



T.C

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ**

Haseki, İSTANBUL

MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9

ve

STENT RESTENOZU

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tefik GÜR MEN

Dr. Muhsin KALYONCUOĞLU

NİSAN 2010

TEŞEKKÜR;

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tüm hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Başta tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen hocam Prof.Dr. Tevfik GÜRMEEN ve yardımlarının karşılığını asla ödeyemeyeceğim Doç.tir. Alev ARAT ÖZKAN başta olmak üzere Anabilimdalı başkanımız Prof.Dr Zerrin YİĞİT'e, Prof. Dr. H.Sezer Karcıer'e, Doç.Dr Barış ÖKÇÜN'e ve diğer tüm hocalarıma ve uzman ağabey ve ablalarıma, ayrıca tez çalışmamda yardımlarından dolayı Dr. Okay ABACI ve Dr. Yasin Yüksel'e teşekkürü bir borç olarak bilirim. Ayrıca bana her zaman destek ve yardımcı olan hayat arkadaşım ve dostum eşim Sinem KALYONCUOĞLU ile bu yoğun serüvende kendisiyle fazla vakit geçiremediğim halde bana küsmeyen oğlum Ahmet Yiğit KALYONCUOĞLU'na teşekkür ederim.

Biyokimya Laboratuvar Sorumlusu Bio. Dr Ayşem KAYA'ya, Bio. Derya ÇAĞLAYANTAŞ'a, Bio. Sevcan GÜNTÜRK'e, kateter laboratuvar çalışanı tüm hemşire, teknisyen ve personel'e, hastaların takibinde görev almış 5. servis ve koroner yoğun bakım hemşire ve personeline ve doktor arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde güzel günler geçirmeme neden olan tüm arkadaş ve dostlarıma, bu günlere gelmemde sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.....

Dr. Muhsin KALYONCUOĞLU

	Sayfa
TEŞEKKÜR	2
GİRİŞ ve AMAÇ	4
1. GENEL BİLGİLER	4
1.1 Koroner Ateroskleroz	4
1.2 Perkütan Koroner Girişim ve Restenoz	8
1.2.1 Restenoz Patofizyolojisi	9
1.2.2 Restenoz Belirteçleri	12
1.2.3 Restenoz Sınıflaması	13
1.2.4 Restenoz ve Klinik	14
1.2.5 Restenozun Önlenmesi	14
1.3 MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR	15
1.3.1 Matriks Metalloproteinaz ve Kardiyovasküler Sistem	19
2. MATERYAL ve METOD	23
2.1 Biyokimyasal Yöntemler	26
2.2 İstatistikî Yöntemler	26
3. BULGULAR	27
4. TARTIŞMA	34
5. SONUÇ	36
6. KAYNAKLAR	37

GİRİŞ ve AMAÇ

Perkütan koroner girişim sırasında maruz kalınan arteriyel zedelenmeye karşı gelişen iyileşme yanıtı olarak tanımlanan restenoz hemen hemen tamamen neointimal düz kas hücre (DKH) hiperplazisi ve ekstraselüler matriks (ESM) artışına bağlıdır.

Yapılan çalışmalarda matriks metalloproteinazların (MMP) vasküler zedelenme sonrasında meydana gelen DKH migrasyonunda anahtar rol oynadığı ve böylelikle vasküler DKH migrasyonunu artırarak vasküler yeniden şekillenme ve restenoz ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda serum MMP-9 düzeyleri ile vasküler yeniden şekillenme ve restenoz arasında ilişki olabileceği öne sürülmekle beraber daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bizler de çalışmamızda MMP-9 un özellikle balon anjiyoplasti yapılan olgularda DKH migrasyonu ve vasküler yeniden şekillenme üzerinde etkileri sonucunda restenozla ilişkili bulunmasına ve stent implantasyonu yapılan olgularda MMP-9 ile restenoz arasındaki ilişkiyi değerlendiren yeterli sayıda bir çalışma olmamasından yola çıkarak bazal MMP-9 düzeyleri ile stent restenozu (SR) arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1 KORONER ATEROSKLEROZ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların başlıca ölüm nedeni (1-3) olup küresel çapta halk sağlığı önceliklerinin başında gelmektedir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibarıyla ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (4). Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik açılarından karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önlenilebilir bir hastalıktır.

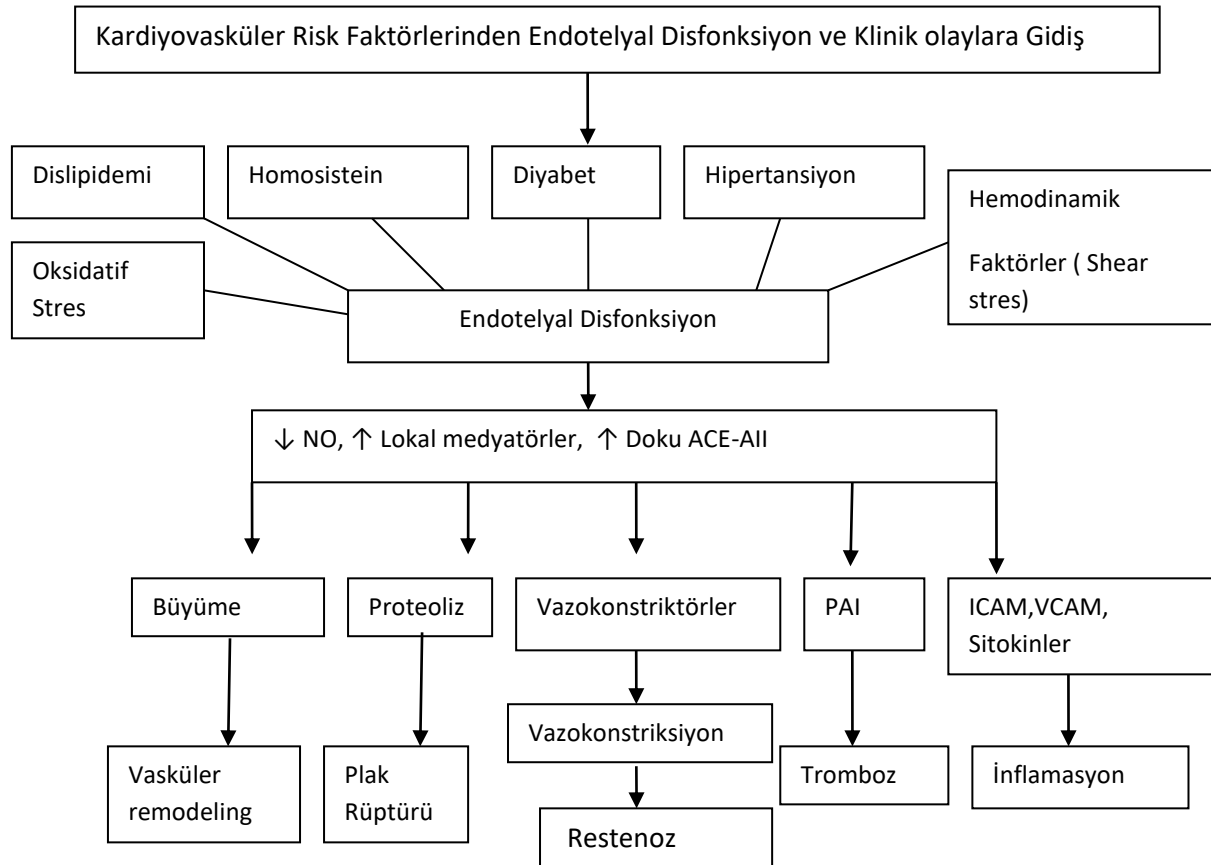
Günümüzdeki ateroskleroz anlayışı 1976 yılında Ross ve Glumet tarafından hasara yanıt hipotezinden doğmuştur (5). Yıllar içinde bu hipotezin bazı yönlerinde değişiklik olsa da geçerliliğini korumaktadır (1). Koroner ateroskleroz orta çaplı muskuler koroner arterlerde vasküler ve endotelial zedelenmeye karşı oluşan immünoinflamatuar, proliferatif ve trombotik bir yanıtıdır (6-9). Aterosklerotik süreç yavaş olup, subintimada lipid birikimi, monosit ve T hücre infiltrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu ile kollojen ve

matriks oluşumu ile karakterizedir. Yaşamın ilk dekadları içinde başlar ve iskemiye yol açan anlamlı bir darlık veya oklüzyona yol açana kadar asemptomatiktir (10). Aterosklerozun oluşumunda üç önemli faktör rol oynamaktadır;

- 1) Endotel disfonksiyonu
- 2) Lipid akümülyasyonu ve modifikasyonu
- 3) İnflamasyon

Endotelyal Disfonksiyon:

Lokal shear stress, artmış modifiye LDL düzeyleri, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi ve genetik özellikler ve C.pneomonia gibi çeşitli enfeksiyöz ajanlara bağlı oluşan endotelyal disfonksiyonu, aterosklerotik yanıtı yol açan vasküler zedelenmenin başlangıç noktasıdır (Şekil 1).



Şekil1: Aterosklerozun gelişiminde endotelin rolü (12,66).

Lipid Birikimi ve Modifikasyonu:

Disfonksiyone endotelde, LDL partikülleri transitoz yolu ile endotelial bariyeri geçerek subintimal bölgede glikozaminglikanlara tutunur. Subintimal LDL başta makrofajlar olmak üzere, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından oksidasyon ve glikolizasyona uğrayarak modifiye edilir. Modifiye LDL bu süreçte rol alan major immünojendir. (6,13). Modifiye LDL partikülleri, lipoprotein–okside LDL antikor kompleksleri ve lipoprotein proteoglikan kompleksleri CD36 aracılığı ile çöpcü reseptörler tarafından makrofaj içine alınarak köpük hücreler oluşur (14). Okside LDL partiküllerinden serbestlenen biyoaktif fosfolipitler endotel hücrelerini aktive ederek immüno-inflamatuar hücrelerin girişine neden olur.

İnflamasyon:

Aterosklerozun en erken bulgularından biri lökositlerin endotele yapışmasıdır (13,15). Disfonksiyone endotelde vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin, selektinlerin ve TNF κ (transkripsiyon nükleer faktör) ekspresyonu artmıştır. Kemoatraktan (MCP-1; monosit kemotaktik faktör-1, IP-10; interferon-inducible protein 10 gibi) moleküllerin salınımı ile endotele yapışan monositler ve T hücrelerinin intimaya penetrasyonu ile lokal inflammatuar yanıt başlar. İntimada T hücrelerinin ve köpük hücrelerinin bulunması aterosklerozun en erken göstergelerindedir. İnflamasyon sadece aterosklerozun başlaması ve progresyonu ile ilişkili olmayıp, plak instabilitesi ve arteriyel trombozla da ilişkilidir. Makrofajlar ve T hücreleri aterosklerotik plakların genellikle erozyone veya rüptüre oldukları omuz bölgelerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Düz kas hücrelerinin kollojen sentezini azaltan interferon γ (IFN γ) ve kollojen zayıflamasına ve yıkılmasına yol açan matriks metalloproteinazlar kararsız plaklarda artmıştır. (1,22-25).

Histopatolojik Süreç

Progresif ateroskleroz histolojik olarak üç evreye ayrılmaktadır; 1) Yağlı çizgilenme 2) Fibröz plak 3) Komplike lezyon (6,28). Bununla beraber Starry tarafından yapılan sınıflama plak progresyon sürecini daha iyi karakterize etmektedir (29). Yağlı çizgilenme, aterosklerozun en erken lezyonu olup esterifiye kolesterol içeren köpük hücreleri ve T lenfositlerden oluşmaktadır. Lezyonun daha da ilerlemesi ile fibröz plak oluşur. İntima tabakası

kalınlaşmıştır, lipidler hem makrofaj içinde hemde ekstraselüler matriks içinde bulunmaktadır. Bu evrede düz kas hücrelerinin ekstraselüler matriks ve kollojen sentezlemesi ile beraber fibröz kapsül oluşumu görülmektedir. Sonuçta fibröz plak; fibröz kap, kollojen lifleri, retiküler fibriller, ekstraselüler lipid çekirdek, köpük hücreleri, T hücreleri ve düz kas hücrelerini içermektedir. Fibröz kap aterosklerotik plakta geniş bir hacme sahiptir. (30). Komplike plaklar ise geniş, nekrotik ve yüksek trombojenik lipid çekirdeğe sahip, makrofaj ve lenfosit içeriği artmış, ince fibröz bir kapsülle kaplı lezyonlardır. Klinik olarak akut koroner sendromlarda sorumlu plaklardır (31-35).

Aterosklerozun Risk Faktörleri ve Klinik

Risk faktörleri; endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin başlaması ve progresyonu (plak yaygınlığı), oluşmuş plakların kararsız hale gelmesi (hassasiyet, erozyon ve rüptür), lokal (plak trombojenitesi) yada sistemik faktörlerle trombozun uyarılması şeklinde etkili olabilir. Bir yandan endotelde inflamatuvar yanıt sürerken öte yandan sistemik bir subklinik inflamasyon sözkonusudur. Aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve inflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanları şunlardır: CRP, fibrinojen, faktör 7 (25,37-39), PAI-1, tPA, lipoprotein (a) . Aterosklerotik plakta aktif inflamasyonun bulgusu makrofaj birikimi olup artmış CRP (C-reaktif protein) ve fibrinojen düzeyleri ile ilişkilendirilmişlerdir (40-42) ve bu iki belirteç aterosklerozun erken göstergeleri olarak düşünülmüştür (43,44). Bunlardan klinikte en fazla kullanılan hs-CRP olarak adlandırılan (45,47) yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) dir. Yapılan çalışmalarda CRP düzeylerinin diğer risk belirleyicilerine ilave etkisinin olduğu gösterilmiş, (22) günümüzde ateroskleroz için yeni risk faktörü olarak kabul edilmiştir (Tablo 1).

Aterosklerozun klinik yansıması asemptomatik koroner arter hastalığından ve stabil angina veya intermitant klodikasyonu içeren akımın kısıtlanmasıyla ilişkili klinik tablodan diseksiyon veya rüptürle sonuçlanan anevrizmatik dilatasyon ve ani ölüme varan içine geniş bir klinik spektrumu içermektedir (49).

Semptomatik kararlı plaklar sıklıkla anjiyografik olarak lümen çapında meydana getirdikleri %70-80 kritik darlıktan sonra miyokardiyal kan akımında azalmaya ve tipik anjina semptomlarına yol açarlar. Akut koroner sendromlar ise daha çok lümen çapının korunduğu %50'nin darlık oluşturan plağın yırtılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Plak rüptürü damar duvarının birleşme yeri olan omuz bölgesindedir (1,6,48,50). Plak rüptürü sonucunda

trombojenik plak kollojeni ve doku faktörleri kanla temas ederek trombotik süreci başlatır (1). Sonuç olarak aterom plaklarının çeşitli nedenlere bağlı olarak yırtılmaları sonucunda; 1. ST elevasyonlu veya ST elevasyonsuz MI 2. Kararsız anjina pectoris 3. Akut ani iskemik ölüm 4. İnme 5. Kolesterol emboli sendromu 6. Periferik akut arter tıkanıkları görülebilir.

