

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEK DAMARA STENT İMPLANTE EDİLEN
STABİL ANJİNA PEKTORİSLİ HASTALARDA
PERİFERİK KAN MONOSİT KEMOATRAKTAN
PROTEİN-1 (MCP-1) SEVİYELERİ İLE KLİNİK VE
ANJİYOGRAFİK RESTENoz ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.SERKAN YAKAN

İZMİR-2006

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEK DAMARA STENT İMPLANTE EDİLEN
STABİL ANJİNA PEKTORİSLİ HASTALARDA
PERİFERİK KAN MONOSİT KEMOATRAKTAN
PROTEİN-1 (MCP-1) SEVİYELERİ İLE KLİNİK VE
ANJİYOGRFİK RESTENOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.SERKAN YAKAN

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.ÖZER BADAĞ**

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 99.3456.23 sayı ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması sırasında her aşamada özverili desteklerini gördüğüm tez danışmanım Doç.Dr.Özer BADAK' a, tezimin istatistik analizlerini yapan Yrd.Doç.Dr.Bahri AKDENİZ' e , serum örneklerinin analizini gerçekleştiren Doç.Dr.M.Ali ÖZCAN ve Faize YÜKSEL' e ve Koroner Anjiyografi ünitemizin sorumlu teknisyeni Tuğrul TÜRKMEN' e teşekkürü bir borç bilirim.

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her an yararlandığım değerli hocalarım DEÜTF Kardiyoloji ABD Başkanımız Prof.Dr.Sema GÜNERİ' ye, Prof.Dr.Özhan GÖLDELİ' ye, Prof.Dr.Ömer KOZAN' a , Prof.Dr.Önder KIRIMLI' ya , Doç.Dr.Özer BADAK' a , Doç. Dr.Özgür ASLAN' a , Yrd.Doç.Dr.Bahri AKDENİZ' e ve Yrd.Doç. Dr. Nezih BARIŞ' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte zevkle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji ABD sekreterimiz Nesrin EREN' e , Koroner Yoğun Bakım sorumlu hemşiremiz Aylin ÇANDARLI' ya ve tüm KYB ve Kardiyoloji Servisi hemşirelerimize, koroner anjiyografi ünitesi çalışanlarına ve emeği geçen tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve desteklerini her an hissettiğim sevgili annem ve rahmetli babama, sevgili ağabeyime ve yaşamı benimle paylaşan sevgili eşim Burcu'ya, son olarak da aramıza yeni katılan oğlum Burak' a teşekkür ederim.

Dr.Serkan Yakan
Eylül-2006

İÇİNDEKİLER;

1.	GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	5
1.1.	Ateroskleroz Patofizyolojisi.....	6
1.1.1.	İnflamasyon ve Endotel Disfonksiyonu.....	7
1.1.2.	İnflamasyon ve Aterosklerozun Başlaması.....	8
1.2.	Monosit Kemoatraktan Protein-1.....	11
1.3.	C-Reaktif Protein.....	14
1.3.1.	CRP' nin Kardiyovasküler Hastalık İle İlişkisinin Mekanizması.....	15
1.3.2.	Kardiyovasküler Risk Belirteci Olarak CRP.....	15
1.3.3.	PCI Sonrası İstenmeyen Olay Prediktörü Olarak CRP.....	15
1.4.	Stent İçi Restenoz.....	17
1.4.1.	Restenozun Klinik Önemi ve Epidemiyolojisi.....	18
1.4.2.	Restenoz Patofizyolojisi.....	19
1.4.3.	Stent İmplantasyonu Sonrası Restenoz Mekanizması.....	19
1.4.4.	Restenoz Gelişimini Belirleyici Etmenler.....	21
1.4.5.	Monosit Kemoatraktan Protein-1 ve Restenoz İlişkisi.....	22
1.4.6.	Monosit ve Restenoz İlişkisi.....	24
2.	ÇALIŞMANIN AMACI.....	25
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1.	Çalışmanın Protokolü ve Hasta Popülasyonu.....	26
3.2.	Hastaların Plasma MCP-1 Düzeyi Örneklerinin Temini ve Ölçümü.....	29
3.3.	Perkütan Koroner Girişimler.....	29
3.4.	QCA (Kantitatif Koroner Anjiyografi).....	30
3.5.	İstatistiksel Analizler.....	31
4.	BULGULAR ve SONUÇLAR.....	32
4.1.	Hastaların Temel Klinik Özellikleri.....	32
4.2.	Hastaların İşlem Öncesi Anjiyografik Özellikleri.....	33
4.3.	Hastaların İşlem Özellikleri.....	35

4.4.	Hastaların Kontrol Koroner Anjiyografi Sonuçları.....	37
4.5.	Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrasında Ölçülen Plasma MCP-1, Serum hsCRP ve Periferik Kan Monosit Değerleri.....	39
5.	TARTIŞMA.....	44
6.	ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	49
7.	ÖZET.....	50
8.	SUMMARY.....	52
9.	KAYNAKLAR.....	54
10.	EKLER.....	69

1- GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER:

Perkütan koroner girişimler koroner ateroskleroz tedavisinde devrim yaratmış, medikal ve cerrahi tedaviye ciddi bir alternatif olmuştur. Ancak ‘restenoz’ adı verilen bir iyileşme cevabı işlemin uzun dönem başarısını önemli biçimde azaltmaktadır.

Restenoz, hem koroner girişim uygulanan hastaların % 40-50’ sinde görülüp morbiditeyi arttırarak, hem de yalnız ABD’de her yıl 2 milyar dolar sağlık harcamasına neden olarak ciddi bir problem haline gelmiştir (1-3). Restenoz tekrarlanan koroner anjioplastiler (PTKA) ile etkili bir şekilde tedavi edilebilmek ile birlikte, bu ek masraflara yol açmakta ve morbiditeyi arttırmaktadır. Üstelik, tekrar dilate edilen lezyonlarda restenoz gelişme ihtimali nativ lezyonlardan daha yüksektir.

Bu yüksek restenoz oranı ve korkunç maliyet nedeniyle, bu olayın patofizyolojik mekanizmasını aydınlatmak ve önlemek için çok fazla klinik çalışma yürütülmekte ve efor harcanmaktadır. Bugün, hücrel mekanizmalar ve etkileşimler daha iyi anlaşılmış ve restenoz tedavisinde bazı başarılar elde edilmiş olmasına rağmen, klinik pratiğe aktarıldığında, restenoz hala girişimsel teknikler üzerindeki kara buluttur.

Restenoz mekanizması ile ilgili en önemli gelişmeler 90’ lı yıllarda yaşanmış ve erken recoil, negatif yeniden şekillenme ve hasara proliferatif cevap gibi mekanizmalar ortaya konmuştur (4,5). Yine büyük çalışmalar ile ‘geç lümen kaybının’, ‘erken lümen kazanımı’ ile orantılı olduğu saptanmış ve ‘ne kadar geniş o kadar iyi’ kavramı ortaya atılmıştır.

Her ne kadar erken recoil ve negatif yeniden şekillenme problemleri stentlerin kullanıma girmesi ile büyük ölçüde çözüm bulsa da, hasara proliferatif cevap daha büyük bir problem olmuştur.

Stent içi neointimal hiperplazi instent restenoza yol açan en önemli faktördür (6,7). Neointimal hücrelerin kökeni ve çoğalmalarına yol açan faktörler henüz netlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalarda ekstravasküler kökenli hücrelerin arteryel tamir sürecine katkıları gösterilmiştir (8). Vasküler tamir süreci geleneksel olarak düz kas hücrelerinin ve diğer hücrelerin proliferasyonu, göçü ve farklılaşması olarak kabul edilmekle birlikte (9-12), düz kas hücrelerinin kökeni konusuna açıklık getirilememiştir. Ancak, son zamanlarda, kanda dolaşan kemik iliği kaynaklı progenitör hücrelerin muhtemelen düz kas hücrelerine dönüşerek neointimal hücreleri oluşturduğuna ve restenoza yol açtığına dair görüşler ortaya çıkmaya başlamıştır (13-16). Bugün restenozun, değişik sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, vasküler elemanların, kan hücrelerinin ve vasküler hasar derecesinin ortak bir ürünü olduğu görüşü hakimdir. Damara stent implantasyonu sonrası görülen ve restenoza kadar giden olaylar zinciri tromboz, inflamatuvar hücre göçü ve proliferasyon ile karakterizedir (17,18).

1.1) ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ:

Ateroskleroz, orta ve büyük boy arterlerin kronik immüno-inflamatuvar ve fibroproliferatif hastalığı olarak tanımlanmaktadır (19-21). Patogenezde temel basamağı endotelial disfonksiyon ve inflamasyonun kombinasyonunun oluşturduğu ilerleyici kronik bir süreçtir (22-24). Endotel hücreleri, lökositler ve intimal düz kas hücreleri bu süreçten sorumlu başlıca hücrelerdir. Bununla birlikte, tüm arter yatağı aterosklerozdan eşit düzeyde etkilenmez.

Ateroskleroz patogenezinde lipid metabolizma bozuklukları, endotel disfonksiyonu, inflamatuvar ve immünolojik faktörler, plak rüptürü ve sigara gibi birçok faktör rol oynar. Aterogenezde inflamatuvar sürecin önemi ortaya çıktıkça inflamasyon belirteçleri ve endotelial fonksiyonlar hastanın kardiyovasküler riskini göstermede daha çok önem kazanmakta, hatta tedavinin hedeflerini belirlemektedir (25,26).

1.1.1)İnflamasyon ve Endotel Disfonksiyonu:

Endotelin kan elementlerine pasif bir bariyer olduğu düşünülür. Oysa endotel kan ve diğer dokular arasında aktif bir biyolojik arabirimdir. Arter ve venleri kaplayan tek tabakalı endotel dokusu kan ile potansiyel olarak trombojenik subendotelyal dokular arasında tromborezistan bir tabaka oluşturur. Endotel aynı zamanda vasküler tonusu ayarlar, dolaşım sistemi boyunca hemostaz ve inflamasyonu düzenler. Humoral, nöral ve mekanik uyarılara vazoaaktif olarak cevap verebilen ve aterogenezi engelleyen karmaşık bir yapıya sahiptir (24). Vasküler endotelin, kendisine yönelik bazı tehditlere karşı gösterdiği inflamatuvar ve fibroproliferatif cevap ateroskleroz gelişiminde önemlidir.

Normal koşullarda endotel, damarı nispeten dilate bir durumda tutmak için çalışır. Bununla birlikte, endotel, *shear stres* gibi birçok fiziksel uyarıya cevap verme kapasitesine sahiptir. Damarlar *shear strese* cevap olarak genişler (akım bağımlı dilatasyon). Bu endotel bağımlı cevap endotelden salgılanan nitrik oksit ile düzenlenir.

Aterogenezin temel basamağı olan endotel disfonksiyonu nitrik oksit üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte damarı kasıcı faktörler ile aradaki dengenin bozulması ile başlar. Nitrik oksit, vasküler hasarlanma, inflamasyon ve tromboza karşı da koruyucu etki gösterir. Endotele lökosit adezyonunu engeller, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu önler.

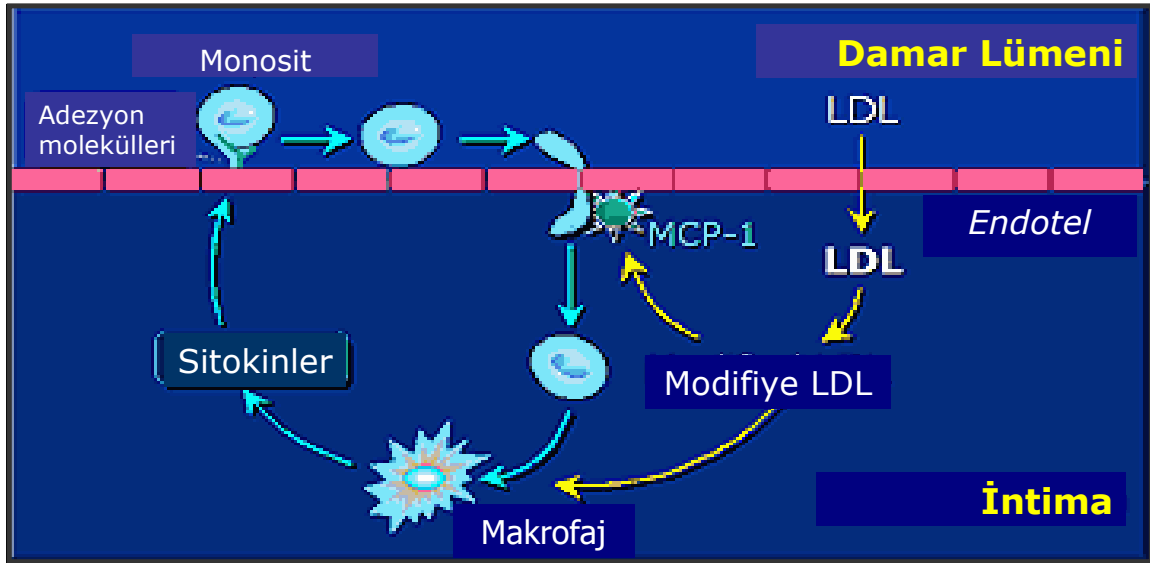
Endotel disfonksiyonu okside olmuş LDL' nin oluşturduğu yüksek oksidatif stres ile başlar. Okside olmuş LDL, Nitrik Oksit Sentaz enziminin kompetitif inhibitörü olan Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)' nin endotel hücrelerine girişini arttırarak NO seviyesinin azalmasına yol açar. Artmış serbest oksijen radikalleri de nitrik oksit moleküllerine bağlanarak inaktivasyonuna yol açar. Yine bir vazokonstriktör olan Anjiotensin II, NO

etkisine zıt etkiler gösterir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırır, proinflamatuar sitokinler olan interlökin-6 ve Monosit Kemoatraktan Protein-1 düzeylerinde artışa neden olur. Endotel hücreleri üzerinde vasküler hücre kaynaklı adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeylerinde artışa yol açar (27,28). CRP' nin de NO aktivitesini azaltıp endotel disfonksiyonuna yol açtığına dair yayınlar mevcuttur (29).

Sonuç olarak, damar duvarında lökositler endotele tutunmaya başlar, inflamasyon tetiklenir ve aterosklerotik lezyon gelişimi başlar.

1.1.2) İnflamasyon ve Aterosklerozun Başlaması:

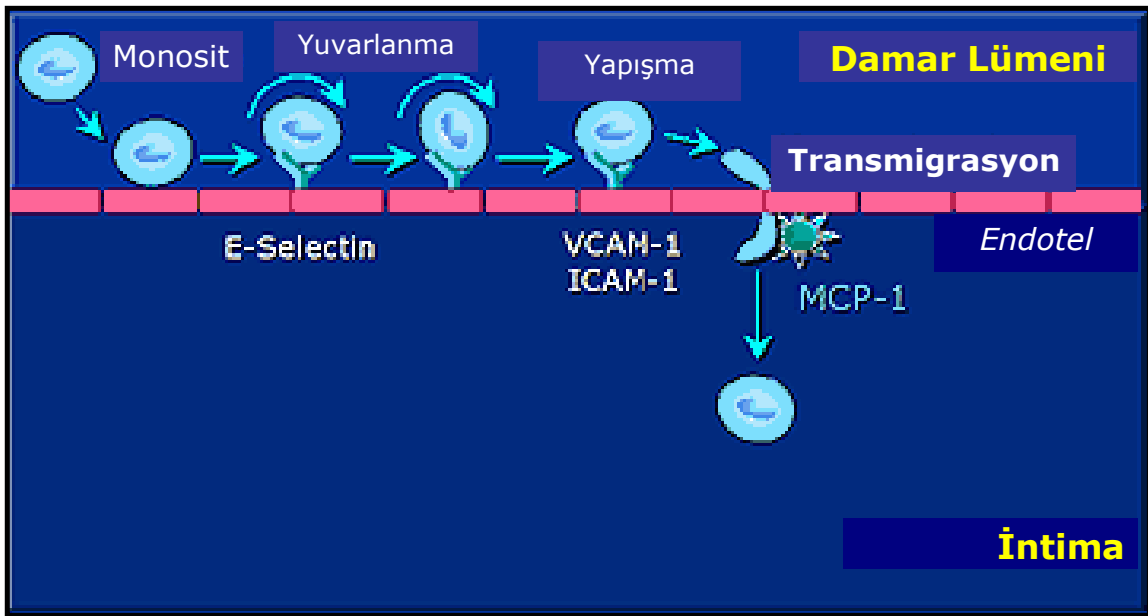
Aterojenik ve proinflamatuar uyarı ile aktive olan endotel, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (ICAM-1, VCAM-1, e-selektin, p-selektin), monositlerin ve T-lenfositlerin bölgeye göçü başlar. Proinflamatuar sitokinler olan IL-1 ve TNF-alfa, CRP, okside LDL, CD40-CD40 ligand etkileşimi adezyon moleküllerini aktive eder (30-32).



