



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER STENT RESTENOZU İLE PLAZMA
ÜROTENSİN II SEVİYESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Fethi YAVUZ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan Orhan ÖZER**

OCAK 2013

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KORONER STENT RESTENOZU İLE PLAZMA
ÜROTENSİN II SEVİYESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fethi YAVUZ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan Orhan ÖZER

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER STENT RESTENOZU İLE PLAZMA ÜROTENSİN II SEVİYESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fethi Yavuz

15/01/2013

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.Abdurrahman kadayıfçı
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Vedat Davutoğlu
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Hasan Orhan Özer

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.
2.
3.
4.
5.

I. ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları olan, çalışkanlığı ve idealistliği ile örnek olan her konuda yardım ve desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Vedat Davutoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, azmi, deneyimi ve sabrı ile örnek olan, eğitimimde büyük emeği geçen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet AKSOY'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Her konuda yardım ve desteğini hissettiğim tez danışmanım Doç. Dr. Hasan Orhan Özer'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; Doç. Dr. İbrahim Sarı, Doç. Dr. Murat Sucu, Doç. Dr. Murat Yüce ve her konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Süleyman Ercan'a saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım, hemşireler ve personellere teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman her koşulda yanımda olduklarını hissettiren ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime ayrıca hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da bana her türlü desteği veren ve her zaman yanımda olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Sibel ve ailemizin yeni üyesi biricik kızımız Elif'e verdikleri mutluluk için teşekkür ederim.

Dr. Fethi Yavuz

II. İÇİNDEKİLER

	SAYFA
I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Koroner Arter Hastalığı	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Ateroskleroz	6
2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	7
2.1.4. Koroner Arter Hastalığının Tedavisi	7
2.1.4.1. Koroner Arter Hastalığının Perkutan Koroner Girişim Tedavisi	8
2.2. Restenoz	9
2.2.1. Tanım	9

2.2.2. Stent İçi Restenoz Sınıflaması	10
2.2.3. Stent İçi Restenoz Patofizyolojisi	11
2.2.4. Restenoz Belirteçleri	14
2.2.5. Stent İçi Restenoz Tedavisi	16
2.3. Ürotensin II Peptiti Ve Fonksiyonu	17
2.3.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi	18
2.3.2. Renal Sisteme Etkisi	21
2.3.3. Pulmoner Hipertansiyondaki Rolü	22
2.3.4. Diğeri Etkileri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hasta Seçimi	23
3.2. İstatiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	40

III. ÖZET

KORONER STENT RESTENOZU İLE PLAZMA ÜROTENSİN II SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Fethi YAVUZ

Uzmanlık Tezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Hasan Orhan ÖZER

Ocak 2013, 49 sayfa

Koroner stent, koroner arter hastalığının tedavisinde önemli bir revaskülarizasyon yöntemidir. Stent restenozu bu tedavinin önemli bir kısıtlılığıdır. Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal hiperplazi stent içi restenozun başlıca nedenidir. Restenoz öngörülebilir ise bu maliyet ve morbiditeyi azaltmak için önemli bir potansiyele sahip olabilir ve aynı zamanda tedavi yöntemlerini etkileyebilir.

Amaç: Biz bu çalışmada endotel ve düz kas hücrelerini uyararak proliferasyona ve kollojen birikimine neden olan ürotensin 2'nin (U II) plazma düzeyleri ile koroner stent yerleştirilmesi sonrasında gelişen restenoz arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

Materyal Ve Metod: Anjiyografi endikasyon kriterlerine göre Gaziantep Üniversitesi Kardiyoloji Bölümünde koroner anjiyografi yapılan toplam 153 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda 3-9. ay öncesinde stent implantasyonu öyküsü mevcuttu. Restenoz, stent içinde %50'den fazla daralma olarak tanımlandı. 73 hastada restenoz saptanırken kalan 80 hastada ise anjiyografik olarak kritik lezyon saptanmadı. Tüm hastalarda plazma U II düzeyi ölçüldü.

Bulgular: Restenoz ile U II düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.030$). Yüksek U II düzeyi bağımsız olarak koroner stent restenozu ile bağlantılıydı. Yapılan alt grup çok değişkenli istatistiksel analizinde; restenoz ile ACEİ/ARB kullanımı ($p=0.040$) ve RCA lezyonuna girişim ($p=0.018$) arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Koroner stent restenozu ile plazma U II değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ilk kez çalışmamızda ortaya koyduk. Çalışmamızın sonuçlarına göre yüksek plazma U II düzeyi stent restenozu için bir risk faktörü olarak kabul edilebilir. Restenoz, RCA'ya girişim sonrası ve RAS (renin anjiotensin sistemi) blokajı kullanımında daha az görülmekteydi. Bizim çalışmadaki bulguların doğrulanması için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Restenoz, Ürotensin II, Koroner Stent

IV. ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY STENT RESTENOSIS AND PLASMA UROTENSIN II LEVEL

Fethi YAVUZ, M.D.

Residency Thesis, Department of Cardiology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr.Hasan Orhan OZER

January 2013, 49 pages

Coronary stenting is an important revascularization method to treat coronary artery disease. Stent restenosis is an important limitation for this management. The cause of stent restenosis is neointimal hyperplasia which is developed from smooth muscle and matrix. If restenosis is predictable it may have an important potential to reduce cost and morbidity. And also it will effects the treatment modalities.

Background And Aim: We aimed to investigate the association between urotensin II and restenosis after coronary stenting which causes a endothelial and muscle proliferation and accumulation of collagen.

Material And Method: Total 153 patient was enrolled to the study who meet criteria for angiographic indication underwent coronary artery angiography in Gaziantep University, Cardiology Department. All patient have history undergone for coronary stent implantation 3 to 9 months ago. Restenosis is identified as more than %50 narrowing inside the stent. Restenosis was observed in 73 and remaining of 80 patients revealed no critical lesion in stent on angiographic evaluation. Plasma level measurement of urotensin II was performed in all subjects.

Results: There was statistically significant association between restenosis and urotensin II level ($p=0.03$). High level of urotensin II level independently was linked with coronary stent restenosis. In subgroup analysis we also observed following multivariate statistical significance: negative correlation was found between restenosis and ACEI/ARB usage ($p=0.040$) and RCA lesions interventions ($p=0.018$).

Conclusion: This study revealed for the first time that there is a significant relationship between coronary stent restenosis and plasma urotensin II values. According to the our study findings high plasma urotensin II level might be accepted as a risk factors for stent restenosis. Restenosis is less developed after RCA interventions and taking drug of RAS blockages. Our study findings need to be confirmed in further studies.

Keywords: Restenosis, Urotensin II, Coronary Stenting

V. KISALTMALAR

- U II:** Ürotensin 2
- PKG:** Perkutan koroner girişim
- RAS:** Renin anjiotensin sistemi
- KAH:** Koroner arter hastalığı
- PTKA:** Perkutan koroner anjioplasti
- BENESTENT:** BELgian NETHERlands STENT study
- STRESS:** STent REStenosis Study
- DM:** Diabetes mellitus
- LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein
- HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein
- KAG:** Koroner anjiografi
- LAD:** Sol ön inen
- CABG:** Koroner arter bypass greft
- SİR:** Stent içi restenoz
- EF:** Ejeksiyon fraksiyonu
- GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı
- ACEİ:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
- ARB:** Anjiotensin reseptör blokeri
- A II:** Anjiotensin II

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa
TABLO 1: Atersklerotik koroner arter hastalığının farmakolojik/non farmakolojik tedavi yaklaşımları	7
TABLO 2: Atersklerotik koroner arter hastalığında girişimsel tedavi yaklaşımları	8
TABLO 3: Stent içi restenoz (SİR) gelişimini belirleyici etmenler	16
TABLO 4: Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların demografik verileri	26
TABLO 5: Çalışmaya alınan grupların yaş, EF, PKG süresi, hemogram, lipit ve biyokimya parametreleri	27
TABLO 6: Hastaların kullandıkları ilaçlar	28
TABLO 7: Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların cinsiyet özellikleri	28
TABLO 8: Stent takılan damarlar ve stent implantasyonu yapılan lezyonların prosedürel özellikleri	29
TABLO 9: Stent implante edilen lezyonların anjiyografik ve stent özellikleri	30
TABLO 10: Ürotensin restenoz ilişkisi.	30
TABLO 11: Her iki grup hasta için klinik, laboratuvar, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerinin ürotensin düzeyi üzerine bağımsız etkileri	31
TABLO 12: Her iki grup hasta için klinik, laboratuvar, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerinin restenoz üzerine bağımsız etkileri	32

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
ŐEKİL 1: TEKHARF verilerine göre űlkemizde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner űlűmleri gűsteren Őema	4
ŐEKİL 2: TEKHARF verilerine gűre 2005/06 koroner arter hastalığı yaŐ dağılımı	5
ŐEKİL 3: Stent iči restenoz (Mehran sınıflaması)	10
ŞEKİL 4: Stent restenozu histolojisi	11
ŞEKİL 5: Neointimal hiperplazi gelişimi	13
ŞEKİL 6: Restenoz fizyopatolojisi	13
ŐEKİL 7: űrotensin 2 peptidinin etki mekanizması	21

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde girişimsel yöntemlerin kullanılması, 1977 yılında Andreas Gruntzing tarafından ilk perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) uygulaması ile başladı (1). Bununla birlikte daha sonraları bu prosedürün olguların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkan restenoz komplikasyonu ile sınırlandırıldığı ispatlanmıştır (2). Restenoz dilate edilen lezyonun anjiyografik olarak lümen çapının %50'den fazla daralması olarak tanımlanmıştır. PTKA sonrası yüksek restenoz oranları izlenmesi nedeniyle bu komplikasyonun azaltılması amacıyla koroner stentler geliştirilmiştir. Koroner stentler daralan damar segmentlerine yerleştirilen, damar lümeninin genişlemesini ve açık kalmasını sağlayan, lüminal iskelet görevi gören metalik yapıda maddelerdir. Koroner stentlerin kullanımı ilk defa 1986 yılında Sigwart ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (3).

Perkutan koroner girişim (PKG) günümüzde KAH tedavisinde medikal ve cerrahi tedaviye ciddi alternatif olmuştur. Ancak restenoz adı verilen ve abartılı bir iyileşme cevabı olan bu durum, tedavinin uzun dönem başarısını ciddi biçimde azaltmaktadır. Restenoz, koroner girişim yapılan hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir nedendir (4,5,6).

Stent ile normal balon anjiyoplastiyi karşılaştıran ilk randomize çalışmalardan BENESTENT (Belgian NEtherlands STENT study) çalışmasında restenoz oranı %22'ye karşı %32 (7), STRESS (STent REStenosis Study) çalışmasında %32'ye karşı %42 bulunmuştur (8).

Restenozun patofizyolojisi kompleks bir olaydır ve tam olarak anlaşılamamıştır (9). Balon anjioplasti neticesinde oluşan restenozda ağırlıklı olarak erken elastik recoil ve negatif yeniden şekillenme rol oynarken, neointimal hiperplazinin katkısı minimaldir (9,10). Elastik recoil hasardan hemen sonraki dakikalar içerisinde başlar. Erken dönemdeki lümen kaybından temel sorumlu faktördür. Hasar bölgesindeki aterosklerotik plağın yırtılması ile plak içeriğinin lümen ile teması neticesinde plateletler aktive olur. Bu hücreler salgıladıkları mitojenler aracılığı ile düz kas

hücrelerinin aktive ederler. Aktive olan düz kas hücresi mediadan intima'ya göç eder. Neointimal hiperplazi ise bu düz kas hücrelerinin migrasyonunun ve ekstra sellüler matriks üretmesinin bir sonucudur. Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal hiperplazi stent içi restenozun başlıca nedenidir. Stent yerleştirilmesi ile elastik recoil ve negatif yeniden şekillenmenin engellenmesi neticesinde stent restenozunda ağırlıklı olarak neointimal hiperplazi rol oynar (9,10).

İnsan UII onbir aminoasitten oluşan siklik bir undekapeptittir. Bu peptit, ilk olarak balık ürofizisinde izole edilmiştir. İnsanda dolaşımda plazmada yer alır ve ana kaynakları kalp, karaciğer ve böbrektir (11). Esansiyel hipertansiyon, KAH, konjestif kalp yetersizliği, iskemik kardiyomiyopati, diyabetes mellitus (DM), böbrek yetersizliği, karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansiyon ve eklampside kan düzeyinin arttığı gösterilmiştir (11,12). UII endotel hücresine ve vasküler düz kas hücresine etki ederek hücresel proliferasyona yol açmaktadır. Buna ilaveten fibroblast aracılı kollojen depozisyonunu sağlayarak aterosklerozun oluşmasında ve progresyonuna katkıda bulunur. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada balon anjioplasti sonrasında ratların karotislerinde UII ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (13). Restenoza güçlü UII ekspresyonu eşlik etmiştir. Bu hayvanlara UII reseptör antagonisti verildiğinde karotis intima kalınlığının azaldığı gösterilmiştir (13). Diğer bir hayvan çalışmasında torasik aortaya uygulanan balon anjioplasti sonrasında UII ekspresyonun arttığı ve ürotensin reseptör mRNAsının upregüle olduğu gösterilmiştir. Eksojen UII uygulamasının vasküler hasar bölgesinde ürotensin reseptör upregülasyonu, kollojen birikimi ve hücre proliferasyonunu uyarak intimal hiperplaziyi ve vasküler remodellingi kolaylaştırabileceği gösterilmiştir (14). Aynı mekanizma ile sadece balon anjioplasti yapılan hastalarda değil aynı zamanda stent takılan ve restenoz gelişen hastalarda da UII düzeyinde artış beklenebilir.