Predispozan Faktörler	Geleneksel risk faktörleri	Yeni risk Faktörleri	Olası Risk Faktörleri
Obezite	Sigara	C-Reaktif Protein	Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2
Sedanter yaşam	Hipertansiyon	Fibrinojen	Gebelikle ilişkili plazma fosfataz
Erkek Cinsiyet	Hiperkolesterolemi	Homosistein	Asimetrik dimetil arjinin
Aile Öyküsü	Düşük HDL düzeyi	Lipoprotein (a)	BNP
Sosyoekonomik Faktörler	Diabetes Mellitus	Küçük yoğunluklu LDL partikülü	Myeloperoksidaz
Yaşam Tarzı			Oksidatif stresin
İnsülin Direnci			Gen polimorfizmi

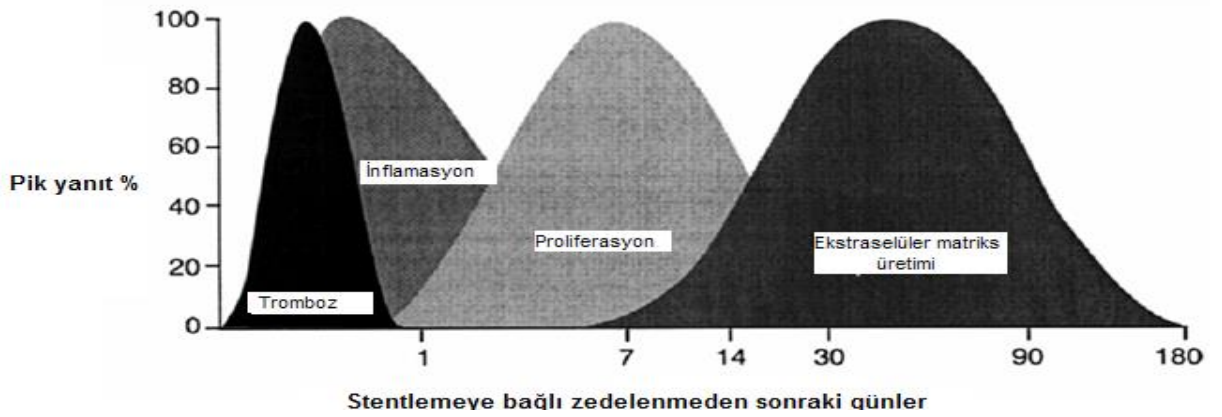
Tablo 1: Ateroskleroz için risk faktörleri (48).

1.2. PERKUTAN KORONER GİRİŞİM VE RESTENOZ

Perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti yapılırken, anjiyoplasti sonrası restenoz oranlarını yüksek olması ve stentleme ile restenoz oranlarında %10-15 azalmanın görülmesi, işlem sonuçlarının daha iyi ve güvenilir olması, işlem süresinin kısalması ile beraber implantasyon tekniklerindeki gelişmeler ve ikili antitrombotik tedavinin kullanıma girmesi sonucunda günümüzde olguların %80'inden fazlasına stent uygulanmaktadır (51-55). Bununla beraber PKG yapılan olgularda restenoz anlamlı ve morbidite ve maliyet nedeniyle önemli klinik ve ekonomik bir problem olmaya devam etmektedir. Restenoz , anjiyografik olarak stent içinde yada stent kenarlarından 5 mm proksimal veya distal segmentte % 50' den fazla çap

daralması (56) ve klinik olarak; başarılı PKG sonrası işlem yapılan lezyondaki restenoza bağlı olarak major kardiyak olayların, iskemik semptomların veya noninvaziv testlerde iskemi bulgularının ortaya çıkması olarak tanımlanır (55) ve sıklıkla stent-içi restenoz şeklinde oluşur . Seçilmiş olgularda %10-30 arasında olan stent restenozu (SR) oranı, günlük uygulamalarda %60-80'lere kadar çıkmaktadır. Restenozu önlemek için pek çok farmakolojik ve mekanik girişim tedavileri denenmiş fakat sonuçlar yüz güldürücü olmamıştır. Yüksek restenoz oranı PKG'nin yararını kısıtlamaktadır(57-60). Ancak “de novo” darlıklarda ilaç kaplı stentler (İKS) (sirolimus veya taksolimus) restenoz oranını %8'lere indirmiştir (59-60) .

Stent restenozu (SR), stentler elastik büzülme ve yeniden şekillenmeyi önlediklerinden, hemen hemen perkütan koroner girişim sırasında maruz kalınan arteriyel zedelenmeye karşı gelişen iyileşme yanıtı olup tamamen neointimal DKH proliferasyonu ve ESM artışına bağlıdır (55,56,61). Yapılan seri anjiyografik çalışmalarda proliferasyonunun en fazla 1-6. aylarda olduğu 6-12. aylarda sadece küçük bir miktarda daralma olduğu saptanmıştır (62-64) (Şekil 2) . Daha sonra DKH proliferasyonu relatif olarak inaktif fibrozisle yer değiştirir ve lümen çapında minimal artış olur (56). Restenoz stent kenarlarında balon zedelenmesinin olduğu yerlerde de olur fakat bu bölgelerdeki stenoz neointimal büyümeden ziyade vasküler negatif yeniden şekillenme ile ilişkilidir (65).



Şekil 2: Restenoz gelişiminin zamanla ilişkisi (71).

1.2.1 RESTENOZ FİZYOPATOLOJİ (Şekil 3):

PKG sırasında damarın gerilmesi endotel hasarına, iç elastik membranda yırtılmaya ve medya tabakasında dieseksiyona neden olmaktadır. Lümenin genişlemesi plağın kompresyonu, aksiyal

redistribüyasyonu , distal embolizasyonu ve damarın esnemesi ile elde edilmektedir (55). Restenoz, travmaya uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücreyel olayları içeren bir iyileşme yanıt olup kendi kendini sınırlayan, fakat aşırı intimal hiperplazinin olduğu bir süreçtir (Şekil 7). Bu süreçte, birçok vazoaaktif madde, trombojenik ve mitojenik faktörler salınır (52,53,66). Başlıca iki temel olay dikkat çeker; arteryel yeniden biçimlenme ve neointimal hiperplazi (52,53) (Şekil 4).

Arteryel yeniden biçimlenme (Remodeling): Aterosklerotik plak oluşumu sırasında doğal olarak görülen pozitif yeniden biçimlenme (outward remodeling) sonucunda aterosklerotik plak elastik internal laminayı içeren damar kesit alanının % 40 ını geçmedikçe lümen büyüme göstermez. Negatif yeniden biçimlenme (inward remodeling), balon anjiyoplasti restenozunun başlıca nedeni olup dış elastik membran çapında azalma olmaktadır. Balon anjiyoplasti sonrası restenoz gelişen olguların 1/2-3/4 ünü oluşturmaktadır (51-53,67). Çoğunlukla adventisyal fibrozise bağlıdır. Stentleme ile bu sorun önlenmiştir (55).

Neointimal Proliferasyon: Koroner stentlemeden 48 saat sonrasında intimal hiperplazi başlamaktadır (66). Balon ve/veya stentleme travmasıyla aterosklerotik plak kırılması ile beraber endotelial ve medial tabakada zedelenme sonucunda ; trombosit adezyonu ve aktivasyonu uyarılır. Aktifleşen trombositlerden tromboksan A2, serotonin ve trombosit-kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenler salınır. Bu mitojenler normalde sessiz fazda olan (G0) düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarır (51-53,68). Aktifleşen düz kas hücreleri hem çoğalır hem de intimaya göç ederler ve hücre-dışı matriks ve kollajen sentezini artırmak suretiyle neointima gelişmesine neden olurlar. Ayrıca adventisyadaki miyofibroblastlar da intimaya göç edebilirler (51-53). Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur; çünkü, sağlam endotelden salınan nitroz oksit düz kas hücre büyümesini önler (51,52).

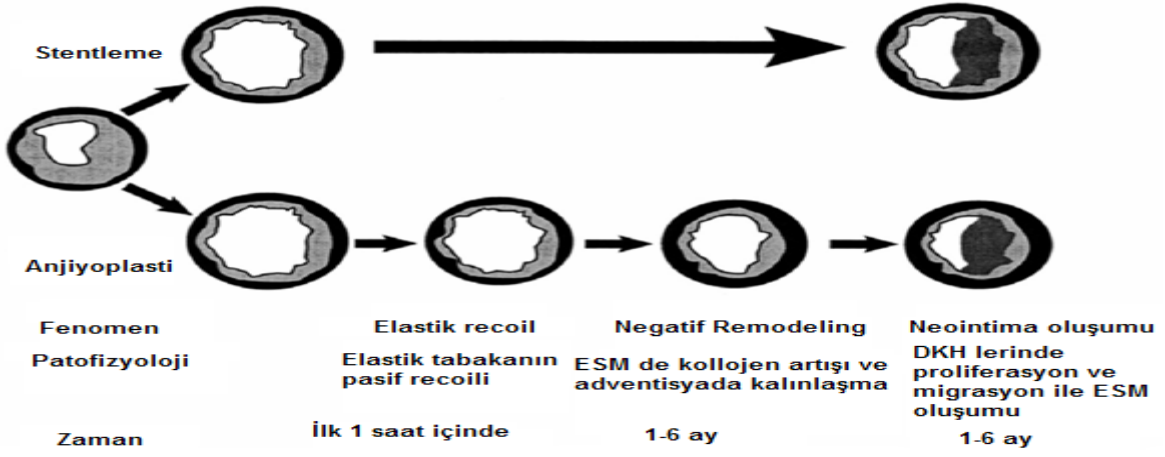
Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal oluşum SR'nin başlıca nedenidir (51-53). Neointima gelişim hızı altıncı aya kadar yüksektir; sonrasında ise altı ay ile üç yıl arasında yavaşlar. Stentler neointimal doku oluşumunu arttırmalarına rağmen işlem sonunda daha geniş lümen sağlayarak ve geç dönemde yeniden şekillenmeyi engelleyerek anjiyoplastiye göre restenoz riskini azaltmaktadırlar (55). Anjiyoplasti restenozu ile karşılaştırıldığında, SR lezyon örneklerinde hücre sayısı çok olmasına karşın genelde hiposellülerdir (69,70). Stent sonrası neointimal oluşum, medial yırtıkla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler, derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler (64). Dolayısıyla, proliferasyonun stente karşı

gelişen düşük dereceli kronik bir reaksiyon olması da muhtemeldir. Primer plaklara kıyasla, restenotik lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır (53). Bundan dolayı, SR'nin önlenmesinde, hem hücre çoğalmasını hem de matriks sentezini önleyecek bir yöntem daha yararlı gibi görünmektedir. Stentleme sırasında, plağın lezyona yakın segmentlere aksiyal hareketi de neointimal oluşuma katkıda bulunabilir.

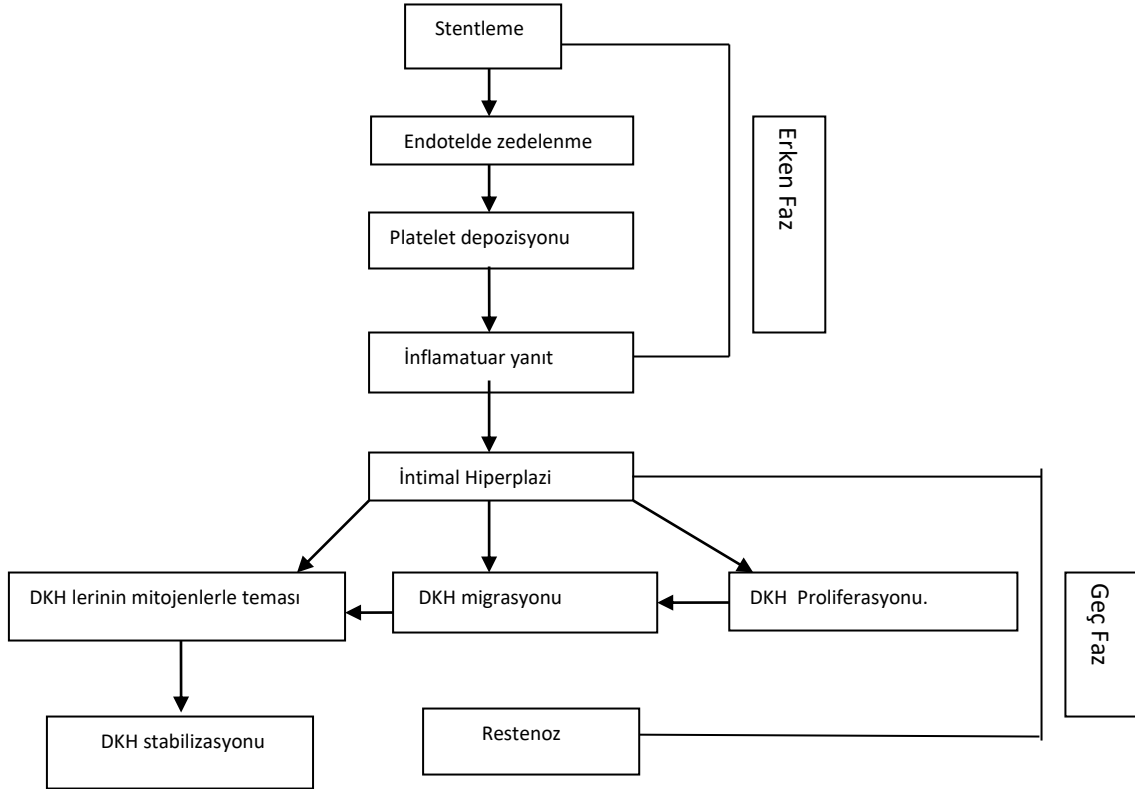
Elastik recoil (büzülme): Koroner arterlerin iç ve dış elastik membranlarında bol miktarda elastik lif vardır. Balonun şişirilmesine yanıt olarak bu lifer gerilir ve balonun söndürülmesini izleyen saniyeler veya dakikalar içinde damar büzülerek lümen alanında %40'a varan kayıp olur. Koroner stentlemede de görülmekle beraber stentler aşırı gerilmeye bağlı gelişen bu fenomeni önemli oranda azaltır (51-53) .

