarak insan vücudunda çok düşük düzeylerde de olsa her zaman bulunur. Asimetrik olarak metillenen arjininleri oluşturan enzimler tip 1 protein-arjinin metiltransferaz

(PRMT), simetrik olarak metillenen arjininleri oluşturanlar ise tip 2 PRMT olarak adlandırılır (134–135).

L-arjinin, endotel ve diğer dokulardaki NO sentezinde doğal prekürsördür (136). Endojen ADMA'nın ise, NO sentezine bir yarışmacı inhibitör gibi etki ettiği ve in-vitro olarak endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (137). Aynı çalışmada intraarteriyel ADMA infüzyonunun, endojen NO aracılı vazodilatasyonu bloke ederek damar tonüsünü arttırdığı saptanmış ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek oranda görülen ateroskleroz ve hipertansiyonun, bu hastalardaki ADMA düzeylerindeki yükseklikle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Nitrik oksit, vasküler tonüsü de içine alan birçok kardiyovasküler sistem mekanizmasında rol alır. Nitrik oksit aynı zamanda damar yapısını (DKH proliferasyonunun inhibisyonu) ve damarlardaki hücre-hücre etkileşimlerini (trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibisyonu; monosit adezyon inhibisyonu) regüle eder. Böylece NO, endotel kaynaklı vasküler hemostazda kritik bir rol oynar (138–139). Endotelyal L-arjinin/NO yolunun disfonksiyonu, damar duvarında yıkıcı etkileri olan birçok kardiyovasküler risk faktörünün esas mekanizmasını oluşturur. Bunlar arasında hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, DM ve inflamasyon sayılabilir (140–144). İşte bu noktada ADMA'nın devreye girdiği ve patofizyolojik süreçte rol aldığı düşünülmektedir.

2.4.1 Asimetrik Dimetilarjinin ve Kardiyovasküler Sistem

Asimetrik dimetilarjininin, NO sentezinin endojen inhibitörü olduğunun ortaya konmasından sonra ADMA ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ADMA'nın intravenöz infüzyonu ile sistemik vasküler direnç ve kan basıncında anlamlı bir yükselme, kalp hızı, kardiyak debi ve egzersize vasküler yanıtta ise azalma olduğu görülmüştür (145). Diğer çalışmaların sonucunda ise, ADMA düzeylerinin, sistemik aterosklerozda (146), klinik olarak sağlıklı izole hiperkolesterolemili hastalarda (139), esansiyel hipertansiyonda (147) ve kronik böbrek yetmezliğinde (148) arttığı bulunmuştur. Bu liste her geçen gün artmaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Asimetrik dimetilarjinin düzeylerinde artış görülen patofizyolojik durumlar ve artış düzeyi. Boger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Annals of Medicine*. 38: 126–136, 2006

<u>Hastalık</u>	<u>ADMA Düzeyi</u>
Kronik Böbrek Hastalığı	2-7 kat
Çocukluk Çağı Hipertansiyonu	2,3 kat
Periferik Arter Hastalığı	2-3 kat
Hiperkolesterolemi	2 kat
Kronik Kalp Yetmezliği	2-3 kat
Preeklampsi	2 kat
Hipertansiyon	2 kat
Hiperhomosisteinemi	2 kat
Pulmoner Hipertansiyon	2-3 kat
Kararlı Koroner Arter Hastalığı	2 kat
İnme	2 kat
Tip II DM	2-3 kat
Hipertiroidizm	2 kat
İnsülin Direnci	2 kat
Karaciğer Yetmezliği	2 kat
Eretil Disfonksiyon	2 kat
Akut Koroner Sendrom	2-3 kat

Ek olarak birçok çalışma, ADMA'nın kardiyovasküler hastalık ve vasküler disfonksiyon patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Yüksek ADMA düzeylerinin sağlıklı insanlarda karotis intima kalınlığı ile ilişkisi vardır (149). Asimetrik dimetilarjinin, hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler olaylar ve total mortalite açısından öngördürücü değere sahiptir (150). Yoğun bakım hastalarının alındığı bir çalışmada ADMA düzeyleri en yüksek çeyrekte bulunan hastalarda mortalitenin, en düşük çeyrekte olanlara göre 17 kat fazla olduğu görülmüştür (151). Yine prospektif yapılan bir çalışmada elektif koroner anjiyoplasti yapılan 153 kararlı anjina pektorisli hasta çalışmaya alınmıştır. Ortalama 16 ayın sonunda toplam 51 ciddi kardiyovasküler olay görülmüş ve yapılan analizlerde ADMA'nın kardiyovasküler olaylar için yaş, sigara, hiperkolesterolemi, stent kullanımı ve diğer birçok nedenden bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (152). Bunu destekler şekilde, kararsız koroner sendromu olan hastalarda, akut ataktan sonraki altı hafta içinde ADMA düzeyi, kararlı koroner arter hastalarının düzeyine düşenlerde ciddi kardiyovasküler olay görülme oranı, düşmeyenlere oranla daha az bulunmuştur (153). Daha geniş prospektif bir çalışmada (AteroGene çalışmasının hastaları çalışmaya alınmıştır) 1874 hastada yüksek ADMA

düzeylerinin, 2.6 yıllık takip sonunda kardiyovasküler olaylar için anlamlı derecede bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (154).

Geçmişte yapılan birçok araştırmaya baktığımızda ADMA' nın kardiyovasküler sistem dışında başka birçok klinik durumun patofizyolojisinde de rol aldığını görürüz.

Son dönem karaciğer yetmezliğinde, dolaşımdaki ADMA düzeyinin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yaklaşık 10 kat arttığı gösterilmiştir (155). Karaciğer nakli sonrası ADMA düzeyinin hızla düştüğü fakat nakil sonrası akut rejeksiyon gelişenlerde ADMA düzeyinin rejeksiyon gelişmeyenlere göre yüksek seyrettiği saptanmıştır. (156).

Başka bir klinik çalışma hipertiroidili hastalarda yapılmış ve bu hastalarda ötiroid kontrollere göre ADMA düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur. Hipertiroidide oluşan katabolik duruma bağlı olarak gelişen artmış protein dönüşümünün bu sonuca neden olduğu düşünülmüştür (157).

İnsülin direnci ve metabolik sendrom özellikle batı toplumlarında sağlık açısından önemli iki klinik durumdur. Diabet öncüsü olan bozulmuş glukoz toleransı ve metabolik sendromda ADMA düzeyinde yükselme olduğu gösterilmiştir (158–159). Bu sonuç, her iki metabolik bozuklukta artmış olan kardiyovasküler komplikasyonlarda, ADMA' nın rolü olduğunu düşündürmektedir.

Preeklampsi patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, kötü prognozlu, bozulmuş endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer klinik durumdur. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda, sağlıklı hamilelerle karşılaştırıldığında preeklampsili hamilelerde daha yüksek ADMA düzeyi olduğu gösterilmiştir (160).

Metillenmiş arjinin biyokimyası alanında yapılan ilk çalışmalarda, nöronlardaki proteinlerin büyük ölçüde metillendiği gösterilmiştir. Ne varki santral sinir sisteminde tip 2 PRMT' nin daha fazla exprese olmasından dolayı SDMA üretimi ADMA' dan daha fazladır. Yine de yapılan bazı çalışmalarda, normal kontrollere göre Alzheimer hastalarında serebrospinal sıvıda ADMA düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (161).

Asimetrik dimetilarjininin tüm kardiyovasküler sistem ve burada bahsedilmeyen diğer klinik durumlardaki etkisini NO sentezini yarışmacı olarak bloke etmesi ile gösterdiği düşünülmektedir. Bu şekilde ADMA konsantrasyon bağımlı olarak NO oluşumunu ve NO' nun damar yatağı üzerine olan yapıcı tüm etkilerini azaltır. Yüksek ADMA düzeylerinde, e-NOS, NO yerine superoksit radikalleri oluşturur. Bu durum L-arjinin, esansiyel kofaktör olan tetrahidrobiopterin ve bir NOS inhibitörü olan L-NMMA varlığında da tanımlanmıştır (162–163). Bu mekanizma, ADMA' nın endotel fonksiyonları üzerine yıkıcı etkilerini, ADMA' nın yüksek konsantrasyonlarında oluşan oksidatif stres ile açıklayabilir.

NO oluşumunun ADMA etkisi ile baskılanması, ateroskleroz gelişimine zemin hazırlayan, vazodilatasyon-vazokonstriksiyon arasındaki hemostatik dengenin bozulmasına, trombositlerin aktive olmasına, hücre-hücre, pro/antioksidan, pro/antiproliferatif etkileşimlerin baskılanmasına ve proinflamatuvar bir sürecin başlamasına neden olur.

2.4.2 Asimetrik Dimetilarjinin Ölçümü

Asimetrik dimetilarjinin düzeyinin, insandaki normal aralığı, yapılan birçok çalışma sonucunda 0.36–1.17 $\mu\text{mol/L}$ olarak kabul edilmektedir (164). Ancak literatürde yapılan çalışmalarda ADMA için belirli bir sınır değeri tanımlanmamıştır. Vücutta bu kadar az bir konsantrasyonda bulunan bir maddenin ölçülmesi zorluklar içermektedir. Bu nedenle ADMA ölçümünde çeşitli metodlar kullanılmıştır. Bunlar içerisinde en çok kabul gören ve altın standart kabul edilen yöntem, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)'dir (164). Yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile ADMA plazmadan elde edilen örneklerle çalışılmaktadır. Ancak HPLC'nin her laboratuvarında bulunmaması ve zahmetli bir işlem gerektirmesi rutin kullanıma girmesinde zorluk oluşturmaktadır. Asimetrik dimetilarjinin ölçümünü daha hızlı, ucuz ve zahmetsiz hale getirmek için ADMA ELİSA kiti çıkartılmıştır (165–166). ELİSA ile HPLC sonuçlarına yakın olarak fizyolojik konsantrasyondaki (0.05 $\mu\text{mol/L}$ - 2 $\mu\text{mol/L}$) ADMA düzeyleri, yüksek bir doğruluk oranıyla ölçülebilmektedir. Ayrıca hem plazma hem de serum için hazırlanmış kitler mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ekim 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi' ne başvuran, herhangi bir nedenle merkezimizde veya bir dış merkezde, koroner stent uygulaması yapılmış ve koroner arter anjiyografisi (KAG) tekrarı gereken 91 hasta dahil edildi. Çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan KA07/203 sayılı etik kurul onayı alındı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Çalışmanın dışlama kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi;

- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer yetmezliği
- Son 1 yıl içinde gelişen serebrovasküler olay
- Ciddi periferik arter hastalığı
- Kan şekeri kontrol altında olmayan diabet hastaları (Hb A1c > % 7)
- Kontrolsüz hipertansiyon (ilaç altında > 140/90 mmHg)
- Klinik hipertiroidi
- Erektile disfonksiyon
- Pulmoner hipertansiyon (ortalama pulmoner arter basıncı > 30 mmHg)

Bütün hastalar demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar açısından sorgulandı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler için kan alındı. Alınan bu kanlarda; açlık glukozu, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, CRP, lipid profili ve diabetik hastalarda HbA1c çalışıldı. Açlık kan şekeri düzeyi 126mg/dl ve üstü olan veya oral antidiabetik ilaç ve/veya insülin kullanan hastalar diabetik, sistolik kan basıncı 140 mmHg ve üstü, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg ve üstü olan veya antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif kabul edildi. Hiperlipidemi ise LDL kolesterol > 100 mg/dl veya HDL erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl veya trigliserid > 150 mg/dl veya lipid düşürücü ilaç tedavisi altında olmak olarak tanımlandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile (kg/ m²) hesaplandı ve VKİ ≥ 30 kg/ m² olan hastalar obez kabul edildi.

Daha sonra hastaların elektrokardiyografileri çekildi ve ekokardiyografileri yapıldı. Ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi ve pulmoner arter basıncı özellikle değerlendirildi.