Restenoz farklı girişimsel yöntemler ile tedavi edilebilmekle birlikte ek masraflara yol açmakta ve morbiditeyi artırmaktadır. Restenozun önceden öngörülebilir olması, maliyet etkinlik ve morbidite azaltılması açısından potansiyel önem taşımaktadır. Stent uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinin ve tedavilerinin daha etkin yapılabilmesi için kolay bakılabilen ve istenmeyen kardiyovasküler olayları tahmin ettirici değeri olan bir parametreye ihtiyaç duyulmaktadır. Biz bu çalışmada endotel ve düz kas hücrelerini uyarak proliferasyona ve kollojen birikimine neden olan UII'nin plazma düzeyleri ile

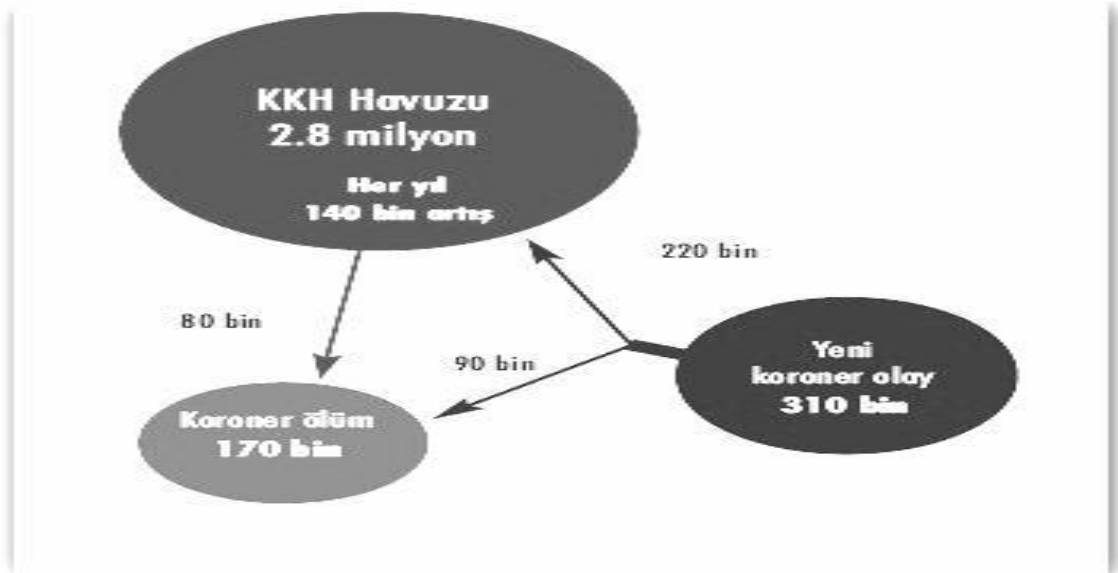
koroner stent yerleştirilmesi sonrasında gelişen restenoz arasında bir ilişkinin varlığını araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

2.1.1. Epidemiyoloji

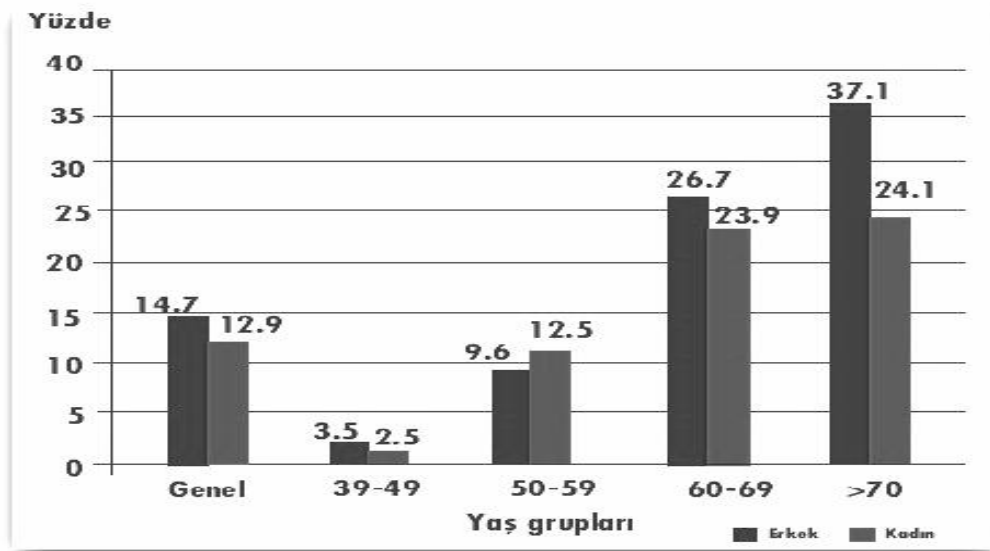
KAH dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir. Ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanmasına, DM ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH sıklığı giderek artacaktır (15). TEKHARF çalışması, erişkinlerimizde yıllık KAH mortalitesini erkeklerde binde 5.2, kadınlarda binde 3.2 olarak bulmuştur. Her 8 ölümden birinin nedeni belirlenememiş, nedeni bilinenler arasında koroner kalp hastalığı ölümü %42.5'lik bir pay ile başı çekmiş, onu %24'lük oranda kanser ve %12'lik bir oranda serebrovasküler olay nedenli ölümler izlemiştir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde görülen koroner olay ve ölümlerin sayısal verileri şekil 1'de verilmiştir (16).



Şekil 1:TEKHARF verilerine göre ülkemizde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner ölümleri gösteren şema (16).

Avrupa ülkelerinde koroner kalp hastalığından yıllık mortalitenin 45-74 yaş kesiminde erkeklerde binde 2 ile 9, kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında değiştiği bildirilmiştir. Halbuki TEKHARF çalışması, ülkemizde aynı yaş kesiminde koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerimizde binde 8.5, kadınlarımızda binde 4.5 olarak belirlemiştir. Koroner mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya ve Estonya'dan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktayız (16).

Erkeklerde KAH sıklığı bayanların dört katıdır. Genç yaşlarda bu oran 8 katına kadar çıkmaktayken, ileri yaşlarda ise erkek ve kadında eşit oranda KAH gözlenmekte (17). Framingham kalp çalışması verilerine göre 40 yaşından sonra hayat boyu semptomatik KAH gelişim riski erkeklerde %49, bayanlarda %32'dir. Yetmiş yaşına ulaşanlarda, erkeklerde bu oran %35, bayanlarda %24'dür. 2001 yılında KAH tüm kardiyovasküler hastalıktan ölümlerin %54'ünü oluşturmuştur (18). TEKHARF çalışması 2005-2006 yılı verilerine göre ülkemizdeki KAH'nın prevalansı 2.75 milyon erkek ve kadını kapsadığı tahminine varılmıştır ve yaşlara göre kadın ve erkekler arasındaki dağılımı ise şekil 2'de görülmektedir (19).



Şekil 2: TEKHARF verilerine göre 2005/06 koroner arter hastalığı yaş dağılımı (19)

2.1.2. Ateroskleroz

19. Yüzyılın ortalarında aterosklerozda rol alan hücreleri ilk defa Virchow tanımlamış ve aterosklerozu proliferatif bir hastalık olarak değerlendirmiştir. Rokitansky ise ateromun trombüsün iyileşmesi ve resorbsiyonu ile oluştuğuna inanmış ve bu iki karşıt fikir arasında tartışma 20. yüzyılın başlarına kadar devam etmiştir. 20. yüzyılın başında yapılan çalışmalarda diyet değişimi ile tavşanlarda aterosklerotik plağın oluştuğunun gösterilmesi, hastalık sürecinde kolesterolün temel rol oynadığını belgelemiştir. 20. yüzyılın ortalarında insan lipoprotein partiküllerinin tanımlanmasıyla, lipidlerin ateroskleroz gelişimine sebep olan faktör olduğu gösterilmiştir. Günümüzde ise açıklanan tüm bu patogenetik teorilerin ateroskleroz sürecine katkı yaptığı anlaşılmıştır (20).

Arteriyoskleroz, arterlerde kalınlaşma ve esneklik kaybına yol açan üç damar hastalığı için kullanılan genel terimdir (21,22):

1. En önemli tip, sıklıkla santralde lipidden zengin çekirdek içeren intimal yağlı fibröz plak formasyonu ile karakterli aterosklerozisidir.
2. İkinci morfolojik form, müküler arterlerin mediyasında kalsifikasyonla karakterli Mönckeberg'in mediyal kalsifik sklerozisidir.
3. Üçüncü tip, küçük arter ve arteriyollerin hastalığıdır (arteriyosklerozis). Küçük damar sklerozisi en sık hipertansiyon ve DM ile birlikte. Hyalen ve hiperplastik olmak üzere iki anatomik varyantı vardır.

Ateroskleroz, aorta, karotisler, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere orta-büyük arterlerde görülen bir intima hastalığıdır. Bu boyutlardaki bazı arter sistemleri ateroskleroza karşı çok duyarlı iken (örneğin koroner arterler), a. thoracica interna gibi bazı arterler ateroskleroza dirençlidir. Söz konusu direnç farklılığının sebebi bilinmemektedir. Aterosklerozun son derece spesifik bir yanı da yaygın değil fokal bir hastalık olmasıdır. Koroner arterler kesit kesit incelendiğinde aterosklerozun bölgesel niteliği daha da iyi anlaşılmaktadır; damarın bir bölümü anormal iken başka bir kısmı normal olabilir (23).

Epikardiyal koroner arterler vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler (24). Kan akımlarının ayrıldığı dallanma veya çatallanma noktalarından sonra arterlerin proksimal bölümlerinde lezyonların oluşma eğilimi erken lezyon gelişmesinin hidro dinamik bir

tabanı olduğunu düşündürmektedir. Çok dallı olmayan arterler (örneğin internal meme arterleri veya radyal arterler) ateroskleroz geliştirme eğilimi göstermemektedir (25).

2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

KAH'ın risk faktörleri ilk kez, 1948 yılında başlayan Framingham Kalp Araştırması'nda belirlenmiş ve daha sonra çok sayıda araştırmada doğrulanmıştır. KAH'nın patofizyolojisi her ne kadar primer olarak bir lipit bozukluğunu işaret etse de, diğer risk faktörlerinin de önemli rolleri vardır. Uzun süredir bilinen risk faktörleri arasında; yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü (birinci derece erkek yakınında 55 yaşından önce, birinci derece kadın yakınında 65 yaşından önce KAH olması) değiştirilemeyen risk faktörleridir. Yüksek LDL (düşük dansiteli lipoprotein), düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), hipertansiyon, DM, obezite, fiziksel inaktivite, sigara, psikolojik stres, sedanter yaşam değiştirilebilir; C-reaktif protein, Homosistein, Lipoprotein-a, fibrinojen, fibrin, D-Dimer yeni risk faktörleridir (26,27).

2.1.4. Koroner Arter Hastalığında Tedavi

Koroner arter hastalığının tedavisi medikal ve girişimsel olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Tablo 1'de farmakolojik ve non-farmakolojik, tablo 2'de girişimsel tedavi yöntemleri verilmiştir (24).

Tablo 1. Aterosklerotik koroner arter hastalığının farmakolojik/non-farmakolojik tedavi yaklaşımları (24).
1. Aspirin 2. Klopidoğrel 3. Nitratlar 4. Beta Blokerler 5. Kalsiyum Kanal Blokerleri 6. ACEİ/ARB 7. Lipit Düşürücü İlaçlar (Statinler Vs) 8. Unfraksiyone Heparin/Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin 9. Glikoprotein Reseptör Blokerleri 10. Trombolitik Tedavi (Streptokinaz, Alteplaz Vs) 11. Risk Faktörlerinin Modifiye Edilmesi (Egzersiz, Diyet, Sigara Bıraktırılması, Şeker Kontrolü)

*ACEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü*ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

Tablo 2. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığında Girişimsel Tedavi Yaklaşımlar (24)

1. Perkütan Translumininal Koroner Anjiyoplasti
2. İntrakoroner Stentler
3. Koroner Arter By-Pass Greftleme

2.1.4.1 Koroner Arter Hastalığının Perkutan Girişimsel Tedavisi

Kardiyak kateterizasyon işlemini ilk defa 1929 yılında Werner Forsmann kendi üzerinde denemiştir (28). 1941 yılında Cournand ve Ranges sağ kalp kateterizasyonunu gerçekleştirmişlerdir. 1958 yılında Sones brakiyal arteriyotomi yoluyla, 1967’de Judkins perkütan femoral yaklaşımla selektif koroner anjiyografiyi (KAG) gerçekleştirmiştir (29).

Stent terimi Londralı bir diş hekimi olan Charles Stent (1807–1885) tarafından geliştirilmiş olan dental protezden gelmekte olup, günümüzde genişleyen, gerilebilen ve açılmış durumda sabit bir şekilde yerleştirilebilen tüm cihazları tanımlamaktadır (30). PKG ilk defa 1977 yılında Andreas Gruentzig tarafından uygulanmıştır. Gruentzig sol ön inen artere (LAD) PTKA uygulayarak koroner darlığı tedavi etmiş şaşırtıcı bir şekilde 10 yıl sonra yapılan KAG’de damarın hala açık olduğu gözlenmiştir (31). İşlem ilk yıllarda hastaların %10’undan azında; semptomatik KAH’ı bulunan, tek, fokal, kalsifik olmayan proksimal koroner darlıklarda kullanılmıştır. Ancak ilerleyen yıllarda operatörlerin deneyim kazanması ve kullanılan aletlerin tasarımındaki gelişmeler sonucunda PKG çoklu damar hastalıkları, kronik total oklüzyonlar, safen greftlerindeki lezyonlar ve ST elevasyonlu myokard enfaktüsü gibi karmaşık darlıklarda da kullanılmaya başlanmıştır (32,33). Hastaların %5–8’inde ani damar tıkanması gözlenmesi, %3–5’inde acil koroner arter bypas greft (CABG) uygulanmasını gerektiren komplikasyonların gelişmesi ve takipte restenoz nedeniyle hastaların %30’unda semptomların tekrarlaması gibi nedenler PTKA’nın KAH tedavisinde daha yaygın bir şekilde kullanılmasını kısıtlamıştır (32,33).

PTKA’nın kısıtlılıklarını gidermek için ilk olarak 1986 yılında uygulamaya giren çıplak metal stentler PTKA ile ortaya çıkan ani tıkanma (akut tromboz), elastik büzülme (elastik recoil), intima tabakasının yırtılması (diseksiyon) gibi sorunları ortadan kaldırmıştır (34). 1994’te yayınlanan BENESTENT ve STRESS çalışmalarında restenoz

oranlarının çok düşük bulunması, o yıllarda stent kullanımını teşvik eden nedenlerden biri olmuştur. Ancak bu çalışmalarda lezyon tipi ve olgu seçiminde oldukça seçici davranılmıştı. Çalışmaya alınma kriterleri dikkate alınırsa lezyonların ancak %20'si bu kriterlere uyabilir. Nitekim restenoz oranı bu seçilmiş grupta %11 iken, çalışmaya alınmayan lezyonlarda restenoz %30'dan fazla bulunmuştur (7,8). Balon anjiyoplasti sonrasında oluşan restenotik lezyonlarda stent uygulamasının sonuçlarını araştırmak amacıyla da REST çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada hastalarda 6 aylık izlem döneminde klinik olaylarda azalma ile birlikte (olaysız yaşam oranı %85'e karşılık %66) restenoz oranında da belirgin azalma saptanmıştır (%22'ye karşılık %37) (35). Daha sonra yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalardan ve gözlemlerden ulaşılan diğer bir sonuç stentler ile ne kadar büyük bir lümen açıklığı sağlanırsa (akut kazanç) kısa ve uzun dönem sonuçlarının o kadar daha iyi olacağıdır (36). Teknikteki ilerlemeler, daha etkin antiplatelet ajanlarının kullanımı, kıvrımlı lezyonlardan daha kolay geçen ve yerleştirilmesi daha kolay ikinci kuşak stentlerin varlığı nedeniyle stent uygulamaları PKG'nin en önemli bölümünü oluşturmaktadır (37).

2.2. Restenoz

2.2.1. Tanımı: Restenoz, hasara uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücrel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır (9).

Stent restenozunun tanımı üç farklı yöntemle yapılabilir.

Histolojik Restenoz: Damar lümeni içinde hücrel düzeyde oluşan ve intravasküler ultrasound ile belirlenen restenoz tipidir.