ŞEKİL-1: Modifiye LDL' nin Sitokin Salınımı Yolu İle Adezyon Molekülü Ekspresyonunu Arttırması

(Nathan CF J Clin Invest 1987;79:319-326' dan alınmıştır.)

Kan kaynaklı hücrelerin endotele adezyonu tek başına yeterli değildir, transendotelyal göç te gereklidir. Bunun için, bir veya daha fazla kemoatraktan ihtiyacı vardır. Deneysel çalışmalara göre en önemli aterojenik kemoatraktanlar okside LDL ve Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1)' dir. MCP-1 güçlü bir kemokindir ve monosit-makrofajlar üzerindeki reseptörü (CCR-2) plak gelişimi sırasında belirgin biçimde artar. MCP-1 monositleri ve T lenfositleri güçlü bir şekilde çeker ve muhtemelen bu hücrelerin aterosklerotik lezyona toplanmasında en önemli role sahiptir.



ŞEKİL-2: Monositlerin Endotelyal Adezyon Molekülleri Yolu İle İnflamasyon Bölgesine Geçişi

(Charo IF Curr Opin Lipidol 1992;3:335-343' ten alınmıştır)

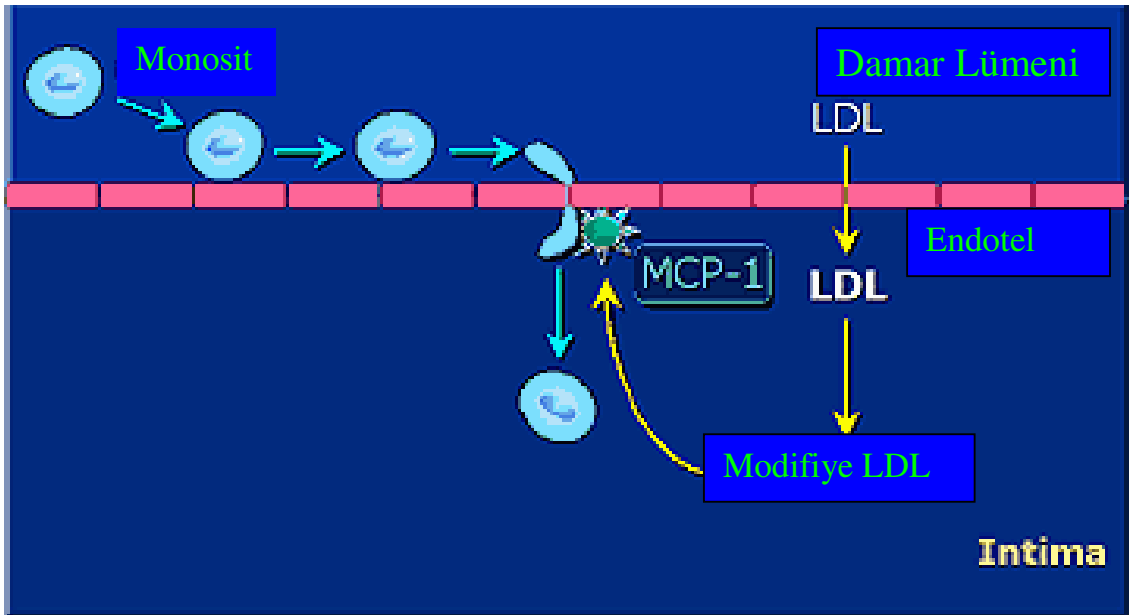
İntimaya geçince, monositler makrofaja dönüşürler, CD-36 ve çöpçü reseptör-A (Scavenger Receptor-A / SR-A) yolu ile modifiye olmuş aterojenik lipoproteinleri yutarlar (33-34).

Makrofajlar ölene dek lipoprotein partiküllerini yemeye devam ederler ve sonuçta köpük hücrelerine dönüşürler. Böylece aterosklerotik lezyon

gelişiminin erken evresi tamamlanmış olur. Köpük hücreleri de proinflatuar sitokinler salgılamaya başlar ve makrofaj göçünü daha da arttırarak bir kısır döngüye yol açarlar.

Çöpçü fonksiyonlarının yanında, makrofajlar proteolitik enzimler (matriks metalloproteazları) ve doku faktörü salgılayarak doku yıkımı ve trombojen etkiler gösterirler.

Risk faktörleri devam ettiği sürece bu inflamatuar süreç devam edecek ve aterom plağının oluşumu ile sonlanacaktır.



ŞEKİL-3: Modifiye LDL'nin Endotel Hücrelerinde MCP-1 Ekspresyonunu Uyarması

(Nevab M, et al. J Clin Invest 1991;88:2039-2045' ten alınmıştır)

1.2) MONOSİT KEMOATRAKTAN PROTEİN-1 (MCP-1):

Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) C-C kemokin Beta alt ailesinin prototipidir ve en güçlü kemotaktik etkisini monositler ve lenfositler üzerinde gösterir (35-36). MCP-1, dolaşan monositlerin dokulara transmigrasyonunu indüklemesinin yanında, monositlerin süperoksit üretiminin arttırılması (37), sitokin sekresyonunun arttırılması ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttırılması (38) gibi çeşitli etkilere sahiptir. MCP-1 monositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir (39). PTKA sonrası aterosklerotik lezyonda kalan ana hücre tipleri olan makrofaj ve düz kas hücreleri de MCP-1 üretebilir (39-40). MCP-1 salınımının inflamatuvar sitokinler, peptid büyüme faktörleri ve minimal modifiye edilmiş LDL tarafından arttırıldığı saptanmıştır (39-40). Aktive olmuş trombositlerin de artmış RANTES sekresyonu ve trombosit yüzeyindeki P-selektin aracılı direkt trombosit-monosit teması yolu ile MCP-1 üretimini arttırdığı ortaya konmuştur (41). PTKA'nın da persistan bir trombosit aktivasyonuna yol açtığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (42). Benzer bir mekanizma ile monositlerden MCP-1 salınımının artışının miyokard infarktüsü geçiren hastalarda da işlevsel olduğu belirlenmiştir (43). Dolayısı ile böyle bir trombosit-monosit interaksiyonunun koroner stent uygulanan hastalarda da artmış MCP-1 salınımına yol açacağı sonucuna varılabilir. İnflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine göçünde santral bir rol oynayan MCP-1 dolayısı ile PTKA ve stent sonrası restenoz patogenezinde indirekt olarak önemli bir rol oynayabilir.

MCP-1 direkt olarak da restenoza katkıda bulunabilir. Cipollone ve ark. (44) yaptıkları çalışmada restenoz gelişen PTKA hastalarının serumundaki artmış MCP-1 düzeyinin, monositlerde in-vitro serbest oksijen radikalleri oluşumunu arttırdığını göstermişler ve bu çalışma sonucunda MCP-1' in koroner anjioplasti sonrasında geç lümen kaybının güçlü ve bağımsız bir prediktörü olduğu sonucuna varmışlardır. Serbest oksijen radikalleri vasküler toksisiteyi arttırabilir , moleküler ve hücresel

cevaplar kaskadını başlatabilir. Süperoksit anyonları NO ile reaksiyona girerek vazoaaktif NO seviyelerini azaltabilir, güçlü sitotoksik etkisi olan peroksinitrit anyonu oluşturarak endotel bağımlı vazodilatatörlere cevabı azaltabilir (45-46). Daha ötesi artmış oksidan stres direkt arteryal hasar oluşturabilir veya inflamatuvar gen indüksiyonu (47), fagosit-trombosit-endotel hücresi ilişkisinin aktivasyonu (48-49), protein peroksidasyonu (50) ve antioksidanların depleksyonu (51) gibi sekonder etkilere yol açabilir. Artmış süperoksit oluşumu da MCP-1 üretimini amplifiye edebilir. Ekstrasellüler süperoksit anyonuna maruziyet nitrik oksit' in MCP-1 geni ekspresyonu üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır (52-53), nükleer faktör-kappa B regülatuar kompleksini aktive eder ve belirli büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, kemoatraktan sitokinler ve ekstrasellüler matriks metabolizmasını etkileyen enzimleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu uyarır (54). Böylece artmış süperoksit oluşumu otokrin bir mekanizma ile MCP-1 üretimini arttırır ve restenoza giden kısır bir döngü meydana gelir. Cipollone ve ark. (44) MCP-1'e karşı nötralizan antikolar kullanarak süperoksit anyonu oluşumunu restenoz gözlenmeyen hastalar seviyesine indirmişlerdir.

Artmış MCP-1 düzeyleri miyokard infarktüsü geçiren hastalarda (55), kalp yetmezliğinde (37) ve miyokardiyal reperfüzyon sonrası (56) gösterilmiştir. Dahası MCP-1 balon hasarı sonrası aortada (57) ve stabil aterosklerotik lezyonlarda gösterilmiş, ancak normal arterlerde saptanmamıştır (58). MCP-1 ekspresyonu ile vasküler makrofaj birikiminin korele olduğu saptanmıştır (59).

MCP-1' in intimal hiperplazi oluşumundaki etkisi Stark ve ark. tarafından gösterilmiş, ven greftlerinde artmış MCP-1 gen ekspresyonu sonucunda monositlerin ven duvarına göçü ve infiltrasyonu ile stenoz oluşmuştur (60). Furukawa ve ark. arteryal hasar öncesi ve hemen sonrasında MCP-1 nötralizasyonunun intimal hiperplazinin önlenmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir (61).

MCP-1 aterom plağında da mevcuttur (62,63) ve monositleri doku faktörü ve süperoksit anyonu üretimi için uyararak plağın karasız hale gelmesine ve akut koroner sendrom gelişimine yol açabilir (64,65). Akut koroner sendromlu hastalarda stabil efor anjinası olan hastalara göre artmış plazma MCP-1 seviyeleri gösterilmiştir (66). Akut koroner sendromlarda her zaman mevcut olan aktive olmuş trombositler (67) ve trombinin (68) endotelial MCP-1 salınımını arttırdığı gösterilmiştir. MCP-1 doku faktörünü de arttırdığından dolayı akut koroner sendromlarda trombozu da artırır (64). Büyük prospektif bir çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda MCP-1 seviyesi ile klinik sonuçlar arasında bağımsız bir ilişki gösterilmiştir (69). Bu çalışmada, MCP-1 seviyeleri yaş, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve renal yetmezlik gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur. Buradan geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin ateroskleroz üzerindeki etkilerini kısmen MCP-1 üzerinden gösterebileceği sonucuna varılmıştır. Örneğin LDL, CCR-2 (MCP-1' in reseptörü) ekspresyonunu artırarak monosit kemotaksisini artırır (70). Bununla birlikte, minimal modifiye edilmiş LDL' nin MCP-1 seviyesini ve monosit aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (71). Hayvan modellerinde statin verilen farelerde MCP-1 seviyelerinde azalma ve bunun sonucunda neointima ve mediaya azalmış makrofaj infiltrasyonu gösterilmiştir (72). En önemlisi, statinlerin insanlarda MCP-1 seviyesini azalttığı saptanmıştır (73).

Hipertansiyon da insanları kısmen MCP-1 yolu ile ateroskleroza maruz bırakabilir. Hipertansiyonda artmış olduğu bilinen Anjiotensin II, nükleer faktör kappa B' yi aktive ederek MCP-1 gen transkripsiyonunu artırır (74). Dolayısıyla ACE inhibitörleri ateroprotektif etkilerini kısmen MCP-1 gen ekspresyonunu önleyerek gösteriyor olabilir (75).

Sigara içiminin de makrofajları MCP-1 salgılaması için uyardığı hayvan modellerinde ve KOAH'lı hastalarda gösterilmiştir (76). Sigara,

LDL' nin oksidasyonu veya modifikasyonu gibi ek etkiler ile de, MCP-1 seviyesini arttırabilir (77).

Sağlıklı kişiler ile yapılan bir çalışmada MCP-1 seviyelerinde yaşa bağımlı bir artış gösterilmiştir (78).

Apolipoprotein E geni tahrip edilerek ateroskleroza hassas kılınan farelerde, MCP-1 aşırı ekspresyonunun artmış lipid boyanması ve aterosklerotik lezyonlarda artmış makrofaj yüküne yol açtığı gösterilmiştir (79). MCP-1 gen delesyonu yapılan farelerde ise normallere göre azalmış lipid depozisyonu ve makrofaj infiltrasyonu izlenmiştir (80). Benzer bir şekilde, CCR-2 reseptör genindeki delesyon da azalmış ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (81). Özetle, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin MCP-1 ile ilişkili bulunması, MCP-1'in ateroskleroz ve risk faktörleri arasındaki sebepsel ilişkinin kısmen sorumlusu olduğu hipotezini desteklemiştir. Dolayısı ile MCP-1 yeni ilaç gelişimi için hedef biyokimyasal belirleyici olarak değerli olabilir.

1.3) C-REAKTİF PROTEİN:

Akut faz cevabı akut veya kronik inflamasyona eşlik eden major bir patofizyolojik olaydır (82). Akut faz proteinleri inflamatuvar durumlarda plazma konsantrasyonları en az % 25 artan (pozitif akut faz reaktanları) veya azalan (negatif akut faz reaktanları) proteinler olarak tanımlanır. Major akut faz reaktanları C-Reaktif Protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA)' dır.

Tanısal özgüllükten yoksun olsa da akut faz proteinlerinin serumdaki seviyelerini ölçmek inflamatuvar sürecin varlığı ve şiddeti konusunda fikir vermeleri yönünden faydalıdır. Bunlar içinde, üzerine en çok araştırma yapılmış olan CRP' dir.

Serum CRP konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü ve koroner arter hastalığı olan hastalar için prognostik değeri olduğuna dair giderek artan kanıtlar mevcuttur.

1.3.1) CRP' nin Kardiyovasküler Hastalık ile İlişkisinin Mekanizması

CRP ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiden sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. CRP sadece inflamasyonun ve artmış trombotik aktivitenin bir göstergesi olabileceği gibi, ateroskleroz patofizyolojisinde direkt etkisi de olabilir (83).

CRP'nin aterosklerozda direkt etkisi olabileceği görüşü rekombinant insan CRP'sinin 7 sağlıklı erkek bireye infüze edildiği bir çalışmada test edilmiş; elde edilen yüksek CRP seviyesinin belirgin derecede artmış inflamasyon (IL-6, IL-8, serum amiloid A) ve koagülasyon (von Willebrand faktör, protrombin, d-dimer, PAI-1) belirteçleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). CRP' nin direkt etkisine dair diğer bir kanıt bir hayvan modelinden gelmiş, native CRP verilen hayvanlarda aortik plak alanında artış izlenmiştir. Tüm bunlarla birlikte, diğer bazı çalışmaların CRP'nin aterogeneizde direkt rolü olduğu fikrini desteklememesi (85,86) nedeniyle bu konu henüz netlik kazanmamıştır.