Bu aşamaları geçen hastalara koroner anjiyografi için randevu verildi. Randevu günü anjiyografi laboratuvarına alınan hastalardan, koroner anjiyografi amacıyla konulmuş olan arter kılıfından düz biyokimya tüpüne 10ml ve etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüp içerisine 5ml kan örneği alındı. Örnekler hızlı bir şekilde biyokimya laboratuvarında 3000 G' de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen serum ve plazma örnekleri plastik pipet ile eppendorf tüplerine aktarıldı. Eppendorf tüplerindeki plazma ve serumlar ölçüm yapılincaya kadar -80 C' de dondurularak saklandı.

Koroner anjiyografi modifiye seldinger tekniğiyle femoral yaklaşımla uygulandı. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda kraniyal ve kaudal angulasyonlar kullanılarak ve sol lateral plandan görüntülendi. Sol ventrikülografi sol ve sağ ön oblik planda yapıldı. Koroner anjiyografi ve sol ventrikülografilere iohexal kontrast ajan olarak kullanıldı. Koroner anjiyografi görüntüleri hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri konusunda bilgi sahibi olmayan iki tecrübeli kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerdeki darlığın derecesine, en fazla darlığın gösterildiği projeksiyon esas alınarak karar verildi. Stent/stentlerin bulunduğu segment/segmentler dikkatlice incelendi. Stent içi restenoz; stent içinde \geq %50 daralma veya girişim gerektirmesi olarak kabul edildi. Daha hafif (< %50) darlıklar restenoz olarak değerlendirilmedi. Ayrıca hastaların koroner arter segmentlerindeki diğer lezyonlar da kaydedildi.

3.1. Asimetrik Dimetilarjinin Ölçümü

Koroner anjiyografi öncesi hastalardan alınan ve ayrıştırılarak -80 °C' de saklanan plazma örneklerinde ADMA ve SDMA analizi için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı' nda yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi (167) ile çalışıldı.

3.1.1. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi Yöntemi ile ADMA Analizi

3.1.1.1. Kimyasallar

Asimetrik dimetilarjinin, SDMA, monometilarjinin (MMA), homoarjinin, arjinin, ortho-fitaldehit (OPA) ve 3-merkaptopropionik asit, Sigma-Aldrich Chemie GmbH (Taufkirchen, Almanya)' dan, amonyak (% 25) ve "HPLC grade" metanol, Merck & Co., Inc.(Whitehouse Station, ABD)' ten kullanıldı. "HPLC grade" asetronitril, Riedel de Hein (Seelze, Almanya)' dan temin edildi. Kullanılan tüm kimyasallar analitik düzeydeydi. Örneklerin ve standartların kolon öncesi saflaştırılması için Oasis MCX katyon-değiştirici SPE kolonları (30 mg, 1 ml), Waters Corporation (Milford, ABD)' dan elde edildi.

3.1.1.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanması

100 µM arjinin, 10 µM homoarjinin, 10 µM SDMA ve 10 µM ADMA, 10 mM HCl içinde hazırlandı (çalışma standartı). Bu standart -20°C'de taze kullanılmak üzere bölmelere ayrılarak saklandı. Internal standart olarak 1 mM MMA 10 mM HCl içinde çözülüp hazırlanan stok çözelti -20°C'de saklandı. İnternal standartın çalışma çözeltisi günlük olarak 40 µM derişimde "fosfat buffered saline" (PBS) içinde pH 7.0 olacak şekilde hazırlandı.

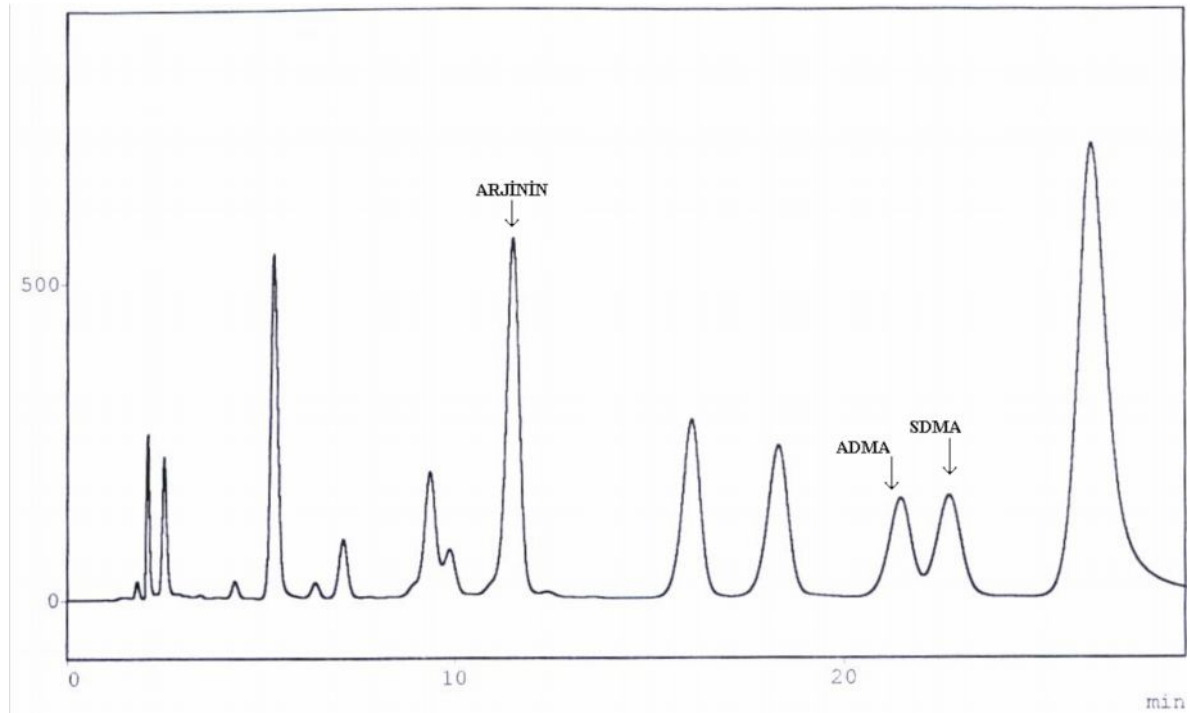
3.1.1.3. Örneklerin Ön Kolondan Solid-faz Ekstraksiyon ile Ayrılması ve Türevlendirme

Örnek ve standartlar 0.2' şer ml olarak SPE kolonlarına uygulandı. 0.1 ml internal standart (MMA) ve 0.7 ml PBS' in (pH 7.0) de kolonlara eklenmesi sonrasında kolonlar 1 ml 100 mM HCl ve 1 ml metanol ile yıkanarak eksi yüklü ve yüksüz moleküller kolondan alındı. Analitlerin (pozitif yüklü moleküllerin) elüsyonu (eldesi 1 ml amonyak: distile su: metanol (1: 4: 5) ile yapıldı. Elüsyon sonrasında liyofilize edilen örnekler 100 µL distile su ile sulandırıldıktan sonra ortho-fitaldehit ve 3-merkaptopropionik asit içeren çözelti ile (sırasıyle 7.5 mM ve 11.5 mM) türevlendirme işlemi yapıldı. Bu işlem ile örnekte ölçülecek olan analitler floresans veren türevlerine dönüştürüldü.

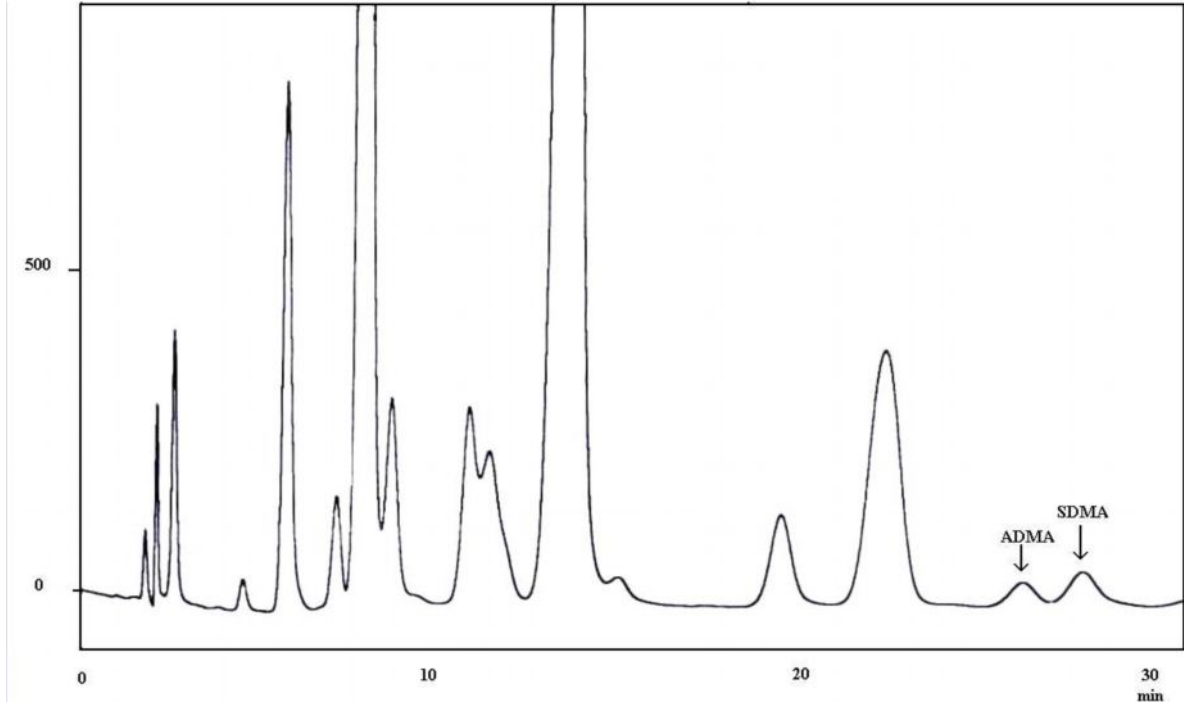
3.1.1.4. Kromatografik Yöntem

Asimetrik dimetilarjinin ve SDMA miktar tayinleri izokratik reverse-faz HPLC yöntemi ile (Shimadzu RF 10XL, Japan) floresans ölçüm yapılarak (Shimadzu LC 10A floresans dedektör) gerçekleştirildi.

Kromatografi Symmetry C18 kolon (3.9×150 mm; $5 \mu\text{m}$ partikül boyutu, 100 Å gözenek boyutu) ile birlikte 10×3 mm-ön kolon (Waters) kullanılarak gerçekleştirildi. Mobil faz A % 8.7 asetonitril içeren 50 mM fosfat tamponu (pH 6.6–6.8) ve mobil faz B asetonitril: su karışımından (1:1) oluşmaktaydı. Ayırma işlemi; 1.1 ml/dk akış hızında, kolon sıcaklığı oda sıcaklığı olacak şekilde % 100 mobil faz A ile yapıldı. Çalışma standartı ve örnekler $20 \mu\text{l}$ olarak manuel enjektör modülü kullanılarak uygulandı. Son analitin ayrılmasından sonra 2 dk süre ile faz B uygulandı (29. - 30. dk). Toplam bir örneğin analiz süresi 30 dk olarak gerçekleşti. Kolonun hasta örnekleri arasında yeniden dengelenmesi için 45 dk faz A uygulaması yapıldı. Analitlerin ölçümü floresans ölçümü şeklinde eksitasyon 340 nm ve emisyon 455 nm’ de gerçekleştirildi. Piklerin kantitasyonu için pik alanı esas alındı. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak belirtildi. Standart kromotogram, restenozu olan ve olmayan hasta kromotogramları Şekil 3.1–3.2 ve 3.3.’ de örneklenmiştir.