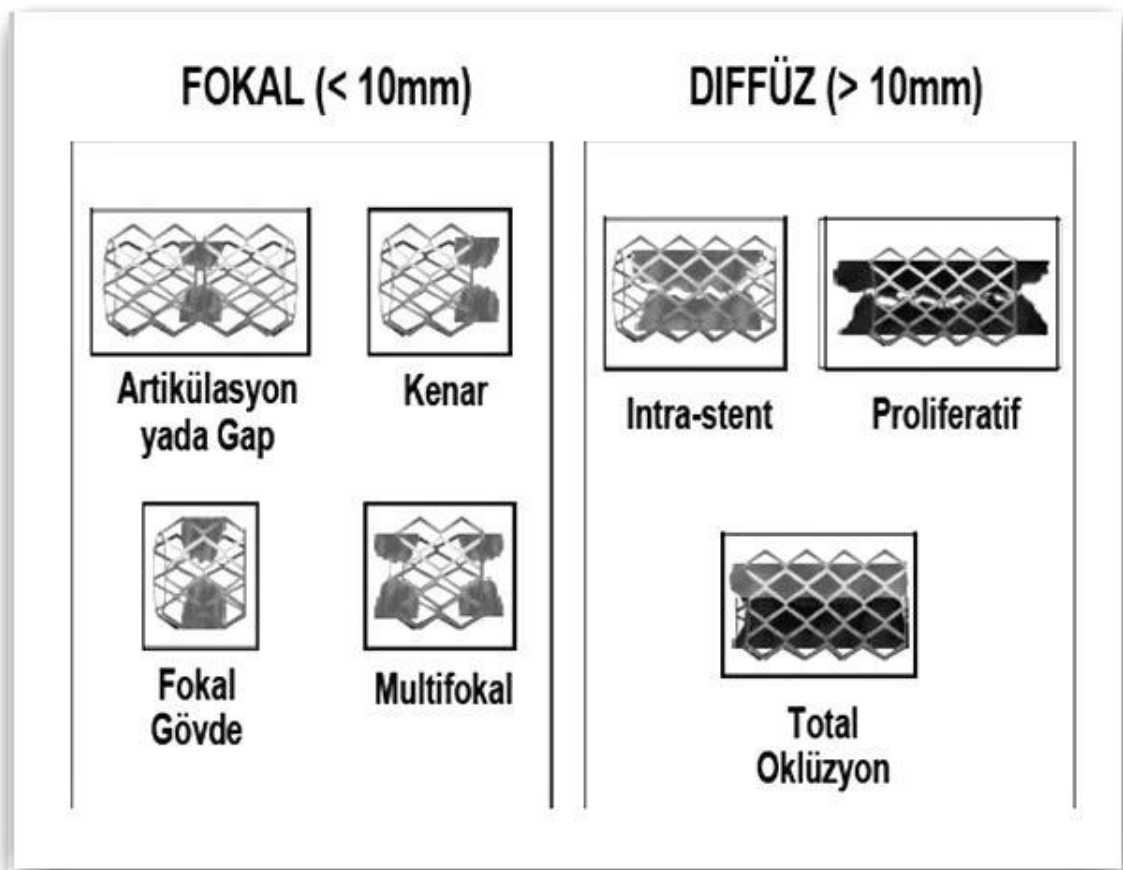
Anjiyografik Restenoz: Anjiyografik restenoz 3 kriterden birinin mevcudiyeti ile tanımlanabilir:

- 1) Koroner artere girişim sonrasında damar lümeninde bitişik damar segmentindeki normal lümen çapına göre >%50 tekrar daralma
- 2) Kazanılan lümenin %50'sinden fazlasının kaybedilmesi
- 3) İşlem sonucu %50'nin altına inen darlığın kontrolde %70 veya daha fazla darlık göstermesi olarak tanımlanabilir.

Klinik Restenoz: Hedef damarın veya lezyonun tekrar revaskülarizasyonu ya da medikal tedavi gerektiren belirtilerin tekrarıdır (9).

Restenoz tanımlanırken unutulmaması gereken bir durum da psödorestenozdur. Yani, aslında dilate edilen darlıkların yaklaşık %15'inde dilatasyon yeterli olmadığı için ilk dakikalar içinde damar lümeninde elastik recoil sonucunda bir miktar yeniden daralma olmaktadır. Bu olgularda 6 ay sonra gerçek restenoz gelişme olasılığı çok daha yüksektir (38).

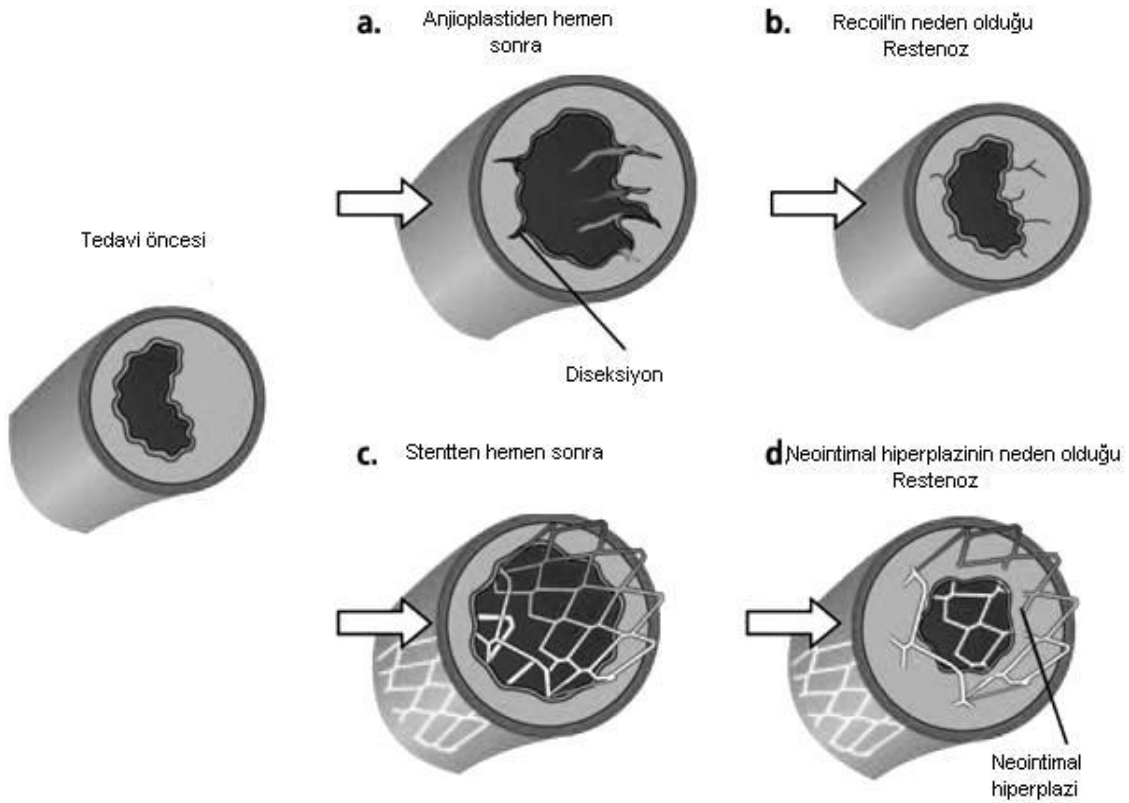
2.2.2. Stent içi Restenoz (SİR) Sınıflaması: Günümüzde, SİR sınıflamasında en çok kullanılan Mehran ve arkadaşları tarafından önerilen ve restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine dayanan sınıflamadır. Fokal (uzunluk <10 mm); diffüz (uzunluk >10 mm); proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk >1 mm); tıkayıcı (Şekil 3) (9). Hedef damar revaskülarizasyonu SİR'nin tipiyle yakından ilişkili olduğundan, bu sınıflama prognostik önem taşır. İlaç kaplı stentlerin kullanıma girmesiyle diffüz SİR'den ziyade fokal SİR oranı artmaktadır (39).



Şekil 3: Stent İçi Restenoz (Mehran Sınıflaması) (9).

2.2.3. Stent İçi Restenoz Patofizyolojisi

SİR, balon anjiyoplasti sonrası görülen restenozdan histolojik olarak oldukça farklıdır (Şekil 4). Post anjiyoplasti restenozu, elastik rekoil, negatif remodeling veya kontraksiyon, injuri bölgesinde trombüs, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, aşırı ekstrasellüler matriks üretimi sonucu oluşur. Düz kas hücre proliferasyonu ve aşırı ekstrasellüler matriks üretimi neointima oluşumuna neden olur. İntrovasküler ultrasound çalışmaları stent uygulamasının elastik rekoil ve negatif remodeling olgularını ortadan kaldırdığını ve böylece stent içi restenozun büyük ölçüde neointima oluşumu sonucu olduğunu göstermiştir (40,41)



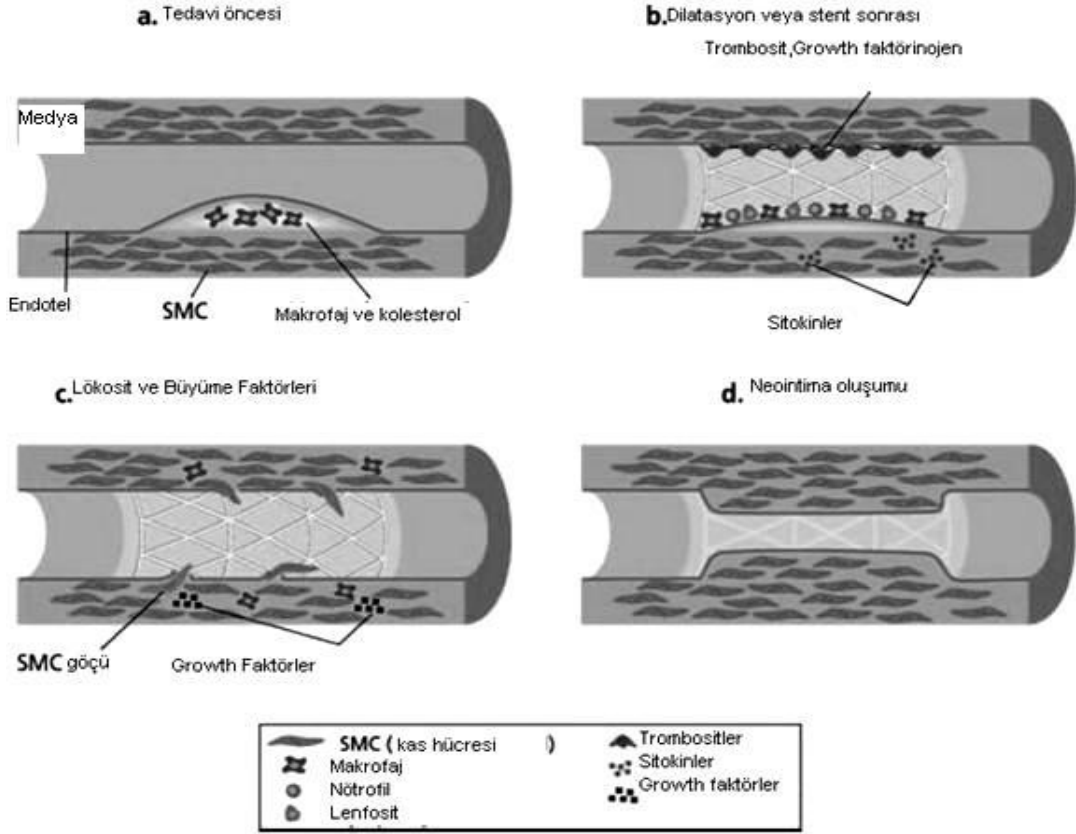
Şekil 4: Balon anjiyoplasti sonrası restenoz (a-b), stent sonrası restenoz (c-d) (41).

Arteriyel yeniden biçimlenme: Aterosklerotik plak oluşumu sırasında doğal olarak pozitif biçimlenme gelişebilir. Negatif biçimlenme, balon anjiyoplasti restenozunun başlıca nedenidir. Anjiyoplasti sonrasında pozitif biçimlenme gelişebilir, ancak elastik büzüşmeden (elastik rekoil) dolayı bu kazanç önemli oranda azalır. Koroner stentlerle bu olayın üstesinden gelinmesine karşın, yeniden biçimlenmenin kesin mekanizması

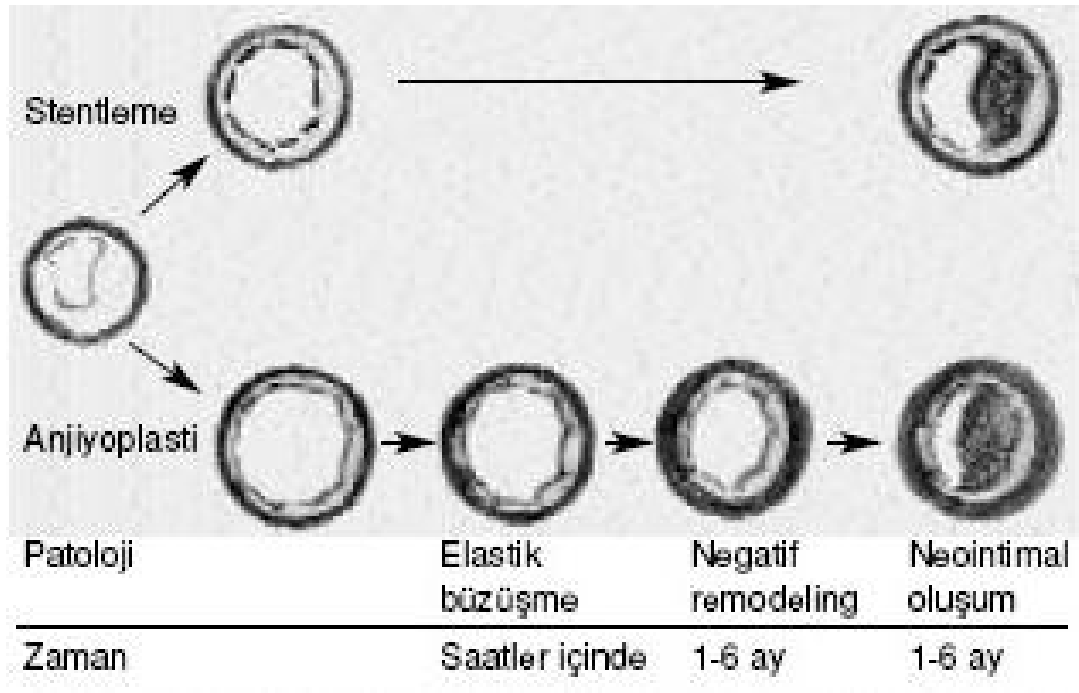
veya bunun zedelenmeye karşı media veya adventisyanın yanıtını gösterip göstermediği bilinmemektedir (42) (Şekil 6).

Neointimal hiperplazi: Balon travması ile aterosklerotik plak kırılır; trombosit adezyonu ve aktivasyonu uyarılır. Aktifleşen trombositlerden tromboksan A2, serotonin ve trombosit-kökenli büyüme faktörü gibi mitojenler salınır. Bu mitojenler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarır. Düz kas hücrelerinde mitojenik proto-onkogen maddelerin düzeyleri artar ve hücreler kontraktıl fonksiyonu yerine sentez işlevi görürler. Sonuç olarak, aktifleşen düz kas hücreleri hem çoğalır hem de intimaya göç ederler. Ayrıca, hücre dışı matriks ve kollajen sentezini de artırmak suretiyle neointima gelişimine neden olurlar. Adventisyadaki miyofibroblastlar da intimaya göç edebilirler. Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur; çünkü sağlam endotelden salınan nitrik oksit düz kas hücre büyümesini önler (9).

Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal oluşum/hiperplazi SİR'un başlıca nedenidir (Şekil 5) (41). Neointima gelişim hızı altıncı aya kadar yüksektir; sonrasında ise altı ay ile üç yıl arasında yavaşlar. Anjiyoplasti restenozu ile karşılaştırıldığında, SİR lezyon örneklerinde hücre sayısı çok olmasına karşın genelde hiposellülerdir. Stent sonrası neointimal oluşum medyal yırtıkla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler. Dolayısıyla proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir reaksiyon olması da muhtemeldir. Primer plaklara kıyasla restenotik lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır. Bundan dolayı stent içi restenozun 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 (9).



Şekil 5: Neointimal hiperplazi gelişimi (41).



Şekil 6. Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi (42).

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

Trombüs organizasyonu: PKG endotelde bozulmaya ve mediyal diseksiyona yol açar. Kollajen, von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subintimal içeriğin açığa çıkması trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır. Fibrin ve trombositler stent stratları üzerinde birikir. SİR yerinde fibrin ve trombositlerin, neointimal oluşum ve aşırı neovaskülarizasyonla ilişkisi, mural trombüs organizasyonunun restenoza katkıda bulunabileceğini gösterir. Özellikle diyabetik olgularda trombüs gelişimi daha belirgindir (43).