1.3.2) Kardiyovasküler Risk Belirteci Olarak CRP:

Artmış CRP seviyesi klasik koroner risk faktörlerine atfedilen riski arttırmaktadır (87-89). Bunun sonucu olarak, CRP ölçümünün rutin lipid ölçümlerine eklenmesi görüşünü savunanlar olmuştur (88).

Tamamen sağlıklı erkeklerde ölçülen serum CRP seviyesi uzun dönem MI, iskemik inme, periferik vasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini öngördürmektedir (90-95). Bu korelasyon yaş, sigara, lipid

değerleri, kan basıncı ve diyabet gibi faktörler hesaba katılınca da devam etmektedir (90,93,95,96-99).

CRP yaş, sigara, hipertansiyon, vücut kitle indeksi, metabolik sendrom, Tip II DM, serum homosistein ve lipoprotein(a) seviyesi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile de yakından ilişkilidir (96,100-102).

Artmış serum CRP konsantrasyonu erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da kardiyovasküler hastalığı öngördürmektedir (97-99,103,104). Women's Health Study' den elde edilen sonuçlar artan CRP seviyelerinin gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskinin önemli bir göstergesi olduğunu kanıtlamıştır (103).

1.3.3) PCI Sonrası İstenmeyen Olay Prediktörü Olarak CRP:

İnflamatuar hücrelerin işlem sırasında aktivasyonu damar duvarının PCI sonrası hasara cevabının düzenlenmesinde rol oynar. Stabil ve anstabil anjina pektorisli 121 hastaya anjioplasti uygulanan bir çalışmada, yüksek CRP konsantrasyonunun (>3 mg/L) istenmeyen olayların ve 1. yılda restenoz gelişiminin güçlü bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (105).

Artmış işlem öncesi CRP seviyelerinin elektif veya acil koroner stentleme sonrası da kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (106). Restenoz riskinde bir artış olduğuna (107) ve olmadığına (108-110) dair çelişkili bilgiler mevcuttur.

1.4) STENT İÇİ RESTENOZ:

TANIM: Restenoz koroner anjioplasti sırasında oluşan hasara arterin verdiği iyileşme cevabı olarak tanımlanmaktadır (111).

Histolojik olarak, in-stent restenoz balon anjioplasti sonrası görülen restenozdan farklıdır (112,113). Anjioplasti sonrası görülen restenoz mekanizmasında damarın 'elastik recoil' i, negatif yeniden şekillenmesi, hasar bölgesinde trombüs oluşumu, düz kas hücre proliferasyon ve göçü ile aşırı ekstrasellüler matriks oluşumu rol oynamaktadır. Bu son iki mekanizma neointima oluşumundan sorumludur (5,111). Stent implantasyonu damar 'elastik recoil' ini ve negatif yeniden şekillenmesini önler. Dolayısı ile in-stent restenoz büyük ölçüde neointimal hiperplaziden kaynaklanmaktadır (6, 112, 113). Neointima temel olarak proliferen düz kas hücrelerinden (7,114) ve ekstrasellüler matriksten oluşmaktadır (115).

Stent restenozunun tanımı üç farklı yöntemle yapılabilir (116):

Histolojik Restenoz: Damar lümeni içinde hücresele düzeyde oluşan ve IVUS ile belirlenebilen restenoz şeklidir.

Anjiyografik Restenoz: Anjiyografik restenoz 3 kriterden birinin mevcudiyeti ile tanımlanabilir:

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

2) Kazanılan lümenin %50' sinden fazlasının kaybedilmesi

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

Klinik Restenoz: Hedef damarın veya lezyonun tekrar revaskülarizasyonu yada medikal tedavi gerektiren semptomların rekürrensidir.

Bu tanımlamalar kullanılarak elde edilen sonuçlar her zaman birbirine eşdeğer olmamaktadır ve hastaların değerlendirilmesinde sadece klinik restenozun dikkate alınması hastalığın ilerlemesi ve takibinde zorluklara neden olabilir.

İn-stent restenoz, restenotik segmentin uzunluğuna göre sınıflanmış ve 4 tip in-stent restenoz tarif edilmiştir (117).

1-Fokal (<10 mm)

2-Diffüz (>10 mm, stent içinde)

3-Proliferatif (>10 mm, stent dışına taşıyor)

4-Oklüzif

'Agresif in-stent restenoz' olarak adlandırılan ek bir tür, orijinal lezyondan daha uzun ve / veya daha ciddi in-stent restenozlar için kullanılmıştır (118).

Stent implantasyonu sonrası 3. ile 6. ay arası, in-stent restenoz gelişiminin en sık görüldüğü periyod olarak saptanmıştır (119,120).

1.4.1) Restenozun Klinik Önemi ve Epidemiyolojisi

Koroner stentler tek başına balon anjiyoplastiye göre klinik ve anjiyografik restenoz riskini belirgin derecede azaltmaktadır. Bunun neticesinde stentler günümüzde koroner girişimlerin büyük çoğunluğunda kullanılır olmuştur. Stentlerin kullanıma girmesi ile işlem bölgesinde damar yeniden şekillenmesi ve elastik recoil' de belirgin azalma sağlanmış olmakla birlikte, hasara karşı proliferatif cevap daha büyük bir problem olmuştur. Malesef bu komplikasyonun önlenmesi zordur ve stent içi restenoz riski çıplak stent kullanımı ile %20 ile %50 gibi oldukça yüksek oranlara ulaşmaktadır (121,122). Stent kullanımının yıllar içinde artması ve

gittikçe daha kompleks lezyonlara müdahale edilir hale gelmesi stent içi restenozun da giderek daha büyük bir problem olmasına yol açmaktadır.

1.4.2) Restenoz Patofizyolojisi:

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

İşleme bağlı damar hasarına karşı gelişen yanıtın 3 ana komponenti mevcuttur (123).

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

PTKA ve stent uygulamaları değişik tipte hasar yaptığından toplam cevaba her bir cevabın katkısı tedaviler arasında değişiklik göstermektedir.

1.4.3) Stent İmplantasyonu Sonrası Restenoz Mekanizması

Stent içi neointimal hiperplazi instent restenoza yol açan en önemli faktördür (6,7). Neointimal hücrelerin kökeni ve çoğalmalarına yol açan faktörler henüz netlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalarda ekstrasvasküler kökenli hücrelerin arteryel tamir sürecine katkıları gösterilmiştir (8).

Vasküler tamir süreci geleneksel olarak düz kas hücrelerinin ve diğer hücrelerin proliferasyonu, göçü ve farklılaşması olarak kabul edilmekle birlikte (9-12), düz kas hücrelerinin kökeni konusuna açıklık getirilememiştir. Ancak, son zamanlarda, kanda dolaşan kemik iliği kaynaklı progenitör hücrelerin muhtemelen düz kas hücrelerine dönüşerek neointimal hücreleri oluşturduğuna ve restenoza yol açtığına dair görüşler ortaya çıkmaya başlamıştır (13-16). Bugün restenozun, değişik sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, vasküler elemanların, kan hücrelerinin ve vasküler hasar derecesinin ortak bir ürünü olduğu görüşü hakimdir. Damara stent implantasyonu sonrası görülen ve restenoza kadar giden olaylar zinciri tromboz, inflamatuvar hücre göçü ve proliferasyon ile karakterizedir (17,18).

Hiperplazi travmaya karşı tamir sürecinin bir parçası ve yerleştirilen metale reaksiyon olarak oluşmaktadır. Damar duvarındaki hasara cevap olarak, medial düz kas hücreleri ve adventisyal myofibroblastlar çoğalır ve intimaya göç ederek neointima oluşumuna yol açar. Ancak, son yayınlarda lezyon oluşumunda anahtar olayın düz kas hücre proliferasyonu olmadığı ve başka hücre tiplerinin daha önemli rol oynayabileceği görüşü öne sürülmüştür (124).

İşlem sonrası ilerleyen haftalarda vasküler düz kas hücreleri göç edip, proliferasyon olarak geniş ekstraselüler matriks oluşturmakta ve bu da neointimal hiperplaziye neden olmaktadır. Restenoz gelişiminde hücresel çoğalmadan ziyade matriks proteoglikanları ve kollajen yapımının artması rol oynar (125). Stent implantasyonu sonrası neointimal doku en fazla ilk 3 ayda büyüse de, restenoz 9. aya kadar görülebilmektedir. Bu süreden sonra lümen çapında daha fazla azalma beklenmez, hatta 1. yılda ve daha sonraki dönemde neointimal dokuda regresyon ve lümen çapında artış görülebilir (126-128).

1.4.4) Restenoz Gelişimini Belirleyici Etmenler:

Restenoz gelişimini belirleyici etmenler 3 grupta incelenebilir:

Hasta İlişkili Faktörler Lezyon İlişkili Faktörler İşlem İlişkili Faktörler

-Yaş	-Safen Ven Grefti	-İşlem sonrası % rezidü
-Cinsiyet	-Osteal lezyon	-İşlem sonrası MLÇ
-Tip II DM	-LAD lezyonu	-Artmış rölatif kazanç
-Hipertansiyon	-İşlem öncesi % darlık	-Diseksiyon
-Hiperlipidemi	-İşlem öncesi minimal lezyon çapı	-Birden fazla stent kullanımı
-Sigara*	-Total oklüzyon	-Stent özellikleri
-MI öyküsü	-Referans damar çapı	
-Akut Koroner Sendrom	-Lezyon uzunluğu	
-Çok damar hastalığı	-Kalsifikasyon	
-Kronik Böbrek Yetm.	-Eksantrik lezyon	
-Restenoz öyküsü		

*Sigara içenlerde hedef lezyon revaskülarizasyon oranı içmeyenlere göre belirgin derecede daha azdır (%6,6 vs %10,1) (129,130). Klinik restenozdaki bu farka rağmen, anjiografik restenoz oranları açısından iki grup arasında fark saptanmaz iken (129,131) , miyokard infarktüsü ve ölüm riski sigara içenlerde belirgin derecede fazladır. Bu paradoks sigara içenlerde restenoza azalmış bir hassasiyet veya rekürren anjina için daha az tıbbi yardım istenmesine bağlanmıştır (129).

1.4.5) Monosit Kemoatraktan Protein-1 ve Restenoz İlişkisi:

MCP-1, dolaşan monositlerin dokulara transmigrasyonunu indüklemesinin yanında, monositlerin süperoksit üretiminin arttırılması (37), sitokin sekresyonunun arttırılması ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttırılması (38) gibi çeşitli etkilere sahiptir. MCP-1 monositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir (39). PTKA sonrası aterosklerotik lezyonda kalan ana hücre tipleri olan makrofaj ve düz kas hücreleri de MCP-1 üretebilir (39-40). Aktive olmuş trombositlerin de artmış RANTES sekresyonu ve trombosit yüzeyindeki P-selektin aracılı direkt trombosit-monosit teması yolu ile MCP-1 üretimini arttırdığı gösterilmiştir (41). PTKA'nın da persistan bir trombosit aktivasyonuna yol açtığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur (42). Dolayısı ile böyle bir trombosit-monosit interaksiyonunun koroner stent uygulanan hastalarda da artmış MCP-1 salınımına yol açacağı sonucuna varılabilir.

Cipollone ve ark. (44) yaptıkları çalışmada restenoz gelişen PTKA hastalarının serumundaki artmış MCP-1 düzeyinin, monositlerde in-vitro serbest oksijen radikalleri oluşumunu arttırdığını göstermişler ve bu çalışma sonucunda MCP-1'in koroner anjioplasti sonrasında geç lümen kaybının güçlü ve bağımsız bir prediktörü olduğu sonucuna varmışlardır. Serbest oksijen radikalleri vasküler toksisiteyi arttırabilir ve moleküler ve hücrel cevaplar kaskadını başlatabilir. Süperoksit anyonları NO ile reaksiyona girerek vazoaktif NO seviyelerini azaltabilir, güçlü sitotoksik etkisi olan peroksinitrit anyonu oluşturarak endotel bağımlı vazodilatatörlere cevabı azaltabilir (45-46). Daha ötesi artmış oksidan stres direkt arteriyel hasar oluşturabilir veya inflamatuvar gen indüksiyonu (47), fagosit-trombosit-endotel hücresi ilişkisinin aktivasyonu (48-49), protein peroksidasyonu (50) ve antioksidanların deplesyonu (51) gibi sekonder etkilere yol açabilir. Artmış süperoksit oluşumu da MCP-1 üretimini amplifiye edebilir. Ekstrasellüler süperoksit anyonuna maruziyet nitrik oksit' in MCP-1 geni ekspresyonu üzerindeki inhibitör etkisini ortadan

kaldırır (52-53), nükleer faktör-kappa B regülatuar kompleksini aktive eder ve belirli büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, kemoatraktan sitokinler ve ekstrasellüler matriks metabolizmasını etkileyen enzimleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu uyarır (54). Böylece artmış süperoksit oluşumu otokrin bir mekanizma ile MCP-1 üretimini arttırır ve restenoza giden kısır bir döngü meydana gelir. Cipollone ve ark. (44) MCP-1'e karşı nötralizan antikolar kullanarak süperoksit anyonu oluşumunu restenoz gözlenmeyen hastalar seviyesine indirmişlerdir.

MCP-1'in intimal hiperplazi oluşumundaki etkisi Stark ve ark. tarafından gösterilmiş, ven greftlerinde artmış MCP-1 gen ekspresyonu sonucunda monositlerin ven duvarına göçü ve infiltrasyonu ile stenoz oluşmuştur (60). Furukawa ve ark. arteriyel hasar öncesi ve hemen sonrasında MCP-1 nötralizasyonunun intimal hiperplazinin önlenmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir (61).

Hokimoto ve ark. yaptıkları çalışmada PTKA uygulanan stabil anjina pektorisli hastalarda işlem sonrası 48. saat ve 3. ay plazma MCP-1 seviyelerindeki artış ile restenoz arasında ilişki olduğunu saptamışlardır (132).

Yine Oshimo ve ark. yaptıkları çalışmada stent implante edilen stabil anjina pektorisli hastalarda stentleme işlemi sonrası 48. saat ve 6. aydaki artmış MCP-1 seviyeleri ile in-stent restenoz arasında ilişki olduğu sonucuna varmışlardır (66).

1.4.6) Monosit ve Restenoz İlişkisi:

PTKA inflamatuvar bir reaksiyon başlatır (133). Çeşitli deneysel çalışmalardan lökositlerin, özellikle de monositlerin , balon ve stent implantasyonu sonrası görülen restenoz mekanizmasında merkezi bir rol oynadığına dair giderek artan kanıtlar mevcuttur (124, 134-136). Önceki çalışmalarda monositlerin stentlenen bölgeye infiltrasyonu ve birikmesi izlenmiş, bu hücrelerin düz kas hücre proliferasyonu ve neointimal büyüme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (134,135). Aktive olmuş monositler neointimal kalınlaşmaya büyüme faktörleri ve kemotaktik faktörler üretilen reaktif oksijen türleri oluşturarak (124,137) , geniş bir ligand yelpazesine bağlanarak (138) ve matriks bileşenlerini parçalayıp hücre göçünü kolaylaştıran matriks metalloproteazları üreterek (139) katkıda bulunurlar.

Yakın bir zamanda Fukuda ve ark. stent implantasyonu sonrası artmış dolaşan monosit sayısı ile in-stent neointimal hiperplazi arasındaki ilişkiyi göstermiş, düz kas hücrelerinin monosit ilişkili migrasyon ve proliferasyon ile neointimal büyümeye yol açtığı, bünyesinde kemik iliği kaynaklı progenitör hücreleri de barındıran sayıca artmış monosit fraksiyonundaki progenitör hücrelerin düz kas hücrelerine dönüşerek stent konulan hastalarda neointima oluşumuna yol açmış olabileceği sonucuna varmışlardır (140).