Trombüs organizasyonu: Lokal platelet aktivasyonu ve trombin oluşumuna bağlı olarak işlemden sonraki ilk 2-3 haftada görülür (66). Perkütan koroner girişim endotelde bozulmaya ve media tabakasında diseksiyona yol açar. Kollajen, von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subintimal içeriğin açığa çıkması trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır ve fibrin ve trombositler stent stratları üzerinde birikir (53). Restenotik bölgelerde neointima ile beraber fibrin ve trombositler ile yaygın neovaskülarizasyonun bulunması mural trombüs organizasyonunun restenoz patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir (55). Özellikle diyabetik olgularda trombüs gelişimi daha belirgindir (51).

İnflamasyonun rezolüsyonu: Stentleme ile arter duvarında özellikle de medial tabakada meydana gelen zedelenmeye bağlı olarak akut inflamatuvar yanıt gelişerek lümeden trombüse doğru mononükleer hücre infiltrasyonu olmaktadır. Bu hücrelerden, trombüs erimesine veya remodelinge yol açan birçok fibrinolitik enzim salınır. Bazı inflamatuvar hücreler (sıklıkla makrofajlar) SR'nin bütün evrelerinde bulunurlar ve inflamasyonda yer alan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretiminde rol alırlarlar (61,66). Sonuç olarak inflamasyonun rezolüsyonu ve fibrozis restenozda önemli rol oynadığı düşünülmektedir.



Şekil 3: Restenoz gelişimi (71).



Şekil 4: Stentlemeye bağlı zedelenmeye hücre duvarının yanıtı (66).

1.2.2. RESTENOZ BELİRTEÇLERİ:

Restenozu öngörmek için pek çok faktörleri sürülmüştür. Bu faktörler, hasta, lezyon ve prosedür ile ilişkili olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir (Tablo 2). Hastaya ait faktörlerin en önemlisi diyabet varlığıdır (72-74). Çünkü, diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi

gelişmektedir (74) . Restenoz için klinik ve anjiyografik olarak saptanan üç değişmez risk faktörü; 1) Küçük referans damar çapı (<3 mm) 2) Uzun lezyon (veya stent, > 20 mm) 3) Diabetes Mellitus (56). Diyabetli olgularda SR un olası üç sebebi; a) Endotel disfonksiyonu b) Artmış platelet reaktivitesi c) Artmış trombojenitedir (66).

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

*: ilaç kaplı stent restenozu için bağımsız belirteçleri gösterir.

Tablo 2 : Restenozla ilgili risk faktörleri (51-53, 72,73)

1.2.3.RESTENOZ SINIFLAMASI

Günümüzde en çok kullanılan SR sınıflaması, Mehran ve arkadaşları tarafından önerilen ve restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine dayanan anjiyografik sınıflamadır. Dört tip SR tanımlanmaktadır (55,61,66,75) (Şekil 5).

Klas I : Fokal (uzunluk <10 mm) (% 42 si)

Klas IA: stentlerin eklem yerinde veya stentler arası boşlukta yerleşim

KlasIB: Stent kenarında yerleşim

Klas IC: Stent gövdesinde yerleşim

KlasI D: Multifokal yerleşim

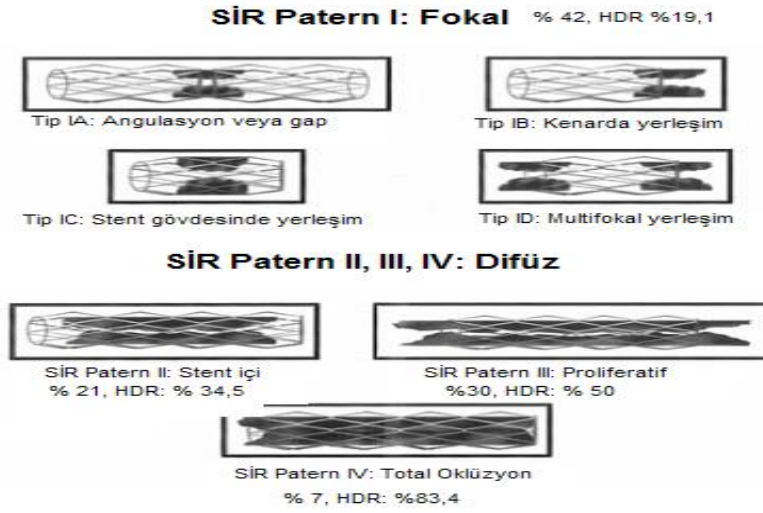
Klas II: Diffüz (uzunluk >10 mm) (%21)

KlasIII: Proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk >10 mm (%30)

Klas IV: Total Tıkayıcı (%7)

Ayrıca, fokal SR, stentle lezyon ilişkisine göre A'dan D'ye doğru dört alt gruba ayrılır. (55,61,66) (Şekil 5) . Hedef damar revaskülarizasyonu (HDR), SR'nin tipiyle yakından ilişkili olduğundan,

bu sınıflama prognostik önem taşır. İlaç kaplı stentlerin kullanıma girmesiyle diffüz SR'den ziyade fokal SR oranı artmaktadır (61).



Şekil 5: Stent restenozu sınıflaması, sıklığı ve hedef damar revaskülarizasyon oranları (61,66).

1.2.4. RESTENOZ ve KLİNİK

Kararsız angina veya nadiren akut miyokard infarktüsüne ilerleyebilmesine rağmen stent trombozunun aksine restenoz en sıklıkla stabil angina olarak karşımıza çıkmaktadır. Anjiyografik olarak restenoz saptanan hastaların yarıdan fazlasında çap daralması % 70 in altında olup asemptomatik olup SR saptanan her hastanın girişimsel tedavi edilmesi gerekli değildir. Asemptomatik ve miyokard iskemisi olanlarda girişim endikasyonu yokken hafif semptomlu ve/veya hafif derecede iskemisi olanlar medikal olarak izlenebilir. Bunun yanında semptom varlığında ve/veya gösterilebilir iskemi varlığında revaskülarizasyon endikedir (55,56). 6. ay kontrol anjiyografisinde restenoz saptanan hastalarda sonraki izlemde darlık derecesinin gerileyebileceği akılda tutulmalıdır (55).

1.2.5 RESTENOZUN ÖNLENMESİ

Restenozu önlemede farmakolojik ve girişimsel tedavi metodları denenmiş olup, farmakolojik yöntemlerde sonuçlar yüz güldürücü olmamıştır. Anjiyotensin II inhibisyonu, silastazol, trapidilin ve tromboksan A2 blokajı yararlı bulunmamıştır (76). Ancak, silastazolun diyabetiklerde etkili olduğu görülmüştür. Yeni olarak, tranilast ve amlodipinde plasebodan üstün bulunmamıştır (81,82). Primer ve sekonder korunmada etkili olan statinler restenozu azaltmamıştır (83). Bununla birlikte, yeni bir ultrasonografik çalışmada, yüksek

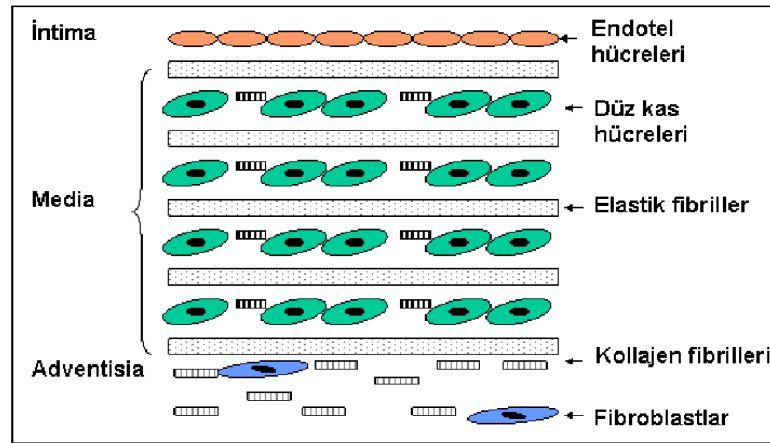
doz atorvastatinle plak progresyonunun önlenebildiği gösterilmiştir(84). Oksidatif stres de neointimal hiperplazi gelişiminde rol oynayabilir. Bu mantıkla, antioksidan özelliklere sahip karvedilol ve vitamin C, E ile beta karotenin olumlu etkisi gösterilememiştir (85,86). Folik asit, vitamin B12, ve pridoksin kombinasyonu da SR'yi önlememiştir (87). Akut koroner sendrom tablosunda, düşük molekül ağırlıklı heparin ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri akut stent trombozu riskini azaltırlar. Ancak, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve uzun süreli heparin kullanımı (3 ay) SR'yi azaltmamıştır (88,89). Benzer olarak, hirudin de restenozu önlemede yararlı bulunmamıştır (90). SR' unu tedavi etmek için pek çok perkütan yöntem bulunmaktadır. Bunlar, balon anjiyoplasti, cutting balon anjiyoplasti, rotasyonel veya direksiyonel aterektomi (DCA), tekrar düz stentleme, eksimer lazer kateter ablasyonu, brakiterapi, ilaç kaplı balon ve ilaç kaplı stent kullanımındır (61). Bunlar içinde SR unun tedavisinde en sık kullanılanı balon anjiyoplasti yöntemidir (55).

Restenoz ile ACE reseptöründe DD polimorfizmi, glikoprotein IIIa PIA1/PIA2, plazminojen aktivatör-inhibitör-1 ,haptoglobulin 2/2, ürokinaz-plaminojen aktivatör ve doku faktörü gibi genetik faktörlerin yakın ilişkisi çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuş ve bu çalışmaların doğrultusunda gen tedavisiyle restenozun önlenebileceği kavramı öne sürülmüştür (51,52). Anjiyotensin konverting enzim bugüne kadar üzerinde en fazla çalışılan genidir ve 17. kromozom üzerinde yerleşmiştir . Anjiyotensin dönüştürücü enzim reseptöründe DD polimorfizmi olanlarda stenoz riskinin 4 kat fazla olduğu bulunmuştur . Trombosit aggregasyonunda önemli yere sahip glikoprotein IIIa PIA1/PIA2 proteinini kodlayan gen de 17. kromozomda bulunmuştur ve stent trombozu riskinin normal bireylerden 5 kat artmış olduğunu bulmuşlardır. Bunların yanında kollajen dokunun yeniden şekillenmesi ve yara iyileşmesi balon anjiyoplasti sonrası gelişen başlıca olaylardır. Bu işlemler kısmen matrix metalloproteinazlar, özellikle de stromelysin tarafından düzenlenirler. Stromelysin geninin promoter bölgesindeki bir değişimin koroner girişimler sonrası restenoz gelişimi ile ilişkili olduğu REGRESS çalışmasının bir alt grubunda bulunmuştur (91).

1.3. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR

Ekstraselüler matrix hücrelerarası boşluklarda özel bir ortam oluşturan dinamik, interaktif bir yapıdır (92,93) (Şekil 6). Dokulardaki hücrelerin bir arada tutulmasına yardımcı olur ve bunun yanı sıra hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol eden pek çok hormon için rezervuar görevi yapar. Bu yapı hücrelerin özel fonksiyonları gerçekleştirmesi için kendilerini yönlendirecek

hücre içi sinyalleme yolları ile direkt ya da indirekt olarak etkileşmesini sağlar. Matris ile hücreler arasında meydana gelen bu etkileşimler organizmanın normal gelişimi ve fonksiyonu için kritik rol oynar (94). Vasküler ESM molekülleri damar duvarındaki intimal endotel hücreleri, medyal düz kas hücreleri ve adventisyal fibroblastlar tarafından sentez edilirler. Yapılarında 3 temel protein bulunur. Bunlar proteoglikanlar, kollajen fibrilleri ve multiadhezif matris glikoproteinleridir. Oldukça viskoz yapıda olan proteoglikanlar hücrelere yastık görevi yapar. Kollajen fibrilleri çözünür yapıda değildir; hücreye esneklik ve güç kazandırır. Multiadhezif matris glikoproteinleri ise çözünür yapıda olup proteoglikanlar ve kollajenin hücre yüzeyine bağlanmasını sağlar (95). ESM molekülleri hücrenin anahtar fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev alırlar. Üstlendiği önemli görevler nedeniyle arteriyel ESM'in sentez ve yıkımında oluşan değişiklikler çeşitli vasküler hastalıklara yol açmaktadır (93,96).

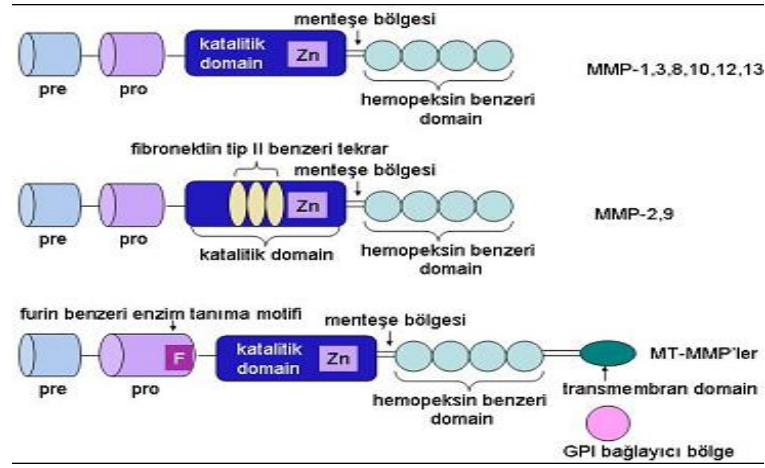


Şekil 6. Damar duvarının yapısı

MMP'ler çeşitli parankimal hücreler, konektif doku hücreleri ve inflamatuvar hücreler tarafından sentez edilirler (97,98). Endopeptidaz ailesinin üyesi olup, aktif bölgelerinde Zn^{+2} içerirler ve aktivitesi için Ca^{+2} iyonuna ihtiyaç duyarlar (97,99,100). Natif veya degrade fibrile kollejen, bazal membran kollejeni, proteoglikanlar, elastin, fibronektin gibi ESM bileşenlerine karşı proteolitik aktivite göstererek bu konektif doku proteinlerini yıkıma uğratırlar (98,101).

MMP'ler çeşitli ortak yapısal özelliklere sahiptirler. Yapısal olarak üç bölgeden ibarettirler (Şekil 7) ;1) Amino terminal propeptid 2) Katalitik domain 3) Karboksi terminal hemopeksin benzeri domain (92). MMP'lerin tümü tipik olarak N terminalinde enzimin öncü dizilimi olan pre-domain içerirler ve bu dizilim enzimi salgılanma için etiketler ve salgılanma sonrasında kaybolur (102,103). İkinci bölge olan pro-domain enzimin latent formda kalmasından sorumludur ve enzim aktivasyonunu takiben kaybolur. Bir sonraki kısım Zn^{+2} iyonu içeren

katalitik domaindir (104). Katalitik domain ek olarak yapısal bir Zn^{+2} iyonu ve 2-3 Ca^{+2} iyonu içerir. Bu bölge stabilizasyon ve enzimatik aktivitenin oluşması için gereklidir. MMP-7 ve MMP-26 dışındaki diğer bütün MMP'ler C terminalinde hemopeksin/vitronektin benzeri domain içerirler. Bu bölge aslında “hem” bağlayan bir peptittir. Ayrıca endojen doku inhibitörleri olan TIMP'lerin jelatinaz grubu MMP (MMP-2 ve MMP-9)'lere ve MMP-13'e bağlanması ile ilişkilidir (105,106). Katalitik domaini hemopeksin benzeri domaine bağlayan peptid pirolinden zengin olup, menteşe bölgesi adını alır (102,106,107).