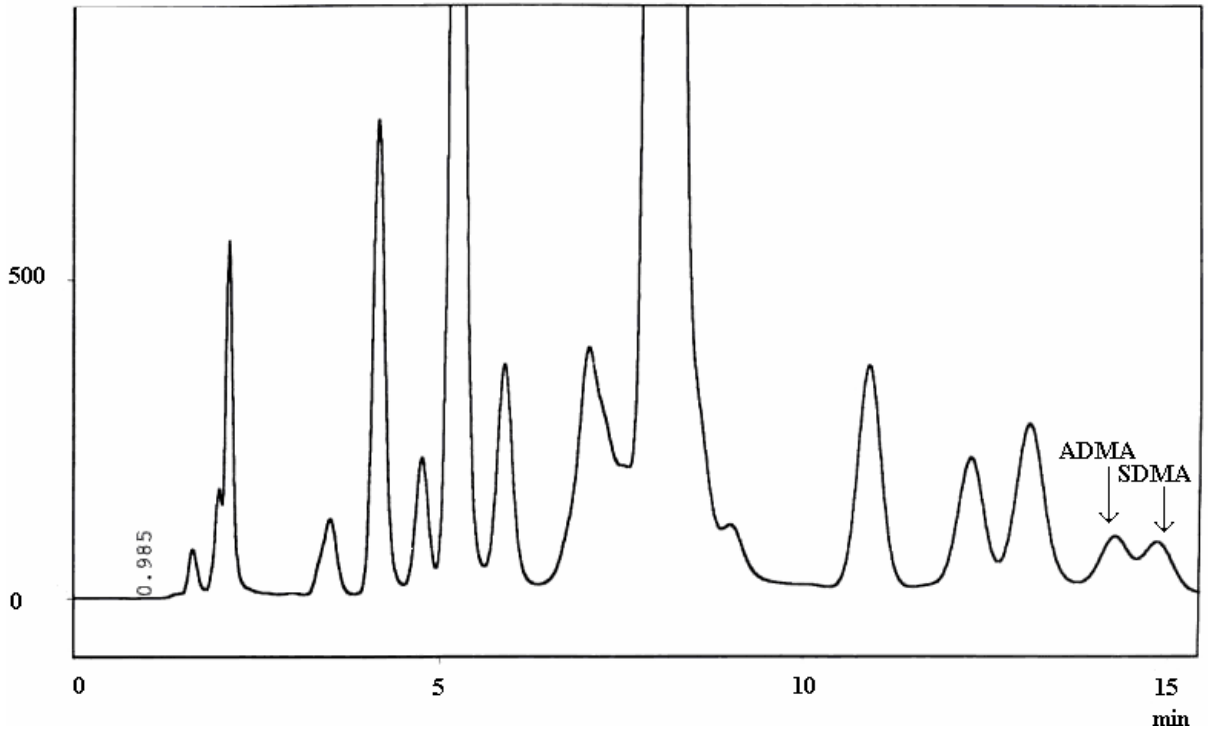


Şekil 3.1. Standart kromotogram



Şekil 3.2. Restenozu olmayan hasta kromotogramı

* Chromatogram *** Filename:H68.C01



Şekil 3.3. Restenozu olan hasta kromotogramı

3.2. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için; Statistical Program for the Social Services (SPSS) 11.5 versiyonu kullanıldı. Verilerin dağılım özellikleri ‘One Sample Kolmogorov Smirnov’ testi ile değerlendirildikten sonra dağılımı parametrik olan veriler ortalama \pm standart sapma, nonparametrik olan veriler ortanca (interquartil aralık) olarak verildi. Parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında ‘Independent Samples T’ testi, nonparametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında ‘Mann-Whitney U’ testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ‘ χ^2 (Ki-kare)’ testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri için ‘Pearson’ korelasyon testi kullanıldı. Restenozun bağımsız belirleyicilerini saptamak amacıyla ikili karşılaştırmalarda anlamlı bulunan değişkenler için ‘Çoklu Lineer Regresyon Analizi’ yöntemi uygulandı.

Tüm p değerleri için <0.05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya daha önce koroner stent uygulaması yapılmış ve merkezimizde elektif koroner anjiyografi planlanan 91 hasta alındı. Hastaların 72 (% 79.1)' si erkek, 19 (% 20.9)' u kadındı ve yaş ortalaması 58.96 ± 8.72 yıl idi. Klinik özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların 32 (% 35.2)' sinde DM, 49 (% 53.8)' unda sigara kullanımı, 62 (% 68.1)' sinde HT, 77 (% 84.6)' sinde HL ve 43 (% 47.3)' ünde ailede koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Hastaların 51 (% 56)' ine 1 stent, 30 (% 33)' una 2 stent, 7 (% 7.7)' sine 3 stent ve 3 (% 3.3)' üne 4 stent takılmıştı. Çalışmaya aldığımız 91 koroner arter hastasının klinik özellikleri Tablo 4.1' de, laboratuvar özellikleri ise Tablo 4.2' de özetlenmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri

Özellik	Sayı	%
Erkek cinsiyet	72	79.1
Diabetes mellitus	32	35.2
Hipertansiyon	62	68.1
Hiperlipidemi	77	84.6
Sigara	49	53.8
Alkol	5	5.5
Ailede KAH öyküsü	43	47.3
PAH öyküsü	2	2.2
VKİ>30 (kg/m ²)	19	20.9

KAH: koroner arter hastalığı, PAH: periferik arter hastalığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar parametreleri

Özellik	Ortalama \pm standart sapma	Dağılım aralığı
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0.44 \pm 0.15	0.18 – 1.20
CRP (mg/L)*	7.0 (1.0 – 7.7)	0.0 – 44.7
Glukoz (mg/dl)	109 \pm 25	75 – 175
HbA1c (%)**	6.1 \pm 0.9	4.7 – 7.0
BUN (mg/dl)	17 \pm 5	8 – 34
Kreatinin (mg/dl)	0.95 \pm 0.17	0.60 – 1.50
Sodyum (mmol/L)	140 \pm 3	130 – 148
Potasyum (mmol/L)	4.3 \pm 0.4	3.5 – 5.3
HDL kolesterol (mg/dl)	42 \pm 9	24 – 68
LDL kolesterol (mg/dl)	95 \pm 26	48 – 178
Trigliserid (mg/dl)	149 \pm 62	52 – 350
AST (U/L)	24 \pm 9	8 – 61
ALT (U/L)	25 \pm 14	6 – 103
ALP (U/L)	159 \pm 49	47 – 295
GGT (U/L)	30 \pm 17	10 – 96
Hemoglobin (g/dl)	14.2 \pm 1.3	9.2 – 17.3
Beyaz küre (bin/uL)	7.573 \pm 1.741	3.710 – 14.500
Trombosit (bin/uL)	241 \pm 57	127 – 440
Sol ventrikül EF (%)	52.4 \pm 9.3	23.0 – 60.0

ADMA: asimetrik dimetilarginin, CRP: C-reaktif protein, BUN: kan üre-nitrojeni, HDL: yüksek dansiteli protein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalin fosfat, GGT: gama-glutamil transferaz, EF: ejeksiyon fraksiyonu

* Dağılımı nonparametrik olması nedeniyle değerler medyan (interkuartil aralık) olarak verilmiştir

** Veri diyabetik hastalara aittir

Çalışmaya alınan hastaların tümüne stent takılma işleminden 21.5 (8.2 – 45.0) ay sonra elektif koroner anjiyografi yapıldı ve sonucunda 35 hastada restenoz saptandı. Hastaların 34 (% 37.4)'ünde tek damar hastalığı, 57 (% 62.6)'sinde çok damar hastalığı tespit edildi. Koroner anjiyografi sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon olmadı.

4.1. Stent Restenozu Gelişiminde Etkisi Olan Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Araştırılması

Kontrol koroner anjiyografi sonucu restenoz saptanan ve saptanmayan hastaların klinik özellikleri Tablo 4.3’ de karşılaştırılmaktadır. Buna göre stent öncesi hastanın kliniği dışında diğer özellikler gruplar arasında benzer iken restenoz gelişen grupta AKS (n = 27) nedenli stent takılma öyküsü restenoz gelişmeyen gruba göre (n = 31) anlamlı olarak daha yüksekti (% 77.1 ve % 55.4; p = 0.029).

Tablo 4.3. Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri açısından karşılaştırılması

Özellik	Restenoz gelişen n = 35	Restenoz gelişmeyen n = 56	P
Yaş (yıl)	57.5 ± 7.2	59.8 ± 9.5	0.139
Erkek cinsiyet (%)	30 (85.7)	42 (75.0)	0.169
Diabetes mellitus (%)	13 (37.1)	19 (33.9)	0.463
Hipertansiyon (%)	22 (62.9)	40 (71.4)	0.266
Hiperlipidemi (%)	31 (88.6)	46 (82.1)	0.304
Sigara (%)	19 (54.3)	30 (53.6)	0.560
Alkol (%)	1 (2.9)	4 (7.1)	0.359
Ailede KAH öyküsü (%)	16 (45.7)	27 (48.2)	0.494
PAH öyküsü (%)	2 (5.7)	0 (0.0)	0.145
VKİ>30 kg/m ² (%)	6 (17.1)	13 (23.2)	0.338
Stent öncesi AKS kliniği (%)	27 (77.1)	31 (55.4)	0.029

KAH: koroner arter hastalığı, PAH: periferik arter hastalığı, VKİ: vücut kitle indeksi, AKS: akut koroner sendrom

İlaç kullanımları ele alındığında restenoz saptanan hastalarla saptanmayanlar arasında asetil salisilik asit (% 91.4 ve % 85.7; p = 0.52), statin (% 77.1 ve % 77.1; p = 0.45) ve klopidogrel (% 37.1 ve % 48.2; p = 0.20) de dahil olmak üzere kardiyak ilaç kullanım öyküleri açısından fark yoktu. Grupların ilaç kullanımları Tablo 4.4' de karşılaştırılmaktadır.

Tablo 4.4. Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

İlaç	Restenoz gelişen n = 35	Restenoz gelişmeyen n = 56	P
ASA (%)	32 (91.4)	48 (85.7)	0.521
Beta Blokör (%)	26 (74.3)	45 (80.4)	0.334
ACEİ/ARB (%)	25 (71.4)	39 (69.6)	0.525
KKB (%)	9 (25.7)	17 (30.4)	0.409
Statin (%)	27 (77.1)	45 (80.4)	0.455
Nitrat (%)	14 (40.0)	22 (39.3)	0.559
Klopidogrel (%)	13 (37.1)	27 (48.2)	0.207

ASA: asetil salisilik asit, ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokörü, KKB: kalsiyum kanal blokörü

Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların ADMA düzeyleri ve diğer laboratuvar parametreleri Tablo 4.5' de özetlenmiştir. Sonuçta restenoz gelişenlerde gelişmeyenlere göre plazma ADMA ($0.50 \pm 0.18 \mu\text{mol/l}$ ve $0.39 \pm 0.11 \mu\text{mol/l}$; p = 0.001) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Şekil 4.1). Diğer laboratuvar parametrelerinden CRP düzeyi ($9.2 (1.9 - 12.9) \text{ mg/L}$ ve $5.3 (0.9 - 5.5) \text{ mg/L}$; p = 0.01) ve beyaz küre sayısı ($8.036 \pm 1.964 \text{ bin/uL}$ ve $7.238 \pm 1.530 \text{ bin/uL}$; p = 0.044) restenoz gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek iken sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (49.6 ± 10.4 ve 54.1 ± 8.2 ; p = 0.023) anlamlı derecede düşük idi. Serum kreatinin ($1.00 \pm 0.17 \text{ mg/dl}$ ve $0.93 \pm 0.17 \text{ mg/dl}$; p = 0.06), LDL kolesterol ($101.2 \pm 25.3 \text{ mg/dl}$ ve $91.6 \pm 25.8 \text{ mg/dl}$; p = 0.088) ve GGT ($35 \pm 20 \text{ U/L}$ ve $26 \pm 13 \text{ U/L}$; p = 0.078) değerlerinde ise restenoz gelişen hastalarda istatistiki anlama ulaşmasa bile yüksek olmaya bir eğilimin varlığı dikkati çekmekteydi.