2)ÇALIŞMANIN AMACI:

Perkütan koroner girişimler ateroskleroz tedavisinde devrim yaratmıştır. Ancak restenoz adı verilen damarın travmaya karşı iyileşme cevabı prosedürün uzun dönem başarısını önemli ölçüde azaltmıştır.

Stentlerin kullanıma girmesi ile restenoz oranında azalma olmakla birlikte, stent içi restenoz daha önemli ve tedavisi zor bir problem haline gelmiştir. İlaç kaplı stentlerin kullanıma girmesi ile stent içi restenoz ile mücadelede önemli ilerlemeler sağlanmış olmakla birlikte, restenozun patofizyolojik mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamış ve restenoz ile mücadelede etkin farmakolojik tedaviler geliştirilememiştir.

Bu prospektif çalışmada amacımız; tek koroner damarına başarılı stent uygulanan stabil anjina pektoris tanılı hastalarda plazma monosit kemoatraktan protein-1 düzeylerindeki değişiklik ile in-stent restenoz arasında ilişki varlığını araştırmak, böylece in-stent restenoz patofizyolojisine ışık tutmak, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesine olanak sağlamak ve in-stent restenoz yönünden riskli hastaları önceden saptayabilecek bir metod bularak pahalı olan ilaç kaplı stentler için uygun adayları doğru seçebilmektir.

3) GEREK VE YÖNTEMLER:

3.1) Çalışmanın Protokolü ve Hasta Popülasyonu:

Araştırmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği' ne Şubat-Aralık 2005 tarihleri arasında göğüs ağrısı yakınması ile başvuran ve treadmill egzersiz testi veya teknesyum işaretli myokard perfüzyon sintigrafisi ile ve klinik olarak kararlı anjina pektoris tanısı konan hastalar dahil edildi. İstirahat elektrokardiyografilerinde anlamlı iskemik değişiklikler saptanan ve/veya serum kardiyak biyokimyasal belirteçlerinde (Troponin I / kreatin kinaz (CK) / kreatin kinaz MB (CK-MB)) sınır değerinin üstünde değerler saptanan veya klinik olarak anstabil karakterde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kararlı anjina pektoris tanısı konmuş hastalardan, yapılan koroner anjiyografi işlemi neticesinde bir major epikardiyal koroner arterinde müdahale gerektiren darlık saptanıp, dahil edilme kriterlerini karşılayan, başarılı revaskülarizasyon uygulanan, işlem sonrasında advers olay gelişmeyen, çalışmaya katılmaya rıza gösterip aydınlatılmış onam formu alınan 9'u kadın 25'i erkek toplam 34 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma başlangıcında önceki restenoz çalışmalarından elde edilen veriler ışığında hastaların yaklaşık %30' unda restenoz gelişeceği tahmin edilmiş, bu hastaların 6. ay kontrol koroner anjiyografisi sonuçlarına göre restenoz gelişen ve gelişmeyen grup olarak ikiye ayrılması ve analizlerde bu ikisinin karşılaştırılması planlanmıştır. Bu çalışma için yerel etik kurula başvurulmuş ve gerekli izin alınmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri:

- 1) Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı ispatlanmış ve koroner revaskülarizasyon planlanan stabil anjina pektoris tanılı hastalar;
- 2) İmzalı onam formu vermeyi kabul eden gönüllü hastalar;
- 3) %50' nin üzerinde darlık yaratan lezyonu ve / veya ispatlanmış iskemisi olan hastalar.

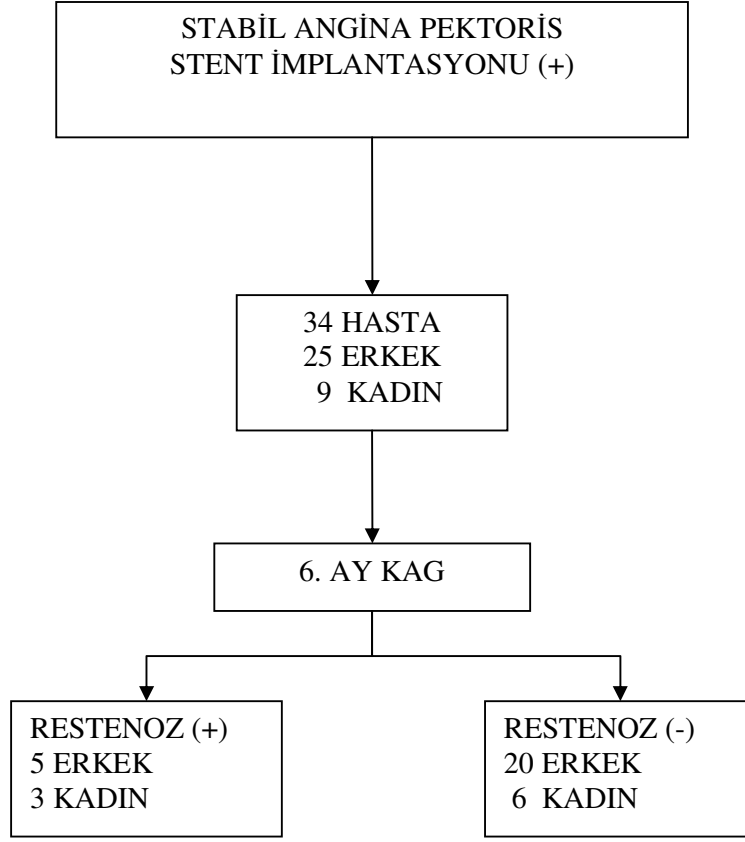
Dışlama Kriterleri:

- 1) Perkütan koroner girişimler için uygun olmayan lezyonlar
- 2) Önceki bir girişimden restenotik lezyon öyküsü olan hastalar
- 3) Acil revaskülarizasyon uygulanan hastalar
- 4) Akut koroner sendrom kliniği olan, istirahat halinde aktif iskemik EKG değişikliği gelişmiş ve / veya serum biyokimyasal kardiyak iskemi belirteçlerinde normalin üstünde yükselme olan hastalar
- 5) Birden fazla stent implantasyonu gerektiren lezyonlar
- 6) Birden fazla damara stent implantasyonu düşünülen hastalar
- 7) Kronik total oklüzyonlar
- 8) Ana koroner lezyonları
- 9) Önemli derecede böbrek ve karaciğer işlev bozukluğu olan hastalar
- 10) Kalp dışı sistemik inflamasyon yaratabilecek kronik inflamatuvar veya malign hastalığı olan hastalar
- 11) By-pass greftlerindeki lezyonlar

Araştırmaya katılan tüm hastalara 100 – 300 mg / gün doz aralığında asetilsalisilik asit oral yolla verildi ve hastanede yattıkları süre içerisinde ve taburcu olurken antiagregan tedavi olarak asetilsalisilik asit 100 – 300 mg / gün doz aralığında devam edildi. Tüm hastalara perkutan koroner revaskularizasyon planlandığı için işlemden önce toplam 300 mg klopidogrel oral yolla verildi ve işlem sonrasında da 75 mg / gün dozunda araştırma sonuna kadar devam edildi.

Hastalar taburcu olurken güncel kılavuzlara göre antihiperlipidemik, antianjinal, antihipertansif tedavileri düzenlendi.

Hastalar taburcu edildikten sonra birinci ay , üçüncü ay ve altıncı aylarda kontrole çağrılmışlar ve birinci kontrolde hastalar fizik muayene , EKG , kan sayımı ve kan biokimyası (açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, hsCRP ve lipid profili) testleri, anjinal yakınmaların varlığının sorgulanması ve ilaç tedavilerinin gözden



ŞEKİL 4- Çalışmaya Alınan Hasta Popülasyonu

geçirilmesi sonrasında, hastalardan periferik venöz yolla MCP-1 düzeyi için kan örneği alınmış ve plazma santrifüj yolu ile elde edilerek derin dondurucuda saklanmıştır. Üçüncü ay kontrollerde hastalar fizik muayene , EKG , anjinal yakınmaların varlığının sorgulanması ve ilaç tedavilerinin gözden geçirilmesi ile değerlendirilmiştir. Tipik anjina pektoris yakınması olan hastalar non-invazif testler (tredmil egzersiz testi veya myokard perfüzyon sintigrafisi) ile değerlendirilmiştir. Bu testlerde restenoz geliştiğini düşündüren bulgular saptandığı takdirde altıncı ay beklenilmeden invazif değerlendirme (koroner anjiyografi) uygulanmıştır. Altıncı ay kontrolünde birinci ay kontrolüne ek olarak tüm hastalara restenozu değerlendirmek amacı ile koroner anjiyografi uygulanmıştır. Altı aylık süre içerisinde klinik olarak stent içi subakut veya kronik restenozu düşündürecek bulgular gelişir ise hasta, hastaneye yatırılarak erken

dönemde koroner anjiyografi işlemine alınarak uygun görülen tedavi uygulanmıştır.

3.2) Hastaların Plazma MCP-1 Düzeyi Örneklerinin Temini ve Ölçümü

Koroner artere perkutan girişim öncesinde ve birinci ve altıncı aylarda plazma MCP-1 düzeyi için periferik venöz yoldan kan örneği alınmış ve alınan örnek sitratlı tüpte 10 dakika boyunca 1200 devir / dakika' da santrifuj edilerek elde edilen plazma -70 santigrad derecedeki derin dondurucuda saklanmıştır. Hasta alımı bittikten sonra derin dondurucuda saklanmakta olan plazma örneklerinin tümü yalnızca bir kere dondurulmak ve çözündürülmek şartı ile plazma örneklerinin erimesini takiben Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı Laboratuvarında ELISA yöntemi ile aynı anda çalışılmıştır. Bu yöntem için Biosource Human MCP-1 ELISA kitleri kullanılmıştır. Monosit sayıları da Biyokimya laboratuvarında Beckman-Coulter GEN-S marka cihaz ile ölçülmüştür.

3.3) Perkütan Koroner Girişimler:

Koroner anjiyografi , koroner anjiyoplasti ve stent implantasyonu daha öncesine kadar katater laboratuvarımızda uygulanan teknikler ile yapıldı. Tüm hastalarda femoral veya radial arter yaklaşımı kullanıldı. Koroner anjiyografi ve koroner revaskülarizasyon işlemleri Philips Integris H 5000 C markalı cihaz ile yapıldı. İşlem öncesinde 70 Ü / kg i.v. heparin bolus yapıldıktan sonra işlem esnasında ACT (Activated Coagulation Time) 250- 350 saniye olacak şekilde gereğinde ek doz yapıldı. Lezyon kılavuz tel ile geçildikten sonra anjiyoplasti işlemi 'monorail' balon katater sistemi ile yapıldı. Anjiyoplasti sonrası suboptimal sonuç (rezidüel stenoz > %20) ve 'bailout' durumlar nedeniyle stent implante edildi ; veya uygun lezyonlara direkt stent implante edildi. İşlem bitiminden sonra heparin infüzyonu veya Glikoprotein IIb-IIIa inhibitörü infüzyonu yapılmadı.

3.4) QCA (Kantitatif Koroner Anjiyografi):

Kantitatif koroner anjiyografi (QCA), Philips Inturis CIVP programı ile yapılmıştır. Lezyon uzunluğu (LU), minimal lümen çapı (MLÇ), referans damar çapı (RDCÇ) bilgisayar yardımcılı dijital anjiyografik ölçümler ile saptanmıştır. Akut kazanç, rölatif kazanç ve geç lümen kaybı hesaplanmıştır.

Tanımlar:

Anjiyografik restenoz : Kontrol koroner anjiyografide işlem uygulanan damar segmentinde $> \% 50$ darlık yaratan lezyon oluşması olarak tanımlandı.

Minimal Lümen Çapı (MLÇ) : Stenoz içinde lümenin en dar olduğu yer

Referans Damar Çapı (RDCÇ) : Stenotik lezyonun proksimal ve distalindeki normal lümen çapının aritmetik ortalaması olarak tanımlandı.

Akut Kazanç : İşlem sonu MLÇ ile işlem öncesi MLÇ arasındaki fark olarak tanımlandı.

Rölatif Kazanç : Akut kazancın RDCÇ'a oranı olarak tanımlandı.

Geç Lümen Kaybı : İşlem sonu MLÇ ile kontrol koroner anjiyografideki MLÇ arasındaki fark olarak tanımlandı. Neointimal proliferasyonu tayin etmek için hesaplandı.

Klinik Restenoz : Perkutan koroner girişim sonrasında, tekrar koroner revaskülarizasyon ve / veya medikal tedavi gerektiren semptomların nüksetmesidir.

3.5) İstatistiksel Analizler:

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 11.0 yazılım programı kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin istatistiksel analizi 'Mann-Whitney U Test' ile yapıldı. Sürekli değişkenler parametrik ya da non-parametrik olmalarına göre ortalama veya ortanca \pm standart sapma olarak belirtildiler. '*Niteliksel Değişkenler*' (cinsiyet , hipertansiyon ,hiperlipidemi, diyabet , sigara , eski MI öyküsü , eski KABG ,eski PTKA, almakta olduğu ilaç tedavileri , lezyon tipi (A , B1 , B2 , C) , uygulanan işlem biçimi (PTKA + stent , direkt stent) arasındaki karşılaştırmalar 'ki-kare' ve 'Fisher Exact Test' ile yapıldı.

'*Niceliksel Değişkenler*' (yaş , referans damar çapı , lezyon uzunluğu (LU) , stent çapı , stent uzunluğu , işlem öncesi ve sonrası plazma MCP-1 seviyeleri) arasındaki karşılaştırmalar non-parametrik testlerden 'Mann - Whitney U Test' ile yapıldı.

Bağımlı değişkenlerin her birinin kendi içinde zamana göre değişimi her iki grupta ayrı ayrı 'Freidmann Testi' ile değerlendirildi.

P değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Niceliksel bilgiler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak , niteliksel bilgiler sayı (%) olarak verilmiştir.

4) BULGULAR VE SONUÇLAR :

Araştırmaya 9'u kadın 25'i erkek olmak üzere toplam 34 hasta dahil edildi. Kontrol koroner anjiyografide 8 hastada restenoz saptandı (%23,5; restenoz (+) grup). Yirmialtı hastada restenoz saptanmadı (%76,5 ; restenoz (-) grup).

4.1) Hastaların Temel Klinik Özellikleri:

Ortalama hasta yaşı 63 +/- 1,86 yıl idi. Hasta grubu içinde önceden MI geçiren hasta sayısı 9 (%26,5) idi. Önceden perkütan koroner girişim geçiren (>6 ay) hasta sayısı 6 (%17,6) , önceden KABG geçiren hasta sayısı ise 3 (%8,8) olarak saptandı. Koroner Arter Hastalığı risk faktörleri açısından bakıldığında 11 (%32,4) hastada Tip II Diabetes Mellitus mevcuttu. Hipertansif hasta sayısı 20 (%58,8) iken sigara öyküsü olan hastaların sayısı 16 (%47,1) idi. 20 (%58,8) hastada ise hiperlipidemi mevcuttu. Hastaların tamamı ASA ve statin kullanmaktaydı. Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında B bloker kullanım oranları dışında bazal klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların bazal klinik özellikleri Tablo 1 ve Şekil 5' te gösterilmiştir.

4.2) Hastaların İşlem Öncesi Anjiyografik Özellikleri:

Çalışma popülasyonu girişim uygulanan koroner arter dağılımına göre incelendiğinde 13 (%38,2) hastada LAD lezyonu mevcut iken, 12 (%35,3) hastada Cx lezyonu, 9 (%26,5) hastada ise RCA lezyonu mevcut idi.