İnflamasyonun rezolüsyonu: Hayvan modellerinde, zedelenmeye yanıt olarak, lümeden trombüse doğru mononükleer hücre açısından zengin bir inflamasyon izlenmiştir. Bu hücrelerden, trombüs erimesine veya remodelinge yol açan birçok fibrinolitik enzim salınır. Stentleme sırasında mediyal zedelenme olması durumlarında, SİR ile inflamasyon ve lipid içeriğin penetrasyonu arasında yakın ilişki bildirilmiştir. Bazı inflamatuvar hücreler (sıklıkla makrofajlar) SİR'in bütün evrelerinde bulunduklarından, inflamasyonun rezolüsyonu restenozda önemli bir rol oynar (43).

2.2.4. Restenoz Belirteçleri

Restenozu öngörmek için pek çok faktör ileri sürülmüştür. Bunlardan kabul görenler tablo 3'de özetlenmiştir. Bu faktörler hasta, lezyon ve koroner işlem ile ilişkili olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir. Hastaya ait faktörlerin en önemlisi DM varlığıdır; çünkü diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim reseptöründe DD polimorfizmi, glikoprotein IIIa, plazminojen aktivatör-inhibitör-1/plazminojen aktivatör-inhibitör-2, plazminojen aktivatör-inhibitör-1, haptoglobin, ürokinaz-plazminojen aktivatör ve doku faktörü gibi faktörler de restenozda rol oynamaktadır (9).

Hastayla ilgili etkenler: Pek çok klinik etkenle restenoz gelişimi arasındaki ilişki araştırılmışsa da bunlardan yalnızca ikisi restenozla yakından ilgili bulunmuştur. Bunlar DM ve kararsız anjina pektorisidir (44,45,46).

Diyabetik ve özellikle kan şekeri iyi regüle olmayan hastalarda restenoz oranı daha yüksek bulunmuştur. Çünkü diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir (44). PKG yapıldığı sırada kararsız angina klinik tablosu gösteren hastalarda da restenoz gelişme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bunun da yırtılmış olan aktif bir plakta ikinci bir hasar oluşturulduğunda iyileşme cevabının aşırı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Böyle aktif bir plaktan PKG sırasında daha fazla sitokin ve büyüme faktörü salgılanmasının intimal proliferasyonu daha fazla uyardığı düşünülmektedir. Bunların dışında hiperkolesterolemi ve tedavisinin, erkek cinsiyetin, sigara içiminin, fibrinolitik sistemle ilgili bazı parametrelerin (plazminojen aktivatör-inhibitör-1, fibrinojen, Faktör VII-VIII gibi) restenozla ilgili olabileceğini belirten çalışmalar yapılmış olmakla birlikte bunların hiçbirisi gerçek bir prediktör olarak kullanılamaz.

Lezyonla ilgili etkenler: Lezyon tipi ve morfolojisi ile restenoz gelişmesi arasında da ilişki saptanmıştır. Bu konuda yapılan önemli çalışmalardan birisi olan M-HEART çalışmasında darlığın yeri, başlangıçtaki darlık yüzdesi, lezyonun uzunluğu, komşu damar segmentinin çapı, işlem sonrası darlık derecesi restenoz prediktörü olarak bulunmuştur (46). Damar çapı küçüldükçe ve başlangıçtaki darlık yüzdesi arttıkça restenoz oranı da artmaktadır. LAD restenoz oranının özellikle yüksek bulunduğu damardır. Ostiyal ve proksimal lezyonlarda restenoz oranı distal lezyonlara göre daha yüksektir. Total oklüzyonlar özellikle kronik olduklarında hem işlemsel başarı oranları düşük kalmakta hem de restenoz oranları yükselmektedir. Yine uzun lezyonlar restenoz oranı daha yüksek olan lezyonlardır.

İşlemle ilgili etkenler: İşlem sonrası rezidü darlık ne kadar fazlaysa restenoz oranı o kadar yüksek kalmaktadır. Bu nedenle “daha geniş daha iyidir” yaklaşımı benimsenmiştir (36). Ancak akut kazanım ne kadar fazlaysa geç kayıp da o oranda fazla olmaktadır. Balon ve diğer çeşitli yöntemler karşılaştırıldığında kayıp indeksi birbirine yakın değerlerdedir. Bu nedenle hemen işlem sonrası elde edilen sonuç, geç daralmanın en önemli belirleyicisi gibi görünmektedir (9,36).

Tablo 3: Stent içi restenoz(SİR) gelişimini belirleyici etmenler (9)

Hastayla ilgili	İşlemle ilgili	Lezyonla ilgili
Yaş Cinsiyet Diabetes mellitus* Karasız angina Hipertansiyon Hiperlipidemi Sigara Myokard infarktüsü öyküsü Kronik böbrek yetmezliği Çok damar hastalığı Restenoz öyküsü DD-genotipi(ACE geni)	Stent uzunluğu* Stent sayısı Stent overlap Son minimal lümen çapı Son kesitsel alan Stent tipi Yüksek balon/arter oranı	Önceki Stent içi restenoz* Yüksek dereceli restenoz Küçük damar çapı* Uzun lezyon Safen ven grefti LAD lezyonu* Osteal lezyon* Kalsifikasyon

*: ilaç kaplı stent restenozu için bağımsız belirteçleri gösterir.

2.2.5. Stent İçi Restenozun Tedavisi

PKG, KAH'nın tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti yapılırken, günümüzde olguların %80'inden fazlasına stent uygulanmaktadır. Dünyada bir yıl içinde yapılan PKG sayısı yaklaşık 1.5 milyondur. PKG sırasında maruz kalınan arteriyel zedelenmeye karşı gelişen, iyileşme yanıtı olarak tanımlanan restenoz, sıklıkla stent-içi restenoz şeklinde oluşur. Seçilmiş olgularda %10-30 arasında olan SİR oranı günlük uygulamalarda %60-80'lere kadar çıkabilmektedir. Restenozu önlemek için pek çok ilaç ve mekanik girişim test edilmiş; ancak bunların başarı oranları düşük bulunmuştur. Yüksek restenoz oranı PKG'nin yararını kısıtlamaktadır (9). Restenozu azaltmada en olumlu sonuçlar ilaç salınımlı stentlerle (İKS) alınmıştır. Birçok ilaç bu amaçla araştırılmış ve halen de araştırılmaktadır. Bunların başlıcaları, en yaygın olarak kullanılan sirolimus (rapamycin), takrolimus (paclitaxel), everolimus ve zotarolimus olmak üzere, deksametazon, tirozin kinaz inhibitörü, nitrik oksit ve estradioldür. De novo darlıklarda alınan başarılı sonuçlar, SİR tedavisi için dayanak oluşturmaktadır (47).

Restenozu önlemede farmakolojik tedavi: Restenozu önlemek için düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden pek çok ilaç denenmiş fakat sonuçlar başarılı olmamıştır. Primer ve sekonder korumada etkili olan statinler restenozu azaltmamıştır. Bununla birlikte yüksek doz atorvastatinle plak progresyonunun önlenebildiği gösterilmiştir.

Oksidatif stres de neointimal hiperplazi gelişiminde rol oynayabilir. Bu mantıkla restenoz tedavisinde kullanılan, antioksidan özelliklere sahip karvedilol de restenozu önlememiştir. Ancak anjiyoplasti yapılanlarda stent içi restenoz oranı açısından probukol plasebodan (%11'e karşı %27, $p=0.009$) üstün bulunmuştur. Ancak QT süresini uzatması kısıtlamaktadır. 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) stent içi restenoz riskini azaltmamıştır. Benzer olarak, hirudin de restenozu önlemede yararlı bulunmamıştır (9).

Restenozun tedavisi ve önlenmesinde girişimsel tedavi: Stent içi restenozu tedavi etmek için pek çok perkütan yöntem bulunmaktadır. Bunlar, balon anjiyoplasti, cutting balon anjiyoplasti, rotasyonel veya direksiyonel aterektomi, tekrar düz stentleme, lazer kateter ablasyonu, brakiterapi ve ilaç kaplı stent kullanımıdır. Restenozu azaltmada en olumlu sonuçlar İSS'lerle alınmıştır. Birçok ilaç bu amaçla araştırılmış ve halen de araştırılmaktadır. Bunların başlıcaları ve en yaygın olarak kullanılanları sirolimus (rapamycin) ve takrolimus (paclitaxel) olmak üzere, deksametazon, tirozin kinaz inhibitörü, nitrik oksit ve estrodioldür (9).

2.3. Ürotensin 2 Peptidi Ve Fonksiyonu

İnsan UII onbir aminoasitten oluşan siklik bir undekapeptittir. Bu peptit, ilk olarak balık ürofizisinde izole edilmiştir. Ürotensin dönüştürücü enzim aracılığı ile 124 ve 139 aminoasit rezidüsünden meydana gelen pre pro ürotensinden elde edilir. İnsanda dolaşımda plazmada yer alır ve ana kaynakları kalp, karaciğer ve böbrektir (11). Esansiyel hipertansiyon, KAH, konjestif kalp yetersizliği, iskemik kardiyomiyopati, DM, böbrek yetersizliği, karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansiyon ve eklampside kan düzeyinin arttığı gösterilmiştir (11,12). Vücutta endotelin 1 den 1-2 kat daha potent olan en güçlü endojen vazokonstriktör ajandır. UII endotel hücrelerine ve vasküler düz kas hücrelerine etki ederek hücrel proliferasyona yol açmaktadır. Buna ilaveten fibroblast aracılı kollojen depozisyonunu sağlayarak aterosklerozun oluşmasında ve progresyonuna katkıda bulunur. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada balon anjioplasti sonrasında ratların karotislerinde UII ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (13). Restenoza güçlü UII ekspresyonu eşlik etmiştir. Bu hayvanlara UII reseptör antagonisti verildiğinde karotis intima kalınlığının azaldığı gösterilmiştir (13). Diğer bir hayvan

çalışmasında torasik aortaya uygulanan balon anjioplasti sonrasında UII ekspresyonun arttığı ve ürotensin reseptör mRNAsının upregüle olduğu gösterilmiştir (14). Eksojen UII uygulamasının vasküler hasar bölgesinde ürotensin reseptör upregülasyonu, kollojen birikimi ve hücre proliferasyonunu uyararak intimal hiperplaziyi ve vasküler remodellingi kolaylaştırabileceği gösterilmiştir (14).

2.3.1. Kardiyovasküler sisteme etkisi:

U-II, endotelin-1'e göre arterler üzerinde 50 kat venler üzerinde de 10 kat daha fazla vazokonstrüktör etkiye sahiptir (48). Ancak klinik olarak etki endoteline verilen cevabın yaklaşık %30'u kadardır. Bu da muhtemelen hedef organdaki reseptör sayısına bağlıdır. U-II'nin ratlarda pulmoner arterde vazokonstrüksiyona yol açtığı bilinmektedir. Ancak bu etki hem insanlarda hem de ratlarda küçük pulmoner arterlerde görülmemektedir. U-II'nin vasküler yataktaki etkileri damarın cinsine, boyutuna göre değişmekte olup insan ve hayvanlarda farklı özellikler gösterebilmektedir. Çalışmalar U-II'nin periferik vasküler sistemde bifazik etkiye sahip olduğu yönündedir. Ürotensin II'nin fizyolojik etki mekanizmasının özeti şekil 7'de gösterilmiştir (49,50). U-II'nin kalpte koroner vazokonstriksiyon, refleks taşikardi, fibrozis ve kardiyomiyozitlerde hipertrofiye yol açtığı saptanmıştır (51). U-II'nin akut koroner sendromlarda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ratlarda myokard infarktüsü sonrası ve kronik hipoksik myokard durumlarında U-II ve U-II reseptör ekspresyonlarında artış saptanmıştır. Yine ratlarda invitro kalp miyozitlerinde hipertrofiye yol açmıştır (51,52).

U-II temel olarak damarın neointima ve adeventisyasında bulunur. U-II, adventisyal fibroblast fenotipik konversiyon ve migrasyonunu ve protein kinaz C, mitojen-aktif protein kinaz, kalsiülin, Rho kinaz ve/veya Ca⁺² sinyal transdüksiyon yolları üzerinden kollajen I sentezini uyarabilir. Bu yolla U-II adventisyal fibroblast aktivasyonu ile vasküler remodeling gelişimine katkıda bulunur (53). Artan kanıtlar inflamasyonun erken vasküler injuriyi, neointimal büyüme ve lümen daralmasında esas rolü oynadığını göstermektedir (54). Septik şokta, inflamatuvar koşullar altında kardiyak dokularda U-II ve ürotensin reseptör ekspresyonu upregüle edilir (55). U-II immunoreaktivitesi anjiyoplasti injurili arterlerde yükselmiştir (56). İnflamatuvar durum teorisi doğal arterlerde artmış U-II seviyelerinin dolaşan inflamatuvar faktörlere bağlı olduğunu öne sürmektedir. Üremi veya DM olan hastalarda plazma U-II seviyeleri

yüksektir. Vasküler injurinin sebep olduğu neointimal hiperplazi bu hastalığı olan hastalarda artmış olabilir (57).

Li-Fang Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada balon injurili aortalarda U-II ekspresyonunun arttığı ve ürotensin reseptör mRNA ekspresyonu upregüle edildiği saptanmış. Eksojen U-II bu yaralanmış damarlarda U-II reseptör mRNA upregülesyonunu, kollajen birikimini ve hücre proliferasyonunu stimüle ettiği ve bunların hepsinin intimal hiperplazi ve arter remodelingine katkıda bulunabileceği saptanmıştır (14).

U-II kuvvetli bir vazokonstrüktör madde olduğu için hipertansiyondaki rolü araştırılmıştır. Deneysel olarak kedilere U-II infüzyonu sonrası ortalama kan basıncında ve sistemik arteriyel rezistansta artış görülmüştür. Hipertansif ve normotansif hastalar üzerinde yapılan küçük pilot bir çalışmada hipertansif hastalarda serum U-II düzeyleriyle kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon izlemiştir. Yine 62 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada normotansif bireylere göre hipertansiflerde plazma U-II düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (49,58).