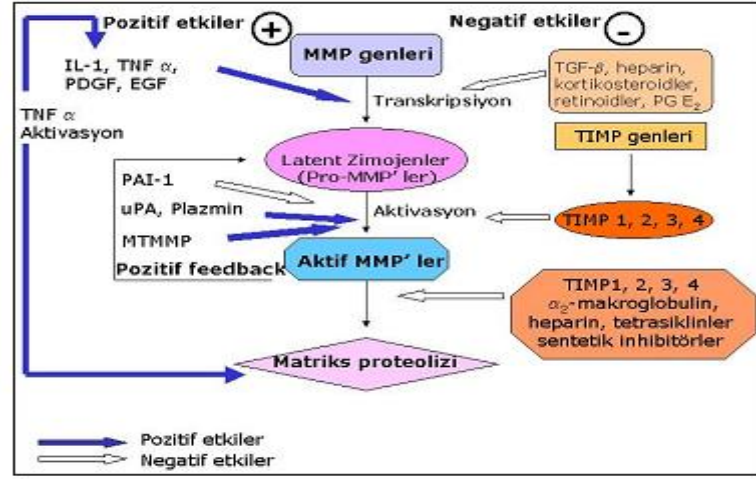


Şekil 7. MMP enzimlerinin moleküler yapısı (102,103)

Klasik MMP2 ler inaktif form olarak sentez edilirler ve bir veya birkaç basamakla enzimatik olarak biyolojik aktif forma dönüşürler (97). Membran tip MMP (MT-MMP)' lar aktif form olarak sentez edilirler ve klasik MMP' ların protolitik aktivitelerinin aktivasyonunda önemli rol oynarlar (108). Klasik MMP'lar sentez edildikten sonra ekstraselüler aralığa proenzim formunda sekrete edilirler ve aktivasyonları için birkaç kademedede aktive edilirler; 1) Diğer MMP' lar (özellikle MT-MMP) tarafından ekstraselüler aktivasyon 2) Non-MMP proteinler (plazmin,trombin,furin) tarafından ekstraselüler aktivasyon 3) Furin (trans golgi serin proteazı) tarafından MT-MMP' ların intraselüler aktivasyonu 4)MT-MMP ilişkili MMP 2 nin aktivasyonu ve hücre yüzeyinde kompleks olaylar dizisi. Ayrıca MMP'ların in vitro olarak sülfidril reaktif maddeler tarafından da aktif edildiği gösterilmiştir (109). Stabilizasyonları için kalsiyuma ihtiyaç duyarlar ve nötral pH da etkilidirler (99,100) .

MMP'lerin aktivitesi fizyolojik koşullar altında onların spesifik endojen doku inhibitörleri olan “Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)” tarafından inaktif forma dönüştürülerek sıkı

bir şekilde kontrol edilir (Şekil 8). Şu zamana kadar bilinen 4 TIMP gene ailesi vardır (TIMP-1,-2,-3,-4) (110). Esas olarak MMP'lerin aktivitesi üç kademedede kontrol edilir; 1) Gen ekspresyonu 2) Proenzim formlarının aktivasyonu 3) Spesifik TIMP' lar tarafından inhibisyon (106,111,112). Ayrıca MMP'ların ekspresyonu büyüme faktörlerinin, hormonların ve sitokinlerin transkripsiyonu düzeyinde de kontrol edilirler (106). Bunların yanında makrofajlardaki MMP aktivasyonu serbest oksijen radikalleri, NO ve immünolojik aktivasyon tarafından da artırılır (113).



Şekil 8. MMP enzim aktivitesinin düzenlenmesi (116).

Sürekli genişleyen bu enzim ailesinin bugüne dek klonlanmış ve sekanslanmış 66'dan fazla üyesi bulunmaktadır (114,115). Bunlardan 23'ünün insanlarda sentez edildiği gösterilmiştir (99,105). Bu üyeler substrat özgüllüğüne göre kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, membran tipi MMP'ler (MT-MMP'ler) ve diğerleri olmak üzere 5 alt grupta sınıflandırılmıştır (102,114). Diğerleri grubunda yeralan MMP-7 (matrilisin 1) ve MMP-26 (matrilisin 2)'nin 'matrilisinler' adı ile anıldığı 6. bir gruptan da söz edilen sınıflandırma da bazı kaynaklarda yapılmaktadır (105). En yaygın olarak kullanılan sınıflandırma şekli "substrat özgüllüğüne göre" yapılan sınıflandırmadır (Tablo 3). Bununla birlikte "molekül ağırlıklarına göre" veya "yapılarına göre" yapılan sınıflandırmalar da kullanılmaktadır (105,116,117).

Grup adı	Tanımlayıcı isim	Numara	Temel substrat
Kollajenazlar	İnterstiyel kollajenaz	MMP-1	Kollajen Tip 1, 2, 3, 7 ve 10, jelatin, PG
	Nötrofil kollajenaz	MMP-8	Kollajen Tip 1, 2, 3, PG
	Kollajenaz 3	MMP-13	Kollajen Tip 1, 2, 3
	Kollajenaz-4	MMP-18	Kollajen I
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP-2	Jelatin, kollajen IV, V, VII; X, XI, elastin
	Jelatinaz B	MMP-9	Jelatin, kollajen IV, V, XIV, elastin, PG
Stromelisinler	Stromelisin 1	MMP-3	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelisin 2	MMP-10	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelisin 3	MMP-11	PG, laminin, elastin, entaktin, tenaskin, versikan, jelatin, kollajen III, IV, IX, X
Membran tipi MMP'ler (MT-MMP'ler)	MT1-MMP	MMP-14	Kollajen I, II, III, FN, laminin, VN
	MT2-MMP	MMP-15	Agrekan, FN, laminin, tenaskin
	MT3-MMP	MMP-16	Kollajen III, FN, jelatin
	MT4-MMP	MMP-17	Jelatin
	MT5-MMP	MMP-24	PG
	MT6-MMP	MMP-25	Kollajen IV, fibrin, FN, jelatin
Diğerleri	Matrilisin 1	MMP-7	Serin proteaz inhibitörleri
	Metaloelastaz	MMP-12	Kollajen I, IV, elastin, FN, jelatin, laminin, VN
	RASI-1	MMP-19	Kollajen IV, entaktin, FN, jelatin, laminin, tenaskin
	Enamelisin	MMP-20	Agrekan, amelogenin
	X-MMP	MMP-21	Tanımlanmamıştır
	CA-MMP	MMP-23	Tanımlanmamıştır
	Matrilisin 2	MMP-26	Kollajen IV, FN, jelatin, VN
	CMMP (Horoz)	MMP-27	Tanımlanmamıştır
Epilisin	MMP-28	Tanımlanmamıştır	

Tablo 3: Matriks metalloproteinazların substrat özgüllüğüne göre sınıflandırılması (104,107,114)

MMP-9, MMP ailesinin en büyük üyesidir. MMP-9 (Jelatinaz B), ilk olarak 1974 yılında Sapota ve Dancemicz tarafından polimorfonükleer lökositlerden salgılanan bir jelatinolitik enzim olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda 92 kDa luk bir molekül olarak salgılandığı önce 87 kDa olan bir inaktif maddeye ve sonra aktif form olan 82 kDa veya 83 kDa luk bir moleküle dönüştürüldüğü gösterilmiştir. Yine in vitro koşullarda, doku metalloproteinaz-1 inhibitör MMP-9'un işleyişini değiştirebilir. MMP-9, aktivasyonunu takiben, denatüre kollajen ve jelatin, tip IV ve V kollajen ve elastini de içeren pek çok ekstraselller matriks elemanını yıkabilir (118). C-terminal hemopeksin benzeri bölüm substrat spesifitesini belirlemede anahtar rol oynar. Fibronektin benzeri bölüm kollajen ve jelatinlere bağlanmayı kolaylaştırır (119) .

1.3.1 MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Matriks metalloproteinazlar organ gelişimi, yara iyileşmesi, inflamasyon ve kanser patofizyolojisinde rol oynamaktadırlar (49). Sağlıklı bir dokuda MMP aktivitesi düşükken, aterosklerotik hastalık, inflamasyon gibi patolojik durumlarda aktivitesinde artış olmaktadır (120) . İlk olarak MMP' lar üzerine olan ilgi , özellikle de başta MMP 2 ve MMP 9 olmak üzere bu enzimlerin preneoplastik ve neoplastik hücrelerin bazal membranlarında üretilmesi üzerine toplanmıştır (121). Neoplastik hücrelerin yayılımı ve metastazında bazal membran kollojenlerinin lizisinin kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (97). MMP'lerin rol oynadığı patolojik olaylar arasında kanser ve ateroskleroz,vasküler anevrizma gelişimi, arteriyel remodelling ve restenoz başta olmak üzere artrit, nefrit, gastrointestinal ülser, peridontal hastalık, kornea ülseri, deri

ülseri, multipl skleroz, nörolojik hastalık, Alzheimer hastalığı, karaciğer fibrozu, fibrotik akciğer hastalığı, amfizem, kan beyin bariyerinin yıkılmasını sayabiliriz (104,122).

MMP'ler vasküler ESM'in yıkımında esansiyel rol oynarlar ve vasküler hastalıklarda özellikle de aterosklerotik hastalıklar, aortik ve serebral anevrizmalar ve Marfan Sendromu'ndaki önemi daha iyi anlaşılmıştır (109) . Normal vasküler dokularda MMP'lerin endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve adventisyal konnektif doku hücreleri MMP'lerin ana kaynağıdır (106). Bunların yanında makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücreler çeşitli inflamatuvar durumlarda MMP'lerin önemli kaynağıdır (97).

MMP2, MMP3, MMP 9, MMP 12 gibi MMP'lerin elastini hidrolize edebilmeleri vasküler etkileri açısından önemlidir (97). Son birkaç yılda yapılan çalışmalarda aterosklerotik aortik anevrizmalarda çeşitli MMP'lerin (özellikle MMP 3) aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (123-127). Yoon ve arkadaşları MMP'lerin farmakolojik inhibisyonu ile aortik anevrizma gelişiminin önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir (128) .

MMP'ler aterosklerotik plak oluşumu ve plak komplikasyonlarının gelişimi ile ilişkili birçok süreçte önemli rol oynamaktadır.(49,129-132) (Şekil 9). MMP'ler DKH'lerinin intimaya göçünü ve proliferasyonunu artırırken (133), ESM'in degradasyonu yoluyla da plak volumunu azaltırlar (134). Aterosklerozun erken evrelerinde kompensatuvar olarak lümeni korumaya yönelik pozitif yeniden şekillenme olayında ve pozitif yeniden şekillenmenin yetersiz kaldığı ileri aterosklerotik evrede ESM ve kollojen yıkımı nedeniyle fibröz kapsülde zayıflamaya ve karasız plak oluşumunda rol almaktadırlar (6,110,135). Ayrıca plak içine damarlanmayı (neovaskülarizasyonu) arttırmak suretiyle de kararsız plak oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar (110). MMP'ler aterosklerotik plakların omuz bölgelerinde ve köpük hücrelerin toplanma bölgelerinde identifiye edilmiş ve MMP'lerin karasız plak oluşumunda etkili olabilecekleri ileri sürülerek plak destabilizasyonu ve yırtılmasına yol açan olaylarla da ilişkilendirilmişlerdir (130,136). Vasküler yeniden şekillenme üzerine major etkilerinden dolayı ateroskleroz , restenoz gibi kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (49). Yapılan hayvan çalışmalarında anjiyoplasti sonrasında MMP düzeylerinin ve aktivitesinin arttığı (137-141) ve oral MMP inhibitörleri batimastat ve marimastatin balon anjiyoplasti yapılan olgularda arteriyel konstriktif yeniden şekillenmeyi azaltarak restenozu azalttığı gösterilmiştir (142-144). Son yıllarda peptid ve non-peptid yapıda sentetik MMP inhibitörleri de üretilmiştir (114,145-147). Bu ilaçların DKH proliferasyonunu ve migrasyonunu azalttıkları, dolayısıyla

ateroskleroz gelişimini inhibe ettikleri de deneysel çalışmalarda gösterilmiştir ve bu sentetik MMP inhibitörlerinin ateroskleroz ve ilişkili klinik durumların tedavisinde yararlı olabileceğini ileri sürülmüştür (148).

Bunların yanında MMP'lerin yalnızca vasküler yeniden şekillenmeyle değil infarktüs sonrası dönemde ve kalp yetersizliği ve infarktüs seyrinde ventriküler yeniden şekillenmede de rol aldığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (149-153). İleri kalp yetersizlikli olgularda MMP zimojenik aktivitede ve ekspresyonunda artış saptanmıştır (104). J. Thomas Peterson ve arkadaşları hipertansif kalp yetersizlikli sıçanlarda yaptığı deneysel çalışmada MMP inhibisyonunun sol ventriküler yeniden şekillenmeyi ve disfonksiyonu azalttığını bulmuştur (150).