ACC / AHA lezyon sınıflamasına göre koroner arter lezyonları değerlendirildiğinde 3 (% 8,8) hastada A tipi lezyon, 14 (%41,2) hastada B1 tipi lezyon, 16 (%47,1) hastada B2 tipi lezyon, 1 (% 2,9) hastada da C

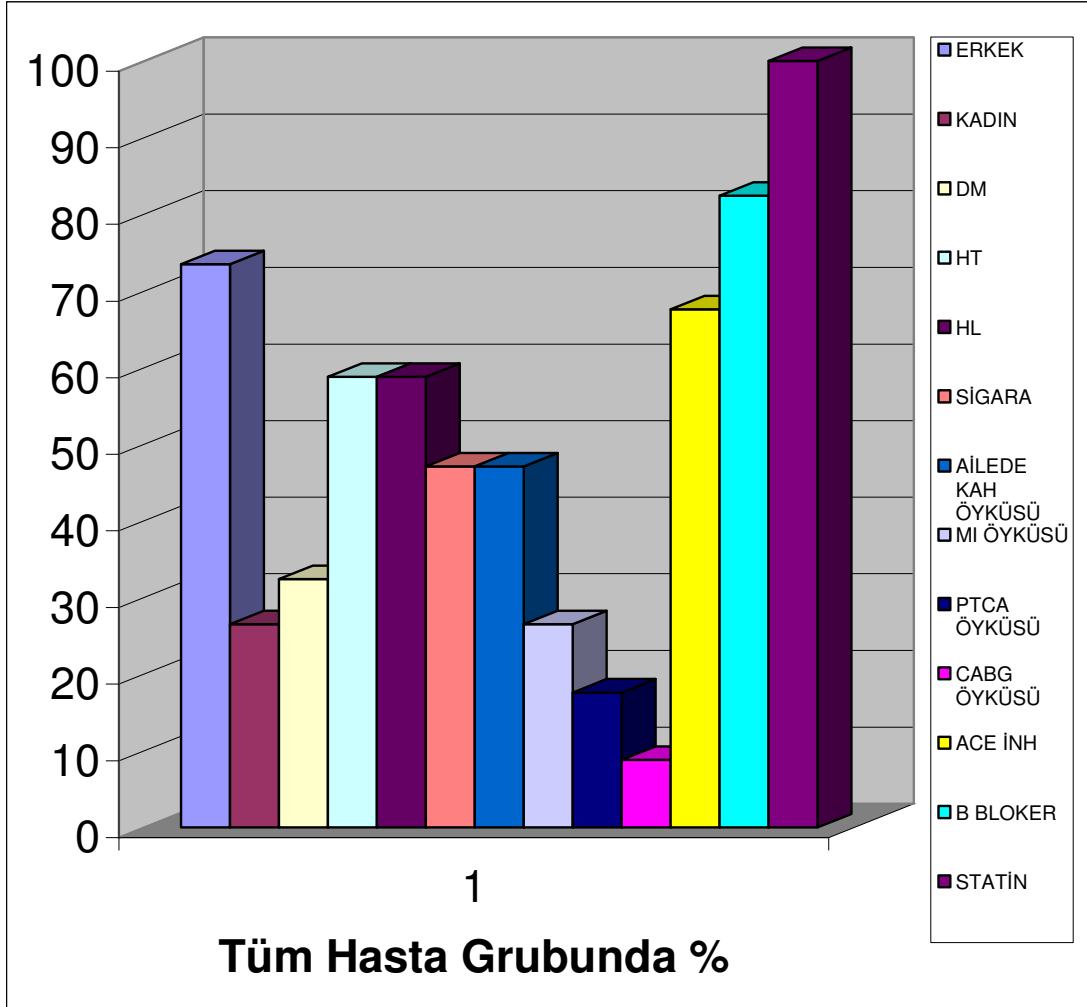
tipi lezyon mevcuttu.

İşlem öncesi minimal lümen çapı (MLÇ) 1,26 +/- 0,07 mm iken referans damar çapı 2,5 +/- 0,1 mm, lezyon uzunluğu 7,44 +/- 0,51 mm olarak saptandı.

Hastaların bazal anjiyografik özellikleri Tablo 2, Tablo 4 ve Şekil 6' da gösterilmiştir.

	Tüm Grup (n:34)	Restenoz(+) (n:8)	Restenoz(-) (n:26)	p değeri
YAŞ (yıl)	63 +/- 1,86	64,1 +/- 3,68	63,1 +/- 2,18	0,701
ERKEK	25 (%73,5)	5 (%62,5)	20 (%77)	0,649
KADIN	9 (%26,5)	3 (%37,5)	6 (%23)	0,644
MI ÖYKÜSÜ	9 (%26,5)	1 (%12,5)	8 (%30)	0,403
DM	11 (%32,4)	3 (%37,5)	8 (%30)	1,0
KABG ÖYKÜSÜ	3 (%8,8)	0 (% 0)	3 (%11,5)	-
PTKA ÖYKÜSÜ	6 (%17,6)	2 (% 25)	4 (%15)	0,609
AİLEDE KAH ÖYKÜSÜ	16 (%47,1)	4 (% 50)	12 (%46)	0,504
HİPERTANSİYON	20 (%58,8)	4 (% 50)	16 (%61)	0,689
HİPERLİPİDEMİ	20 (%58,8)	5 (%62,5)	15 (%57)	1,0
SİGARA	16 (%47,1)	5 (%62,5)	11 (%42)	0,693
ACE İNHİBİTÖRÜ	23 (%67,6)	5 (%62,5)	18 (%69)	1,0
B BLOKER	28 (%82,4)	4 (% 50)	24 (%92)	0,018

TABLO 1 : Hastaların Temel Klinik Özellikleri



Şekil 5 : Hastaların Bazal Klinik Özellikleri

4.3) Hastaların İşlem Özellikleri:

Hasta grubu perkütan girişim yöntemlerine göre incelendiğinde hastaların 16 (%47,1)' sına direkt stent uygulanırken 18 (%52,9)' una PTKA + stent işlemi uygulandı.

Koroner revaskülarizasyon işleminde hastalara implante edilen stentlerin ortalama uzunluğu 13,09 +/- 0,62 mm idi. Ortalama stent çapı ise

2,97 +/- 0,76 mm. idi. Stentlerin maksimum implantasyon basıncı ise 11,09 +/- 0,33 atm. idi.

Hastalar uygulanan perkütan koroner girişim sonrası lezyon özellikleri açısından incelendiklerinde işlem sonrası MLC 2,46 +/- 0,06 mm iken akut kazanç 1,2 +/- 0,04 olarak saptandı. Hastaların işlem öncesi anjiyografik özellikleri ve işlem özellikleri açısından restenoz gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçlar Tablo 3 ve Tablo 4’te özetlendi.

Perkütan koroner girişimler sırasında en çok kullanılan stentler sırasıyla Express (14 adet), NIR (6 adet) , OCCAM (4 adet) ve diğerleri (10 adet) idi. En sık restenoz gelişimi 3 lezyon ile Express stentte gözlenirken diğer stentler ile birer lezyonda restenoz gözlendi .



Şekil 6: Hastaların Girişim Uygulanan Damara Göre Dağılımı

<u>Girişim Yapılan Damar:</u>	
LAD	13 (% 38,2)
CX	12 (% 35,3)
RCA	9 (% 26,5)
<u>Lezyon Tipi:</u>	
A	3 (% 8,8)
B1	14 (% 41,2)
B2	16 (% 47,1)
C	1 (% 2,9)
<u>İşlem Öncesi:</u>	
Minimal Luminal Çap (mm)	1,26 +/- 0,07
Lezyon Uzunluğu (mm)	7,44 +/- 0,51
Referans Damar Çapı (mm)	2,5 +/- 0,1
Trombüslü Lezyon (%)	4 (% 11,8)
Bifürkasyon Lezyonu (%)	9 (% 26,5)

Tablo 2: Hastaların Bazal Anjiyografik Özellikleri

4.4) Hastaların Kontrol Koroner Anjiyografi Sonuçları :

Çalışma başında 6. ay olarak hedeflenen ortalama kontrol koroner anjiyografi zamanı 6,01 +/- 0,04 ay olarak saptandı.

Çalışma süresince 3 hastaya stabil efor anjinası, 1 hastaya da Akut Koroner Sendrom gelişimi nedeniyle planlanandan önce koroner anjiyografi uygulandı.

Anjiyografik restenoz (>% 50 darlık) açısından değerlendirildiğinde toplam sekiz (%23,5) hastada restenoz saptandı. Hedef damar revaskülarizasyonu bu hastaların yedisine (%20,6) uygulandı.

<u>Yapılan Girişim Biçimi:</u>	
Direkt Stent	16 (% 47,1)
PTKA+ Stent	18 (% 52,9)
Ortalama Stent Uzunluğu (mm)	13,09 +/- 0,62
Ortalama Stent Çapı (mm)	2,97 +/- 0,76
Ortalama Basınç (atm)	11,09 +/- 0,33
İşlem Sonrası MLCÇ (mm)	2,46 +/- 0,06
Akut Kazanç (mm)	1,2 +/- 0,04

Tablo 3: Hastaların Perkütan Koroner Revaskülarizasyon İşlemi ve İşlem Sonuçları İle İlgili Özellikleri

	RESTENOZ(+) (n:8)	RESTENOZ(-) (n:26)	p değeri
LEZYON UZUNLUĞU (mm)	8,88 +/- 2,2	7,0 +/- 3,0	0,499
REFERANS DAMAR ÇAPI (mm)	2,38 +/- 0,4	2,55 +/- 0,66	0,142
STENT UZUNLUĞU (mm)	13,0 +/- 2,76	13,12 +/- 3,9	0,872
STENT ÇAPI (mm)	2,88 +/- 0,19	3,0 +/- 0,49	0,921
İŞLEM ÖNCESİ MLCÇ (mm)	1,25 +/- 0,3	1,27 +/- 0,44	0,191
İŞLEM SONRASI MLCÇ (mm)	2,37 +/- 0,22	2,49 +/- 0,41	0,536
DİREKT STENT	6 (%75)	10 (%38)	0,11
PTKA + STENT	2 (%25)	16 (%62)	0,11
TROMBÜSLÜ LEZYON	1 (%12,5)	3 (%11,5)	1,0
BİFÜRKASYON LEZYONU	3 (%37,5)	6 (%23)	0,649

Tablo 4: Restenoz Gözlenen ve Gözlenmeyen Gruptaki İşlem ve Lezyon Özellikleri

RESTENOZU OLAN HASTALARIN TÜM HASTA GRUBU İÇİNDEKİ ORANI



ŞEKİL 7: Restenozu Olan Hastaların Tüm Hasta Grubu İçindeki Oranı

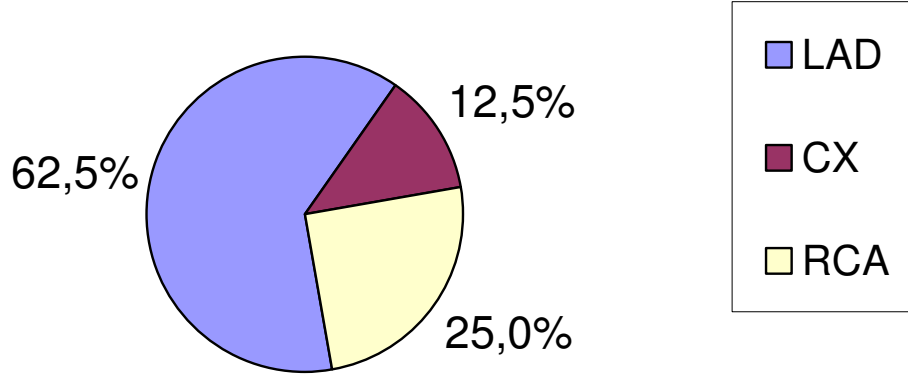
Restenotik sekiz lezyon koroner arterlere göre incelendiğinde beş (%62,5) restenotik lezyon LAD'de, bir (%12,5) restenotik lezyon Cx' te ve iki (%25) restenotik lezyon ise RCA' daydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,206). (Şekil 8)

Hastaların kontrol koroner anjiyografisinde minimal lümen çapı restenoz olan grupta 0,97 +/- 0,22 mm iken restenoz olmayan grupta 2,03 +/- 0,52 olarak saptandı. (Tablo 5)

	RESTENOZ (+) (n:8)	RESTENOZ (-) (n:26)
KONTROL KAG MLÇ (mm)	0,97 +/- 0,22	2,03 +/- 0,52
GEÇ LÜMEN KAYBI (mm)	1,40 +/- 0,25	0,43 +/- 0,09

Tablo 5 : Hasta Gruplarının Kontrol Koroner Anjiyografi Özellikleri

RESTENOTİK LEZYONLARIN KORONER ARTERLERE GÖRE DAĞILIMI



Şekil 8 : Restenotik Lezyonların Koroner Arterlere Göre Dağılımı (p:0,206)

4.5) Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrasında Ölçülen Plazma MCP-1, Serum hsCRP ve Periferik Kan Monosit Değerleri

Restenoz gelişen hastalarda işlem öncesi ortalama MCP-1 değeri 177,2 +/- 107,0 pg/mL saptanırken restenoz gelişmeyen grupta 164,6 +/- 142,1 pg/mL saptandı (p:0,598).

Hastaların 1. ay kontrollerinde alınan plazma örneklerinde restenoz gelişen grupta ortalama MCP-1 değeri 166,3 +/- 117,2 pg/mL saptanırken restenoz gelişmeyen grupta 141,7 +/- 79,8 pg/mL saptandı (p:0,855).

Hastalara kontrol koroner anjiyografi uygulanan 6. ay kontrolünde restenoz gelişen grupta ortalama MCP-1 değeri 170,8 +/- 111,3 pg/mL iken restenoz gelişmeyen grupta 150,0 +/- 88,6 pg/mL saptandı (p:0,730).

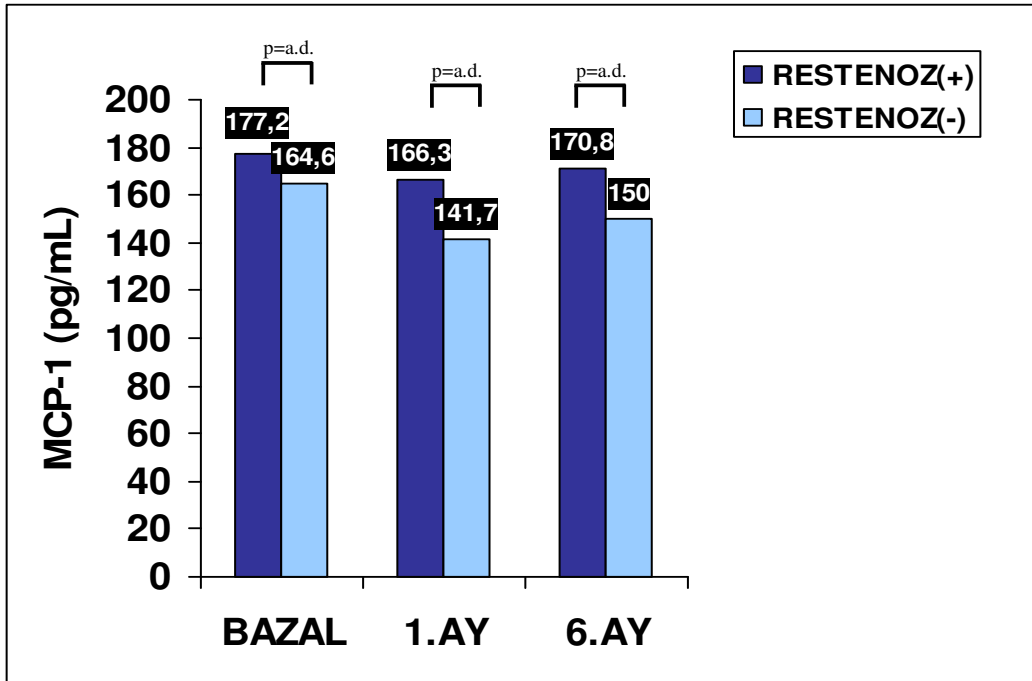
(Tablo 6)

	RESTENOZ(-) (n:26)	RESTENOZ(+) (n:8)	P DEĞERİ
İŞLEM ÖNCESİ	164,6 +/- 142,1	177,2 +/- 107,0	0,598
1. AY	141,7 +/- 79,8	166,3 +/- 117,2	0,855
6. AY	150,0 +/- 88,6	170,8 +/- 111,3	0,730

TABLO 6: Hastaların İşlem Öncesi ve İşlem Sonrası MCP-1 Değerleri (pg/mL)

Restenoz gelişen hastalarda işlem öncesi ortalama hsCRP değeri 9,64 +/- 4,3 mg/L saptanırken restenoz gelişmeyen grupta 4,12 +/- 0,8 mg/L saptandı (p:0,208).