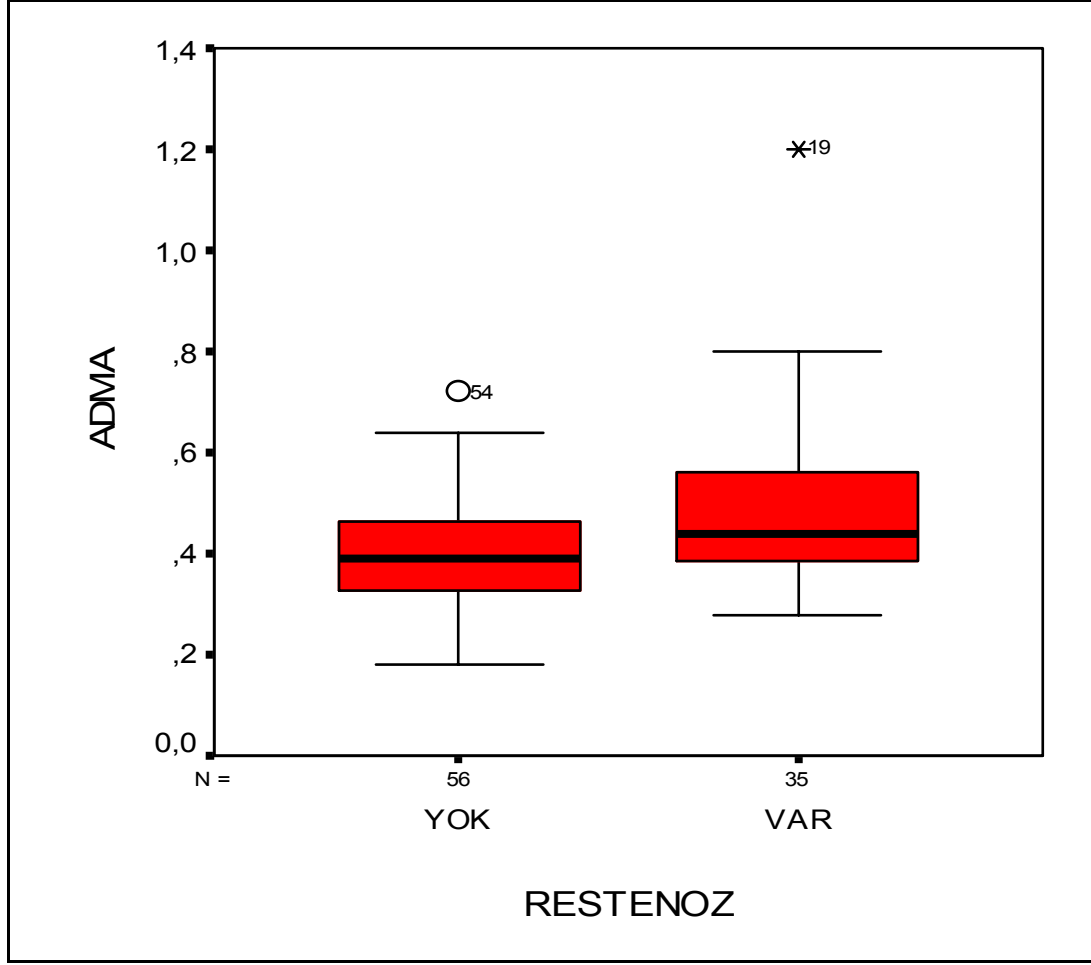
Tablo 4.5. Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	Restenoz gelişen n = 35	Restenoz gelişmeyen n = 56	P
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0.50 \pm 0.18	0.39 \pm 0.11	0.001
CRP (mg/L)*	9.2 (1.9 – 12.9)	5.3 (0.9 – 5.5)	0.01
Glukoz (mg/dl)	111.74 \pm 27.30	107.16 \pm 23.19	0.394
HbA1c (%)**	6.8 \pm 1.0	6.3 \pm 0.9	0.208
Kreatinin (mg/dl)	1.00 \pm 0.17	0.93 \pm 0.17	0.06
HDL kolesterol (mg/dl)	40.1 \pm 11.0	43.3 \pm 8.5	0.139
LDL kolesterol (mg/dl)	101.2 \pm 25.3	91.6 \pm 25.8	0.088
Trigliserid (mg/dl)	161.3 \pm 50.0	141.4 \pm 68.0	0.141
AST (U/L)	24 \pm 10	23 \pm 9	0.770
ALT (U/L)	28 \pm 17	24 \pm 11	0.217
ALP (U/L)	169 \pm 41	148 \pm 57	0.273
GGT (U/L)	35 \pm 20	26 \pm 13	0.078
Hemoglobin (g/dl)	14.2 \pm 1.5	14.2 \pm 1.3	0.872
Beyaz küre (bin/uL)	8.036 \pm 1.964	7.238 \pm 1.530	0.044
Trombosit (bin/uL)	242 \pm 54	241 \pm 86	0.982
Sol ventrikül EF (%)	49.6 \pm 10.4	54.1 \pm 8.2	0.023

ADMA: asimetrik dimetilarjinin, CRP: C-reaktif protein, HDL: yüksek dansiteli protein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalin fosfat, GGT: gama-glutamil transferaz, EF: ejeksiyon fraksiyonu

*Dağılımı nonparametrik olması nedeniyle değerler medyan (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

** Veri diabetik hastalara aittir



Şekil 4.1. Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların plazma ADMA düzeyi. ADMA: asimetrik dimetilarjinin

4.1.1. Asimetrik Dimetilarjinin Düzeyinin Klinik Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

Çalışmada hastaların klinik özellikleri ile ADMA düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Sadece DM' li hastalarda ADMA düzeylerinde yükselme lehine eğilim vardı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Asimetrik dimetilarjinin düzeyinin klinik özellikler ile ilişkisi

Özellik	Var Ortalama ± standart sapma	Yok Ortalama ± standart sapma	P
Diabetes mellitus	0.47 ± 0.12	0.41 ± 0.15	0.068
Hipertansiyon	0.42 ± 0.12	0.46 ± 0.19	0.231
Hiperlipidemi	0.43 ± 0.22	0.45 ± 0.13	0.541
Sigara	0.46 ± 0.12	0.40 ± 0.17	0.096
Ailede KAH öyküsü	0.44 ± 0.18	0.42 ± 0.10	0.466
VKİ>30 (kg/m ²)	0.47 ± 0.21	0.42 ± 0.12	0.210
Stent öncesi AKS kliniği	0.44 ± 0.15	0.42 ± 0.12	0.706

KAH: koroner arter hastalığı, PAH: periferik arter hastalığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Hastaların lipid parametreleri ele alındığında, statin tedavisi ve/veya diyet altında halen lipid parametrelerinde bozukluk olan (LDL > 100 mg/dl, HDL (erkeklerde < 40 mg/dl ve kadında < 50 mg/dl) ve trigliserid > 150 mg/dl) hastalarla, normal düzeylerde lipid değerlerine sahip olan hastalar karşılaştırıldığında ADMA değerindeki yüksekliğin lipid parametreleri bozuk hastalarda istatistiksel anlamlılığa (0.45 ± 0.12 $\mu\text{mol/L}$ ve 0.38 ± 0.19 $\mu\text{mol/L}$; $p = 0.053$) çok yaklaştığı görüldü.

Asimetrik dimetilarjinin düzeyinin klinik ve laboratuvar özellikler ile korelasyonu değerlendirildiğinde plazma ADMA düzeyinin hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile negatif ($r = -0.278$; $p = 0.008$) ve kreatinin değerleri ile pozitif ($r = 0.217$; $p = 0.038$) yönde korele olduğu görüldü. Plazma ADMA düzeyi ile hastaların yaşı ve serum glukoz düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonlar ise istatistiksel anlamlılığa yakındı (sırası ile $r = 0.195$; $p = 0.064$ ve $r = 0.191$; $p = 0.069$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Asimetrik dimetilarjinin klinik ve laboratuvar özellikler ile korelasyonu

Özellik	r	P
Yaş (yıl)	0.195	0.064
CRP (mg/L)	0.186	0.101
Glukoz (mg/dl)	0.191	0.069
HbA1c (%)	0.292	0.124
Kreatinin (mg/dl)	0.217	0.038
HDL (mg/dl)	0.052	0.635
LDL (mg/dl)	0.116	0.279
Trigliserid (mg/dl)	0.037	0.728
AST (U/L)	0.021	0.849
ALT (U/L)	0.056	0.603
ALP (U/L)	0.043	0.830
GGT (U/L)	0.151	0.329
Hemoglobin (g/dl)	-0.002	0.985
Beyaz küre (bin/uL)	0.178	0.094
Trombosit (bin/uL)	-0.111	0.299
Sol ventrikül EF(%)	-0.278	0.008

ADMA: asimetrik dimetilarjinin, CRP: C-reaktif protein, HDL: yüksek dansiteli protein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: gama-glutamil transferaz, EF: ejeksiyon fraksiyonu

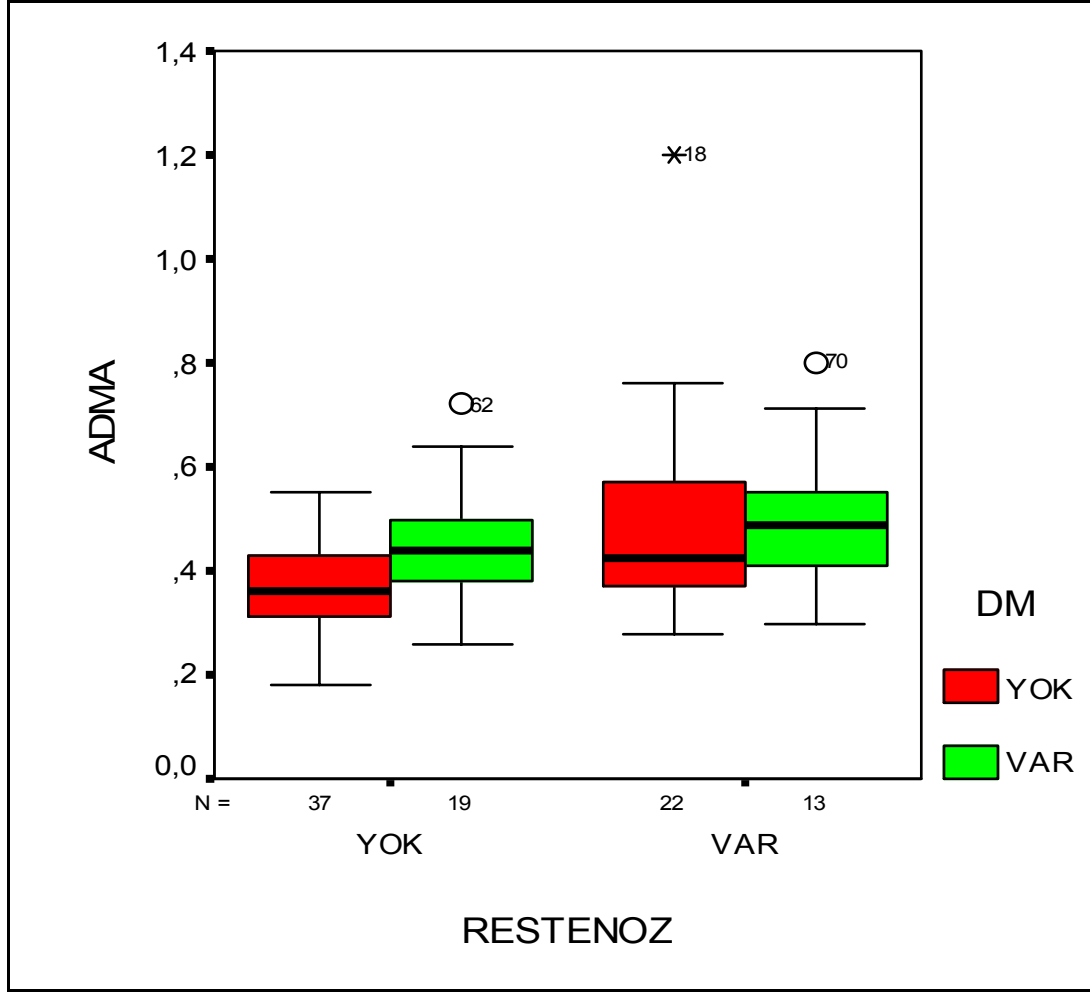
Hastalar diabetik olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldığında, diabetik olmayan grupta restenoz gelişenlerde gelişmeyenlere göre ADMA düzeyi (0.49 ± 0.20 $\mu\text{mol/L}$ ve 0.37 ± 0.09 $\mu\text{mol/L}$; $p = 0.002$), beyaz küre sayısı (8.416 ± 2.049 bin/uL ve 7.301 ± 1.740 bin/uL; $p = 0.031$) ve CRP düzeyi (1.65 ($0.90 - 5.55$) mg/L ve 3.60 ($1.80 - 13.25$) mg/L; $p = 0.038$) anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.8). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (48.6 ± 10.3 ve 53.9 ± 8.6 ; $p = 0.039$) ise anlamlı derecede düşüktü. Diabetik grupta ise klinik ve laboratuvar özellikler açısından restenoz gelişenler ile gelişmeyenler arasında anlamlı fark yoktu. Diabetik olan grup ve olmayan grubun klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da ADMA düzeyleri, diabetik olmayan gruba göre diabetik grupta yüksek olma eğilimindeydi (Şekil 4.2).