MMP-9 gelatinaz B veya 92 kDa tip IV kollojen olarak da bilinmekte olup, aterosklerotik plağın hassas (vulnerabl) bölgelerinde yüksek miktarda bulunmuş, aterogenez ve plak rüptürüyle ilişkili vasküler yeniden şekillenmeye katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (136,131,154-155). Destekleyici şekilde MMP-9'un hayvan modellerinde de aterosklerozun progresyonunu hızlandırdığı ve plak destabilizasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (156). Üç damar hastalığı olan olgularda MMP-9 düzeyinin kontrol grubuna veya 1veya 2 damar hastalığı olanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (120). Nikolaj Eldrup ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, \geq % 50 karotis darlığı olan olgularda artmış MMP-9 düzeyinin ipsilateral stroke veya kardiyovasküler ölüm riskini 2 kat arttırdığı, ultrasonografik olarak plakta ekolusensi saptanan ve artmış MMP-9 düzeyi olan olgularda ise ipsilateral stroke veya kardiyovasküler ölüm riskinin 4 kat, ipsilateral stroke riskinin 3 kat arttırdığı gösterilmiştir(157). Kardiyovasküler hastalıklarla MMP-9 arasındaki nedensellik ilişkisi yapılan genetik çalışmalarla desteklenmiş olup, yapılan çalışmalarda MMP geninin fonksiyonel promoter varyasyonları kardiyovasküler hastalığın varlığı ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (158,159). Kararsız angina pectorisli ve akut miyokardiyal infarktüsü ile başvuran hastalarda hastalarda da MMP-9 düzeyinin normal veya stabil angina pectorisli olgulara göre yüksek olarak bulunmuştur(120,160). Yapılan bir çalışmada kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan hastalarda gelecek kardiyovasküler olayları öngörmede MMP-9'un genetik varyasyonları, transkripsiyonel aktiviteyi etkileyen C-1562-T promoter polimorfizmi ve katalitik domainde aminoasit değişimine yol açan R279Q polimorfizmi değerlendirilmiştir. Her iki polimorfizm kardiyovasküler mortaliteyi öngörmede anlamlı bulunmamakla beraber özellikle stabil angina pectorisli olanlarda kardiyovasküler ölüm ve nonfatal miyokar infarktüsünden oluşan kombine son noktayı ön görmede R279Q polimorfizmi anlamlı bulundu (155). Stent restenozunun primer olarak proteoglikandan zengin ESM ile beraber neointimal DKH proliferasyonuna (64,162,163) ve

işleme bağlı zedelenme sonucu oluşan intimal kalınlaşmanın MMP ekspresyonunda artışla bereber olduğu gösterilmiştir (164-168). Stent implantasyonunu içeren perkütan koroner girişim (PKG) sonrasında vasküler konnektif dokuda düz kas hiperplazisi ve ESM proliferasyonun içeren yeniden şekillenme süreci başlamaktadır (169). Yapılan çalışmalarda mekanik zedelenme sonucunda düz kas hücre kültürlerinde kollejenaz ve stromelizin gen ekspresyonunda ve tavşan karotid arterinde balon kateterine bağlı zedelenme sonrasında MMP 9 aktivitesinde artış gözlemlendi (139,170,171). İn vitro olarak MMP 9' un aşırı ekspresyonunun DKH migrasyonunu arttırdığı gözlemlendi (172-175). Patolojik yeniden şekillenmedeki anlamlı azalmanın rapor edildiği MMP inhibisyon çalışmalarda da gösterildiği gibi MMP'ler vasküler zedelenme sonrasında meydana gelen DKH migrasyonunda anahtar rol oynuyor gibi görünmektedir (176,177). Gregory T Jones ve arkadaşlarının daha önceden çıplak stent implantasyonu yapılan hastalarda plazma aktif MMP 9 düzeyleri ile semptomatik SR, özellikle de multipl SR, arasında bağımsız güçlü bir ilişki gözlemlendi. Özellikle de MMP-9 düzeylerinin artmış olması durumunda SR'unu daha fazla öngördüğü saptandı. Ek olarak bu hasta grubunda TIMP-1 düzeyleri de anlamlı olarak yüksek bulundu. Bunlarla beraber in vivo ve invitro çalışmalar sonucunda çeşitli MMP'lerin insan vasküler hücrelerde, vasküler DKH migrasyonunu arttırarak vasküler yeniden şekillenme ve restenoz ile ilişkili olabileceği öne sürüldü (178). Bununla beraber dolaşan MMP-9 düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklarda klinik olarak anlamı az bilinmektedir(156). Bunlarla beraber MMP-9 düzeylerinin kardiyovasküler olayların prognozu üzerine etkisi ile ilgili prospektif data yoktur (120,156).

değerlendirildi. Anjiyografik olarak stent içinde veya stentin 5 mm distal ve proksimalindeki segment içinde %50 ve üzerinde darlık gelişmiş olması restenoz olarak değerlendirildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 1-) Kontrol KAG işlemini yapılamaması
- 2-) Aktif enfeksiyonun bulunması
- 3-) MMP düzeylerinde artışa sebep olabilecek durumlar (Malignite, sistemik inflamatuvar hastalıklar, vasküler anevrizma varlığı, obstruktif ve restriktif akciğer hastalığı, multiple skleroz , karaciğer fibrozu ve alzheimer hastalığının varlığı)
- 4-) GFR<30 ml/dk/ 1.73 m²
- 5-) Akut koroner sendrom sonrası erken PKG ihtiyacının olması
- 6-) Stent trombozu olması
- 7-) İşlemin başarısız olması

Çalışma yapılması planlanan 292 hastadan 52'si kontrol anjiyografi yaptırmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Akut koroner sendrom tanısı ile invaziv girişim planlanan 32 hastaya, devam eden semptom ve/veya iskemi nedeniyle erken invaziv girişim ve 30 hastaya sadece balon anjiyoplasti (POBA) yapıldığı için bu hastalar da çalışmaya alınmadı. Ayrıca stent trombozu ile sonuçlanan 2 hasta, işlem başarısız olan 4 hasta ve işlem yapılmayıp koroner arter by-pass (KABG) kararı verilen 2 hasta da çalışmaya alınmamıştır. Kalan 170 hasta asıl çalışma grubunu oluşturdu. Stent implantasyonu yapılan tüm hastalara ASA, klopidogrel (12 ay kullanım önerilmiştir) tedavisi verilmiştir. Beraberinde beta-bloker, ACE inhibitörü, statin ve nitrat tedavisi eklenmiştir.

Sonuca muhtemel etkisi olabilecek demografik özellikler titizlikle incelendi. Tüm hastalar klinik, biyokimyasal ve anjiyografik olarak değerlendirildi. Klinik özellikler olarak yaş, cinsiyet, sigara, diabetes mellitus tip-II, iskemik kalp hastalığı öyküsü, aile öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi; biyokimyasal parametreler açlık kan şekeri, lipid düzeyleri, kreatinin değerleri, hs-CRP düzeyleri ve anjiyografik özellikler olarak, stent implante edilen damar, referans damar çapı, stentin çap ve uzunluğu, işlem sonrası son çap, işlem sonrası

akım, işlem sırasında ve sonrasında aggrastat kullanımı ve işlem sonrası komplikasyon olarak belirlendi (Tablo 4). Elde edilen veriler tablo haline getirilip istatistik çalışması yapılmıştır. Çalışma ile ilgili parametreler restenoz olan ve olmayan grupta ayrı ayrı değerlendirilmiş ve bu parametrelerin restenoza etkisi araştırılmıştır. Hiçbir hastada komplikasyon gelişmediği ve bütün hastalarda işlem sonrası TIMI-III akım olduğu için bu sınıflamalar istatistikte kullanılmamıştır. Aggrastat kullanımı da sadece 3 hastada olduğu için istatistik verilere katkıda bulunmayacağı düşünülerek sınıflamada kullanılmamıştır.

ÇALIŞMA PROTOKOLU	
AD-SOYAD:	
PR.TNO:	
İŞLEM TARİHİ:	
YAŞ :	
CİNSİYET:	
RİSK FAKTÖRLERİ: a) HT: b) DM: c) HL: e) Aile Ö: f) KAH varlığı: g) Diğer:	
KLİNİK	
FM:	
Aldığı Tedavi:	
Daha önce trombolitik kullanımı:	
İşlem Endikasyonu:	
LABORATUVAR	
Biyokimya: TKol: HDL: LDL: TG: hsCRP:	
BUN: kre: GFR: CK: CK-MB: Bazal MMP-9:	
KAG ÖZELLİKLERİ	
KAH Yaygınlığı:	
Lokalizasyon:	
Lezyon uzunluğu, tipi, sayısı:	
KTO varlığı:	
Tıkanma şekli:	
Tıkanma süresi:	
Kollateral varlığı:	
İŞLEM ÖZELLİKLERİ	
İlgili damar:	
Bifurkasyon varlığı:	
İşlem:	
Sten tipi:	
Stent çapı ve uzunluğu:	
Stent sayısı:	
Son çap:	
Akım:	
Gp IIb/IIIa inhibitörü:	

Tablo 4: Çalışma protokolü

2.1 Biyokimyasal Yöntem:

İşlem öncesi matriks metalloproteinaz-9 bakılmak üzere serum veya plazma örnekleri 12 saatlik açlığı takiben bazal metabolizma ile 8 cc'lik BD marka düz kuru kan tüplerine 5 cc venöz kan alındı, 3500 rpm'de 15 dk santrifüj edildi ve ependorf godelerine berrak serum ayrıldı. Lipemik veya hemolizli serum örneği olmamasına dikkat edildi. Dilüsyon faktörü 250 olarak alındı. Ayrılan serum örnekleri (-20)–(-30) derecede saklandı. Çalışma yapılmadan önce tüm serum örnekleri oda ısısına getirildi, daha sonra karıştırıcı ile homojenlik sağlandı.

Çalışmada Bender Med Systems Campus Vienna Biocenter 2 tarafından üretilen MMP-9 ELISA A-1030 marka kitler kullanıldı. Güneş ışığına duyarlı olan kitler zarar görmemesi için çalışma sırasına kadar ışıktan uzak tutuldu (2-8 derecede, buzdolabında). Yarışmalı ELİSA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle MMP-9 düzeylerine bakıldı. Yarışmalı ELİSA yönteminde; serum örnekleri MMP-9 antikoru ile kaplı kuyucuklara eklenir. Bu antikorlara bağlananserumdaki MMP-9 enziminin üzerine biotinlenmiş, anti-human MMP-9 antikoru ilave edilir. Oluşan bu komplekse HRP-konjuge streptavidin eklenir. Bu komplekse tetrametilbenzidin (TMB) substratı ilave edilerek oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda okunur ve MMP-9 düzeyi saptanır. MMP-9' un serum/plazma düzeyleri ng/ml birimiyle kantitatif değerlendirildi. Kitlerin normal MMP-9 değerleri serumda 9.6-87.3 ng/ml ve plazmada 9.5- 80.2 ng/ ml dir.

2.2. İstatistiki Yöntem:

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12 (Chicago ,Illinois) bilgisayar programı kullanıldı. Çalışmada kullanılan değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları kolmogorow smirnov Z testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan veriler $X \pm SS$ (ortalama \pm standart sapma) olarak tanımlandı. Uymayanlar ise ortanca (en küçük deger-en büyük deger) şeklinde ifade edildi. Normal dağılım göstermeyenlere non parametrik testler, normal dağılım gösterenlere parametrik testler uygulandı. Normallik analizleri yapılan verilerde gruplar arasında Independent student t-testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann whitney U testi uygulandı. Nitel verilerde dağılım yüzde olarak ifade edildi. Uygun verilere "kikare" (χ^2) testi kullanılarak istatistiki önemlilik belirlendi. Sayısal değişkenler arasındaki bağıntıya Pearson bağıntı katsayısı ile bakıldı. Multivaryant analiz için logistic regresyon analizi yapıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 37-84 yaş (ortalama 58,3 [\pm 10]) aralığında, 133 erkek 37 kadın olmak üzere 170 hasta alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri tablo 5 de, biyokimyasal parametreleri tablo 6 da, işlem sonrası dönemde aldıkları medikal tedaviler tablo 7 de ve işlem ve anjiyografik özellikleri tablo 8 ve tablo 9 da özetlenmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama MMP-9 düzeyleri 84,1 ng/ml olarak ölçülmüştür (\pm 53,2). Çalışmaya katılan 80 hastada hsCRP düzeyleri bakılmış olup bu hastalarda ortalama olarak 6,4 mg/L olarak bulunmuştur (\pm 6,7). 63 hasta SAP, 62 hasta USAP, 30 hasta asemptomatik ve/veya minimal semptomatik ve/veya noninvaziv testlerde iskemi tespit edilmiş ve yakın zamanda (< 2 ay) geçirilmiş STEMI ve 15 hasta asemptomatik ve/veya minimal semptomatik ve/veya noninvaziv testlerde iskemi tespit edilmiş ve yakın zamanda geçirilmiş NSTEMI (<2 ay) nedeni ile koroner anjiyografi yapıp elektif olarak işleme alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların ortalama takip süresi 7,17 (\pm 2,01) ay olup bu takip süresince 6 hastaya stabil angina pectoris ve 7 hastaya akut koroner sendrom nedeni ile koroner anjiyografi yapılırken 152 hastaya izlem süresi sonunda kontrol koroner anjiyografi yapılmıştır. İzlem süresince 67 (%40) hastada restenoz saptanmış, 103 (%60) hastada restenoz saptanmamıştır. Ayrıca 6-12 aylık takip periyodu sonunda hastaların fonksiyonel kapasiteleri 161 hastada NYHA sınıf I (% 95) ve 9 hastada NYHA sınıf II (%5) olarak bulundu ve izlem sonrası değerlendirmede göz ardı edildi.