Hastaların 1. ay kontrollerinde restenoz gelişen grupta ortalama hsCRP değeri 3,09 +/- 0,8 mg/L saptanırken restenoz gelişmeyen grupta 3,19 +/- 0,8 mg/L saptandı (p:0,839).

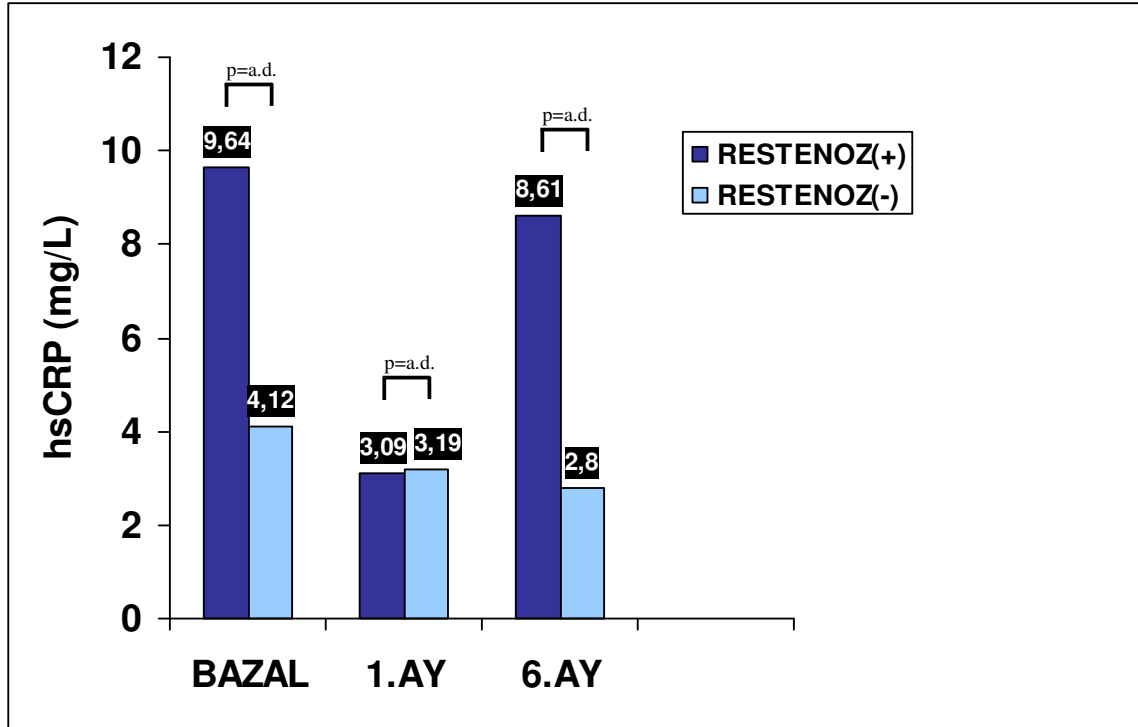


Şekil 9 : Restenoz Gelişen ve Gelişmeyen Hasta Gruplarındaki Plazma MCP-1 Değerleri

Hastaların 6. ay kontrollerinde restenoz gelişen grupta ortalama hsCRP değeri 8,61 +/- 5,6 mg/L saptanırken restenoz gelişmeyen grupta 2,8 +/- 0,47 mg/L saptandı (p:0,516).(Tablo 7)

	RESTENOZ(-) (n:26)	RESTENOZ(+) (n:8)	P DEĞERİ
İŞLEM ÖNCESİ	4,12 +/- 0,8	9,64 +/- 4,3	0,208
1. AY	3,19 +/- 0,8	3,09 +/- 0,81	0,839
6. AY	2,8 +/- 0,47	8,61 +/- 5,6	0,516

Tablo 7 : Hastaların İşlem Öncesi ve İşlem Sonrası hsCRP Değerleri (mg/L)



Şekil 10 : Restenoz Gelişen ve Gelişmeyen Hasta Gruplarındaki Serum hsCRP Seviyeleri

Restenoz gelişen hasta grubunda işlem öncesi ortalama periferik kan monosit sayısı 557,7 +/- 141,9 per mL saptanırken restenoz gelişmeyen grupta 600,0 +/- 141,4 per mL saptandı (p:0,208).

Hastaların 1. ay kontrollerinde restenoz gelişen hasta grubunda ortalama periferik kan monosit sayısı 503,0 +/- 137,0 per mL saptanırken restenoz gelişmeyen grupta 525,0 +/- 103,5 per mL saptandı (p:0,839).

Hastaların 6. ay kontrollerinde restenoz gelişen hasta grubunda ortalama periferik kan monosit sayısı 523,0 +/- 124,3 per mL saptanırken restenoz gelişmeyen grupta 637,5 +/- 192,2 per mL saptandı (p:0,516).

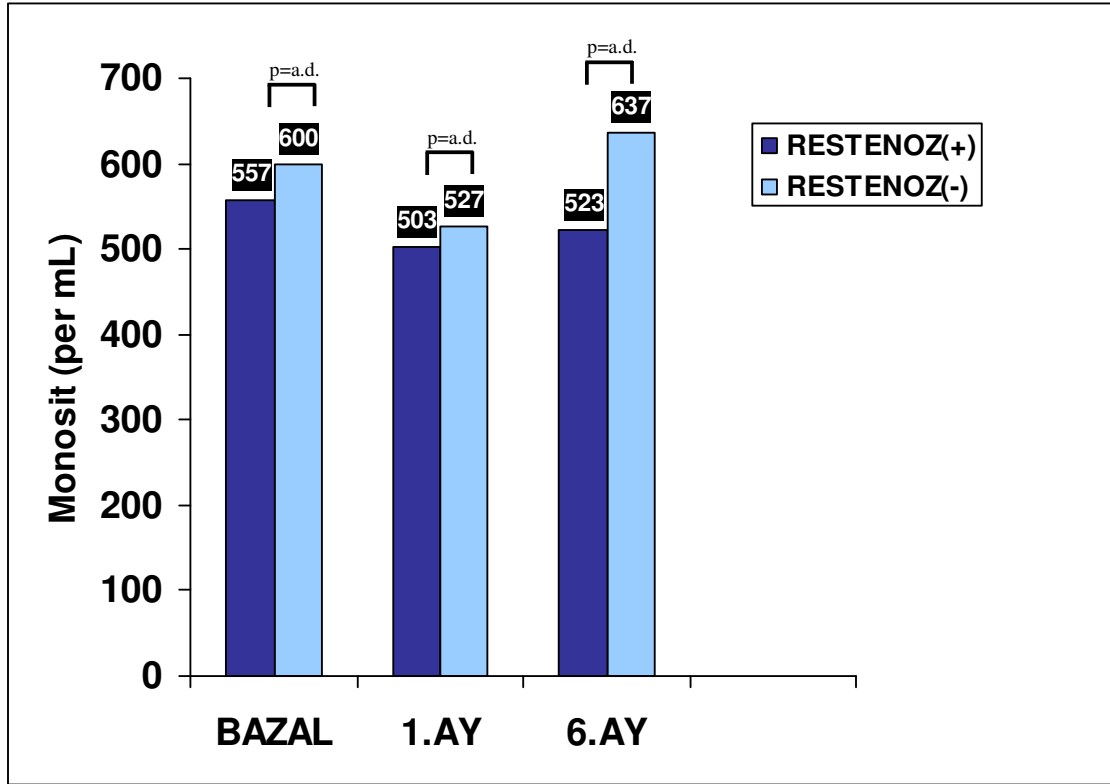
	RESTENOZ(-) (n:26)	RESTENOZ(+) (n:8)	P DEĞERİ
İŞLEM ÖNCESİ	600,0 +/- 141,4	557,7 +/- 141,9	0,208
1. AY	525,0 +/- 103,5	503,0 +/- 137,0	0,839
6. AY	637,5 +/- 192,2	523,0 +/- 124,3	0,516

Tablo 8 : Hastaların İşlem Öncesi ve İşlem Sonrası Periferik Kan Monosit Sayıları (per mL)

Hastaların bazal, 1. ay ve 6. ay MCP-1 değerleri restenozu olan (p=0,79), restenozu olmayan (p=0,38) ve tüm grup (p=0,84) içinde kendi aralarında analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların bazal, 1. ay ve 6. ay hsCRP değerleri restenozu olan (p=0,09), restenozu olmayan (p=0,14) ve tüm grup (p=0,28) içinde kendi aralarında analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların bazal, 1. ay ve 6. ay monosit değerleri restenozu olan ($p=0,08$), restenozu olmayan ($p=0,18$) ve tüm grup ($p=0,08$) içinde kendi aralarında analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı .



Şekil 11 : Restenoz Gelişen ve Gelişmeyen Hasta Grubunda Periferik Kan Monosit Sayıları

5) TARTIŞMA:

Perkütan koroner girişimler ateroskleroz tedavisinde devrim yaratmıştır. Ancak restenoz adı verilen damarın travmaya karşı iyileşme cevabı işlemin uzun dönem başarısını önemli ölçüde azaltmıştır.

Stentlerin kullanıma girmesi ile restenoz oranlarında azalma olmakla birlikte, stent içi restenoz daha önemli ve tedavisi zor bir problem haline gelmiştir. İlaç kaplı stentlerin kullanıma girmesi ile stent içi restenoz ile mücadelede önemli ilerlemeler sağlanmış olmakla birlikte, restenozun patofizyolojik mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamış ve restenoz ile mücadelede etkin farmakolojik tedaviler geliştirilememiştir.

Tek koroner damarına başarılı stent uygulanan stabil anjina pectoris tanımlı hastalarda plazma Monosit Kemoatraktan Protein-1, serum hsCRP ve periferik kan monosit sayıları ile stent içi restenoz arasındaki ilişki varlığını araştırdığımız , böylece stent içi restenoz patofizyolojisine ışık tutmayı ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesine olanak sağlamayı hedeflediğimiz bu çalışmada, plazma Monosit Kemoatraktan Protein-1, serum hsCRP ve periferik kan monosit sayıları ile stent içi restenoz arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Stent içi neointimal hiperplazi instent restenoza yol açan en önemli faktördür (6,7). Neointimal hücrelerin kökeni ve çoğalmalarına yol açan faktörler henüz netlik kazanmamakla birlikte, bugün restenozun, değişik sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, vasküler elemanların, kan hücrelerinin ve vasküler hasar derecesinin ortak bir ürünü olduğu görüşü hakimdir.

Bu kadar multifaktöryel, karmaşık bir sürecin sonunda ortaya çıkan restenoz, hasta ilişkili (yaş, cinsiyet, DM gibi), lezyon ilişkili (osteal lezyon, LAD lezyonu, lezyon uzunluğu gibi), ve işlem ilişkili (stent çapı, stent uzunluğu, işlem sonrası MLD, işlem tekniği gibi) birçok faktörden

etkilenmektedir. Dolayısı ile restenoz ile ilişkili olduğu düşünölen bir biyokimyasal belirtecin, restenoz ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada bu faktörlerin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi sonuçların sağlıklı değerlendirilebilmesi için önemlidir. Bizim çalışmamızda, restenoz gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında, B bloker kullanım oranları dışında tüm diğer faktörler her iki grup arasında benzerdi.

Monosit Kemoatraktan Protein-1 C-C kemokin Beta alt ailesinin prototipidir ve en güçlü kemotaktik etkisini monositler ve lenfositler üzerinde gösterir (35-36). MCP-1, dolaşan monositlerin dokulara transmigrasyonunu indüklemesinin yanında, monositlerin süperoksit üretiminin arttırılması (37), sitokin sekresyonunun arttırılması ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttırılması (38) gibi çeşitli etkilere sahiptir. Aktive olmuş trombositlerin artmış RANTES sekresyonu ve trombosit yüzeyindeki P-selektin aracılı direkt trombosit-monosit teması yolu ile MCP-1 üretimini arttırdığı gösterilmiştir (41). PTKA'nın persistan bir trombosit aktivasyonuna yol açtığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (42). Dolayısı ile böyle bir trombosit-monosit ilişkisinin koroner stent uygulanan hastalarda da artmış MCP-1 salınımına yol açacağı sonucuna varılabilir. İnflamatuar hücrelerin inflamasyon bölgesine göçünde santral bir rol oynayan MCP-1' in dolayısı ile PTKA ve stent sonrası restenoz patogeneğinde indirekt olarak önemli bir rol oynadığı düşünölmektedir.

MCP-1'in direkt olarak da restenozda katkıda bulunduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Cipollone ve ark. (44) yaptıkları çalışmada restenoz gelişen PTKA hastalarının serumundaki artmış MCP-1 düzeyinin, monositlerde in-vitro serbest oksijen radikalleri oluşumunu arttırdığını göstermişler ve bu çalışma sonucunda MCP-1'in koroner anjioplasti sonrasında geç lümen kaybının güçlü ve bağımsız bir prediktörü olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada MCP-1'e karşı nötralizan antikörler kullanarak süperoksit anyonu oluşumunu restenoz gözlenmeyen hastalar seviyesine indirmişlerdir.

MCP-1'in intimal hiperplazi oluşumundaki etkisi Stark ve ark. tarafından gösterilmiş, ven greftlerinde artmış MCP-1 gen ekspresyonu sonucunda monositlerin ven duvarına göçü ve infiltrasyonu ile stenoz oluşmuştur (60). Furukawa ve ark. arteriyel hasar öncesi ve hemen sonrasında MCP-1 nötralizasyonunun intimal hiperplazinin önlenmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir (61).

Hokimoto ve ark. yaptıkları çalışmada PTKA uygulanan stabil anjina pektorisli hastalarda işlem sonrası 48. saat ve 3. ay plazma MCP-1 seviyelerindeki artış ile restenoz arasında ilişki olduğunu saptamışlardır (132).

Yine Oshimo ve ark. yaptıkları çalışmada stent implante edilen stabil anjina pektorisli hastalarda stentleme işlemi sonrası 48. saat ve 6. ayda artmış MCP-1 seviyeleri ile in-stent restenoz arasında ilişki olduğu sonucuna varmışlardır (66).

Tüm bu bilgiler ışığı altında yapmış olduğumuz prospektif kohord türü çalışmamızda, restenoz gelişen 8 (%23,5) hastadan elde edilen ortalama plazma MCP-1 seviyeleri ile restenoz gelişmeyen hasta grubundan elde edilen ortalama plazma MCP-1 seviyeleri arasında az miktarda restenoz grubu lehine fark olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu konuda yayınlanmış az sayıda çalışma ile uyumlu olmayan bu durum çalışmaya alınan hasta sayısının azlığına ve restenoz oranının beklenenin altında olmasına bağlı olabilir. Bununla birlikte, tüm çalışma grubunda elde edilen MCP-1 seviyelerinin bu konuda daha önce yapılmış benzer çalışmalarda gözlenen MCP-1 seviyelerinden belirgin derecede düşük olması irksal ve genetik faktörlerin de bu sonuçlarda etkili olabileceği düşüncesini uyandırmıştır. Bugüne kadar bu konuda yayınlanmış az sayıda çalışma ile birlikte, ilk kez bizim çalışmamızda olumsuz sonuç alınmış olması, bu konuda bugüne kadar yapılmış çalışmalardan sadece sonucu olumlu olanların literatürde yer bulabilmiş olmasından da

kaynaklanıyor olabilir. Sonuç olarak bu konuda daha büyük hasta grupları ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum CRP konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü ve koroner arter hastalığı olan hastalar için prognostik değeri olduğuna dair gittikçe artan kanıtlar mevcuttur.