Tablo 4.8. Diabetik olan ve olmayan hastaların laboratuvar özellikleri

	DM (-)			DM (+)		
	Restenoz (-)	Restenoz (+)	P	Restenoz (-)	Restenoz (+)	P
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.49 \pm 0.20	0.37 \pm 0.09	0.002	0.44 \pm 0.11	0.50 \pm 0.14	0.20
CRP (mg/L)*	1.65 (0.90 – 5.55)	3.60 (1.80 – 13.25)	0.038	3.00 (1.20 – 6.40)	6.0 (1.90 – 13.25)	0.120
Glukoz (mg/dl)	97.92 \pm 9.27	96.68 \pm 9.60	0.627	125.16 \pm 30.87	137.23 \pm 28.81	0.254
HbA1c (%)	–	–	–	6.59 \pm 0.93	6.97 \pm 0.98	0.394
Kreatinin (mg/dl)	0.94 \pm 0.18	1.00 \pm 0.15	0.211	0.90 \pm 0.16	1.0 \pm 0.22	0.168
HDL (mg/dl)	44.2 \pm 7.5	42.4 \pm 12.0	0.5	41.8 \pm 9.8	36.0 \pm 7.9	0.103
LDL (mg/dl)	90.6 \pm 24.1	101.3 \pm 28.4	0.136	93.4 \pm 25.7	101.1 \pm 19.9	0.374
Trigliserid (mg/dl)	152.8 \pm 72.5	161.0 \pm 56.7	0.407	120.3 \pm 46.3	149.8 \pm 36.6	0.064
AST (U/L)	24 \pm 10	24 \pm 12	0.891	21 \pm 6	23 \pm 8	0.596
ALT (U/L)	24 \pm 12	29 \pm 20	0.225	24 \pm 10	25 \pm 12	0.715
ALP (U/L)	130 \pm 50	172 \pm 45	0.106	164 \pm 60	163 \pm 35	0.974
GGT (U/L)	26 \pm 13	34 \pm 21	0.320	25 \pm 12	37 \pm 18	0.113
Hb (g/dl)	14.18 \pm 1.46	14.75 \pm 1.20	0.128	14.35 \pm 0.99	13.50 \pm 1.68	0.082
BK (bin/uL)	8.416 \pm 2.049	7.301 \pm 1.740	0.031	7.235 \pm 1.065	7.392 \pm 1.692	0.749
Trombosit (bin/uL)	242 \pm 57	235 \pm 56	0.683	240 \pm 64	252 \pm 51	0.594
SVEF (%)	48.6 \pm 10.3	53.9 \pm 8.6	0.039	54.6 \pm 7.5	51.3 \pm 10.6	0.302

DM: diabetes mellitus, ADMA: asimetrik dimetilarjinin, CRP: C-reaktif protein, HDL: yüksek dansiteli protein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalin fosfat, GGT: gama-glutamil transferaz, Hb: hemoglobin, BK: beyaz küre, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

* Dağılımı nonparametrik olması nedeniyle değerler medyan (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.



Şekil 4.2. Diabetik olan ve olmayan hastalarda plazma ADMA düzeyi. ADMA: asimetrik dimetilarjinin

Restenoz gelişiminin klinik ve laboratuvar özellikler açısından bağımsız belirleyicilerinin araştırılması için yapılan çoklu lineer regresyon analizinde gruplar arasında anlamlı fark saptanan stent takılması sırasındaki AKS kliniği, ADMA, CRP, beyaz küre sayısı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu içinde restenozun bağımsız belirleyicilerinin, stent takılması sırasındaki AKS kliniği ($\beta = 0.233$; $p = 0.037$) ve plazma ADMA düzeyi ($\beta = 0.281$; $p = 0.012$) olduğu belirlendi.

4.2. Stent Restenozu Gelişiminde Etkisi Olan Stent ve Uygulanma Şekli ile İlgili Özelliklerinin Araştırılması

Çalışmaya alınan 91 hastada daha önceden takılmış olan toplam 144 stent mevcuttu. Stent bazında değerlendirildiğinde bu stentlerden 46 (% 31.9)' sında restenoz gelişmiş olduğu saptandı. Restenoz gelişen ve gelişmeyen stentlerin özellikleri karşılaştırıldığında

predilatasyon yapılması (% 67.4 ve % 47.8; $p = 0.025$), stent boyu (16.05 ± 5.14 mm ve 14.27 ± 4.13 mm; $p = 0.047$) ve çapının (2.81 ± 0.33 mm ve 3.00 ± 0.39 mm; $p = 0.018$) iki grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu görüldü (Tablo 4.9). Stentler, çıplak metal stent ve İSS olarak ele alındığında, 127 çıplak metal stentten 43 (% 33.8)' ünde, 17 İSS' den 3 (% 17)' ünde restenoz geliştiği görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 4.9. Restenoz gelişen ve gelişmeyen hastaların stent ve uygulanma yöntemi ile ilgili özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Restenoz (+) n = 46	Restenoz (-) n = 98	P
Stent çapı (mm)	2.81 ± 0.33	3.00 ± 0.39	0.018
Stent boyu (mm)	16.05 ± 5.14	14.27 ± 4.13	0.047
İSS (%)	6.5	14.3	0.141
Predilatasyon (%)	67.4	47.8	0.025
Şişme basıncı (atm)	10.66 ± 2.13	11.07 ± 2.20	0.370
Şişme süresi (sn)	66.13 ± 17.14	62.25 ± 16.01	0.274
Stentin takıldığı tarih – çalışma tarihi (ay)*	22.5 (9.0 – 45.2)	21.5 (8.0 – 44.2)	0.690

İSS: ilaç salınımlı stent

* Dağılımı nonparametrik olması nedeniyle değerler medyan (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

Restenoz gelişiminin stent özellikleri ve uygulanma şekli açısından bağımsız belirleyicilerinin araştırılması için yapılan çoklu lineer regresyon analizinde anlamlı fark saptanan stent çapı, stent boyu ve predilatasyon uygulanımı değerlendirmeye alındı ve restenozun bağımsız belirleyicilerinin stent çapı ($\beta = -0.302$; $p = 0.001$) ve boyu ($\beta = 0.238$; $p = 0.015$) olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

Koroner kalp hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir (13). Bu nedenle hastalığa yol açan aterosklerozun önlenmesi veya gelişmiş olan aterosklerozun klinik sonuçlara yol açmadan tedavisi büyük önem taşımaktadır. Kardiyoloji ve kalp damar cerrahisindeki ilerlemeler her geçen gün bu alanda daha iyi sonuçlar almamızı sağlamaktadır. Ancak bu ilerleme halen istenilen seviyeye ulaşmamış olmakla birlikte daha iyi sonuçlar için çalışmalar yoğun olarak sürmektedir.

Ateroskleroz gelişiminde birçok faktör (diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ailesel yatkınlık... vb.) rol almaktadır. Bunlardan değiştirilebilir olan risk faktörlerinin yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya ilaçlarla düzeltilmesi ve hastanın periyodik olarak kontrolden geçirilmesi tedavinin birincil koruma basamağını oluşturmaktadır. Bu şekilde ateroskleroz gelişiminin önlenmesi veya en azından yavaşlatılması amaçlanmaktadır. Ancak birçok hastada bunu sağlamak mümkün olmayabilir. Bu durumda ateroskleroz ilerler ve hastalar aterosklerozun klinik sonuçları ile hastaneye başvururlar. Bu aşamadan sonra alınacak önlem ikincil korumadır. İkincil koruma, birincil korumaya ek olarak bazı ilaçları ve girişimsel işlemleri içermektedir. Perkütan koroner girişim de bu noktada devreye girmektedir. Perkütan koroner girişim, 1980' lerde cerrahiye alternatif olarak balon anjiyoplasti ile başlamış (168), daha sonra stentlerin kullanıma girmesiyle büyük ilerleme kaydetmiştir. Perkütan koroner girişimde en önemli problemi restenoz oluşturmaktadır. Balon anjiyoplastide görülen yüksek restenoz oranları stent uygulaması ile % 20–30' lara ve 2000' li yıllarda geliştirilen İSS' ler ile %8–15' lere düşürülmüştür (54–57, 59). İlaç salımlı stentler esas olarak restenozu engellemek için geliştirilmiş olsalar da ne yazık ki restenozu tamamen ortadan kaldıramamışlardır.

Stent restenozunda çok karmaşık moleküler ve hücrel mekanizmalar rol oynar. Çeşitli büyüme faktörleri ve reseptörleri, sitokinler, ikinci haberciler ve proto-onkojenler buna aracılık eder (68). Bunlar içerisinde NO' nun rolü büyüktür. Nitrik oksit, damar endotelinde eNOS tarafından L-arjininin oksidasyonu ile oluşur ve bilinen en güçlü vazodilatördür (107). Nitrik oksit potent vazodilatör etkisinin yanında sağlıklı damar duvarının ateroskleroz ve restenoz gelişimine karşı savunmasını da sağlar. Bu etkisini DKH' lerin, göç etmelerini ve PDGF, bFGF gibi proliferatif mediatörlerin etkilerinin tersine çoğalmalarını inhibe ederek gösterir. Ayrıca NO tromboza eşlik eden, adezyon, agregasyon ve yapışmadan oluşan lökosit ve trombosit yanıtını inhibe ederek de bu etkisini artırır (106,115–121).

Stent restenozu gelişiminde en önemli mekanizma neointima hiperplazisidir. Çünkü stent uygulaması, balon anjiyoplastiden farklı olarak hem elastik büzüşmeyi hem de negatif yeniden şekillenmeyi mekanik etki ile engeller ve bu nedenle stent içi restenoz esas olarak neointima hiperplazisine bağlı gelişir (62–65). Stent takılmasını takiben neointima gelişim hızı altıncı aya kadar yüksektir; sonrasında ise altı ay ile üç yıl arasında yavaşlar. Neointima temel olarak proliferatif düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriksi içerir (169–170). Stent sonrası neointimal oluşum, mediyal yırtıklarla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler, derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler (68). Dolayısıyla, proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir reaksiyon olması da muhtemeldir. Primer plaklarla ve anjiyoplasti restenozu ile karşılaştırıldığında, stent restenozundaki lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır (60). Bundan dolayı, stent restenozunun önlenmesinde hem hücre çoğalmasını hem de matriks sentezini azaltan moleküller ve mekanizmalar önemli role sahiptirler. İşte bu moleküllerden biri olan NO, stent restenozu gelişimindeki esas mekanizma olan neointima hiperplazisinin en önemli komponentini oluşturan DKH göçünü ve proliferasyonunu inhibe ederek stent restenozu gelişimini önleme yönünde etki gösterir. Düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalmasının önlenmesi restenoz gelişiminin önlenmesinde önemlidir, çünkü DKH' ler ekstraselüler matriks elemanlarını sentezleyen esas hücrelerdir (106,171).