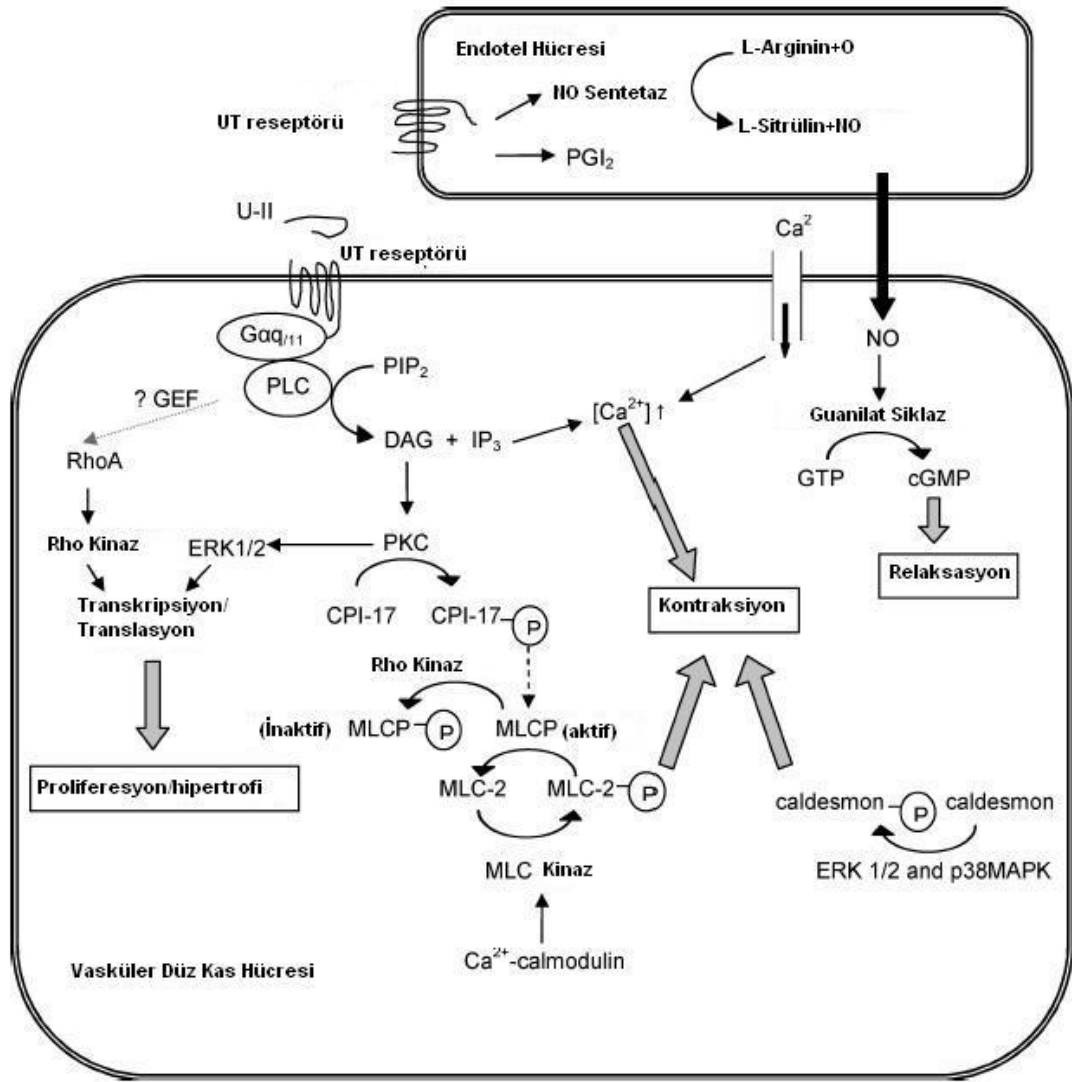
Aterosklerotik karotid arterlerde ve aortada U-II'nin ekspresyonu artmıştır. Aterosklerotik plaklarda lipid yoğunluklu düz kaslarda U-II benzeri immün reaktivitenin artması olayın patogenezinde U-II'nin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda bu plaklarda U-II'nin artmış ekspresyonunun, aterosklerotik plak gelişimini hızlandıran damar düz kas proliferasyonuna yol açtığı öne sürülmüştür. Ayrıca lokal olarak salınan U-II'nin koroner vazokonstriksiyona ve miyokardiyal iskemiye yol açtığı gösterilmiştir (51,59). U-II köpekler (60), maymunlar (61), ve insanları (62) içeren bazı farklı türlerde bir koroner vazospastik ajandır. Fakat normal farelerde endotel hücre durumuna bağlı olarak konstrüktör ve vazodilatör etkilerin ikisinde kullanır. Endotel hücre disfonksiyonu koroner ağaçta dengeyi vazodilatasyondan vazokonstriksiyona doğru kaydırmaktadır (63).

Aterogenezin bazı önemli süreçlerinin U-II tarafından artırıldığı bilinmektedir. Yakın zamanda, U-II'nin, lipid dolu makrofajların birikmesiyle karakterize aterosklerotik lezyonlar gelişmesinin ilk adımı olan yağlı çizgilenme formasyonu üzerine büyük bir rolü olduğunu gösterildi. U-II'nin aterojenik özellikleri, insan monosit kökenli makrofajlarındaki artmış köpük hücre formasyonu (64) ve U-II'nin okside LDL, lizofosfatidilkolin, ROS ve vasküler düz kas hücrelerindeki serotonin gibi

bazı mitojenlerle mitojenik ve sinerjistik etkileriyle ortaya çıkmaktadır (65,66). U-II ayrıca Gq protein, epidermal growth faktör reseptörü ve c-Src protein tirozin kinazları, fokal adezyon kinaz, PKC, ERK ve RhoA/ROCK ilişkili yollar gibi çeşitli intraselüler sinyal transdüksiyon mekanizmaları tarafından takip edilen ürotensin reseptörleri üzerinden vasküler düz kas hücre proliferasyonunu artırır (65,66,67,68).

Aterosklerotik damarlara tedavi amacıyla yaygın olarak balon anjioplasti ve stent implantasyonu yapılmasına rağmen bu hastaların önemli bir kısmında ekstraselüler matriks ve vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye bağlı olarak rekürren neointimal lezyonlar ortaya çıkmaktadır (69,70,71). Balon anjioplasti arterlerdeki endotelial tabakaya zarar verip intimal tabakaya lökosit infiltrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu hücreler tarafından üretilen büyüme faktörleri düz kasların media tabakasından intimaya göç ederek proliferasyonunu tetikler. İnflamatuvar bir mediatör olan interferon gamanın UII ve ürotensin reseptörünün ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (72). Dahası UII'nin vasküler düz kas hücrelerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (65,67).

U-II, kalp yetmezliğinde rol oynadığı düşünülen çok sayıda molekülden biridir. Son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyomiyozitlerde UII'nin ekspresyonunun ve reseptörünün arttığı ifade edilmiştir (58,73). Daha önce iskemik kalp hastalarındaki miyofibroblastlardaki ekspresyon artışının kardiyak iskemik olaylardan sorumlu olduğundan bahsedilmişti. Aynı şekilde U-II'nin subendokardiyal myozitlerdeki ekspresyonunun da artışının kalp yetmezliğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yine ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile negatif korelasyon bir çalışmada bildirilmiştir (59,73). Bunun yanı sıra diyastolik kalp yetmezliğinde U-II seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Burada dikkati çeken bir nokta U-II'nin normal sağlıklı bireylerde cilt damarlarında vazokonstriksiyon, kalp yetmezlikli hastalarda ise vazodilatasyona yol açmasıdır; bu da muhtemelen kalp yetmezlikli hastalarda endotel disfonksiyonu da bulunduğu için U-II'nin vazokonstriksiyon etkisinin ortaya çıkmasına bağlıdır (49,59,74).



Şekil 7. Ürotensin-II peptidinin etki mekanizması (49,50)

2.3.2. Renal sisteme etkisi: Böbrekler dolaşımdaki ve idrardaki U-II'nin major kaynağıdır. U-II proksimal ve kollektive kanallarda bulunur. U-II reseptörü primer olarak renal medullada lokalizedir. Ratlarda eksojen verilen U-II'nin glomerüler filtrasyon hızında (GFR), sodyum ve su atılımında artışa yol açtığını gösteren çalışmaların varlığı yanında aynı parametrelerde azalmaya da neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. U-II reseptörlerinin urantid ile inhibisyonu sonucunda GFR'de artış natriürezis görülmesi, endojen U-II'nin renal fonksiyonlara tonik etkisini düşündürmektedir.

Ratlarla yapılan çalışmada U-II'nin bolus infüzyonu renal kan akımı ve GFR'ye paralel olarak idrar miktarında ve sodyum atılımında azalmayla sonuçlanmaktadır. Ratlarla yapılan çalışmada düşük dozlarda U-II, renal kan akımına etkisizken GFR'de

%30 azalmayla sodyum ve potasyumun fraksiyonel ekskresiyonunda anlamlı şekilde bir artışa yol açmaktadır. Yüksek dozlarda hemodinamik etki belirginleşmekte, renal kan akımı ve GFR'de belirgin bir azalma, antidiürez ve antinatriürezle sonuçlanmakta fakat sodyum ve potasyumun fraksiyonel ekskresiyonunda değişiklik gözlenmemektedir. U-II ve U-II m-RNA sentezi kortekse oranla medullada çok daha fazladır. Bu ikisi beraber değerlendirildiğinde U-II'nin renal tübüllerde sodyum ve potasyum reabsorbsiyonunu ratlarda inhibe ettiğini göstermektedir. İnsanlarda idrar U-II konsantrasyonu renal disfonksiyonu olup diyalize girmeyenlerde seruma göre 2 kat; hemodiyaliz hastalarında ise plazmadan 3 kat daha yüksek bulunmuştur (48,75,76,77). Yine Tip 2 DM ve nefropatisi olan hastalarda plazma ve idrar U-II seviyeleri normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik nefropatide tübüler epitel hücrelerde U-II ve U-II reseptör sentezinde belirgin artışlar gözlenmiştir (57,78).

2.3.3. Pulmoner hipertansiyondaki rolü: Pulmoner hipertansiyonun başlangıcında ve progresyonunda endotel disfonksiyonu merkezi bir rol oynadığı için U-II'nin vazokonstriktif etkisinden dolayı patogeneizde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnsan U-II'sinin ratlarda ana pulmoner arter üzerine endotelin-1 den 4 kat daha güçlü vazokonstriktör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etki daha küçük pulmoner arterlerde kendisini gösterememiştir. Konjenital kalp hastalarında yapılan çalışmada pulmoner arter basıncı ile plazma U-II düzeyi arasında direkt bir korelasyon gösterilememiş fakat U-II'nin pulmoner hipertansiyon ve restriksiyonun oluşumunda önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Bunun da muhtemelen dolaşımdaki U-II den ziyade otokrin ve parakrin hormon olarak lokal etkisine ve U-II, nitrik oksit ve C tip natriüretik peptid gibi vazoaktif maddeler arasındaki imbalansa bağlı olabileceği tahmin edilmektedir (79,80,81).

2.3.4. Diğer etkileri: U-II'nin uyku ve davranış gibi çeşitli biyolojik etkileri de vardır. U-II reseptörleri ve U-II benzeri immün reaktivitenin beyinde, spinal kortta ve motor nöronlarda saptanması U-II'nin santral sinir sistemindeki muhtemel rolünü göstermektedir. Yine karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansif hastalarda da ürotensin seviyeleri atılmış olarak bulunmuştur. Ayrıca tiroid stimulan hormon ve prolaktin düzeyi üzerine etkileri ve insülin salınımını attırdığı, tespit edilen diğer bulgulardandır (73,82,83).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak, yerel etik kurul olan Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulunun 26.04.2012 tarihli ve 26.04.2012/188 nolu toplantı kararında alınan onay sonrası başlanmıştır.

3.1. Hasta seçimi: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümünde koroner artere stent implantasyonundan sonraki 3-9. ay içerisinde yeni oluşan bir endikasyon nedeniyle KAG yapılan ardışık toplam 153 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan ve kontrol grubu olgularından aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Kalp kapak hastaları
- Kreatinin > 3mg/dl
- Kronik atriyal fibrilasyon
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Romatolojik hastalıklar
- Konjestif Kalp yetmezliği
- Malignensi
- Otoimmün Hastalıklar

Çalışmamıza dâhil edilen 153 hastanın yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, komorbid hastalıklar, stent takılma endikasyonu, daha önceki PKG öyküsü, EF, lipit, biyokimya ve hematolojik parametreleri, kullandıkları ilaçlar, lezyon darlık oranı, lezyon uzunluğu, stent çapı, stent uzunluğu, stent tipi (çıplak metal stent/ilâç salınımlı stent), bifurkasyon lezyonu olup olmadığı, postdilatasyon yapılıp yapılmadığı, hastalara ait demografik özellikler detaylı bir biçimde incelenerek kaydedildi.

Tüm KAG işlemler ve PKG'ler Philips ve Shimadzu anjiografi cihazında, yılda ≥ 75 girişimsel işlem deneyimi olan girişimsel kardiyologlar tarafından, standart metodlarla yapıldı.

Stent bölgesindeki lümen çapındaki daralma $\geq 50\%$ ise restenoz var olarak kabul edildi. Hastalardan onam alındıktan sonra U-II kan düzeyini belirlemek için kan numunesi alındı. U-II için alınan kan EDTA'lı tüpe konarak derhal 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve analiz zamanına kadar -80 derecede soğutucuda muhafaza edildi. Serum U-II konsantrasyonu enzyme 21 immunoassay kit kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü (enzyme immunoassay, Phoenix Pharmaceuticals Inc. USA-CA).

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 versiyonu ile yapıldı. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sayısal değerler ortalama $\pm$ SD (standart sapma) veya oransal olarak değerlendirildi. U-II değerleri pozitif dağınıklık (skewed) göstermekteydi; yapılan logaritmik transformasyon sonrası, U-II değerleri normal dağılım gösterdi. Bu nedenle U-II ile ilgili analizler aksi belirtilmediği sürece logaritmik transformasyonla değerlendirilmiştir. Devamlı değişkenler için Student's t-test kullanıldı. Şayet değişkenler ikiden fazla ise ANOVA testi ile değerlendirildi. Devamsız değişkenler sayı veya yüzde olarak değerlendirildi ve χ^2 testi kullanıldı. İki değişken arasındaki korelasyon Pearson testi ile çalışıldı. Çok değişken analizinde ise lineer regresyon yöntemi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri

Çalışmaya son 3-9 ay içerisinde koroner stent öyküsü olan ve herhangi bir endikasyonla koroner anjiyografi yapılan ardışık toplam 153 hasta dahil edildi. Hastaların 73 tenesinde restenoz (>%50 darlık) saptandı. Çalışmaya alınan restenoz grubundaki hastaların ortalama yaşı 54.9 ± 10.0 , restenoz olmayan gruptaki hastaların ortalama yaşı 56.7 ± 12.0 olarak saptandı. Hastaların anjiyografileri en erken stent implantasyonu sonrası 3. ay, en geç ise 9. ayda gerçekleştirildi. Stent implantasyonundan koroner anjiyografiye kadar geçen süre restenoz grubunda ortalama 5.9 ± 2 ay, restenoz olmayan grupta ortalama 6 ± 2 ay olarak saptandı. Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen hastaların klinik ve demografik özellikleri ile laboratuvar bulguları tablo 4, tablo 5, tablo 6 ve tablo 7’de gösterilmiştir.

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında DM, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, CABG, dislipidemi öyküsü, sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Miyokard enfarktüsü öyküsü, restenoz saptanan hastalarda restenoz saptanmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha fazla gözlemlendi (sırasıyla %75,0 ve %50,0, $p = 0,001$). Daha önceki PKG öyküsü, restenoz saptanan hastalarda restenoz saptanmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha fazla gözlemlendi (sırasıyla %42,0 ve %25,0, $p = 0,002$). Kalp yetmezliği, restenoz saptanan hastalarda restenoz saptanmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha fazla gözlemlendi (sırasıyla %41,0 ve %17,0, $p = 0,001$).

Tablo 4: Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların demografik verileri

		Restenoz olan grup	Restenoz olmayan grup	Toplam	P değeri
Diabetes Mellitus	Var	27 (%37)	23 (%29)	50	0.3
	Yok	46 (%63)	57 (%71)	103	
Hipertansiyon	Var	31 (%42)	39 (%48)	70	0.4
	Yok	42 (%58)	41 (%52)	83	
Kronik Böbrek Yetmezliği	Var	2 (%3)	2 (%3)	4	0.9
	Yok	71 (%97)	78 (%97)	149	
CABG	Var	8 (%11)	6 (%8)	14	0.5
	Yok	65 (%89)	74 (%92)	139	
Sigara	Var	23 (%32)	32 (%40)	55	0.3
	Yok	50 (%68)	48 (%60)	98	
Dislipidemi	Var	40 (%55)	51 (%63)	91	0.3
	Yok	33 (%45)	29 (%37)	62	
Myokard İnfarktus	Var	55 (%75)	40 (%50)	95	0.001
	Yok	18 (%25)	40 (%50)	58	
Kalp Yetmezliği	Var	30 (%41)	14 (%17)	44	0.001
	Yok	43 (%59)	66 (%83)	109	
Eski PKG	Var	31 (%42)	20 (%25)	51	0.002
	Yok	42 (%58)	60 (%75)	102	

#ki-kare testi uygulandı.