CRP ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiden sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. CRP sadece inflamasyonun ve artmış trombotik aktivitenin bir göstergesi olabileceği gibi, ateroskleroz patofizyolojisinde direkt etkisi de olabilir (83).

İnflamatuvar hücrelerin işlem sırasında aktivasyonu damar duvarının PCI sonrası hasara cevabının düzenlenmesinde rol oynar. Stabil ve anstabil anjina pektoris tanılı 121 hastaya anjioplasti uygulanan bir çalışmada, yüksek CRP konsantrasyonunun (>3 mg/L) istenmeyen olayların ve 1. yılda restenoz oranının güçlü bir prediktörü olduğu saptanmıştır (105).

Artmış işlem öncesi CRP seviyelerinin elektif veya acil koroner stentleme sonrası da kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (106). Restenoz riskinde bir artış olduğuna (107) ve olmadığına (108-110) dair çelişkili bilgiler mevcuttur.

Bu konudaki çelişkili bilgilere katkıda bulunabilmek amacı ile çalışmamızda analizlere dahil edilen hsCRP ile instent restenoz arasında ilişki saptanmamıştır. Özellikle işlem öncesi ve 6. aydaki serum hsCRP değerleri iki grup arasında farklılık göstermekteyken bu fark istatistiksel anlama ulaşamamaktadır. Bu sonuç hasta sayısı ile de ilişkili olabilir. Bu konudaki çelişkilere son verecek daha büyük hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeşitli deneysel çalışmalardan lökositlerin, özellikle de monositlerin , balon ve stent implantasyonu sonrası görülen restenoz mekanizmasında merkezi bir rol oynadığına dair giderek artan kanıtlar mevcuttur (124, 134-136). Önceki çalışmalarda monositlerin stentlenen bölgeye infiltrasyonu ve birikimi izlenmiş, bu hücrelerin düz kas hücre proliferasyonu ve neointimal büyüme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (134,135). Aktive olmuş monositler neointimal kalınlaşmaya büyüme faktörleri ve kemotaktik faktörler üretip reaktif oksijen türleri oluşturarak (124,137) , geniş bir ligand yelpazesine bağlanarak (138) ve matriks bileşenlerini parçalayıp hücre göçünü kolaylaştıran matriks metalloproteazları üreterek (139) katkıda bulunurlar.

Yakın bir zamanda Fukuda ve ark. stent implantasyonu sonrası artmış dolaşan monosit sayısı ile in-stent neointimal hiperplazi arasındaki ilişkiyi göstermiş, düz kas hücrelerinin monosit ilişkili göç ve proliferasyon ile neointimal büyümeye yol açtığı, bünyesinde kemik iliği kaynaklı progenitör hücreleri de barındıran sayıca artmış monosit fraksiyonundaki progenitör hücrelerin düz kas hücrelerine dönüşerek stent konulan hastalarda neointima oluşumuna yol açmış olabileceği sonucuna varmıştır (140).

Bugüne kadar sadece bir çalışmada elde edilen bu sonuç bizim çalışmamızda da test edildi. Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen hasta gruplarında bazal, 1. ay ve 6. ay periferik kan monosit sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı. Hemogram ile ölçülen monosit sayısının yaklaşık bir değer vermesi ve düşük hassasiyeti nedeniyle böyle bir sonuç saptanmış olabileceği gibi düşük hasta sayısı da olası bir farkın ortaya çıkamamasına yol açmış olabilir.

6) CALIŞMANIN KISITLILIKLARI:

Çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı hasta sayısının azlığıdır. Periferik kan monosit sayılarının hassasiyeti nispeten düşük olan hemogram ile ölçülmüş olması meydana gelebilecek küçük ama anlamlı sayı değişikliklerini fark edememize yol açmış olabilir. Tüm kanların venöz yolla alınmış olması koroner arterlerin küçük bir bölümünde gelişen restenoz prosesinde meydana gelen biyokimyasal değişikliklerin hassas bir biçimde saptanamamasına yol açmış olabilir. Tüm çalışma kanları koroner sinüs yolu ile elde edilebilse çalışma sonuçlarında anlamlı bulgular saptanabilirdi. Çalışmanın tek merkezli olması da bir dezavantaj olabilir. Fakat tek merkezli olması aynı operatörler ile, benzer işlem teknikleri ve benzer stent cinslerinin kullanımı grup içi homojenite sağlamıştır.

7) ÖZET:

Amaç: Monosit Kemoatraktan Protein-1 vasküler hasar bölgesine monosit toplanmasına yol açarak ateroskleroz gelişiminde rol oynar. Aynı mekanizma ile stent restenozu gelişiminde de etkili olması olasıdır . Çalışmanın amacı, tek koroner damarına stent implante edilen stabil anjina pektorisli hastalarda artmış plazma Monosit Kemoatraktan Protein-1 ve serum hsCRP seviyeleri ile artmış periferik kan monosit sayısının artmış restenoz riski ile ilişkili olduğu hipotezini test etmektir.

Materyal-Method: Çalışmaya stabil anjina pektoris tanısı ile tek koroner arterine stent implante edilen 34 (25 Erkek, 9 Kadın) hasta alındı. Hastalar stent implantasyonu sonrası 6. ayda kontrol kantitatif koroner anjiyografi ile stent restenozu açısından değerlendirildi. Kontrol kantitatif koroner anjiyografide çap olarak >50 daralma restenoz olarak kabul edildi. Stent implantasyonu öncesinde bazal, stent implantasyonu sonrası 1. ve 6. aylarda ELISA ile bakılan plazma MCP-1 seviyeleri , serum hsCRP seviyeleri ve periferik kan monosit sayıları ile in-stent restenoz arasındaki ilişki araştırıldı.

Sonuçlar: Altı ay sonunda toplam 8 (%23,5) hastada instent restenoz saptandı. Kontrol koroner anjiyografide restenoz grubunda MLÇ: $0,97 \pm 0,22$ mm iken restenoz gözlenmeyen hasta grubunda MLÇ: $2,03 \pm 0,52$ mm saptandı. Restenoz grubunda stent sonrası MLÇ: $2,37 \pm 0,22$ mm iken restenoz gözlenmeyen grupta stent sonrası MLÇ: $2,49 \pm 0,41$ mm idi. Stent içi restenoz gelişen ve gelişmeyen hasta grubunda bazal, 1. ay ve 6. ay plazma MCP-1 düzeyleri, serum hsCRP düzeyleri ve periferik kan monosit sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Yorum: Daha önce Stabil Anjina Pektorisli hasta grubunda stent içi restenoz ile MCP-1 ilişkisi gösterilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmadı. Stent içi restenoz ile ilişkisi

konusunda çelişkili bilgiler olan CRP ile stent içi restenoz arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Daha önce sadece bir çalışmada gösterilmiş olan periferik kan monosit sayısı ile stent içi restenoz ilişkisi bizim çalışmamızda doğrulanmadı. Plazma MCP-1 seviyeleri, hsCRP seviyeleri ve periferik kan monosit sayısının stent restenozunu öngörmede klinik fayda sağlamadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Instent Restenoz, Monosit Kemoatraktan Protein-1, hsCRP, monosit, perkütan koroner girişim.

8) SUMMARY:

Purpose: Monocyte Chemoattractant Protein-1 plays an important role in atherosclerotic process by attracting monocytes to damaged vascular site. It may also act with the same mechanism in restenosis development after stent implantation. The purpose of the current study is to test the hypothesis that increased plasma MCP-1, serum hsCRP and peripheral blood monocyte counts are correlated with an increased restenosis risk.

Materials and Methods : 34 patients (25 male, 9 female) with Stable Angina Pectoris were included in the current study. Patients were evaluated with control quantitative coronary angiography for the presence of restenosis at sixth month after stent implantation. > 50% stenosis in diameter is accepted as restenosis. Correlations between instent restenosis and MCP-1, hsCRP and monocyte levels at basal, first month and sixth months post stent implantation were investigated.

Results: Instent restenosis was present in 8 (23,5%) patients at the end of sixth months. Minimum luminal diameter in restenosis group at sixth months was 0,97 +/- 0,22 mm whereas 2,03 +/- 0,52 mm in no restenosis group. Minimum luminal diameter in restenosis group post stent implantation was 2,37 +/- 0,22 mm whereas 2,49 +/- 0,41 mm in no restenosis group. There was no statistically significant difference between two groups in basal, first month and sixth months plasma MCP-1, hsCRP and monocyte levels.

Conclusions: Although the relationship between instent restenosis and MCP-1 was shown previously, this relationship is not confirmed in our study. We did not detect any relationship between hsCRP levels and instent restenosis which had conflicting results in previously published literature. We did not detect any correlation between blood monocyte count and instent restenosis which was shown to be present in a single previous study. It is concluded that MCP-1, hsCRP and peripheral blood monocyte count do not provide any clinical benefit in predicting restenosis.

Key Words: Instent restenosis, Monocyte Chemoattractant Protein-1, hsCRP, monocytes, percutaneous coronary intervention.

9)KAYNAKLAR:

- 1-Califf RM, Fortin DF, Frid DJ et al. Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:2B-13B
- 2-Franklin SM, Foxon DP. Pharmacologic prevention of restenosis after coronary angioplasty: review of the randomized clinical trials. *Coronary Artery Dis* 1993;4:232-42
- 3-Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM et al. Analysis of coronary angioplasty: practice in the United States with an insurance-claims database. *Circulation* 1993;87:1489-97
- 4-Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular remodeling, and the restenosis problem. *Circulation* 1994;89:2888-91
- 5-Mintz GS, Pompa JJ, Pichard AD et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study *Circulation* 1996;94:35-43
- 6-Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-54
- 7-Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen *J Am Coll Cardiol* 2000;35:157-63
- 8-Bauriedel G, Jabs A, Skowasch D. Dendritic cells in neointima formation after rat carotid balloon injury: coordinated expression with anti-apoptotic bcl-2 and HSP47 in arterial repair *J Am Coll Cardiol* 2003;42:930-8
- 9-Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. *Lab Invest* 1983;49:327-33
- 10-Li G, Chen SJ, Oparil S, Chen YF, Thompson JA. Direct in vivo evidence demonstrating neointimal migration of adventitial fibroblasts after balloon injury of rat carotid arteries. *Circulation* 2000;101:1362-5
- 11-Wallner K, Sharifi BG, Shah PK, Noguchi S, De Leon H, Wicox JN. Adventitial remodeling after angioplasty is associated with expression of tenascin mRNA by adventitial myofibroblasts. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:655-61

- 12-Christen T, Verin V, Bochaton-Piallat ML, et al. Mechanisms of neointima formation and remodeling in the porcine coronary artery. *Circulation* 2001;103:882-8
- 13-Saiura A, Sata M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. Circulating smooth muscle progenitor cells contribute to atherosclerosis. *Nat Med* 2001;7:382-3
- 14-Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002;8:403-9
- 15-Simper D, Stalboerger PG, Panetta CJ, Wang S, Caplice NM. Smooth muscle progenitor cells in human blood. *Circulation* 2002;106:1199-204
- 16-Han CL, Campbell GR, Campbell JH. Circulating bone marrow cells can contribute to neointimal formation. *J Vas Res* 2001;38:113-9
- 17-Sangiorgi G, Holmes DR, Jr., Schwartz RS. Restenosis: etiologies and prevention. In: Yusuf S, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, editors. *Evidence-Based Cardiology*. London, UK:BMJ, 2003:371-394
- 18-Sangiorgi G, Taylor AJ, Farb A, et al. Histopathology of post-percutaneous transluminal coronary angioplasty remodeling in human coronary arteries. *Am Heart J* 1999;138:681-7
- 19-Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell* 2001;104:503-16.
- 20-Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
- 21-Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- 22-Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546-549
- 23-Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* . 2002;105:1135-1143
- 24-Behrendt D, Ganz P. Endothelial function; from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):40L-48L
- 25-Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-771

- 26-Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Center for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511
- 27-Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, et al. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle cells: new concepts. *Hypertension* 1997;29:366-373
- 28-Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation*. 1999;100:1223-1229
- 29-Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-919
- 30-Collins T, Cybulsky MI. NF- κ B: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest*. 2001;107:255-264
- 31-Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890-1896
- 32-Schonbeck U, Libby P, CD 40 signaling and plaque instability. *Circ Res*. 2001;89:1092-1
- 33-Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD-36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem*. 2002;277:49982-49988
- 34-Yoshida H, Kondratenko N, Green S, et al. Identification of the leptin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as scavenger receptor. *Biochem J* 1998;334:9-13
- 35-Rollins BJ. Monocyte chemoattractant protein-1: a potent regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease. *Mol Med Today*. 1996;2:198-204

- 36-Carr MW, Roth SJ, Luther E, Rose SS, Springer TA. Monocyte chemoattractant protein-1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3652-3566
- 37-Aukrust P, Ueland T, Müller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aas H, Kjekshus J, Simonsen S, Froland SS, Gullestad L. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998;97:1136-1143
- 38-Conti P, Pang X, Boucher W, Letourneau, Reale M, Barbacane RC, Thibault J, Theoharides TC. Impact of RANTES and MCP-1 chemokines on in vivo mast cell recruitment in rat skin injection model and their role in modifying the protein and their role in modifying the protein and mRNA levels for histidine decarboxylase. *Blood*. 1997;89:4120-4127
- 39-Ueda A, Okuda K, Ohno S, Shirai A, Igarashi T, Matsunaga K, Fukushima J, Kawamoto S, Ishigatsubo Y, Okubo T. NF-Kb and Sp1 regulate transcription of the human monocyte chemoattractant protein-1 gene. *J Immunol*. 1994;153:2052-2063
- 40-Taubman MB, Rollins BJ, Poon M, Marmur J, Green RS, Berck BC, Nadal Ginard B. JE mRNA accumulates rapidly in aortic injury and in platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1992-70:314-325
- 41-Weyrich AS, Elstad MR, McEvar RP, McIntyre TM, Moore KL, Morrissey JH, Prescott SM, Zimmerman GA. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest*. 1996;97:1525-1534
- 42-Serrano CV Jr, Ramires JA, Venturinelli M, Arie S, D'Amico E, Zweier JL, Pileggi F, da Luz PL. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression: evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1276-1283
- 43-Neumann F-J, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, Sticherling C, Meinl C, May A, Schömig A. Induction of cytokine expression in

- leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation*.1997;95:2387-2394
- 44-Cipollone F, Marini M, Fazia M. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:327-334
- 45-Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*.1986;320:454-456
- 46-White CR, Brock TA, Chang LY, Crapo J, Briscoe P, Ku D, Bradley WA, Gianturco SH, Gore J, Freeman BA, et al. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:1044-1048
- 47-Liao F, Andalibi A, Qiao JH, Allayee H, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic evidence for a common pathway mediating oxidative stress, inflammatory gene induction, and aortic fatty streak formation in mice. *J Clin Invest*. 1994;94:877-884
- 48-Lehr HA, Kress E, Menger MD, Friedl HP, Hübner C, Arfors KE, Messmer K. Cigarette smoke elicits leukocyte adhesion to endothelium in hamsters: inhibition by Cu/Zn SOD. *Free Radic Biol Med*. 1993;14:573-581
- 49-Blanche D. Involvement of hydrogen and lipid peroxides in acute tobacco smoking-induced platelet hyperactivity. *Am J Physiol*. 1995;268:H679-H685
- 50-Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A, Motchnik PA, Packer L, Halliwell B. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem J*. 1992;286:607-611
- 51-Nunes GL, Robinson K, Kalynnych A, King SBIII, Sgoutas D, Berk BC. Vitamins C and E inhibit O₂- production in the pig coronary artery. *Circulation*. 1997,96:3593-3601
- 52-Tsao PS, Wang B, Buitrago R, Shyy JYJ, Cooke JP. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation*. 1997;96:934-940