Hasarlanmış endotelde gelişen disfonksiyona bağlı olarak NO sentezinde azalma olmaktadır ve bu durum NO' nun restenozdan koruyucu etkilerini azaltmaktadır. Bunu destekler şekilde Zapol ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları hayvan deneyinde, anjiyoplasti sonrası NO inhalasyonunun neointima hiperplazisini % 50 azalttığını göstermişlerdir (172). Young ve arkadaşları tavşan aortasına taktıkları NO salan stentlerde intima-media oranının, çıplak metal stent takılanlara göre % 32–46 oranında daha az olduğunu bildirmişlerdir (173). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise Suziki ve arkadaşları, stent takılması sonrası intramural L-arjinin uygulanan hastalarda, standart tedavi alan hastalara göre 6 ay sonunda neointima hacminin % 35 daha az olduğunu saptamışlardır (174). McNamara ve arkadaşları ise, yine tavşanlarda yaptıkları çalışmalarında NOS' un substratı olan L-arjinin verilmesinin hasar sonrası neointima hiperplazisini % 39 oranında azalttığını ancak bir NOS inhibitörü olan NG-nitro-L-arjinin metil esterinin, L-arjinin ile birlikte verildiğinde, bu etkinin görülmediğini göstermişlerdir (175). Sonuçta L-arjininin neointima hiperplazisi gelişimini engelleyici etkisinin NO bağımlı olduğunu ortaya koymuşlardır. Bütün bu çalışmalar NO' nun restenozu azaltıcı etkilerini net olarak göstermektedir.

Nitrik oksit normal şartlarda sürekli olarak salgılanırken, çeşitli maddeler (asetilkolin, noradrenalin, ATP, bradikinin, serotonin, trombin, histamin, endotelin... vb), shear stres ve farmakolojik ajanlar (L-arjinin) da e-NOS enzimini uyararak NO sentezini artırır (25, 174). Endotelial L-arjinin/nitrik oksit yolağının disfonksiyonu birçok kardiyovasküler risk faktörünün (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus, vasküler inflamasyon... vb) damar duvarına olan yıkıcı etkilerinde esas mekanizmayı oluşturmaktadır (140–144). Asimetrik dimetiltarjinin 1992’ de NOS’ un endojen yarışmacı inhibitörü olduğunun keşfi endotelial L-arjinin/nitrik oksit yolağının disfonksiyonunda bu molekülün etkisi olabileceğini düşündürmüştür (137). Asimetrik dimetiltarjinin, L-arjininin metilasyonu sonucunda tip 1 PRMT enzimi tarafından oluşturulur (134–135). Yapılan birçok çalışma ile sistemik ateroskleroz, hiperlipidemi, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gibi birçok durumda ADMA düzeyinin anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir (143,145–147). Asimetrik dimetiltarjin konsantrasyon bağımlı olarak NO oluşumunu ve sonucunda koruyucu olan biyoaktivitesini azaltır. Bunun dışında yüksek ADMA düzeyi eNOS’ un NO yerine yıkıcı etkileri olan süperoksit radikalleri üretmesine neden olur (162). Sonuçta ADMA vazodilatasyon ile vazokonstrüksiyon arasındaki homeostatik dengeye, trombositlerin aktivasyonuna, hücre-hücre etkileşimine, pro-/antiproliferatif dengeye, pro-/antioksidan uyarı ve pro-inflamatuvar süreç üzerine etki etmektedir.

Biz de bu çalışmamızda NOS’ un endojen inhibitörü olan ADMA’ nın restenoz gelişiminde bir rolü olup olmadığını araştırmak istedik. Literatürde bu ilişkiyi doğrudan araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak ADMA’ nın vücutta rol aldığı en önemli mekanizmanın NOS inhibisyonu olduğunu ve bu yolla NO sentezinde azalmaya neden olabildiğini değerlendirdiğimizde ADMA ile restenoz gelişimi arasındaki bu ilişkiyi kurmak mümkün olabilmektedir. Sonuçta NO üretimindeki azalma NO’ nun restenoz gelişimini önleyici etkilerini de azaltmaktadır ve çalışmamızın temeli bu mantığa dayanmaktadır. Bu dayanaktan yola çıkarak çalışmamızda daha önce stent takılmış hastalarda yapılan elektif koroner anjiyografi sonrasında stent restenozu saptadığımız hastalarla restenozu olmayan hastaları klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve stent takılma özellikleri açısından karşılaştırırken özellikle plazma ADMA düzeyinin restenoz açısından belirleyici olup olmadığını literatürde ilk kez araştırmayı hedefledik.

Klinik özellikler açısından değerlendirdiğimizde temel nokta hastanın AKS kliniğinde olup olmaması idi. Bu açıdan literatür verilerini gözden geçirdiğimizde Cutlip ve arkadaşlarının tamamlanmış stent çalışmalarından havuzladıkları 6186 hastaya ait verilerinde kararsız anjinaların stent restenozu gelişiminin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu

buldukları dikkat çekmektedir (54). Aynı çalışmada DM ve HT' nin de stent restenozu gelişiminde bağımsız öngördürücüler olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçla uyumlu olarak çalışmamızda restenoz gelişen hastalarla gelişmeyen hastaları klinik özellikleri açısından karşılaştırdığımızda stent takıldığı dönemde hastanın AKS kliniğinde olmasının restenoz gelişimini anlamlı ölçüde belirlediği bulunmuştur. Diabetes mellitus ve HT' si olan hastalarda stent restenozu gelişimi olmayanlardan daha sık bulunmamıştır. Bunun nedeni ise çalışmamıza aldığımız hastaların kan şekeri ve kan basıncı regüle ($HbA1c < \% 7$ ve kan basıncı $< 140/80$ mmHg) hastalardan seçilmesi, hastaların düzenli kontrollerini yaptırıyor ve ilaçlarını düzenli olarak kullanıyor olmaları olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda hasta sayısının daha az olması da böyle bir sonuca ulaşmamıza neden olmuş olabilir.

Hiperlipideminin restenoz gelişimi açısından bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır ve genel olarak bir risk faktörü olmadığı düşünülmektedir (86–87). Lerakis ve arkadaşlarının bildirdikleri gibi; ateroskleroz ve restenozun bazı ortak yönleri olsa da birçok noktada farklı mekanizmaları mevcuttur (176). Kan lipid düzeyi ve lipid düşürücü tedavi aterosklerozu önleme/geciktirmekte kritik bir role sahip olsa da restenoz gelişimi üzerine olan etkisinin daha fazla araştırılması gerekmektedir. Çalışmamızda restenoz gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında HL sıklığı açısından bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmaya aldığımız hastaların büyük bölümünün diyet ve statin tedavisi altında olmaları ve lipid parametrelerinin çoğunda hedef değerlerde olması bu sonuca ulaşmamızda rol oynamış olabilir.

Çalışmaya aldığımız hastaların kardiyak ilaç kullanımları değerlendirildiğinde stent restenozu gelişenlerle gelişmeyenler arasında bir farklılık saptanmamıştır. Daha önce yapılan az sayıda hastanın alındığı birkaç çalışmada kardiyak ilaçlardan sadece statin kullanımının stent restenozu gelişimini azaltıcı yönde etkisi olduğunu destekler bulgular mevcuttur (177–178). Ama genel kanı lipid düzeylerinin statinler ile düşürülmesinin PKG sonrası restenoz gelişimini azaltmadığı yönündedir (88).

Literatürde stent takılması sonrası stente karşı gelişen inflamatuvar yanıtın varlığını destekler birçok çalışma vardır (178–179). Almagor ve arkadaşları kararlı anjinası olan hastalara stent takılması sonrası bir inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığını ve CRP düzeylerinde yükselme olduğunu göstermişlerdir (179). Çalışmamızda hastalarımızın laboratuvar parametrelerini incelediğimizde stent restenozu gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre plazma ADMA ve serum CRP düzeylerini ve beyaz küre sayısını anlamlı derecede yüksek bulduk. Bizim çalışmamızdaki CRP yüksekliğini destekler şekilde Kozinski ve arkadaşları da, sistemik inflamatuvar yanıtın ve CRP düzeyindeki yükselmenin stent restenozlu hastalarda

daha belirgin olduğunu vurgulamışlardır (180). Bu aynı zamanda çalışmamızda stent restenozu gelişen hastalarda gördüğümüz beyaz küre yüksekliğini de açıklamaktadır.

Çalışmamızda ekokardiyografik olarak hesapladığımız sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu restenoz gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre anlamlı derecede düşük bulduk. Stent restenozu gelişen hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki anlamlı düşüklük bu hastalarda stent takılması öncesi AKS kliniğinin, restenoz gelişmeyenlere göre daha sık olmasına ve sonucunda miyokardiyal hasarın daha yüksek oranda görülmesine bağlı olabileceği gibi restenozun kendisi de iskemi, hibernasyon veya doğrudan miyokard enfarktüsüne neden olarak ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya sebep olmuş olabilir.

Asimetrik dimetilargininin % 90' dan fazlası DDAH enzimi tarafından metabolize edilir. Enzim ise endotelde ve yoğun olarak böbrekte bulunur (182). Bu nedenle kronik böbrek yetmezliğinde ve diğer böbrek bozukluklarında plazma ADMA düzeyi yüksek bulunmaktadır (148). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ADMA düzeyinin serum kreatinin düzeyi ile pozitif yönde korele olduğunu gösterdik.

Lee ve arkadaşları kalp yetmezliğinde yeni belirteçleri araştırdıkları çalışmalarında kalp yetmezliğinde ADMA düzeyinin yükseldiğini bulmuşlardır (181). Bu bulgu bizlere çalışmamızda tespit ettiğimiz ADMA düzeyi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır.

Lyons ve arkadaşları, yaşın ilerlemesi ile NO üretiminin ve NO bağımlı vazodilatasyonun azaldığını göstermişlerdir (183). Bulgularını açıklarken yaşın ilerlemesi ile endotel disfonksiyonunun da arttığını ve bu artışta ADMA' nın rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu sonuçla uyumlu olarak bizde çalışmamızda hastaların yaşı ile ADMA düzeyi arasındaki pozitif korelasyonun istatistiksel anlamlılığa yaklaştığını saptadık. Benzer şekilde plazma ADMA düzeyleri ile serum glukoz düzeyleri arasındaki pozitif yöndeki korelasyonun da istatistiksel anlamlılığa yaklaştığını tespit ettik. Diabetik hastalarda endotel disfonksiyonu gelişmesine paralel olarak plazma ADMA düzeyinde yükselme olduğu bilinmektedir (142). Bizim çalışmamızda gözlemlediğimiz plazma ADMA düzeyi ile serum glukoz düzeyinin birbiri ile ilişkili olduğu sonucu da bu bilgiyi doğrulamaktadır.

Hastaları diabetik olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayırdığımızda diabetik olmayanlarda ADMA, CRP, BK ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun stent restenozu gelişenlerde gelişmeyenlere göre istatistiki anlamlılıklarını korurlarken, diabetik olan hastalarda anlamlılıklarını yitirdikleri görüldü. Ancak diabetik olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da plazma ADMA düzeylerinde yüksek olma eğilimi vardı. Bu da DM' un patogenezinde inflamatuvar bir sürecin var olması ve endotel disfonksiyonun

sık görülmesi ile açıklanabilir. Bu inflamatuvar durum ve endotel disfonksiyonunun varlığı diabetik grupta restenoz gelişenlerle gelişmeyenler arasında plazma ADMA, serum CRP düzeyi ve beyaz küre sayısının farklı bulunmamasına neden olmuş olabilir.

Hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini birlikte değerlendirdiğimizde ise artmış plazma ADMA düzeyi ve stent takılması sırasında hastanın AKS kliniğinde olmasını, stent restenozu gelişiminde bağımsız öngördürücüler olarak bulduk (sırası ile $p = 0.012$ ve $p = 0.037$). Daha önce bahsettiğimiz gibi ADMA' nın NOS' u inhibe ederek NO oluşumunu azaltması ve bunun sonucunda, NO' in restenoz gelişimine karşı koruyucu etkilerinin azalması, restenoz gelişimini arttırmış olabilir.