Demografik Özellikler		Sayı (n); (%)
Yaş		58,3 (±10)
Cinsiyet	Erkek	133 (78)
	Kadın	37 (22)
Hipertansiyon	Var	98 (58)
	Yok	72 (42)
Diabetes Mellitus	Var	47 (28)
	Yok	123 (72)
Dislipidemi	Var	76 (45)
	Yok	94 (55)
Sigara	Var	101 (60)
	Yok	69 (40)
Aile Öyküsü	Var	66 (39)
	Yok	104 (61)

Tablo 5: Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

Parametre	Sayı	Ortalama Değer	SS (±)
AKŞ (mg/dl)	157	122,89	57,94
LDL (mg/dl)	156	110,09	36,14
HDL (mg/dl)	156	42,68	9,26
TG (mg/dl)	155	179,50	156,13
hsCRP (mg/L)	80	6,47	6,68
GFR (ml/1.73 m²/dk)	160	84,74	21,02
MMP-9 (ng/ml)	170	83,54	53,53

Tablo 6: Biyokimyasal parametreler

Medikal Tedavi	Sayı (n) ; yüzde (%)
ASA	161 (95)
Klopidogrel	152 (90)
ACEİ/ARB	144 (85)
Beta Bloker	146 (86)
Nitrat	114 (67)
Statin	128 (75)

Tablo 7. Medikal Tedavi

		Sayı (n) ; yüzde (%)
İşlem Endikasyonu	USAP	62 (36)
	NSTEMI	15 (9)
	STEMI	30 (18)
	SAP	63 (37)
İşlem Yapılan Damar	LAD ve yan dalları	63 (37)
	Cx ve yan dalları	36 (21)
	RCA ve yan dalları	63 (37)
	Safen ven grefti	8 (5)
Stent tipi	Çıplak stent	136 (80)
	İlaç kaplı stent	34 (20)
İşlem sonrası KAG endikasyonu	Kontrol	157 (92)
	SAP	6 (4)
	AKS	7 (4)
Restenoz	Var	67 (40)
	Yok	103 (60)

Tablo 8: Hastaların işlem ve anjiyografik özellikleri

	Minimum (mm)	Maksimum (mm)	Ortalama (mm)	SS (±)
İlk Çap	2	4	3,05	0,357
Son Çap	3	4	3,41	0,415
Uzunluk	8	33	20,42	5,94

Tablo 9: İşlem öncesi ve sonrası lezyon çapları ve uzunluğu

Restenoz olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında demografik özellikler, biyokimyasal parametreler ve aldıkları medikal tedavi açısından fark yoktu ve bu parametreler restenoz ile ilişkili bulunmadı (Tablo 10, Tablo11, Tablo 12). Restenozu olan hastaların % 75' inde diyabet yok iken %25'inde diyabet mevcut olup restenoz ile diyabet arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p: 0.59). Hastaların restenoz olan ve olmayan hastalarda işlem öncesi bakılan bazal MMP-9 düzeyleri sırasıyla $83\pm54,33$ ve $83,89\pm53,27$ olarak bulundu. MMP-9 düzeyleri ile restenoz arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p: 0,91). Hastaların bakılan hsCRP düzeyleri sırasıyla $8,44\pm8,93$ ve $5,67\pm5,42$ olarak bulundu. MMP-9 düzeyleri ile restenoz arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p:0.17). Ayrıca hastanın yapılan spersman's bağıntı analizinde MMP-9 düzeyleri ile hsCRP düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır (r: 0.285) . Hastaların işlem ve anjiyografik özelliklerinin restenoz ile ilişkisi değerlendirildi. Stent tipi, ilk çap ve son çap ile restenoz ilişkili bulunmuştur (Tablo13). Çıplak stent takılan 59 olguda (% 43) restenoz görülürken, ilaç kaplı stent takılan 8 hastada (% 23) restenoz görülmüştür (p: 0.03). Restenoz ilaç kaplı stentli olgularda anlamlı olarak daha az görülmüştür. Restenozu olan hastalarda ortalama işlem öncesi lezyon çapı $2,99 (\pm0,33)$ olup, restenozu olmayan hastalarda ortalama işlem öncesi lezyon çapı $3,09 (\pm0,36)$ olarak bulunmuş olup işlem öncesi çap ile restenoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p: 0.04) . Restenozu olan hastalarda işlem sonrası ortalama son çap $3,32 (\pm0,38)$ ve restenozu olmayan hastalarda işlem sonrası ortalama son çap $3,47 (\pm0,42)$ olarak bulunmuş olup son çap ile restenoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0.02). Restenozu olan hastalarda ortalama lezyon uzunluğu $20,99 (\pm5,83)$ ve restenozu olmayan hastalarda ise ortalama lezyon uzunluğu $20,06 (\pm6,01)$ olarak bulunmuş olup lezyon uzunluğu ile restenoz arasında bir ilişki bulunamamıştır (p:0.32).

Demografik Özellikler		Restenoz (+); n (%)	Restenoz (-); n(%)	p değeri
Yaş		59,27 (± 9,54)	57,67 (± 10,92)	0,31
Cinsiyet	E	55 (82)	78 (76)	0,32
	K	12 (18)	25 (24)	
Hipertansiyon		35 (52)	63 (61)	0,25
Diabetes Mellitus		17 (25)	30 (29)	0,59
Dislipidemi		26 (39)	50 (49)	0,21
Sigara		41 (61)	60 (58)	0,70
Aile Öyküsü		21 (31)	45 (44)	0,10

Tablo 10: Demografik özelliklere göre restenoz sayıları ile demografik özellikler ve restenoz ilişkisi

Medikasyon		Restenoz(+); n (%)	Restenoz(-); n (%)	p Değeri
ASA	Var	65 (97)	96 (93)	0,27
	Yok	2 (3)	7 (7)	
ACEİ/ARB	Var	57 (85)	87 (85)	0,91
	Yok	10 (15)	16 (15)	
B-Bloker	Var	56 (84)	90 (87)	0,48
	Yok	11 (16)	13 (13)	
Nitrat	Var	49 (73)	65 (63)	0,17
	Yok	18 (27)	38 (37)	
Statin	Var	49 (73)	79 (77)	0,59
	Yok	18 (27)	24 (23)	
Klopidogrel	Var	61 (91)	91 (90)	0,83
	Yok	6 (9)	10 (10)	

Tablo 11: Medikal tedavi ile restenoz arasındaki ilişki

Parametre	Restenoz(+)		Restenoz (-)		p Değeri
		SS (±)		SS (±)	
Açlık kan glukozu (mg/dl)	125,91	59,53	121,12	57,22	0,61
HDL (mg/dl)	43,47	9,08	42,21	9,37	0,41
LDL (mg/dl)	112,00	38,50	108,82	34,78	0,57
Trigliserid (mg/dl)	167,46	115,48	186,50	175,70	0,46
GFR (ml/1.73m²/dk)	82,13	20,31	86,35	21,39	0,21
hsCRP (mg/L)	8,44	8,93	5,67	5,42	0,17
MMP-9 (ng/ml)	83,00	54,33	83,89	53,27	0,91

Tablo 12: Biyokimyasal parametreler ve restenoz arasındaki ilişki

Parametreler		Restenoz (+)	Restenoz (-)	p Değeri
İlgili Damar; n (%)	LAD ve yan dalları	25 (37)	38 (37)	0,98
	Cx ve yan dalları	15 (22)	21 (20)	
	RCA ve yan dalları	24 (36)	39 (38)	
	Greft	3 (5)	5 (5)	
Stent Tipi; n (%)	Çıplak Stent	59 (88)	77 (75)	0,03
	İlaç Kaplı Stent	8 (12)	26 (25)	
İlk çap		2,99 (± 0,33)	3,09 (±0,36)	0,04
Lezyon Uzunluğu (mm)		20,99 (± 5,83)	20,06 (± 6,01)	0,32
Son çap (mm)		3,32 (0,38)	3,47 (±0,42)	0,02

Tablo 13: İşlem ve anjiyografik özellikler ile restenoz arasındaki ilişki

4. TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı stent implantasyonu yapılan elektif olgularda bazal MMP-9 düzeyi ile stent restenozu arasında ilişkiyi saptamaktır. Çalışmamıza stent implantasyonu yapılan ve kontrol koroner anjiyografisi yapılmış olan 170 hasta alındı. Restenozla ilişkili durumlar açısından da hastalar detaylı olarak değerlendirildi ve çalışmamızda bu faktörler de göz önünde bulundurularak MMP-9 düzeyleriyle beraber değerlendirildi.

SR' u esas olarak işleme bağlı zedelenme sonrasında neointimal DKH proliferasyonu ile ilişkili olup, bu patofizyolojik süreçte MMP-9 ekspresyonunun anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (167,168,178). Gregory T. Jones ve arkadaşları 1 yıllık takipte bare metal stent implantasyonu yapıp SR' u gelişen olgularda SR' gelişmeyenlere göre aktif MMP-9 düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve çıplak stent implantasyonu yapılan olgularda stent restenozu için bağımsız risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (178). Ancak Gregory T. Jones ve arkadaşları 1 yıllık takip sonrası SR varlığı ortaya konduktan sonra olgulardan kan örneklerini alarak MMP-9 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise örnekler işlemden hemen önce alınıp bazal MMP-9 düzeylerine göre değerlendirme yapılmıştır. Biz, çalışmamızda bazal MMP-9 düzeyleri ile SR u arasında herhangi bir ilişki saptayamadık (p: 0.91).

Ayrıca MMP-9 için kontrol markeri olarak hs-CRP kullanılmıştır. Gregory T Jones ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MMP-9 düzeyleri ile restenoz arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, hsCRP düzeyleri ile MMP-9 düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (178). Çalışmamızda 80 hastada hsCRP düzeyleri saptanmış olup bu hasta popülasyonunda yapılan spearman's bağıntı analizinde hsCRP ile MMP-9 arasında pozitif korelasyon gözlenmekle birlikte yapılan lojistik regresyon analizinde her iki marker ile restenoz arasında bir ilişki saptayamadık (p:0.17, p:0,91 sırasıyla).

PKG yapılan olgularda diyabet stent restenozu için en önemli klinik prediktör olup, diyabetik hastalarda metal stentler balon anjiyoplastiye oranla restenoz ve tekrar revaskülarizasyon ihtiyacını azaltmış olsa da bu oranlar halen diyabetik olmayanlara göre yüksektir (179-182) ve diyabet varlığının restenoz riskini % 50 oranında arttırdığı gösterilmiştir (183-186). NHBLI PTCA (National Heart Lung, and Blood Institute- Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) kayıtlarına göre sadece anjiyoplasti yapılan ve diyabeti olan olgularda restenoz oranı %52-62 ile stent implantasyonu yapılan ve

diyabeti olan olgularda bu oran %25-30 olarak bildirilmiştir (187). Stent Registry analizinde 90. gün major kardiyak olay sıklığı ve hedef damar revaskülarizasyonu tüm diyabetik hastalar için % 3.8 ve %1.0, insülin bağımlı olanlar için %4.9 ve %0.8, insülin bağımlı olmayanlar için %3.3 ve %1.1 olarak bulunmuştur (188). TAXUS II,IV ve VI' nın sonuçlarını izleyen bir metaanalizde diyabetik hastalarda damar çapının anlamlı olarak daha küçük, lezyonların daha uzun ve stent uzunluğunun daha fazla olduğu görülmüştür. Yine bu metaanalizde çıplak stent takılan ve diyabeti olan hastalarda SR' u %32.9 iken diyabeti olmayanlarda %22.9 ve İKS takılan ve diyabeti olan olgularda % 4.4 iken olmayanlarda % 4.9 olarak bulunmuştur (189). Bizim çalışmamızda ise 47 hastada diyabet öyküsü olup 17 diyabetik olguda stent içi restenoz saptanmıştır ve yapılan ki-kare testinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0.59). Biz bu durumu hasta sayısının yeterli düzeyde olmaması ile ilişkilendirdik.

Koroner morfoloji de PKG sonrası klinik ve anjiyografik restenoz gelişiminde önemli risk faktörüdür. Restenozla ilişkili en önemli lezyon özellikleri referans damar çapı, işlem öncesi minimal lümen çapı, lezyon uzunluğu ve işlem sonrası minimal lümen çapıdır (189) Stentleme sonrası veya anjiyoplasti sonrası anjiyografik restenoz oranı damar çapı ile ters ilişki gösterecek şekilde % 50' lere varan oranda görülebilir (191-193). 2.8 mm den küçük referans damar çapı olan ve işlem öncesi minimal lümen çapı küçük olan lezyonlar artmış restenoz ön görücüsü olarak bulunmuştur (193-195). SIRIUS çalışmasında çıplak stent veya İKS takılan olgularda damar çapı ile restenoz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (196). Dört koroner stent çalışmasını içeren bir metaanalizde restenoz için en önemli öngörücü olarak bulunmuştur (197). Değertekin ve ark. ları, > 36 mm lezyon uzunluğu olan damara stent implantasyonu sonrasında 6 aylık takipte restenoz oranını %11.9 olarak bildirmişlerdir (198). Bizim çalışmamızda referans damar çapı, son çap ve stent tipi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanırken (p:0.04, p:0.02, p:0.03 sırasıyla), lezyon uzunluğu açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,32). Yapılan multivaryant analizde restenozun öngördürücüleri stent tipi ve son çap olarak saptadık (p:0,21 ,p:0,21 sırasıyla).

İKS' lerle yapılan hayvan çalışmalarında neointimal hiperplazinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (199-200). Sirolimus kaplı stentlerle yapılan ilk kez insan da yapılan First in Man çalışmasında IVUS ve anjiyografi ile neointimal hiperplazinin minimal düzeyde kaldığı görülmüştür (201). Benzer şekilde SIRIUS çalışmasında konvansiyonel stentlerle restenoz oranı %36.3 iken sirolimus kaplı stent implante edilen olgularda restenoz oranı % 8.9 olarak bulunmuş ve SKS ler restenoz oranını anlamlı olarak azaltmıştır (202-203). Daha uzun ve

küçük lezyonlara girişim yapılan E-SIRIUS çalışmasında 8 aylık stent restenoz oranı SKS de çıplak stente göre anlamlı olarak daha az bulundu (%3.9, %41.7 ; sırasıyla) (204). Yine RAVEL çalışmasında diyabetik hastalarda SKS ile metal stentlere göre anlamlı olarak restenozda azalma bildirilmiştir (205). Benzer şekilde paklitaksel stentlerle de neointimal proliferasyon ve restenoz oranlarında anlamlı azalmalar saptanmıştır (200). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki ilaç kaplı stentler çıplak stentlere göre restenoz riskini azaltmışlardır (206). Daha önceki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da restenoz ile stent tipi arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve İKS implantasyonu yapılan hastalarda restenoz daha az görülmüştür (p: 0.03).

5. SONUÇ

Çalışmamızda, hem çıplak stent implantasyonu hem de ilaç kaplı stent implantasyonu yapılan olgularda işlem öncesi bakılan bazal serum MMP-9 düzeyleri ile restenoz arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda ilk çap, son çap ve stent tipi ile restenoz arasında anlamlı ilişki bulunmuşken, lezyon uzunluğu ile restenoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yapılan logistik regresyon analizine göre stent tipi ve son çap restenozun öngördürücüleri olarak bulunmuştur.

6. KAYNAKLAR

- 1) Kayıkçıoğlu M, Saygı S. Koroner ve Koroner Dışı Damarların Vasküler Biyolojisi ve Ateroskleroz. Editör Kumral E. Yüksek Kardiyovasküler Risk .Güneş Kitabevi 2007; Bölüm 2.
- 2) Gaziano J M. Global Burden of Cardiovascular Disease.Braunwald E, Zipes D P, Libby P. Editors. Heart Disease, 6th edition. W.B. Saunders Company:2001; Bölüm 1.
- 3) American Heart Association 2001Heart and Stroke Statistical Update ,American Heart Association Dallas,Texas (2000).
- 4) TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastal. Onat A (Editör).
- 5) Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of Atherosclerosis. N Eng J Med 1976 ;295: 420-25.
- 6) Robert A. Vogel, Miller M. Epidemiology, primary prevention, and management of coronary heart disease. Richard P Lewis Editor. Adult Clinical Cardiology Self Assessment Program 6 Version. Book 3. 2007 Edition.American College of Cardiology Foundation 2005.Chapter 1.
- 7) Ross R. Atherosclerosis-An Inflammatory Disease 1999; 340: 115-126
- 8) Vogel RA.Cholesterol Lowering and endotelial function. Am J Med 1999;107:479-487.
- 9) Alexander RW, Dzau VJ. Vascular biology: the past 50 years.Circulation 2000;102:IV112-6
- 10) Ignasi Carrio ´, Atherosclerosis and thrombus , International Congress Series 1228 (2002) 183– 188
- 11) Cai H, Harrison DG. Endotelial Dysfunction In Cardiovascular Disease : The Role Of Oxidant Stres. Circ Res 2000;87 840-844.
- 12) Namrata Chhabra, Endothelial dysfunction – A predictor of atherosclerosis İnternet Journal of Medical Update, Vol. 4, No. 1, January 2009,
- 13) Quang T. Bui, et al. Atherosclerotic plaque development, The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 41 (2009) 2109–2113.
- 14) Radjesh J. Bisoesndial, John J.P. Kastelein, Erik S.G. Stroes, C-reactive protein and atherogenesis: From fatty streak to clinical event. Atherosclerosis 195 (2007) e10–e18
- 15) Navab M, Berliner JA, Watson AD,et al. The Yin and Yang of oxidation of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture . Atherosclerosis Trombosis Vasc Biol 1996;16: 831-42.
- 16) Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. Nature 1998; 394:200-3
- 17) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105:1135-43.