- 53-Tomita H, Egashira K, Kubo-Inoue M, Usui M, Koyanagi M, Shimokawa H, Takeya M, Yoshimura T, Takeshita A. Inhibition of NO synthesis induces inflammatory changes and monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1456-1464
- 54-Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J.* 1995;9:899-909
- 55-Matsumori A, Furukawa Y, Hashimoto T, Yoshida A, Ono K, Shioi T, Okada M, Iwasaki A, Nishio R, Matshushima K, et al. Plasma levels of the monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 are elevated in patients with acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29:419-423
- 56-Kumar AG, Ballantyne CM, Michael LH, Kukielka GL, Youker KA, Lindsey ML, Hawkins HK, Birdsall HH, MacKay CR, LaRose GJ, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in the small veins of the ischemic and reperfused canine myocardium. *Circulation.* 1997;95:693-700
- 57-Taubman MB, Rollins BJ, Poon M, Marmur J, Green RS, Berck BC, Nadal Ginard B. JE mRNA accumulates rapidly in aortic injury and in platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1992;70:314-325
- 58-Ylâ-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME, Sârkiöja T, Yoshimura T, Leonard EJ, Witztum JL, Steinberg D. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:5252-5256
- 59-Reckless J, Rubin EM, Verstuyft JB, Metcalfe JC, Grainger DJ. Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor-alpha is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesion. *Circulation* 1999;99:2310-2316
- 60-Stark VK, Hoch JR, Warner TF, Hullett DA. Monocyte chemotactic protein-1 expression is associated with the development of vein graft intimal hyperplasia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1614-1621

- 61-Furukawa Y, Matsumori A, Ohashi N, Shioi T, Ono K, Harada A, Matsushima K, Sasayama S. Anti-monocyte chemoattractant protein-1/monocyte chemotactic and activating factor antibody inhibits neointimal hyperplasia in injured rat carotid arteries. *Circ Res.* 1999;84:306-314
- 62-Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L, Smith JK, Chi DS. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:91-104
- 63-Takeya M, Yoshimura T, Leonard EJ, Takahashi K. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerotic lesions by anti-monocyte chemoattractant protein-1 monoclonal antibody. *Hum Pathol* 1993;24:534-9
- 64-Schechter AD, Rollins BJ, Zhang YJ, et al. Tissue factor is induced by monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic smooth muscle and THP-1 cells. *J Biol Chem* 1997;272:28568-73
- 65-Ernofsson M, Siegbahn A. Platelet-derived growth factor-BB and monocyte chemotactic protein-1 induce human peripheral blood monocytes to express tissue factor. *Thromb Res* 1996;83:307-20
- 66-Oshima S, Ogawa H, Hokimoto S. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 antigen levels and the risk of restenosis after coronary stent implantation. *Jpn Circ J* 2001;65:261-264
- 67-Gawaz M, Neuman FJ, Dickfeld T. Et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation.* 1998;98:1164-1171
- 68-Wenzel UO, Fouqueray B, Grandaliano G, et al. Thrombin regulates expression of monocyte chemoattractant protein-1 in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1995;77:503-509
- 69-deLemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:690-5

- 70-Han KH, Tangirala RK, Green SR, Quehenberger O. Chemokine receptor CCR2 expression and monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis in human monocytes. A regulatory role for plasma LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1983-91
- 71-Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein-1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:5134-8
- 72-Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *Am Coll Cardiol* 1998;32:2057-64
- 73-Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1194-9
- 74-Hernandez-Presa MA, Bustos C, Ortego M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997;95:1532-41
- 75-Hernandez-Presa MA, Bustos C, Ortego M, Tunon J, Ortego L, Egido J. ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF-kappa-B-dependent proinflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1998;153:1825-37
- 76-Kirkham PA, Spooner G, Ffoulkes-Jones C, Calvez R. Cigarette smoke triggers macrophage adhesion and activation: role of lipid peroxidation products and scavenger receptor. *Free Radic Biol Med* 2003;35:697-710
- 77-Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 2001;156:109-17

- 78-Inadera H, Egashira K, Takemoto M, Ouchi Y, Matsushima K. Increase in circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 with aging. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:1179-82
- 79-Osada J, Joven J, Maeda N. The value of apolipoprotein E knockout mice for studying the effects of dietary fat and cholesterol on atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:25-9
- 80-Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor deficient mice. *Mol Cell* 1998;2:275-81
- 81-Dawson TC, Kuziel WA, Osahar TA, Maeda N. Absence of CC chemokine receptor-2 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 1999;143:205-11
- 82-Roberts, WL, Moulton, L, Law, TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47:418.
- 83-Pearson, TA, Mensah, GA, Alexander, RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.
- 84-Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868.
- 85-Bisoendial, RJ, Kastelein, JJ, Levels, JH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005; 96:714.
- 86-Schwedler, SB, Amann, K, Wernicke, K, et al. Native C-reactive protein increases whereas modified C-reactive protein reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2005; 112:1016.
- 87-Clapp, BR, Hirschfield, GM, Storry, C, et al. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. *Circulation* 2005; 111:1530.

- 88-Taylor, KE, Giddings, JC, van den, Berg CW. C-reactive protein-induced in vitro endothelial cell activation is an artefact caused by azide and lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1225
- 89-Ockene, IS, Matthews, CE, Rifai, N, et al. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47:444.
- 90-Bogaty, P, Brophy, JM, Boyer, L, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:221.
- 91-Berk, B, Weintraub, W, Alexander, W. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65:168.
- 92-Liuzzo, G, Biasucci, LM, Rebuffi, AG, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996; 94:2373.
- 93-Zebrack, JS, Muhlestein, JB, Horne, BD, Anderson, JL. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:632.
- 94-Bogaty, P, Poirier, P, Simard, S, et al. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001; 103:3062.
- 95-Haverkate, F, Thompson, SG, Pyke, SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349:462.
- 96-Kushner, I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389:39.
- 97-Tomoda, H, Aoki, Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 140:324.
- 98-Thompson, SG, Kienast, J, Pyke, SDM, et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina

pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332:635.

99-Ridker, PM, Rifai, N, Pfeffer, MA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98:839.

100-Arroyo-Espliguero, R, Avanzas, P, Cosin-Sales, J, et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25:401.

101-Zouridakis, E, Avanzas, P, Arroyo-Espliguero, R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004; 110:1747.

102-Beattie, MS, Shlipak, MG, Liu, H, et al. C-reactive protein and ischemia in users and nonusers of beta-blockers and statins: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2003; 107:245.

103-Toss, H, Lindahl, B, Siegbahn, A, et al, for the FRISC Study Group. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96:4202.

104-Lindahl, B, Toss, H, Siegbahn, A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000; 343:1139.

105- Ridker, PM, Buring, JE, Cook, NR, Rifai, N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391.

106-Venugopal, SK, Devaraj, S, Yuhanna, I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106:1439.

107-Ridker, PM, Rifai, N, Pfeffer, MA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100:230.

- 108-Albert, MA, Danielson, E, Rifai, N, Ridker, PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286:64.
- 109-Ferro, D, Parrotto, S, Basili, S, et al. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:427.
- 110-Rosenson, RS, Tangney, CC, Casey, LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999; 353:983.
- 111-Schwartz RS. Animal models of human coronary restenosis. In Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA:W.B. Saunders, 1994:365-81
- 112- Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, Rhodes J, Fuster V, Fallon JT. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol* 1999;84:462-6
- 113- Mach F. Toward new therapeutic strategies against neointimal formation in restenosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1699-700
- 114- Kearney M, Pieczek A, Haley L, et al. Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. *Circulation*, 1997;95:1998-2002
- 115- Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:499-506
- 116-Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H et al. Restenosis after transluminal coronary angioplasty *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-23
- 117- Mehran R, Dangas G, Abizaid A, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis : classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-8
- 118- Goldberg SL, Loussararian A, De Gregorio J, Di Marco C, Albiero R, Colombo A. Predictors of diffuse and aggressive in-stent restenosis . *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1019-25
- 119- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with

- coronary artery disease:Benestent study group. N Engl J Med 1994;331:489-9
- 120- Hoffman R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis-predictors,treatment and prevention . Eur Heart J 2000;21:1739-49
- 121-Topol EJ, Serruys PW. Frontiers in interventional cardiology. Circulation 1998;98:1802-20
- 122-Van den Brand M, Rensing J, Morel MM, et al. The effect of completeness of revascularisation on event-free survival at one year in the ARTS trial. J Am Coll Cardiol 2002;39:559-564
- 123-Forrester JS, Fishbein M, Helfont R, et al. A paradigm for restenosis based on cell biology: Clues for the development of new preventive therapies. J Am Coll Cardiol 1991;17:758-769
- 124- Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, et al. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstabil angina. Circulation 1996;94:3098-102
- 125- Chung, IM, Gold, HK, Schwartz, SM, et al. Enhanced extracellular matrix accumulation in restenosis of coronary arteries after stent deployment. J Am Coll Cardiol 2002; 40:2072.
- 126- Kimura, R, Yokoi, H, Nakagawa, Y, et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. N Engl J Med 1996; 334:561.
- 127- Asakura, M, Ueda, Y, Nanto, S, et al. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: Serial angiographic and angioscopic follow-up. Circulation 1998; 97:2003.
- 128- Kuroda, N, Kobayashi, Y, Nameki, M, et al. Intimal hyperplasia regression from 6 to 12 months after stenting. Am J Cardiol 2002; 89:869.
- 129- 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 2001; 104:773.
- 130- Hasdai, D, Garratt, KN, Grill, DE, et al. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 1997; 336:755.

- 131- Violaris, AG, Thury, A, Regar, E, et al. Influence of a history of smoking on short term (six month) clinical and angiographic outcome after successful coronary angioplasty. *Heart* 2000; 84:299.
- 132-Hokimoto S, Ogawa H, Saito T, et al. Increased plasma antigen levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn Circ J* 2000;64:831-834
- 133- Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, Mizuno O, Fukazawa H, Kurosaki K, Fujikawa H, Shimada K. Release of endothelin-1 and angiotensin II induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2000;51:42-49
- 134- Rogers C, Welt FG, Karnovsky MJ, Edelman ER. Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits: coupled inhibitory effects of heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1312-8
- 135- Rogers C, Edelman ER, Simon DI. A mAb to the beta2-leucocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1034-9
- 136- Egashira K, Zhao Q, Kataoka C, et al. Importance of monocyte chemoattractant protein-1 pathway in neointimal hyperplasia after periarterial injury in mice and monkeys. *Circ Res* 2002;90:1167-72
- 137- Assosian RK, Fleurdelys BE, Stevenson HC, et al. Expression and secretion of type beta transforming growth factor by activated human macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:6020-4
- 138- Languino LR, Duperray A, Joganic KJ, Fornaro M, Thornton GB, Altieri DC. Regulation of leukocyte-endothelium interaction and leukocyte transendothelial migration by intercellular adhesion molecule 1-fibrinogen recognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1505-9
- 139- Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Libby P. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1998;102:576-83

140- Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, et al. Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation J Am Coll Cardiol 2004;43:18-23

10) EKLER :

HASTA AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Çalışmanın Adı: Tek Damara Stent İmplantı Edilen Stabil Anjina Pektorisli Hastalarda Periferik Kan Monosit Kemoattractan Protein-1 Seviyeleri ile Klinik ve Anjiyografik Restenoz Arasındaki İlişki

Çalışmanın Amacı: Kalp damarlarına stent konulan hastalar ile daha önce yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak her üç hastadan birinde ilk 6 ay içinde stent içinde daralma olduğu saptanmıştır. Girişimsel tedaviler ve ilaç tedavisindeki ilerlemelere rağmen bu sorun halen tam çözümlenebilmiş değildir. Bunun en önemli sebebi de bu daralmaya yol açan karışık olaylar zincirinin tam aydınlatılmamış olmasıdır. Bu çalışmada daha önceki çalışmalarda balon yapılan hastalarda kandaki düzeyinin yükseldiği gösterilen MCP-1 adlı maddenin kan düzeyleri ile stent içi daralma arasındaki ilişki araştırılacaktır. Böylece stent içi daralmanın mekanizmasına ışık tutulması amaçlanmaktadır.

Çalışmaya Kimler Dahil Edilecektir: Bu çalışmaya tek koroner damarına stent konulan Stabil Anjina Pektoris tanısı almış, çalışmaya katılmaya gönüllü olmuş hastalar dahil edilecektir.

Çalışmaya Katılan Gönüllülerden Beklenenler: Bu çalışmaya katılan gönüllülerden stent konulduğu gün, 1. ay ve 6. ay kontrollerinde toplam 3 kez yaklaşık 2-3 cc. civarında kan vermeleri beklenmektedir. Çalışmaya katılan hastalara 6. ayda stent içi daralmanın varlığını ve derecesini tespit etmek için koroner anjiyografi uygulanacaktır.

Çalışmanın Süresi: Çalışmanın süresi stent implantasyon tarihinden itibaren 6 aydır.

Çalışmaya Alınması Hedeflenen Gönüllü Sayısı: Çalışmaya 35 ile 40 arasında gönüllü dahil edilmesi hedeflenmektedir.

Çalışmada Karşılaşılabilecek İstenmeyen Olaylar(Komplikasyonlar) Nelerdir?

Kan tetkiki için kan alınması sırasında oluşabilecek ekimoz (kızarıklık-morarma) ve hematom (cilt altına kanama) olası yan etkilerdir. 6 ay kontrol anjiografisinde görülebilecek istenmeyen yan etkiler ise tüm kardiyak girişimsel işlemlerde olduğu gibi kasık bölgesinde hematom, kanama, atar ve toplar damarlar arasında fistül (bağlantı) gelişimi, nadiren de olsa pıhtı oluşumuna bağlı inme ve çok nadir olarak ölümdür. Damar sisteminde küçük veya büyük derecede hasar meydana gelebilir.

Çalışmadan Ne Gibi Yararlar Beklenebilir?

Çalışma sonunda yapılan Koroner anjiografide stentinizde daralma tespit edilebilir veya diğer damarlarınızda 6 ay önce mevcut olmayan bir daralma saptanabilir. Böylece bu problemlerin erken teşhisi ve tedavisi mümkün olacak, uzun vadede telafisi mümkün olmayan problemlerin ortaya çıkışı önlenebilecektir. Ayrıca stent içi daralma ile sözü geçen kan belirtecinin ilişkisinin tespiti halinde bu problemin mekanizmasına ışık tutulmuş olacak ve önlenbilmesi için bir adım daha atılmış olacaktır.

Sorularınız ve Karşılaşılabileceğiniz Yan Etkiler İçin Kimleri Arayabileceksiniz?

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD' dan

Doç.Dr.Özer Badak: 02324124106

Dr.Serkan Yakan 05337763202

tarafından yürütülmektedir. Çalışma süresince karşılaşılabileceğiniz herhangi bir istenmeyen etki ve rahatsızlık nedeni ile ilgili hekimleri yukarıda verilen telefon numaralarından arayabilirsiniz.

Çalışmada Yer Almayı Reddedebildiniz?

Bu çalışma gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmada yer almayı reddedebilir veya istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu kararınız size yaklaşımı ve sonraki takiplerinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Yapılacak işlemler için gönüllülerden ücret talep edilmeyecektir.

Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün :

Adı ve Soyadı İmzası Tarih Adres ve Telefonu

Bağımsız Tanığın :

Adı ve Soyadı İmzası Tarih Adres ve Telefonu

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum.

Bilgilendirilmiş Oluru Alan Hekimin :

Adı Soyadı İmzası Tarih Adres ve Telefonu