Takılan stentler ($n = 144$), stent özellikleri ve uygulanma şekli açısından karşılaştırıldığında restenoz gelişen stentlerin gelişmeyenlere göre stent çapının daha küçük, stent boyunun daha uzun ve stent öncesi predilatasyon uygulamasının ise daha sık olduğunu bulduk. Bunlardan stent çapı ve boyu stent restenozu gelişimi için bağımsız risk faktörleriydi (sırası ile $p = 0.001$ ve $p = 0.015$). Bu bulgular da literatür ile uyumluydu ve daha önce yapılan çalışmalarda net olarak ortaya konmuştu (99–104).

Hastalar İSS takılanlar ve düz metal stent takılanlar olarak ikiye ayrıldığında ise iki grup arasında laboratuvar parametreleri ve restenoz gelişimi açısından fark saptanmadı. İlaç salınımlı stent grubunda restenoz sıklığının literatür ile uyumlu olmasına rağmen (% 6.5) restenoz gelişimi açısından çıplak metal stentler ile arasında fark bulunmaması çalışmamıza alınan hastalarda İSS takılma sıklığının az olması ile açıklanabilir.

Çalışmanın Sınırlılıkları

1. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hastaların stent takıldığı tarihteki plazma ADMA düzeyini bilmiyor olmamızdır. Bu nedenle restenoz gelişen hastalarda saptanan plazma ADMA düzeyindeki yükselme stent öncesi değerlerle karşılaştırılamamıştır.
2. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve hastalarda takılmış olan stent sayısının ve tipinin homojen olmaması bazı subgruplar için istatistik yapılmasını engellemiş ve birden fazla stenti olan hastalarda plazma ADMA düzeyindeki yüksekliğin hangi stentten kaynaklandığını anlamamıza engel olmuştur.
3. Çalışmamızda serum CRP değeri ölçülmüş olup hs-CRP bakılmamıştır. Bu nedenle serum CRP düzeyi restenoz için bağımsız belirleyici olarak saptanamamış olabilir.
4. Çalışmaya alınan hastaların stent takıldığı tarihten çalışmaya alındığı tarihe kadar geçen sürenin farklı olması zamanın restenoz sürecindeki etkilerini değerlendirmemize olanak vermemiştir.

6. SONUÇLAR

1. Stent restenozu gelişiminde plazma ADMA düzeyi bağımsız bir belirleyicidir.
2. Plazma ADMA düzeyi dışında klinik olarak, hastanın stent takıldığı zamanda AKS kliğinde olması ve stent özellikleri ile ilgili olarak da stent çapının dar ve stent boyu nun uzun olması stent restenozu gelişiminde diğer bağımsız belirleyicilerdir.
3. Serum CRP düzeyi, beyaz küre sayısı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve stent takılırken predilatasyon uygulanması stent restenozu gelişimi ile ilişkili görünmektedir.
4. Plazma ADMA düzeyi serum kreatinin düzeyi ile pozitif yönde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile negatif yönde korelasyon göstermektedir.
5. Plazma ADMA düzeyi diabeti olmayan hastalarda restenoz gelişimi ile ilişkiliyken, diabeti olanlarda bu ilişki gözlenmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. The Atlas of Heart Disease and Stroke; Deaths from coronary heart disease
World Health Organization 2004
Erişim: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_14_deathHD.pdf
Erişim tarihi: 15.07.2008
2. The Atlas of Heart Disease and Stroke; Global burden of coronary heart disease
World Health Organization 2004
Erişim: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_13_coronaryHD.pdf
Erişim tarihi: 15.07.2008
3. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics — 2008 Update.
Dallas, Texas: American Heart Association, 2008
4. Onat A, Albayrak S, Karabulut A ve ark. TEKHARF 2006 taramasında ölüm ve koroner olaylar: Kadınlarda mortalitede azalma, koroner kalp hastalığı genel prevalansında artma. TKD Arşivi 35:149–153, 2007
5. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On Yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. TKD Arşivi 29:8–19, 2001
6. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. Am J Med 115:547–53, 2003
7. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. Atheroscler Suppl 4: 33–40, 2003
8. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part I–Part II. Circulation 108:1664–78, 2003
9. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. JAMA 292:1845–52, 2004
10. The World Health Report 2002-reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization Geneva, 2002
11. The World Health Report 2003 - shaping the future. World Health Organization, Geneva, 2003
12. World Health Statistics 2008, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, ISBN 978 92 4 0682740 (electronic version), 2008
13. Onat A, Dursunoğlu D, Bulur S ve ark. TEKHARF çalışması 2007 taraması: Mortalite ve koroner mortalitede azalma eğilimi sürüyor. TKD Arşivi 36:77–81, 2008
14. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. Circulation 85:391–405, 1992
15. Sary HC. Atlas of atherosclerosis progression and regression. 2nd edition New York: The Partheonon Pulishing Group; p.13–15. 2003
16. Vallance P, Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. Weatherall DJ et al. Oxford Text Book of Medicine, 3rd edition. Oxford, UK: Oxford Medikal Publications 2:2295–2300, 1996.
17. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 327:524–526, 1987
18. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003
19. Poole JC, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and the behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. J Pathol Bacteriol 75:245–51, 1958

20. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. *Science* 180: 1332–1339, 1973
21. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci* 70:1753–6, 1973
22. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232:34–47, 1986
23. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 47:7–12, 2006
24. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 314:488–500, 1986
25. Furchgott RF. The discovery of endothelium derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *J Am Med Assn* 276:1186–1188, 1996
26. Rivard A, Andres V. Vascular smooth cell proliferation in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease. *Histol Histopathol* 15:557–571, 2000
27. Libby P, Warner SJ, Saloman RN, et al. Production of platelet-derived growth factor like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *N Engl J Med* 318:1493–1498, 1988
28. Carazo A, Alejandre J, Diaz R, et al. Changes in cultured arterial smooth muscle cells isolated from chicks upon cholesterol feeding. *Lipids* 33:181–190, 1998
29. Minor L, Rothblat G, Glick J. Triglyceride and cholesteryl ester hydrolysis in a cell culture model of smooth muscle foam cells. *J Lipid Res* 30:189–197, 1989
30. Henn V, Shipy JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 391:591–4, 1998
31. Ross R. Factors influencing atherogenesis. Alexander RW, et al. *Hurst's The Heart*, 9th ed. New York USA. McGraw-Hill 1:1139–9, 1998
32. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JGA, et al. PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 93:241–52, 1998
33. Tabata T, Mine S, Kawahara C, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 induces scavenger receptor expression and monocyte differentiation into foam cells. *Biochem Biophys Res Commun* 305:380–5, 2003
34. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 95:1062–71, 1997
35. Parthasarathy S. Low density lipoproteins in atherogenesis. Wilsons PWF. *Atlas of Atherosclerosis*. 2nd edition Current Medicine, Philadelphia 91–109, 2000
36. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BJH* 69:377–81, 1993
37. Han KH, Tangirala RK, Green SR, et al. Chemokine receptor CCR2 expression and monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis in human monocytes. A regulatory role for plasma LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1983–91, 1998
38. Colles SM, Irwin KC, Chisolm GM. Roles of multiple oxidized LDL lipids in cellular injury: dominance of 7 beta-hydroperoxycholesterol. *J Lipid Res* 37:2018–28, 1996
39. Bjorkerud B, Bjorkerud S. Contrary effects of lightly and strongly oxidized LDL with potent promotion of growth versus apoptosis on arterial smooth muscle cells, macrophages, and fibroblasts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:416–424, 1996
40. Tabas I. Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis. The importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2255–2264, 2005
41. Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 114:45–54, 1995

42. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BHJ* 69:30–37, 1993
43. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, et al. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 93:672–82, 1996
44. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981–2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* 331:614–9, 2005
45. Mueller RL, Rosengart TK, Isom OW. The history of surgery for ischemic heart disease. *Ann Thorac Surg* 63:869–78, 1997
46. Bergsma TM, Grandjean JG, Voors AA, et al. Low recurrence of angina pectoris after coronary artery bypass graft surgery with bilateral internal thoracic and right gastroepiploic arteries. *Circulation* 97:2402–5, 1998
47. Van der Heijden GJ, Nathoe HM, et al. Meta-analysis on the effect of off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:81–4, 2004
48. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1:263–268, 1978
49. Serruys P, Luijten H, Beatt K, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time related phenomenon: a quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 77:361–71, 1988
50. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 316:701–706, 1987
51. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 331:489–95, 1994
52. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. For the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 331:496–501, 1994
53. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: Five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 110:1226–30, 2004
54. Cutlip D, Chauhan M, Baim D, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 40:2082–9, 2002
55. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346:1773–80, 2002
56. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349:1315–23, 2003
57. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the real world: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 109:190–5, 2004
58. Van Belle E, Bauters C, Bertrand M. The biology of restenosis. *Topol, Textbook of Interventional Cardiology*, 3th edition 2007
59. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 350:221–31, 2004
60. Moreno P, Palacios I, Leon M, et al. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol* 84:462–66, 1999

61. Schwartz RS, Henry TD. Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev Cardiovasc Med* 3:4–9, 2002
62. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 39:183–93, 2002
63. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med* 115:547–53, 2003
64. Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. *Am J Cardiol* 81:14–17, 1998
65. Haude M, Erbel R, Issa H, et al. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 21:26–34, 1993
66. Lincoff AM, Topol EJ, Ellis SG. Local drug delivery for the prevention of restenosis. Fact, fancy, and future. *Circulation* 90:2070–84, 1994
67. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, et al. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 35:157–63, 1999
68. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 99:44–52, 1999
69. Majesky MW, Schwartz SM, Clowes MM, et al. Heparin regulates smooth muscle S phase entry in the injured-rat carotid artery. *Circ Res* 61:296–300, 1987
70. Clowes AW, Clowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury: II. Inhibition of smooth muscle growth by heparin. *Lab Invest* 52:611–616, 1985
71. Assoian RK, Grotendorst GR, Miller DM, et al. Cellular transformation by coordinate action of three peptide growth factors from human platelets. *Nature* 309:804–806, 1984
72. Walker LN, Bowen-Pope DF, Ross R, et al. Production of platelet-derived growth factor-like molecules by cultured arterial smooth muscle cells accompanies proliferation after arterial injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:7311–7315, 1986
73. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, et al. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science* 253:1129–1132, 1991
74. Lindner V, Lappi DA, Baird A, et al. Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesion formation. *Circ Res* 68:106–113, 1991
75. Lindner V, Reidy MA. Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against basic fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:3739–3743, 1991
76. Bassols A, Massague J. Transforming growth factor β regulates the expression and structure of extracellular matrix chondroitin/dermatan sulfate proteoglycans. *J Biol Chem* 263:3039–3045, 1988
77. Nikol Si Isner J, Pickering J, et al. Expression of transforming growth factor- β 1 is increased in human vascular restenosis lesions. *J Clin Invest* 90:1582–1592, 1992
78. Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor β in disease: the dark side of tissue repair. *J Clin Invest* 90:1–7, 1992
79. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, et al. Transforming growth factor type β . Rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:4167–4170, 1986
80. Cercek B, Fishbein MC, Forrester JS, et al. Induction of insulin-like growth factor 1 messenger RNA in rat aorta after balloon denudation. *Circ Res* 66:1755–1760, 1990
81. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 32:584–589, 1998