- 18) 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 ;107:499-511.
- 19) Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factor for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290:932-40.
- 20) Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE. 34th Bethesda Conference: Executive summary-Can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1860-2.
- 21) Kondos GT, Hoff JA, Sevkurov A. et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37- months follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate- risk adults. *Circulation* 2003;107: 2571-6.
- 22) Lale Tokgözoğlu, Ateroskleroz ve inflamasyonun rolü, *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37 Suppl 4:1-6.
- 23) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
- 24) Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
- 25) Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;335:191-203.
- 26) Luis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000. Sep 14;407(6801): 233-41
- 27) Alain Tedgui and Ziad Mallat. *Physiol Rev.* 86:515-581, 2006.
- 28) Hansson GK, Nilsson J. The pathogenesis of atherosclerosis. Crawford M H, Dimarco J P, editors. *Cardiology.* Mosby 2003: p1.1-1.12.
- 29) Sary, H. C. ve ark. *Circulation* 1995;92:1355-1374
- 30) Berenson GS. et al. Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
- 31) Gotto AM Jr, Witney E, Stein EA, et al. relation between baseline and on treatment lipid parameters and first acute coronary events in the Air Dorce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101:477-84
- 32) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 33) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- 34) Sever S, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac

Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*2003;361:1149-58.

- 35) Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, et al. Design of the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002;19: 201-11.
- 36) Ursula Rauch, Julio Osende, Valentin Fuster, Juan J. Badimon, Zahi Fayad, and James H. Chesebro, Thrombus Formation on Atherosclerotic Plaques. *Ann Intern Med.* 2001;134:224-238.
- 37) Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:164-70.
- 38) Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2008;103:398-406.
- 39) Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 2009;20:15-20.
- 40) Kol A, Sukhova G, Litman A, et al: Chlamydial heat shock protein 60 localize in human atheroma and regulates macrophage TNF-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation*1998;98:300-307.
- 41) Kol A, Bourcier T, Litman AH, et al: Chlamydial heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. *J Clin Invest* 1999;103:571-577.
- 42) Kalayoglu MV, Byrne GI: Introduction of macrophage foam cell formation by chlamydia pneumoniae. *J Infect Dis* 1998;177:725-729.
- 43) Kalayoglu MV, Bryne GI. Fibrinogen atherosclerosis için risk faktörüdür. Chlamydia pneumoniae component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial lipopolysaccharide. *Infect immun* 1998: 66:5067-5072.
- 44) Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *CJ Atheroscler Thromb.*2004; 11:265-270.
- 45) Alizadeh Dehnavi R, de Roos A, Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200:417-23.
- 46) Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Øie E, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:183-94.
- 47) Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79(8 Suppl):1544-51.
- 48) Francisco Lopez-Jimenez, Justo Sierra Johnson, et al. Dyslipidemia and classical factors for atherosclerosis. Joseph G. Murphy, Margaret A. Lloyd, editors. *Mayo Clinic Cardiology. Third edition.* Mayo Foundation for Medical Education and Research 2007. Chapter 58.
- 49) Zorina S. Galis, Jaikirshan J. Khatri. Matrix Metalloproteinases in Vascular Remodeling and Atherogenesis. The good, the bad, and the ugly. 2002;90:251-262 *Circ. Res.*

- 50) Peter Libby . Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
- 51) Lowe HC, Oesterle SN, Khacgian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:183-93.
- 52) Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanism and mangement. *Am J Med* 2003; 115:547-553.
- 53) Bennet MR . In-stent restenosis: pathologyand implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003;89:218-24.
- 54) Ong AT, Aoki J, Mc Fadden EP, Serruys PW. Classification and current treatment options of in-stent restenosis. Present status and future perspectives. *Herz* 2004;29:187-94.
- 55) Gürmen T, Özkan AA. Stent İçi Restenoz ve Tedavi Yaklaşımları. Editörler Oto A, Ergene O, Kozan Ö, İlkay E, Kurşaklıoğlu H, Değertekin M, Aytemir K . Girişimsel Kardiyoloji Birinci Baskı. *Erkem Tıbbi Yayıncılık* 2007. S 213-224.
- 56) Gregg W. Stone. Coronary Stenting. Donald S. Baim editor. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. 7th edition. Lippincott Williams 2006. Chapter 24.
- 57) Serruys PW, de Kiemeneji F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery diseas. Benestent Study Group. *N Eng J Med*. 1994;331:489-95.
- 58) David L Fischman, Martin B Leon, Donald S Baim, et al. A randomised comparison of coronary-stent placement and ballon angioplasty in the treatment of coronary artery diseas. Stent restenosis Study Investigators. *N Eng J Med* 1994; 331:496-501.
- 59) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
- 60) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-23.
- 61) Doğan A, Kozan Ö, Tüzün N. Stent-içi Restenozun Fیزیopatolojisi ve Tedavisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33:115-125
- 62) 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;97:2003-2006.
- 63) Kimura T, Nosoka H, Yokoi H, Iwabuchi M, Nobuyoshi M. Serial angiography follow up after Palmaz Schatz stent implantation: comparison with conventional balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1557-1563.

- 64) Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44-52.
- 65) Hoffmann R, Mintz CS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-1254.
- 66) A.Kibos, A.Campeanu, I.Tintou. Pathophysiology of coronary artery in-stent restenosis. *AcuteCardiacCare*.2007;9:111–119
- 67) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*.1996;94:35–43.
- 68) Pakala R, Willerson JT, Benedict CR. Effect of serotonin, thromboxane A₂, and specific receptor antagonists on vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 1997;96:2280-6.
- 69) 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.
- 70) Chung I-M, Gold HK, Schwartz SM, Ikari Y, Reidy MA, Wight TN. Enhanced extracellular matrix accumulation in restenosis of coronary arteries after stent deployment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2072-81.
- 71) WilliamS.Weintraub. ThePathophysiology and Burden of Restenosis *Am J Cardiol* 2007;100:3–9.
- 72) El-Omar MM, Dangas G, Iakovou I, Mehran R. Update on in-stent restenosis. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001;3: 296-305.
- 73) Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2082-9.
- 74) Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:584-9.
- 75) Roxana Mehran, George Dangas, Andrea S. Abizaid, Gary S. Mintz, Alexandra J. Lansky, Lowell F. Satler, Augusto D. Pichard, Kenneth M. Kent, Gregg W. Stone and Martin B. Leon. Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis : Classification and Implications for Long-Term Outcome. *Circulation* 1999;100:1872-1878.
- 76) Thibaud Meurice, Christophe Bauters, Xavier Hermant, Valérie Codron, Eric VanBelle, Eugène P Mc Fadden, Jean-Marc Lablanche, Michel E Bertrand, Philippe Amouyel. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, Volume 357, 1321 - 1324
- 77) Seong-Wook Park, Cheol Whan Lee , Hyun-Sook Kim, Nae-Hee Lee, Deuk Young Nah, Myeong-Ki Hong, Jae-Joong Kim, Seung-Jung Park. Effects of *cilostazol* on angiographic restenosis after coronary stent placement. *Am j cardiol*, Volume 86, Issue 5, Pages 499-503.

- 78) Weintraub WS, Foster J, Culler SD, Becker ER, Parker K, Zhang Z, Kolm P, Douglas JS Jr. Methods for the economic and quality of life supplement to the cilostazol for RESTenosis (CREST) trial. *J Invasive Cardiol*. 2004 May;16(5):257-9.
- 79) Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, de Feyter PJ. The TRAPIST Study. A multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 2001 Oct;22(20):1938-47.
- 80) Serruys PW, Rutsch W, Heyndrickx GR, Danchin N, Mast EG, Wijns W, Rensing BJ, Vos J, Stibbe J. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A2-receptor blockade. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane-Antagonism Study (CARPORT)*. *Circulation*. 1991 Oct;84(4):1568-80.
- 81) Holmes D, Fitzgerald P, Goldberg S, LaBlanche J, Lincoff AM, Savage M, Serruys PW, Willerson J, Granett JR, Chan R, Shusterman NH, Poland M. The PRESTO (Prevention of restenosis with tranilast and its outcomes) protocol: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2000 Jan;139(1 Pt 1):23-31.
- 82) Jørgensen B, Simonsen S, Endresen K, Forfang K, Vatne K, Hansen J, Webb J, Buller C, Goulet G, Erikssen J, Thaulow E. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the *Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES)*. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):592-9.
- 83) Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, Branzi A, Shepherd J, Suryapranata H, de Feyter PJ, Melkert R, van Es GA, Pfister PJ. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J*. 1999 Jan;20(1):58-69.
- 84) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Mar 3;291(9):1071-80.
- 85) Serruys PW, Foley DP, Höfling B, Puel J, Glogar HD, Seabra-Gomes R, Goicolea J, Coste P, Rutsch W, Katus H, Bonnier H, Wijns W, Betriu A, Hauf-Zachariou U, van Swijndregt EM, Melkert R, Simon R. Carvedilol for prevention of restenosis after directional coronary atherectomy : final results of the European carvedilol atherectomy restenosis (EUROCARE) trial. *Circulation*. 2000 Apr 4;101(13):1512-8.
- 86) Tardif JC, Côté G, Lespérance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, Bilodeau L, Nattel S, de Guise P. Probuco and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Multivitamins and Probuco Study Group*. *N Engl J Med*. 1997 Aug 7;337(6):365-72.
- 87) Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med*. 2001 Nov 29;345(22):1593-600.

- 88) Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 28;346(13):957-66.
- 89) Gimple LW, Herrmann HC, Winniford M, Mammen E. Usefulness of subcutaneous low molecular weight heparin (ardeparin) for reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1999 Jun 1;83(11):1524-9.
- 90) Serruys PW, Herrman JP, Simon R, Rutsch W, Bode C, Laarman GJ, van Dijk R, van den Bos AA, Umans VA, Fox KA, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1995 Sep 21;333(12):757-63.
- 91) Özcan Özdemir ve ark.,Perkütan Koroner Anjiyoplasti Sonrası Gelişen Restenozun ve Restenoza Etki Eden Faktörlerin Tedavisi, *Türk Kardiyol. Dern. Arş.* 2002;30: 710-719.
- 92) Buket Reel, Matriks Metalloproteinaz Enzimleri ve Ateroskleroz. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006, 26:527-537
- 93) Libby P, Lee RT. Matrix matters. *Circulation* 2000;102: 1874-6. BR2
- 94) Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: Structures, evolution, and diversification. *FASEB J* 1998;12:1075-95.
- 95) Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular Cell Biology*. 4th ed. New York: W.H. Freeman and Company; 1999p.968-93.
- 96) Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel, JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol* 2001;49:326-32.
- 97) Victor J. Ferrans. New Insights Into the World of Matrix Metalloproteinases. *Circulation* 2002;105:405-407.
- 98) McDonnellS,MorganM,LynchC.Role of matrixmetalloproteinases in normal and disease processes. *BiochemSocTrans*.1999;27:734–740.
- 99) Noboru Watanabe and Uichi Ikeda. Matrix Metalloproteinases and Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2004, 6:112–120.
- 100) Arturo Garcia-Touchard , Timothy D. Henry, Guisepe Sangiorgi, et all. Extracellular proteases in atherosclerosis and restenosis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 2005;25:1119-1127.
- 101) Opendakker G, VandenSteen PE, Dubois B,et al.Gelatinase B functions as regulator and effector in leukocyte biology. *J Leukoc Biol*.2001;69:851–859.
- 102) Kuzuya M, Iguchi A. Role of matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:275-82.

- 103) Vihinen P, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in cancer: Prognostic markers and therapeutic targets. *Int J Cancer* 2002;99:157-66.
- 104) Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274:21491-21494.
- 105) Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827-39.
- 106) Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997;378:151-60.
- 107) Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:463-516.
- 108) Murphy G, Stanton H, Cowell S, et al. Mechanisms for promatrix metalloproteinase activation. *APMIS*. 1999;107:38-44.
- 109) Gonzalez A, Segura A, Horiba K, et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lesions of cardiac and pulmonary sarcoidosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*. In press.
- 110) José A. Páramo, Josune Orbe, José A. Rodríguez, Role of matrix metalloproteinases in atherosclerosis: Pathophysiologic and therapeutic implications. *Atherosclerosis Research, Division of Cardiovascular Pathophysiology, School of Medicine, University of Navarra, Pamplona, Spain.*
- 111) Garcia-Touchard A, Henry TD, Sangiorgi G, et al. Extracellular proteases in atherosclerosis and restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1119-27.
- 112) Brew K, Dinakarandian D, Nagase HU. Tissue inhibitors of metalloproteinases : evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1477:267-283.
- 113) Maeda H, Okamoto T, Akaike T. Human matrix metalloprotease activation by insults of bacterial infection involving proteases and free radicals. *Biol Chem*. 1998;379:193-200.
- 114) Hoekstra R, Eskens FA, Verweij J. Matrix metalloproteinase inhibitors: Current developments and future perspectives. *Oncologist* 2001;6:415-27.
- 115) Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2003;59:812-23.
- 116) Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995;77:863-8.
- 117) Mook OR, Frederiks WM, Van Noorden CJ. The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2004;1705: 69-89.
- 118) Gomez D.E. Alonso D.F. Yoshiji H. and Thorgeirsson U.P.: Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur. J. Cell Biol*. 74(2):111-22; 1997.)