*CABG: Koroner Arter Bypass Greft *PKG: Perkutan Koroner Girişim

Restenoz grubundaki hastaların ortalama yaşı $54,9 \pm 10,0$, restenoz olmayan gruptaki hastaların ortalama yaşı $56,7 \pm 12,0$ olarak saptandı ($p=0,3$). Stent implantasyonundan koroner anjiyografiye kadar geçen süre restenoz grubunda ortalama $5,9 \pm 2$ ay, restenoz olmayan grupta ortalama 6 ± 2 ay olarak saptandı ($p=0,6$). Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında üre, kreatin, ürik asit, glukoz, SGOT, SGPT, LDH, lipit parametreleri, WBC, hemoglobin, hemotokrit ve MPW değerlerinde fark saptanmadı ($p>0,05$). Ejeksiyon fraksiyonu, restenoz gözlenen hastalarda restenoz gözlenmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük saptandı (sırasıyla $49,6 \pm 11,6$ ve $55,1 \pm 8$ $p=0,001$).

Tablo 5. Çalışmaya alınan grupların yaş, EF, PKG süresi, hemogram, lipit ve biyokimya parametreleri

	Restenoz olan Grup	Restenoz olmayan grup	P değeri
Yaş	54.9±10	56.7±12	0.3
PKG süresi(ay)	5.9±2	6±2	0.6
EF(%)	49.6±11.6	55.1±8	0.001
Üre	29±22	33±19	0.3
Kreatin	0.9±0.2	0.8±0.2	0.15
Glukoz	143±72	131±53	0.25
SGOT	27.4±19	27.8±20	0.9
SGPT	33.4±49.6	25±14	0.2
LDH	283±221	240.9±79.5	0.3
Ürik asit	5.9±1.8	5.6±1.8	0.3
Total Kolesterol	175±44	170±37	0.5
LDL	104±35	105±30	0.4
HDL	35±7	36±10	0.9
Trigliserit	175±98	161±83	0.7
WBC	8.6±2.4	8.8±2.4	0.8
Hemoglobin	13.9±1.9	13.8±1.5	0.6
Hemotokrit	41.5±5.6	41.1±4.5	0.2
MPW	8.4±1	8.6±1	0.2

#Student's T test uygulandı.

*EF: Ejeksiyon Fraksiyonu*WBC: Beyaz Kan Hücresi*LDH: Laktat Dehidrogenaz

*SGOT: Aspartat Aminotransferaz *SGPT: Alanin Aminotransferaz

*PKG: Perkutan Koroner Girişim **LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

*HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein *MPW: Ortalama Trombosit Hacmi

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında asetil salisilik asit, klopidoğrel, beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, statin kullanımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). ACEİ ve/veya ARB kullanımı, restenoz saptanan hastalarda restenoz saptanmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha az gözlendi (sırasıyla %66,0 ve %81,0, $p=0,04$). Diüretik kullanımı, restenoz saptanan hastalarda restenoz saptanmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha fazla gözlendi (sırasıyla %11,0 ve %2,0, $p=0,03$). Nitrat kullanımı, restenoz saptanan hastalarda restenoz saptanmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha fazla gözlendi (sırasıyla %32,0 ve %17,0, $p=0,04$).

Tablo 6: Hastaların kullandıkları ilaçlar

		Restenoz olan grup	Restenoz olmayan grup	Toplam	P değeri
Asetil salisilik asit	Evet	66 (%91)	73 (%91)	139	0.9
	Hayır	6 (%9)	7 (%9)	13	
Klopidogrel	Evet	63 (%87)	74 (%92)	137	0.3
	Hayır	9 (%13)	6 (%8)	15	
Beta bloker	Evet	52 (%72)	63 (%78)	115	0.4
	Hayır	20 (%28)	17 (%22)	37	
Kalsiyum kanal blokeri	Evet	8 (%11)	9 (%11)	17	0.9
	Hayır	64 (%89)	71 (%89)	135	
Statin	Evet	42 (%58)	54 (%67)	96	0.2
	Hayır	30 (%42)	26 (%33)	56	
ACEİ/ARB	Evet	48 (%66)	65 (%81)	113	0.04
	Hayır	24 (%34)	15 (%19)	39	
Diüretik	Evet	8 (%11)	2 (%2)	10	0.03
	Hayır	64 (%89)	78 (%98)	142	
Nitrat	Evet	23 (%32)	14 (%17)	37	0.04
	Hayır	49 (%68)	66 (%83)	115	

ki-kare testi uygulandı.

* ACEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü *ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

Restenoz grubundaki hastaların 11 tanesi (%15) kadın, 62 tanesi (%85) erkek, restenoz olmayan gruptaki hastaların 18 tanesi (%22) kadın 62 tanesi (%78) erkekti. İki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.3).

Tablo 7. Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların cinsiyet özellikleri

	Restenoz olan grup	Restenoz olmayan grup	P değeri
Kadın (n)	11 (%15)	18 (%22)	0.3
Erkek (n)	62 (%85)	62 (%78)	0.3

ki-kare testi uygulandı.

4.2. Stent İmplantasyonu Yapılan Lezyonların Anjiyografik ve Prosedürel Özellikleri

Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların anjiyografik ve prosedürel özellikleri tablo 8 ve 9’da gösterilmiştir.

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında stent implantasyonu yapılan lezyonların anjiyografik özellikleri (bifürkasyon lezyonu), prosedürel özellikleri (postdilatasyon) ve stent tipi (çıplak metal stent/ilaç salınlı stent) açısından fark yoktu ($p>0,05$). Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında stent implantasyonu uygulanan damar açısından da fark yoktu ($p>0,05$). Sadece restenoz saptanan hastalarda restenoz saptanmayan hastalara kıyasla RCA’ya stent implantasyonu anlamlı derecede daha düşük gözlemlendi (sırasıyla %23 ve %41 $p=0,018$).

Tablo 8: Stent takılan damarlar ve stent implantasyonu yapılan lezyonların prosedürel özellikleri

		Restenoz olan grup	Restenoz olmayan grup	Toplam	P değeri
Bifurkasyon lezyonu	Evet	13 (%18)	7 (%10)	20	0.1
	Hayır	58 (%82)	68 (90)	126	
Postdilatasyon	Var	17 (%24)	26 (%34)	43	0.15
	Yok	54 (%76)	49 (%66)	103	
Stent tipi	ÇMS	54 (%74)	49 (%61)	103	0.9
	İSS	19 (%26)	31 (%39)	50	
LAD lezyonu	Evet	39 (%53)	35 (%43)	74	0.2
	Hayır	34 (%47)	45 (%47)	79	
Sirkümfleks	Evet	8 (%11)	15 (%18)	23	0.2
	Hayır	65 (%89)	65 (%82)	130	
RCA	Evet	17 (%23)	33 (%41)	50	0.018
	Hayır	56 (%77)	47 (%59)	103	
Diagonal	Evet	2 (%3)	7 (%8)	9	0.1
	Hayır	71 (%97)	73 (%92)	144	
PDA	Evet	1 (%1)	0 (%0)	1	0.3
	Hayır	72 (%99)	80 (%100)	152	
Optus Marginalis	Evet	2 (%3)	4 (%5)	6	0.5
	Hayır	71 (%97)	76 (%95)	147	
Safen greft	Evet	2 (%3)	1 (%1)	3	0.5
	Hayır	71 (%97)	79 (%99)	150	
İntermedier	Evet	2 (%3)	2 (%3)	4	0.9
	Hayır	71 (%97)	78 (%97)	149	

ki-kare testi uygulandı.*LAD: Sol ön inen *RCA: Sağ koroner arter

*PDA: Arka inen arter *ÇMS: Çıplak metal stent *İSS: İlaç salınlı stent

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında stent implantasyonu uygulanan damarın çapı, darlık oranı, lezyon uzunluğu, takılan stent uzunluğu, takılan stent sayısı ve stent takılan damar sayısı açısından fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 9: Stent implante edilen lezyonların anjiyografik ve stent özellikleri

	Restenoz olan grup	Restenoz olmayan grup	P değeri
Damar çapı	3.0±0.4	3.1±0.4	0.2
Darlık oranı	%91±10	%91.9±9	0.6
Lezyon uzunluğu	21.3±10.4	18.3±8.5	0.058
Stent uzunluğu	23±10	20.3±9	0.08
Stent takılan damar sayısı	1.3±0.5	1.2±0.5	0.4
Takılan stent sayısı	1.5±0.8	1.45±0.7	0.4

student's T testi uygulandı.

4.3. Stent Restenozu İle Ürotensin 2 Arasındaki İlişki

Ürotensin düzeyi, restenoz gözlenen hastalarda restenoz gözlenmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak ölçüldü (sırasıyla 1,07±0,95 ve 0,76±0,85 $p=0,03$) (tablo 10).

Tablo 10: Ürotensin-restenoz ilişkisi.

	Restenoz olan grup	Restenoz olmayan grup	P değeri
Ürotensin Düzeyi	1,07±0,95	0,76 ±0,85	0,03

*Ürotensin geniş dağılım gösterdiğinden log.transformasyon uygulanmıştır.

student's T testi uygulanmıştır.

4.4. İki Gruptaki Hastaların Klinik, Laboratuvar, Demografik, Anjiyografik ve Girişimsel Özelliklerinin Restenoz ve Ürotensin Değeri Üzerine Bağımsız Etkileri

Her iki gruptaki hastalarda stent implantasyonu sonrası 3-9. ay içindeki Ü-II düzeyini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizinde demografik, laboratuvar, klinik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerden sadece DM ($p=0.032$, $r= 0.173$), ürik asit ($p=0.015$, $r=0.243$), MPW ($p=0.03$, $r=-0.180$) ve stent

takılan damar sayısının ($p=0.055$, $r=0.156$) ürotensin düzeyi üzerine anlamlı etkilerinin bulunduğu gözlemlendi (Tablo 11). Ü-II düzeyi üzerine bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla Ü-II ile DM, ürik asit düzeyi, MPW düzeyi ve stent takılan damar sayısı gibi değişkenlerin multivariate regresyon analizi yapıldı. MPW ile Ü-II düzeyi arasında negatif korelasyon görülürken, ürik asit ile Ü-II düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı [sırasıyla ($p=0.03$, $p=0.04$)].

Tablo 11: Tüm hastalar için klinik, laboratuvar, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerinin ürotensin düzeyi üzerine bağımsız etkileri

	Ürotensin için P değeri		Ürotensin için P değeri
Asetil salisilik asit	0.416	HDL	0.453
Klopidogrel	0.649	LDL	0.312
Beta bloker	0.366	Beyaz kan hücresi	0.713
Kalsiyum kanal Blokeri	0.970	Hemoglobin	0.635
Statin	0.202	Mean platelet volüm	0.030, $r=-0.180$
ACEİ/ARB	0.913	Damar çapı	0.306
Diüretik	0.602	Darlık oranı	0.933
Nitrat	0.523	Lezyon uzunluğu	0.125
Cinsiyet	0.174	Stent uzunluğu	0.098
Semptom	0.875	Stent takılan damar sayısı	0.484
PKG süresi	0.324	Takılan stent sayısı	0.055, $r=0.156$
Diabetes mellitus	0.032, $r=0.173$	Bifürkasyon	0.372
Hipertansiyon	0.252	Postdilataşyon	0.869
Kronik böbrek yetersizliği	0.772	Stent tipi	0.492
CABG	0.905	LAD	0.353
Dislipidemi	0.681	Cirkumfleks	0.434
Ejeksiyon fraksiyonu	0.367	RCA	0.871
Kalp yetmezliği	0.895	İntermedier	0.535
Üre	0.197	Diagonal	0.594
Kreatin	0.926	Optus marginalis	0.610
Glukoz	0.515	PDA	0.822
Ürik asit	0.015, $r=0.243$	Safen greft	0.127

spearman testi uygulandı. *ACEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü *ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri *PKG: Perkutan Koroner Girişim *CABG: Koroner Arter Bypass Greft *LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein *HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein *PDA: Arka inen arter *LAD: Sol ön inen *RCA: Sağ koroner arter

Hastalarda stent implantasyonu sonrası 3-9. ay içindeki restenozu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizinde demografik, laboratuvar, klinik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerinden ACEİ/ARB kullanımı ($p=0.040, r=-0.167$), diüretik kullanımı ($p=0.033, r=0.173$), nitrat kullanımı ($p=0.038, r=0.168$), EF ($p=0.002, r=-0.251$), kalp yetmezliği ($p=0.001, r=0.260$), lezyon uzunluğu ($p=0.058, r=0.159$) ve RCA'ya girişiminin ($p=0.018, r=-0.191$) restenoz üzerine anlamlı etkilerinin bulunduğu gözlemlendi (Tablo 12). Restenozun bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla ACEİ/ARB kullanımı, diüretik kullanımı, nitrat kullanımı, EF, kalp yetmezliği, lezyon uzunluğu ve RCA'ya girişim gibi değişkenlerin multivariate regresyon analizi yapıldı. ACEİ/ARB kullanımı ($p=0.030$) ve RCA'ya girişim ($p=0.054$) ile restenoz arasında negatif korelasyon, lezyon uzunluğu $p=0.026$ ile pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 12: Tüm hastalar için klinik, laboratuvar, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerinin restenoz üzerine bağımsız etkileri

	Restenoz için P değeri		Restenoz için P değeri
Asetil salisilik asit	0.928	LDL	0.954
Klopidogrel	0.305	HDL	0.565
Beta bloker	0.352	WBC	0.765
Kalsiyum kanal Blokleri	0.979	Hemoglobin	0.821
Statin	0.245	MPW	0.234
ACEİ/ARB	0.040 r= -0.167	Damar çapı	0.200
Diüretik	0.033 r= 0.173	Darlık oranı	0.634
Nitrat	0.038 r= 0.168	Lezyon uzunluğu	0.058 r= 0.159
Cinsiyet	0.244	Stent uzunluğu	0.080
Semptom	0.738	Stent takılan damar sayısı	0.444
PKG süresi	0.684	Takılan stent sayısı	0.367
Diabetes mellitus	0.281	Bifürkasyon	0.116
Hipertansiyon	0.439	Postdilasyon	0.158
Kronik böbrek yetersizliği	0.927	Stent tipi	0.069
CABG	0.462	LAD	0.234
Dislipidemi	0.263	Cirkumfleks	0.180
Ejeksiyon fraksiyonu	0.002 r= -0.251	RCA	0.018 r= -0.191
Kalp yetmezliği	0.001 r= 0.260	İntermedier	0.927
Üre	0.296	Diagonal	0.116
Kreatin	0.165	Optus marginalis	0.475
Glukoz	0.258	PDA	0.297
Ürik asit	0.328	Safen greft	0.510
Trigliserit	0.396	Ürotensin	0.033

spearman testi uygulandı. * ACEİ:Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü *ARB: Anjiotensin Reseptör Blokleri *PKG: Perkutan Koroner Girişim *CABG: Koroner Arter Bypass Greft *WBC: Beyaz Kan Hücresi *LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein *HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein *PDA: Arka inen arter *MPW: Ortalama Trombosit Hacmi *LAD: Sol ön inen *RCA: Sağ koroner arter

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, endotel ve düz kas hücrelerini uyarak proliferasyona ve kollojen birikimine neden olan UII'nin, koroner arterlerde stent implante edildikten sonra restenoz gelişen grupta restenoz gelişmeyen gruba göre plazma düzeylerinde anlamlı düzeyde artış olduğunu gösterdik. Literatürde, bilebildiğimiz kadarı ile koroner arterlerdeki stent restenozu ile UII arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca RAS blokajı ve RCA'ya girişim ile restenoz arasında negatif korelasyon saptandı.