82. Verghese M, Gersh BJ, Williams BA, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era. A report from the prevention of restenosis with tranilast and its outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 109:476–480, 2004
83. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 95:1366–1369, 1997
84. Moreno PR, Fallon JT, Murcia AM, et al. Tissue characteristics of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 34:1045–9, 1999
85. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 25:190–198, 2004
86. Reis GJ, Kuntz RE, Silverman DI, et al. Effects of serum lipid levels on restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 68:1431–1435, 1991
87. Violaris AG, Melkert R, Serruys PW. Influence of serum cholesterol and cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty. A quantitative angiographic analysis of 3336 lesions. *Circulation* 90:2267–2279, 1994
88. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart J-C, et al. For the PREDICT trial investigators. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 30:863–869, 1997
89. Desmarais RL, Sarembock IJ, Ayers CR, et al. Elevated serum levels of lipoprotein (a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 91:1403–1409, 1995
90. Cohen DJ, Doucet M, Cutlip DE, et al. Impact of smoking on clinical and angiographic restenosis after percutaneous coronary intervention. Another smoker's paradox? *Circulation* 104:773–778, 2001
91. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, et al. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J* 24:1523–1530, 2003
92. Weintraub WS, Kosinski AS, Brown III CL, et al. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol* 21:6–14, 1993
93. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, 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* 109:2727–2731, 2004
94. Rupprecht HJ, Brennecke R, Bernhard G, et al. Analysis of risk factors for restenosis after PTCA. *Cathet Cardiovasc Diagn* 19:151–159, 1990
95. Schoebel FC, Gradaus F, Ivens K, et al. Restenosis after elective coronary balloon angioplasty in patients with end stage renal disease: a case-control study using quantitative coronary angiography. *Heart* 78:337–42, 1997
96. Pratt RE, Dzau VJ. Pharmacological strategies to prevent restenosis. Lessons learned from blockade of the renin-angiotensin system. *Circulation* 93:848–852, 1996
97. Wagenaar LJ, van Boven AJ, van der Wal AC, et al. Differential localisation of the renin-angiotensin system in denovo lesions and in-stent restenotic lesions in in-vivo human coronary arteries. *Cardiovasc Res* 59:980–987, 2003
98. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci L, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 34:1512–1521, 1999
99. Walter D, Fichtlscherer S, Sellwig M, et al. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation *J Am Coll Cardiol* 37:839–846, 2001

100. Elezi S, Kastrati A, Neumann F-J, et al. Vessel size and long-term outcome after coronary stent implantation. *Circulation* 98:1875–1880, 1998
101. Quigley PJ, Hlatky MA, Hinohara T, et al. Repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty and predictors of recurrent restenosis. *Am J Cardiol* 63:409–413, 1989
102. Serruys PW, Foley DP, Kirkeeide RL, King SB 3rd. Restenosis revisited: insights provided by quantitative coronary angiography. *Am Heart J* 126:1263–1267, 1993
103. Ellis SG, Shaw RE, Gershony G, et al. Risk factors, time course and treatment effect for restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusion. *Am J Cardiol* 63:897–901, 1989
104. Arjomand H, Turi ZG, McCormick D, et al. Percutaneous coronary intervention: Historical perspectives, current status, and future directions. *Am Heart J* 146:787–796, 2003
105. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 100:1872–8, 1999
106. Shulz R, Triggle R. Role of NO in vascular smooth muscle and cardiac muscle function. *Trends Pharmacol Sci* 15:255–259; 1994
107. Marletta A, Hurshman R, Rusche M. Catalysis by nitric oxide synthase. *Curr Opin Chem Biol* 2:656–663; 1998
108. Michel T, Feron O. Prospective series: Nitric oxide synthesis: Which, Where, How and Why. *J Clin Invest* 100:2146–2152, 1997
109. Mayer B, Hemmens B. Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends Biochem Sci* 22:477–481, 1997
110. Furchgott F, Zawadski V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373–376, 1980
111. Martin W, Villani M, Jothianandan D, et al. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate- induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 232:708–716, 1985
112. Dubey K, Gillespie G, Jackson K. Cyclic AMP-adenosine pathway induces nitric oxide synthesis in aortic smooth muscle cells. *Hypertension* 31:296–302, 1998
113. Dimmeler S, Hermann C, Galle J, et al. Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptosis-suppressive effects of shear stress on endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:656–664, 1999
114. Ma L, Lopez B, Christopher A, et al. Exogenous NO inhibits basal NO release from vascular endothelium in vitro and in vivo. *Am J Physiol* 271: 2045–2051, 1996
115. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide and 8-bromo-cyclic GMP inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 83:1974–77, 1989
116. Marks DS, Vita JA. Inhibition of neointimal proliferation in rabbits following vascular injury by a single treatment with a protein adduct of nitric oxide. *J Clin Invest* 96:2630, 1995
117. Sarkar R, Webb R. Does nitric oxide regulate smooth muscle cell proliferation? *J Vasc Res* 35:135–142, 1998
118. Radomski W, Palmer J, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:5193–5197, 1990
119. Zimmerman A, McIntyre M, Prescott M. Adhesion and signaling in vascular cell-cell interactions. *J Clin Invest* 98:1699–1702, 1996
120. Freedman E, Loscalzo J, Barnard R, et al. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment. *J Clin Invest* 100:350–356, 1997
121. Armstead E, Minchenko G, Schuhl A, et al. Regulation of P-selectin expression in human endothelial cells by nitric oxide. *Am J Physiol* 273:740–746, 1997

122. Celermajer S, Sorensen E, Gooch M, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 340:1111–1115, 1992
123. Oemar S, Tschjundi R, Godoy N, et al. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation* 97:2494–2498; 1998
124. Lerman A, Burnett C, Higano T, et al. Long-term L-arginine supplementation improves small vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 97: 2123–2128, 1998
125. Sarkar R, Webb R, Stanley C. Nitric oxide inhibition of endothelial cell mitogenesis and proliferation. *Surgery* 118:274–279, 1995
126. Yao K, Ober C, Krishnaswami A, et al. Endogenous nitric oxide protects against platelet aggregation and cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured arteries. *Circulation* 86:1302–1309, 1992
127. Niu F, Smith W, Kubes P. Intracellular oxidative stress induced by nitric oxide synthesis inhibition increases endothelial cell adhesion to neutrophils. *Circ Res* 74:1133–1140, 1994
128. Lafont A, Guzman A, Whitlow L, et al. Restenosis after experimental angioplasty: intimal, medial, and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res* 76:996–1002, 1995
129. Post J, deSmet L, van der Helm Y. Arterial remodeling after balloon angioplasty or stenting in an atherosclerotic experimental model. *Circulation* 96:996–1003, 1997
130. Waller F, Pinkerton A, Orr M, et al. Morphological observations late (greater than 30 days) after clinically successful coronary balloon angioplasty. *Circulation* 83:28–41, 1991
131. Van Belle E, Tio O, Couffignal T, et al. Stent endothelialization: time course, impact of local catheter delivery, feasibility of recombinant protein administration, and response to cytokine expedition. *Circulation* 95:438–448, 1997
132. Harnek J, Zoucas E, Sjuve R, et al. Local infusion of the nitric oxide donor Sin-1 after angioplasty. Effects on intimal hyperplasia in porcine coronary arteries. *Acta Radiol* 44:395–402, 2003
133. Sharif F, Hynes SO, Cooney R, et al. Gene-eluting Stents: Adenovirus-mediated delivery of eNOS to the blood vessel wall accelerates re-endothelialization and inhibits restenosis. *Mol Ther* Aug 19 [Epub ahead of print], 2008
Erişim Adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
Erişim Tarihi: 20.08.2008
134. Gary JD, Clarke S. RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 61:65–131, 1998
135. Pawlak MR, Banik-Maiti S, Pietenpol JA, et al. Protein arginine methyltransferase I: substrate specificity and role in hnRNP assembly. *J Cell Biochem* 87:394–407, 2002
136. Palmer RM, Rees DD, Ashton DS, et al. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 153:1251–6, 1988
137. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339:572–5, 1992
138. Boger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC. The L-arginine–nitric oxide pathway: Role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 127:1–11, 1996
139. Boger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann of Med* 38:126–136, 2006

140. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 323:22–7, 1990
141. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 88:2149–55, 1993
142. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 88:2510–6, 1993
143. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 98:1842–7, 1998
144. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 102:994–9, 2000
145. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation* 109:172–7, 2004
146. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 95:2068–74, 1997
147. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 33:652–8, 1999
148. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 10:594–600, 1999
149. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99:1141–6, 1999
150. Zoccali C, Bode-Boger SM, Mallamaci F, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in end-stage renal disease (ESRD). *Lancet* 358:2113–7, 2001
151. Nijveldt RJ, Teerlink T, van der Hoven B, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 22:23–30, 2003
152. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, et al. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 24:1912–9, 2003
153. Krempl TK, Maas R, Sydow K, et al. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. *Eur Heart J* 26:1846–51, 2005
154. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 97:53–9, 2005
155. Tsikas D, Rode I, Becker T, et al. Elevated plasma and urine levels of ADMA and 15(S)-8-iso-PGF₂α in end-stage liver disease. *Hepatology* 38:1063–4, 2003
156. Siroen MP, Warle MC, Teerlink T, et al. The transplanted liver is capable of clearing asymmetric dimethylarginine. *Liver Transpl* 10:1524–30, 2004
157. Hermenegildo C, Medina P, Peiro M, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5636–40, 2002

158. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 287:1420–6, 2002
159. Abbasi F, Asagami T, Cooke JP, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 88:1201–3, 2001
160. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 361:1511–7, 2003
161. Selley ML. Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 24:903–7, 2003
162. Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis* 4:41–51, 2003
163. Teerlink T. Measurement of asymmetric dimethylarginine in plasma: methodological considerations and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med* 43:1130–8, 2005
164. Pritchard KA Jr, Groszek L, Smalley DM, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ Res* 77:510–8, 1995
165. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, et al. Determination of ADMA using a novel ELISA assay. *Clin Chem Lab Med* 42:1377–83, 2004
166. Schulze F, Maas R, Freese R, et al. Determination of a reference value for N,N-dimethyl-L-arginine in 500 subjects. *Eur J Clin Invest* 35:622–6, 2005
167. Teerlink T, Nijveldt RJ, de Jong Svan, et al. Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethyl arginine in human plasma and other biological samples by high performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 303:131–137, 2002
168. Weintraub S, Jones E, King B, et al. Changing use of coronary angioplasty and coronary bypass surgery in the treatment of chronic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 65:183–188, 1990
169. Kearney M, Pieczek A, Haley L, et al. Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 95:1998–2002, 1997
170. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol* 10:499–506, 1999
171. Sarkar R, Webb RC. Does nitric oxide regulate smooth muscle cell proliferation? *J Vasc Res* 35:135–142, 1998
172. Lee JS, Adrie C, Jacob HJ, et al. Chronic inhalation of nitric oxide inhibits neointimal formation after balloon-induced arterial injury. *Circ Res* 78:337–342, 1996
173. Do YS, Kao EY, Ganaha F, et al. In-stent restenosis limitation with stent-based controlled-release nitric oxide: Initial results in rabbits. *Radiology* 230:377–82, 2004
174. Suzuki T, Hayase M, Hibi K, et al. Effect of local delivery of L-arginine on in-stent restenosis in humans. *Am J Cardiol* 89: 363–367, 2002
175. McNamara DB, Bedi B, Aurora H, et al. L-arginine inhibits balloon catheter induced intimal hyperplasia. *Biochem Biophys Res Commun* 193: 291–296, 1993
176. Lerakis S, El-Chami MF, Patel AD, et al. Effect of lipid levels and lipid-lowering therapy on restenosis after coronary artery stenting. *Am J Med Sci* 331:270–3, 2006
177. Kamishirado H, Inoue T, Sakuma M, et al. Effects of statins on restenosis after coronary stent implantation. *Angiology* 58:55–60, 2007
178. Walter DH, Schächinger V, Elsner M, et al. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 85:962–8, 2000

179. Almagor M, Keren A, Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 145:248-53, 2003
180. Kozinski M, Krzewina-Kowalska A, Kubica J, et al. Percutaneous coronary intervention triggers a systemic inflammatory response in patients treated for in-stent restenosis -- comparison with stable and unstable angina. *Inflamm Res* 54:187-93, 2005
181. Lee DS, Vasan RS. Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis. *Curr Opin Cardiol* 20:201-10, 2005
182. Kimoto M, Tsuji H, Ogawa T, et al. Detection of NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in the nitric oxide-generating systems of rats using monoclonal antibody. *Arch Biochem Biophys* 300:657-662, 1993
183. Lyons D, Roy S, Patel M, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation and total body nitric oxide production in healthy old age. *Clin Sci* 93:519-525, 1997