- 119) Lijnen H.R.: Extracellular proteolysis in the development and progression of atherosclerosis. *Biochem. Soc. Trans.* 30(2);163-7; 2002.
- 120) Stefan Agewall Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *European Heart Journal* (2006) 27,121-122.
- 121) Galateau-Salle FB, Luna RE, Horiba K, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in bronchial squamous preinvasive lesions. *Human Pathol.*2000;31:296–305.
- 122) Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res.* 2001;89:201–210.
- 123) Vine N, Powell J . Metalloproteinases in degenerative aortic disease. *Clin Sci.*1991;81:233–239.
- 124) Newman K, Malon A, Shin R, et al. Matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysm: characterization, purification, and their possible sources. *Connect Tissue Res.*1994;30:265–276.
- 125) Newman K, Ogata Y, Malon A ,et al. Identification of matrix metalloproteinases 3 (stromelysin-1) and 9 (gelatinaseB) in abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb.*1994;14:1315–1320.
- 126) Knox J, Sukhova G, Whittemore A, et al. Evidence for altered balance between matrixmetalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation.*1997;95:205–212.
- 127) Carrell TW, Burnand KG, Wells GM, Clements JM, Smith A. Stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are overexpressed in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2002; 105:477-82.
- 128) Yoon S, Tromp G, Vongpunsawad S,et al. Genetic analysis of MMP 3, MMP 9, and PAI-1 in Finnish patients with abdominal aortic or intracranial aneurysms. *Biochem Biophys Res Commun.*1999;265:563–568.
- 129) Loftus IM, Naylor AR, Bell PR, Thompson MM. Matrixmetalloproteinases and atherosclerotic plaque instability. *Br J Surg* 2002;89:680–94.
- 130) Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493–2503.
- 131) Loftus IM, Naylor AR, Goodall S,et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potentialrole in acute plaque disruption. *Stroke* 2000;31:40–7.
- 132) Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitia lcollagenases-1 and -3 in vulnerable atheromatous plaques.
- 133) Ravn HB, Falk E.Histopathology of plaque rupture. *CardiolClin* 1999; 17:263270.
- 134) Ardans JA, Blum A, Mangan PR, Wientroub S, Cannon ROIII, Wahl LM. Raloxifene-mediated increase in matrix metalloproteinase-1production by activated monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1265-1268.

- 135) Abbruzzese TA, Guzman RJ, Martin RL, et al. Matrix metalloproteinase inhibition limits arterial enlargements in a rodent arteriovenous fistula model. *Surgery*. 1998;124:328|334[discussion1998;124:334|335]
- 136) Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, et al. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions: association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation*. 1995;91:2125–2131.
- 137) Strauss BH, Robinson R, Batchelor WB, et al. In vivo collagen turnover following experimental balloon angioplasty injury and the role of matrix metalloproteinases. *CircRes*. 1996;79:541|550.
- 138) Bendeck MP, Irvin C, Reidy MA. Inhibition of matrix metalloproteinase activity inhibits smooth muscle cell migration but not neointimal thickening after arterial injury. *CircRes*. 1996;78:38|43.
- 139) Bendeck MP, Zempo N, Clowes AW, et al. Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat. *CircRes*. 1994;75:539|545.
- 140) Zempo N, Kenagy RD, Au Y P, et al. Matrix metalloproteinases of vascular wall cells are increased in balloon-injured rat carotid artery. *J Vasc Surg*. 1994;20:209|217.
- 141) Southgate KM, Fisher M, Banning AP, et al. Upregulation of basement membrane-degrading metalloproteinase secretion after balloon injury of pig carotid arteries. *CircRes*. 1996;79:1177|1187.
- 142) Marion J, Sierevogel, Gerard Pasterkamp, Evelyn Velema, Peter P.T. de Jaegere, Bart J. G. L. de Smet, Jan H. Verheijen, Dominique P. V. de Kleijn and Cornelius Borst. Oral Matrix Metalloproteinase Inhibition and Arterial Remodeling After Balloon Dilation : An Intravascular Ultrasound Study in the Pig. *Circulation* 2001;103:302-307
- 143) Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *CircRes*. 2003;92:827–839.
- 144) Skiles JW, Gonnella NC, Jeng AY. The design, structure, and therapeutic application of matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Med Chem*. 2001;8:425–474.
- 145) Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E, Foglietti MJ, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: Therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:121-31.
- 146) Borkakoti N. Matrix metalloprotease inhibitors: Design from structure. *Biochem Soc Trans* 2004;32(Pt 1): 17-20.
- 147) Peterson JT. Matrix metalloproteinase inhibitor development and the remodeling of drug discovery. *Heart Fail Rev* 2004;9:63-79.
- 148) Zempo N, Koyama N, Kenagy RD, Lea HJ, Clowes AW. Regulation of vascular smooth muscle cell migration and proliferation in vitro and in injured rat arteries by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:2833.
- 149) Johan Sundström, Jane C. Evans, Emelia J. Benjamin, Daniel Levy, Martin G. Larson, Douglas B. Sawyer, Deborah A. Siwik, Wilson S. Colucci, Patrice Sutherland, Peter W.F. Wilson and Ramachandran S. Vasan. Relations

of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 to Clinical Cardiovascular Risk Factors and Echocardiographic Left Ventricular Measures: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109:2850-2856.

- 150) J. Thomas Peterson, Hussein Hallak, Linda Johnson, Hua Li, Patrick M. O'Brien, Drago R. Sliskovic, Thomas M. A. Bocan, Mytsi L. Coker, Takuma Etoh and Francis G. Spinale. Matrix Metalloproteinase Inhibition Attenuates Left Ventricular Remodeling and Dysfunction in a Rat Model of Progressive Heart Failure. *Circulation* 2001;103:2303-2309
- 151) Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuated left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2000;106:55-62.
- 152) Carson S. Webb, David D. Bonnama, S. Hina Ahmed, Amy H. Leonardi, Catherine D. McClure, Leslie L. Clark, Robert E. Stroud, William C. Corn, Laura Finklea, Michael R. Zile and Francis G. Spinale. Specific Temporal Profile of Matrix Metalloproteinase Release Occurs in Patients After Myocardial Infarction: Relation to Left Ventricular Remodeling. *Circulation* 2006;114:1020-1027
- 153) Yarbrough WM, Mukherjee R, Escobar GP, Mingoia JT, Sample JA, Hendrick JW, Dowdy KB, McLean JE, Spinale FG. Selective targeting and timing of matrix metalloproteinase inhibition in post-myocardial infarction remodeling. *Circulation.* 2003;108:1753-1759.
- 154) Xiao-Ping Xu, Simcha R. Meisel, John M. Ong, Sanjay Kaul, Bojan Cercek, Tripathi B. Rajavashisth, Behrooz Sharifi and Prediman K. Shah. Oxidized Low-Density Lipoprotein Regulates Matrix Metalloproteinase-9 and Its Tissue Inhibitor in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Circulation* 1999;99:993-998
- 155) Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions: association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation* 1995;91:2125-2131.
- 156) Stefan Blankenberg, Hans J. Rupprecht, Odette Poirier, Christoph Bickel, Marek Smieja, Gerd Hafner, Jürgen Meyer, François Cambien, Laurence Tiret and for the AtheroGene Investigators. Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003;107:1579-1585.
- 157) Nikolaj Eldrup, Marie-Louise Moes Grønholdt, Henrik Sillesen and Børge G. Nordestgaard Elevated Matrix Metalloproteinase-9 Associated With Stroke or Cardiovascular Death in Patients With Carotid Stenosis. *Circulation* 2006;114:1847-1854.
- 158) Zhang B, Ye S, Herrmann SM, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99:1788-1794.
- 159) Pollanen PJ, Karhunen PJ, Mikkelsen J, et al. Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene: an autopsy study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1446-1450.

- 160) Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:368–372.
- 161) Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2001;141:211-217.
- 162) Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M, Yorozuya M, Suzuki H, Koba S, Katagiri T. Mechanisms of restenosis after coronary intervention: difference between plain old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovasc Pathol.* 2003;12:40–48.
- 163) Skowasch D, Jabs A, Andrie R, Dinkelbach S, Schiele TM, Wernert N, Luderitz B, Bauriedel IG. Pathogen burden, inflammation, proliferation and apoptosis in human in-stent restenosis. Tissue characteristic compared to primary atherosclerosis. *J Vasc Res.* 2004;41:525–534.
- 164) Liu MW, Roubin GS, King SB 3rd. Restenosis after coronary angioplasty: potential biological determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation.* 1989;79:1374–1387.
- 165) Tanaka H, Skhova GK, Swanson SJ, Clinton SK, Ganz P, Cybulsky MI, Libby P. Sustained activation of vascular cells and leukocytes in the rabbit aorta after balloon injury. *Circulation.* 1993;88(pt 1):1788–1803.
- 166) Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1769–1776.
- 167) Li C, Cantor WJ, Nili N, Robinson R, Fenkell L, Tran YL, Whittingham HA, Tsui W, Cheema AN, Sparkes JD, Pritzker K, Levy DE, Strauss BH. Arterial repair after stenting and the effects of GM6001, a matrix metalloproteinase inhibitor. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1852–1858.
- 168) Feldman LJ, Mazighi M, Scheuble A, Deux JF, De Benedetti E, Badier Commander C, Brambilla E, Henin D, Steg PG, Jacob MP. Differential expression of matrix metalloproteinases after stent implantation and balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit. *Circulation.* 2001;103:3117–3122.
- 169) Ikeda U, Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases. *Clin Cardiol.* 2003;26:55–59.
- 170) James TW, Wagner R, White L A, Zwolak RM, Brinckerhoff CE. Induction of collagenase and stromelysin gene expression by mechanical injury in a vascular smooth muscle-derived cell line. *J Cell Physiol.* 1993;157:426–437.
- 171) Mason DP, Kenagy RD, Hasenstab D, Bowen-Pope DF, Seifert RA, Coats S, Hawkins SM, Clowes AW. Matrix metalloproteinase-9 over expression enhances vascular smooth muscle cell migration and alters remodeling in the injured rat carotid artery. *Circ Res.* 1999;85:1179–1185.
- 172) Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Isner JM. Differential expression of 92-kDa gelatinase in primary atherosclerotic versus restenotic coronary lesions. *Am J Cardiol.* 1997;79:878–882.
- 173) George SJ, Zaltsman AB, Newby AC. Surgical preparative injury and neointima formation increase MMP-9 expression and MMP-2 activation in human saphenous vein. *Cardiovasc Res.* 1997;33:447–459.

- 174) Cedro K, Radomski A, Radomski MW, Ruzylo W, Herbaczynska-Cedro K. Release of matrix metalloproteinase-9 during balloon angioplasty in patients with stable angina. A preliminary study. *Int J Cardiol.*2003;92:177–180.
- 175) Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, Mizuno O, Fujikawa H, Shimada K. Matrix metalloproteinase expression in the coronary circulation induced by coronary angioplasty. *Atherosclerosis.* 2002;161:185–192.
- 176) Galis ZS, Johnson C, Godin D, Magid R, Shipley JM, Senior RM, Ivan E. Targeted disruption of the matrix metalloproteinase-9 gene impairs smooth muscle cell migration and geometrical arterial remodeling. *Circ Res.*2002;91:852–859.
- 177) Dollery CM, Humphries SE, McClelland A, Latchman DS, McEwan JR. Expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 by use of an adenoviral vector inhibits smooth muscle cell migration and reduces neointimal hyperplasia in the rat model of vascular balloon injury. *Circulation.*1999;99:3199–3205.
- 178) Gregory T. Jones, I. Patrick Kay, J.W. S. Chu, G.T. Wilkins, L.V. Phillips, M.McCormick, A.M. van Rij and M.J.A. Williams. Elevated Plasma Active Matrix Metalloproteinase-9 Level Is Associated With Coronary Artery In-Stent Restenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* şablon 2006;26:e121- e125
- 179) Ergene OA, Ağca FV, İlgezdi DE, Nazlı C, Kınay AO, et al. Kimlere İlaç Salımlı Stent?. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2006; cilt 6 sayı 3:302-318.
- 180) Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96:1454-60.
- 181) Van Belle E, Perie M, Braune D, et al. Effects of coronary stenting on vessel patency and long term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:410-7.
- 182) Savage MP, Fischman DL, Schatz RA, et al. Coronary intervention in the diabetic patient: improved outcome following stent implantation compared with balloon angioplasty. *Clin Cardiol* 2002;25:213-7.
- 183) Schiele T.M.. Current understanding of coronary in-stent restenosis. *Z Kardiol* 94:772–790 (2005).
- 184) Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS et al (1998) The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 32:584–589.
- 185) Elezi S, Kastrati A, Pache J et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll. Cardiol* 32:1866–1873
- 186) Kastrati A, Schömig A, Elezi S et al. Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999;100:1285–1290.
- 187) Stone GW. The results of a meta-analysis of the TAXUS II, IV, V and VI trials. In: *The American College of Cardiology 2005. 54th Annual Scientific Session; March 6-9 2005; Orlando, USA.*

- 188) Cheek B, Rohrbeck S, Kalil D, et al. Drug-eluting stents in diabetic patients: clinical outcomes from the strategic transcatheter evaluation of new therapies (STENT) group. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:73A.
- 189) Dawkins KD, Grbe E, Guagliumi G, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice (TAXUS VI): *Circulation*.2005;112:3306-13.
- 190) Karthikeyan G, Bhargava B. Prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:500-509.
- 191) Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, et al. Vessel size and long term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998;98:1875-1880.
- 192) Akiyama T, Mousaa I, Reimers B, et al. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting in large vessels. *J Am Coll Cardiol*.1998;32:1610-8.
- 193) Hishfeld JW, Schwartz JS, Jugo R, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:647-656.
- 194) Foley DP, Melkert R, Serrys PW: Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation* 1994;90:1239-1251.
- 195) Rensing BJ, Hermans WR, Deckers JW, et al. Which angiographic variable best describes functional status 6 months after successful single-vessel coronary balloon angioplasty? *J Am Coll Cardiol*.1993;21:317-324.
- 196) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus eluting stents versus standard stents in patient with stenosis in a native coronary artery. *N Eng J Med*. 2003;349:1315-23.
- 197) Kereiakes D, Linnemeier TJ, Baim DS, et al. Usefulness of stent length in predicting in-stent restenosis (MULTI-LINK stent trials). *Am J Cardiol*.2000;86:336-341.
- 198) Değertekin M, Arampatzis CA, Lemos PA, et al. Very long sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol* 2004;93:826-9.
- 199) Gallo R, Padurean A, Jayareman T, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99:2164-2170
- 200) Suzuki T, Kopia G, Hyashi S, et al. Stent based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001;104:1188-1193.
- 201) Durna K, Şahin M. Stent Restenozu ve Klinik Önemi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2006; cilt 6: sayı 3:272-274.

- 202) Pedro A. Lemos, MD; Angela Hoye, MB ChB, MRCP; Dick Goedhart et al. Clinical, Angiographic, and Procedural Predictors of Angiographic Restenosis After Sirolimus-Eluting Stent Implantation in Complex Patients. *Circulation* 2004;109:1366-1370
- 203) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315–1323.
- 204) Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-9.
- 205) Regar E, Serruys PW, Bode C, et al. Angiographic findings of the multicenter randomized study with the sirolimus Eluting BX velocity balloon-expanded stent (RAVEL). Sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation* 2002;106:1949-56.
- 206) Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001;104:2007–2011