Perkütan koroner girişimler günümüzde koroner arter hastalığı tedavisinde medikal ve cerrahi tedaviye ciddi alternatif olmuştur. Ancak restenoz adı verilen ve abartılı bir iyileşme cevabı olan bu durum, tedavinin uzun dönem başarısını ciddi biçimde azaltmaktadır (4,5,6). Stent yerleştirilmesi ile elastik recoil ve negatif yeniden şekillenmenin engellenmesi neticesinde stent restenozunda ağırlıklı olarak neointimal hiperplazi rol oynar. Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal hiperplazi stent içi restenozun başlıca nedenidir (9,10). Çıplak stentlerle geç neointimal hiperplazi engellenemediğinden, halen hastaların %20-30'unda koroner stent uygulamasından sonra restenoz görülmektedir (84).

Yüksek restenoz oranı PKG'nin yararını kısıtlamaktadır (9). Son yıllarda restenozu önlemek için neointima oluşumunu engelleyen maddelerle kaplı ve implantasyondan sonra bunları salıveren ilaç salınımlı stentler geliştirilmiştir. Bu stentlerin aslında mekanik olarak diğer çıplak metal stentlerden farkı yoktur. İSS, implantasyonundan sonraki ilk aylarda, zedelenen damar duvarında reendotelizasyonun olduğu kritik dönemde neointimal yanıtı farmakolojik olarak inhibe eder. İSS'lere rağmen restenoz %8 oranında görülmeye devam etmektedir (9).

Restenozun önceden öngörülebilir olması, maliyet etkinlik ve morbidite azaltılması açısından potansiyel önem taşımaktadır. Stent uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinin ve tedavilerinin daha etkin yapılabilmesi için kolay bakılabilen ve

istenmeyen kardiyovasküler olayları tahmin ettirici değeri olan bir parametreye ihtiyaç duyulmaktadır.

UII en güçlü endojen vazokonstriktör ajandır (61,63). UII endotel hücrelerine ve vasküler düz kas hücrelerine etki ederek hücrel proliferasyona yol açmaktadır (85,86). Buna ilaveten fibroblast aracılı kollojen depozisyonunu sağlayarak aterosklerozun oluşmasında ve progresyonuna katkıda bulunur (51,59). U-II temel olarak damarın neointima ve adeventisiasında bulunur. U-II, adventisyal fibroblast fenotipik konversiyon ve migrasyonunu ve protein kinaz C, mitojen-aktif protein kinaz, kalsiürin, Rho kinaz ve/veya Ca +2 sinyal transdüksiyon yolları üzerinden kollajen I sentezini uyarabilir. Bu yolla U-II adventisyal fibroblast aktivasyonu ile vasküler remodeling gelişimine katkıda bulunur (53). Artan kanıtlar inflamasyonun erken vasküler injuriyi, neointimal büyüme ve lümen daralmasında esas rolü oynadığını göstermektedir (54). Septik şokta, inflamatuvar koşullar altında kardiyak dokularda U-II ve U-II reseptör ekspresyonu upregüle edilir (55). U-II immunoreaktivitesi anjiyoplasti injurili arterlerde yükselmiştir (56). İnflamatuvar durum teorisi doğal arterlerde artmış U-II seviyelerinin dolaşan inflamatuvar faktörlere bağlı olduğunu öne sürmektedir (54,55). Balon anjioplasti arterlerdeki endotelial tabakaya zarar verip intimal tabakaya lökosit infiltrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu hücreler tarafından üretilen büyüme faktörleri düz kasların media tabakasından intimaya göç ederek proliferasyonunu tetikler. İnflamatuvar bir mediatör olan interferon gamanın UII ve ürotensin reseptörünün ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (72).

Li-Fang Zhang ve arkadaşları (14) tarafından yapılan çalışma torasik aortaya balon anjioplasti yapılan, 350-400g ağırlığındaki erkek Wistar farelerinde yapılmıştır. Toplamda 15 fare çalışma için 3 eşit gruba ayrılmış. İlki balon anjioplasti yapılmayan grup, ikincisi balon anjioplasti yapılmış grup, üçüncüsü balon anjioplasti yapılmış ilave olarak 21 gün boyunca ozmotik bir mini pompa ile U-II (1 nmol/kg/sa) verilmiş grup. U II immün reaksiyonu, balon anjioplasti yapılmamış damarlara göre balon anjioplasti yapılmış olan damarlarda 21. günde 1,74 kat daha yüksek ve ürotensin reseptör mRNA seviyeleri upregüle olarak saptanmış. Eksojen U-II tedavisinden sonra ürotensin reseptör seviyeleri daha da artmış olarak bulunmuş (% 40 a kadar). Ek olarak eksojen U-II tedavisi balon anjioplasti yapılan aortalarda intimal alanı artırdığı (%7±2 ve %13±5 sırasıyla 3. ve 2. gruplarda) gibi kollajen içeriği ve hücre proliferasyonunu da

arttırdığı saptanmış. Eksojen U-II ile tedavi edilen farelerde matriks metalloproteinaz 1 protein seviyeleri azaldığı bulunmuş. Bulunan sonuçlara göre UII'nin intimal hiperplazi ve arter remodelingine katkıda bulunabileceği öngörülmüş.

Diğer bir çalışmada ise Rakowski ve arkadaşları (13) tarafından farelerin karotis arterlerinde balon anjioplasti öncesi ve sonrasında ortaya çıkan UII mRNA ekspresyonunu ve immünreaktivitesini incelemek ve ürotensin reseptör antagonistlerinin intimal lezyonlar üzerindeki etkisini görmek amacıyla yapılmıştır. Çalışmada farelerin sağ eksternal karotis artere boyundan yapılan bir insizyonla common karotis artere yönlendirilmiş ve anjioplasti prosedürü tamamlanmış. Balon anjioplasti yapılmamış farelerin karotis arterlerinde endotelial hücrelerde UII ekspresyonu az bulunmuş ve vasküler düz kas hücreleri ise yok denecek kadar az bulunmuş. Balon anjioplasti sonrası 7. günde miyointimal hücrelerde artmış UII ekspresyonuna bağlı olarak intimal kalınlaşma izlenmiş. 14. günden sonra UII'nin aşırı ekspresyonuna bağlı aşırı intimal kalınlaşma izlenmiş. Balon anjioplasti yapılmamış arterlere kıyasla balon anjioplasti yapılmış bütün arterlerde UII ekspresyonu artmış olarak gözlenmiş. Ürotensin reseptör blokörü (SB-611812) ile tedavi edilenlerde intima/media kalınlık oranında %60 gibi önemli bir azalma olduğu gözlenmiş ($p<0.005$). Bu bulgular balon anjioplastiyi takiben UII'nin upregülasyonu ve intimal kalınlaşma olduğunu göstermiştir. Ayrıca intimal lezyonların ürotensin reseptör blokajıyla gerilediği çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışma UII'nin balon anjioplasti sonrası restenozda önemli bir rolü olduğunu ve intimal kalınlaşmanın ürotensin reseptör blokörleriyle geri çevrilebileceği yönünde bulgular ortaya koymuştur.

Literatürde koroner arterlere stent implantasyonu sonrası oluşan restenoz ile UII ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda restenoz, dilate edilen lezyonun anjiyografik olarak lümen çapının %50'den fazla daralması olarak tanımlandı. Çalışma sonucunda plazma U II düzeyi, restenoz gözlenen hastalarda restenoz gözlenmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (sırasıyla $1,07\pm0,95$ ve $0,76\pm0,85$ $p=0,003$).

UII esansiyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, iskemik kardiyomiyopati, DM, böbrek yetersizliği, karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansiyon ve eklampside kan düzeyinin arttığı gösterilmiştir (11,12). Çalışmamızdaki tüm hastalarda stent implantasyonu sonrası 3-9. ay içindeki plazma

U-II düzeyini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizinde demografik, laboratuvar, klinik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerden sadece DM ($p=0.032$, $r=0.173$), ürik asit ($p=0.015$, $r=0.243$), MPW ($p=0.03$, $r=-0.180$) ve stent takılan damar sayısının ($p=0.055$, $r=0.156$) ürotensin düzeyi üzerine anlamlı etkilerinin bulunduğu gözlemlendi. U-II düzeyi üzerine bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla Ü-II düzeyi ile DM, ürik asit düzeyi, MPW düzeyi ve stent takılan damar sayısı sayısı gibi değişkenlerin multivariate regresyon analizi yapıldı ve sadece MPW ile ürotensin düzeyi arasında negatif korelasyon görülürken, ürik asit ile ürotensin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı [sırasıyla ($p=0.03$, $p=0.04$)]. Çalışmamızdaki restenoz olan ve olmayan gruplardaki hastalar arasında MPW ve ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığından restenoz ile UII düzeyi arasındaki ilişkiyi etkilememektedir.

Restenozu öngörmek için pek çok faktör ileri sürülmüştür. Bunlardan kabul görenler hasta, lezyon ve koroner işlem ile ilişkili olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir (9). Hastayla ilgili klinik etkenlerden sadece DM ve kararsız anjina pektoris ile restenoz gelişimi arasında ilişki bulunmuştur (44,45).

Diyabetik ve özellikle kan şekeri iyi regüle olmayan hastalarda restenoz oranı daha yüksek bulunmuştur. Çünkü diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir (44). PKG yapıldığı sırada kararsız angina klinik tablosu gösteren hastalarda da restenoz gelişme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bunun da yırtılmış olan aktif bir plakta ikinci bir hasar oluşturulduğunda iyileşme cevabının aşırı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Böyle aktif bir plaktan PKG sırasında daha fazla sitokin ve büyüme faktörü salgılanmasının intimal proliferasyonu daha fazla uyardığı düşünülmektedir. Çalışmamızda restenoz olan grup ile olmayan grup arasında hasta ile ilgili özelliklerde (DM, kararsız angina, dislipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, yaş, cinsiyet gibi) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Lezyon tipi ve morfolojisi ile restenoz gelişmesi arasında da ilişki saptanmıştır. Bu konuda yapılan önemli çalışmalardan birisi olan M-HEART çalışmasında darlığın yeri, başlangıçtaki darlık yüzdesi, lezyonun uzunluğu, komşu damar segmentinin çapı, işlem sonrası darlık derecesi restenoz prediktörü olarak bulunmuştur (46). Damar çapı küçüldükçe ve başlangıçtaki darlık yüzdesi arttıkça restenoz oranı da artmaktadır. LAD restenoz oranının özellikle yüksek bulunduğu damardır. Ostiyal ve proksimal

lezyonlarda restenoz oranı distal lezyonlara göre daha yüksektir. Total oklüzyonlar özellikle kronik olduklarında hem işlemsel başarı oranları düşük kalmakta hem de restenoz oranları yükselmektedir. Yine uzun lezyonlar restenoz oranı daha yüksek olan lezyonlardır. Çalışmamızda restenoz olan grup ile olmayan grup arasında lezyon ile ilgili (darlık oranı, darlık çapı, bifürkasyon lezyonu, lezyonun olduğu damar gibi) olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sadece restenoz olan grupta lezyon uzunluğu daha fazla bulundu ($p=0.058$). Ayrıca RCA lezyonlarında restenozun daha az olduğu çalışmamızda görüldü ($p=0.018$).

İşlem sonrası rezidü darlık ne kadar fazlaysa restenoz oranı o kadar yüksek kalmaktadır. Bu nedenle “daha geniş daha iyidir” yaklaşımı benimsenmiştir (9,36). Ancak akut kazanım ne kadar fazlaysa geç kayıp da o oranda fazla olmaktadır. Bu nedenle hemen işlem sonrası elde edilen sonuç, geç daralmanın en önemli belirleyicisi gibi görünmektedir (9). Çalışmamızda restenoz olan grup ile olmayan grup arasında işlem ile ilgili (stent uzunluğu, postdilatasyon, stent sayısı, stent takılan damar sayısı, stent tipi gibi) olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Bu kadar multifaktöryel ve karmaşık bir sürecin sonunda ortaya çıkan restenoz birçok faktörden etkilenmektedir. Dolayısı ile restenoz ile ilişkili olduğu düşünülen bir biyokimyasal belirteç olan U II'nin, restenoz ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada bu faktörlerin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi sonuçların sağlıklı değerlendirilebilmesi için önemlidir. Bizim çalışmamızda, restenoz gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında, restenozu etkileyen faktörler açısından fark yoktu. Sadece RAS blokörü (ACEİ/ARB) ($p=0.040$) kullanımı, lezyon uzunluğu ($p=0.058$). ve RCA'ya stent implantasyonu($p=0.018$) oranları arasında fark vardı. Çalışmamızda stent implantasyonu sonrası 3-9. ay içindeki stent restenozunu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizinde demografik, laboratuvar, klinik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerinden ACEİ/ARB kullanımı ($p=0.040, r= -0.167$), diüretik kullanımı ($p=0.033, r= 0.173$), nitrat kullanımı ($p=0.038, r= 0.168$), ejeksiyon fraksiyonu ($p=0.002, r= -0.251$), kalp yetmezliği ($p=0.001, r= 0.260$), lezyon uzunluğu ($p=0.058, r= 0.159$) ve RCA'ya girişiminin ($p=0.018, r= -0.191$) restenoz üzerine anlamlı etkilerinin bulunduğu gözlemlendi (Tablo 12). Restenoz üzerine bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla restenoz ile ACEİ/ARB kullanımı, diüretik kullanımı, nitrat kullanımı, ejeksiyon fraksiyonu, kalp yetmezliği, lezyon uzunluğu, RCA'ya girişim gibi

değişkenlerin multivariate regresyon analizi yapıldı ve ACEİ/ARB kullanımı ($p=0.030$) ve RCA'ya girişim ($p=0.054$) ile restenoz arasında negatif korelasyon, lezyon uzunluğu ($p=0.026$) ile pozitif korelasyon saptandı.

RAS inhibisyonunun restenoz üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. RAS hasarlanmaya karşı doku yanıtında etkin rol oynayan sistemlerden birisidir. Anjiotensin II (A II) endotel fonksiyonu ve intimal proliferasyon üzerine etkili önemli faktörlerden birisidir. ACE inhibitörleri A II'nin yapımının blokajı ile düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu önleyebilmektedir. İn vitro olarak A II reseptör antagonistleri ile anjioplasti sonrası restenozu ve intimal proliferasyonunu inhibe edebilirler (87,88,89). Yapılan randomize klinik çalışmalarda ACE inhibitörlerinin restenoz üzerine olumlu etkilerinin olmadığı (90,91,92) hatta son zamanlarda yayınlanan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir araştırmada (PARIS çalışması), ACE inhibitörlerinin DD ACE genotipi pozitif olan hastalarda restenotik süreci alevlendirdiği rapor edilmiştir (93). Ribichini F. ve ark. ise stent takılan hastalarda kullanılan ACE-İ'lerinin stent restenozunu arttırdığını bildirmişler (94). Tam tersi bir sonuç Devereux S ve ark. elektif LAD stent işlemi sonrası verilen kinaprilin restenozu anlamlı biçimde azalttığını göstermişlerdir (95). Benzer karmaşık sonuçlar ARB çalışmalarında da görülmektedir. Val-PREST çalışmasında kompleks lezyonlara stent uygulanan hastalarda, kronik valsartan kullanımı ile stent restenozunda yaklaşık %20 azalma rapor edilmiş (96). Bizim çalışmamızda hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde RAS inhibitörü kullanan hastalar restenoz olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ancak daha önceki çalışmalarda RAS inhibitörleri ARB veya ACE inhibitörleri olarak ayrı ayrı incelenmiş ve farklı sonuçlar bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise hastalar ACE inhibitörü ya da ARB kullanan olarak ayrıldı. Bu nedenle bulunan sonuçların daha iyi değerlendirilebilmesi için başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak KAH'nın girişimsel tedavisindeki gelişmelere rağmen restenoz perkütan koroner girişimler için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışma koroner stentlerde restenoz ile plazma U II arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

- 1) Çalışmamızda restenoz ile plazma U II arasında güçlü bir ilişki bulundu. Plazma U II düzeyi ile PKG sonrasında stent restenozu gelişecek yüksek riskli hastaların belirlenmesine katkıda bulunabilir. Plazma U II düzeyi restenoz belirlenmesinde yeni bir belirteç olarak kullanılabilir.
- 2) Ayrıca U II antagonistlerinin restenoz tedavisinde kullanımı açısından öncü bir çalışma olabilir.
- 3) RAS blokajının restenoz üzerine olumlu katkısı olmaktadır. Koroner stent yerleştirilenlerde optimal RAS blokajının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.
- 4) RCA lezyonlarına takılan stentlerde restenoz daha az gelişmektedir.
- 5) Ancak plazma U II düzeyinin restenoz belirteci olması, U II antagonistlerinin restenoz tedavisinde yer alabilmesi ve RAS blokajının restenoza olumlu katkıları ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Non-operative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 301:61,1979.
2. Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. N Engl J Med, 335:1290-1302,1996.
3. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberg L: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1987;316:701-706.
4. Sir JJ, Chung WY, Hwang SJ, Kang HJ, Cho YS, Koo BK et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide As A Predictor of Repeat Coronary Revascularization. International Journal of Cardiology. 2007;1-11.
5. Yakan S. Tek Damara Stent İmplantı Edilen Stabil Anjina Pektorisli Hastalarda Periferik Kan Monosit Kemoatraktan Protein 1(MCP 1) Seviyeleri ile Klinik ve Anjiyografik Restenoz Arasındaki İlişki. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2006.
6. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M et al. Effect of Abciximab on Clinical and Angiographic Restenosis In Patients With Non-ST- Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. The American Journal of Cardiology. 2008;1-6.
7. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. Acomparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group. N Engl JMed 1994;331:489-95.
8. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease: Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1994;331:496-501.
9. Doğan A, Kozan Ö, Tüzün N. Stent-içi restenozun fizyopatolojisi ve tedavisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2005;33(2):115-125

10. Weintraub WS. The Pathophysiology and Burden of Restenosis *Am J Cardiol* 2007;100[suppl]:3K–9K
11. Watanabe T, Kanome T, Miyazaki A, Katagiri T. Human urotensin II as a link between hypertension and coronary artery disease. *Hypertens Res.* 2006;29(6):375-87.
12. Iglewski M, Grant SR. Urotensin II-induced signaling involved in proliferation of vascular smooth muscle cells *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Sep 7;6:723-34.
13. Rakowski E, Hassan GS, Dhanak D, Ohlstein EH, Douglas SA, Giaid A.. A role for urotensin II in restenosis following balloon angioplasty: use of a selective UT receptor blocker. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39(5):785-91.
14. Zhang LF, Ding WH, Shi LB, Li K, Haom YJ, Ke YN, Tang ZS.. Effects of exogenous urotensin II on vascular remodelling after balloon injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(4):477-81.
15. Braunwald's heart disease, textbook of cardiovascular medicine, 7th Edition, p-1281, p1243)
16. TEKHARF ÇALIŞMALARI; Oniki Yıllık izleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. inan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos iletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul
17. Libby p, Ridker pm, Maseri a. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135 –1143.)
18. Nichols ga, Erbey jr et al: congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence incidence and risk factors *diabetes care* 24:1614, 2001)
19. Onat a, albayrak s, karabulut a, ayhan e, kaya z, küçükdurmaz z et al. Tekharf 2006 taramasında ölüm ve koroner olaylar: kadınlarda mortalitede azalma Koroner kalp hastalığı genel prevalansında artma. *Türk kardiyoloji dern. Arş.* 2007;35:149-153.)

20. Kruth hs. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. Curr opin lipidol 2002; 13: 483–8.)
21. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkcesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289
22. The Merck Manual of Diagnosis and Theraphy. Sixteenth Edition. Robert Berkow, M.D. , Edito-in-Chief. Andrew J. Fletcher, M. B., B. Chir., Assistant Editor. Published by,Merck Research Laboratories. Division of MERCK CO., INC. Rahway, N.J. 1992. Sayfa, 409-413.
23. Atlas of coroner artem disease , lippincott - publishers türkcesi yelkovan yayıncılık 2000; sayfa 23-54.
24. Öztürk ü. Aterosklerotik oklüziv koroner arter hastalığı ve koroner arter ektazisi ile normal koroner arter anatomili olgularda serum adinopektin düzeylerinin karşılaştırılması. Elazığ: ırat üniversitesi, 2007.
25. Blackshear jl, kantor b. Pathogenesis of atherosclerosis. In: murphy jg, lloyd ma. Editors. Mayo clinical cardiology 2007; 699-714
26. Allison TG. Coronary Heart Disease Epidemiology. In: Murphy JG, Lloyd MA. editors. Mayo Clinical Cardiology. 2007;687-693.
27. Zıhlı Y. Akut Miyokard İnfarktüsünde Reperfüzyon Kriteri Olarak Beyin Natriüretik Peptid. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
28. Forssmann-falck r.werner forsmann:a pioneer of cardiology.am j cardiolo 1997;79:651-60
29. Candan İ,Oral D:Koroner Kalp Hastalıklarında İnvazif Tedavi.Kardiyoloji.Antıp A.Ş. Tıp Kitaplarıve Bilimsel Yayınları. Ankara 2002.S.276-277)
30. Mulliken jb, goldwyn rm. Impressions of charles stent. Plast reconstr surg. 1978 Aug;62(2):173–6.

31. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
32. Holmes DR, Selzer F, Johnston JM, Kelsey SF, Holubkov R, Cohen HA, Williams DO, Detre KM; National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. Modeling and risk prediction in the current era of interventional cardiology: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Circulation*. 2003; 107: 1871-6.
33. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361(9351): 13-20.
34. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, for the writing committee. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a Report of the American college of cardiology/American heart association task Force on practice guidelines. *Circulation* 2006, 113; 156-175
35. Renkin J, Melin J, Robert A, Richelle F, Bachy JL, Col J, Detry JM, Wijns W. Detection of restenosis after successful coronary angioplasty: improved clinical decision making with use of a logistic model combining procedural and follow-up Variables. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Nov;16(6):1333-40.
36. Stone GW. Çeviri: Erol MK. Koroner stentleme. Çeviri editörü Şahin M. Grossman's kardiyak kateterizasyon, anjiyografi ve girişim. 7. Baskı. Nobel & Güneş Kitabevi; 2007. S. 492-542. angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis study investigators. *N Engl J Med*. 1994 Aug 25;331(8):496-501.
37. Holmes DR Jr, Hirshfeld J Jr, Faxon D, Vlietstra RE, Jacobs A, King SB 3rd. ACC expert consensus document on coronary artery stents. Document of the American college of cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1471-82.
38. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-23.
39. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological

description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation* 2003;108:257-60.

40. Batyraliev T, Avşar Ö. Stent İçi Restenoz ve İlaçlarla Kaplı Stentler. *Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi*. 2007;11: 163-169.

41. Kivela A, Hartikainen J. Restenosis Related to Percutaneous Coronary Intervention Has Been Solved? *Annals of Medicine*. 2006;38: 173-187.

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

43. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44 52.

44. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation*. 1995 Jun 15;91(12):2995–3001.

45. 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

46. Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S, Savage MP, Bass TA, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS, 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 Sep;18(3):647-56.

47. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-11.

48. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: Receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2000;131:441–446.

49. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its function in disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:65-75

50. Lim M, Honisett S, Sparkes CD, Komesaroff P, Kompa A, Krum H. Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004;109:1212–1214
51. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis* 2004;176:117–123.
52. Tasaki K, Hori M, Ozaki H, Karaki H, Wakabayashi I et al. Mechanism of human urotensin II-induced contraction in rat aorta. *J Pharmacol Sci* 2004;94:376–383.
53. Zhang YG, Li J, Li YG, Wei RH. Urotensin II induces phenotypic differentiation, migration, and collagen synthesis of adventitial fibroblasts from rat aorta. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1119–26.
54. Indolfi C, Mongiardo A, Curcio A, Torella D. Molecular mechanisms of in-stent restenosis and approach to therapy with eluting stents. *Trends Cardiovasc. Med.* 2003; 13: 142–8.
55. Wong L, Cheung B, Li YY, Tang F. Expressions of urotensin II and urotensin II receptor are up-regulated in cardiovascular tissues in experimentally induced endotoxaemia. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: A125.
56. Bousette N, Chouiali L, Ohlstein E, Douglas SA, Giaid A. Urotensin-II immunoreactivity in normolipidemic and hyperlipidemic New Zealand white rabbits following balloon angioplasty and stenting. *Int. J. Biomed. Sci.* 2007; 3: 38–45.
57. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Murakami O, Ito S, et al. Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: Association with progress of diabetic nephropathy. *Peptides.* 2004;25:1809–1814.
58. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, et al. Direct actions of urotensin II on the heart: Implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res* 2003;93:246–253

59. Russell FD, Molenaar P. Investigation of signaling pathways that mediate the inotropic effect of urotensin-II in human heart. *Cardiovasc Res* 2004;63:673–681
60. Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, *et al*: Differential vasoconstrictor activity of human urotensin-II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus monkey. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1262–1274.
61. Ames RS, Sarau HM, Douglas SA, *et al*: Human urotensin II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature* 1999; 401: 282–286.
62. Maguire JJ, Kuc RE, Wiley KE, Klein MJ, Davenport AP: Cellular distribution of immunoreactive urotensin-II in human tissues with evidence of increased expression in atherosclerosis and a greater constrictor response of small compared to large coronary arteries. *Peptides* 2004; 25: 1767–1774.
63. Bottrill FE, Douglas SA, Hiley CR, White R: Human urotensin- II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1865–1870.
64. Watanabe T, Suguro T, Miyazaki A, *et al*: Human urotensin II accelerates foam cell formation in human monocytiderived macrophages. *Hypertension* 2005; 46: 738–744.
65. Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR: Synergistic effect of urotensin II with mildly oxidized LDL on DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2001; 104: 16–18.
66. Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR: Synergistic effect of urotensin II with serotonin on vascular smooth muscle cell proliferation. *J Hypertens* 2001; 19: 2191–2196.
67. Sauzeau V, Mellionec EL, Bertoglio J, Scalbert E, Pacaud P, Loirand G: Human urotensin II-induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho-kinase. *Circ Res* 2001; 88: 1102–1104.
68. Peng X, Yin H, Wang LH, Chai SB, Shu JL, Tang CS: Content and activity of the focal adhesion kinase in cultured vascular smooth muscle cells enhanced by urotensin II. *Sheng Li Xue Bao* 2000; 52: 455–458.

69. Libby P, Schwartz D, Brogi E, Tanaka H, Clinton SK. A cascade model for restenosis: a special case of atherosclerosis progression. *Circulation* 1992;86:47–52.
70. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242–50.
71. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–9.
72. Birker-Robaczewska M, Boukhadra C, Studer R, Mueller C, Binkert C, Nayler O. The expression of urotensin II receptor (U2R) is up-regulated by interferon-gamma. *J Recept Signal Transduct Res* 2003;23:289–305.
73. Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N. Coexpression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J Hypertens* 2001;19:2185–2190.
74. Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, Bett N, Toth I, Kearns P. Elevated plasma levels of human urotensin-II immunoreactivity in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H1576–1581.
75. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet*. 2001;358:810-811.
76. TTMallamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Zoccali C. TT Urotensin II in end-stage renal disease: an inverse correlate of sympathetic function and cardiac natriuretic peptides. *J Nephrol*. 2005;18:727-732.
77. Zhu YC, Zhu YZ, Moore PK. The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases. *TTBr J Pharmacol*. TTTT2006;1TTTT48TTTT(7)TTTT:884–901.
78. Langham RG, Kelly DJ, Gow RM, Zhang Y, Dowling JK, Thomson NM, et al. Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:826–831.
79. MacLean MR, Alexander D, Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, et al. Contractile responses to human urotensin-II in rat and human pulmonary arteries:

Effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat. *Br J Pharmacol*. 2000;130:201–204.

80. Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:159–165.

81. Qi J, Du J, Tang X, Li J, Wei B, Tang C. The upregulation of endothelial nitric oxide synthase and urotensin-II is associated with pulmonary hypertension and vascular diseases in rats produced by aortocaval shunting. *Heart Vessels*. 2004;19:81–88.

82. Silvestre RA, Rodriguez-Gallardo J, Egido EM, Marco J. Inhibition of insulin release by urotensin II– a study on the perfused rat pancreas. *Horm Metab Res*. 2001;33:379–381.

83. Wenyi Z, Suzuki S, Hirai M, Hinokio Y, Tanizawa Y, Matsutani A, et al. Role of urotensin II gene in genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetologia*. 2003;46:972–976.

84. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002; 105:2974-2980.

85. Matsushita M, Shichiri M, Fukai N, et al. Urotensin II is an autocrine/ paracrine growth factor for the porcine renal epithelial cell line, LLCPK1. *Endocrinology*. 2003;144(5):1825–1831.

86. Cohen JD. Overview of physiology, vascular biology, and mechanisms of hypertension. *J Manag Care Pharm*. 2007;13 Suppl 5:S6–S8.).

87. Osterrieder W, Müller RK, Powell JS, Clozel JP, Hefti F, Baumgartner HR. Role of angiotensin II in injury-induced neointima formation in rats. *Hypertension* 1991;18(4 suppl): 1160-1164.

88. Wilson DP, Saward L, Zahradka P, Cheung PK. Angiotensin II reseptor antagonist prevent neointimal proliferation in a porcine coronary artery organ culture model. *Cardiovasc Res* 1999; 42 (3): 761-772.

89. Herbert JM, Delisée C, Dol F, Schaeffer P, Cazaubon C, Nisato D, Chatelain P. Effect of SR 47436 a novel angiotensin II AT1 receptor antagonist, on human vascular smooth muscle cell in vitro. *Eur J Pharmacol* 1994; 14: 251 (2-3) 143-150.

90. Faxon DP, On Behalf of the Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) Study Group. Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: Final results of the MARCATOR Study, a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of cilazapril. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Feb;25(2):362-9.

91. Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Circulation*. 1992 Jul;86(1):100-10.

92. Desmet W, Vrolix M, De Scheerder I, Van Lierde J, Willems JL, Piessens J. Angiotensin-converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):385-92.

93. Meurice T, Bauters C, Hermant X, Codron V, VanBelle E, Mc Fadden EP, Lablanche J, Bertrand ME, Amouyel P. Effects of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357:1321-1324.

94. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Kaoukis A, Raisakis K, Driva M, et al. Effect of quinapril on in-stent restenosis and relation to plasma apoptosis signaling molecules. *Am J Cardiol*. 2010 Jan 1;105(1):54-8.

95. Ribichini F, Ferrero V, Matullo G, Feola M, Vado A, Camilla T, et al. Association study of the I/D polymorphism and plasma angiotensin-converting enzyme (ACE) as risk factors for stent restenosis. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Oct;107(4):381-9.

96. Peters S, Götting B, Trümmel M, Rust H, Brattström A. Valsartan for preventing of restenosis after stenting of B2/C type lesions: The Val-PREST Trial. *J Invas Cardiol* 2001;13:93-97.