



Özgün Araştırma/Research Article

Stent-içi restenozu öngörmede serum TGF- β düzeylerinin etkinliği

The predictive value of plasma TGF- β levels in in-stent restenosis

Hakan TİBİLLİ¹, Osman KAYAPINAR², Hakan ÖZHAN³

¹Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 02040, Adıyaman-Türkiye

²Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 81620, Düzce-Türkiye

³Sakarya Özel Medar Hastanesi, 54050, Sakarya-Türkiye

Atf gösterme/Cite this article as: Tibilli H, Kayapınar O, Özhan H. Stent-içi restenozu öngörmede serum TGF- β düzeylerinin etkinliği. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2023;9(2):104-110. doi:10.30569.adiyamansaglik.1224881

Öz

Amaç: Stent-içi restenoz (SİR), stent implantasyonu sonrası erken ve geç dönem morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Biz bu çalışmada serum dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) düzeyinin gelişebilecek SİR'i ön gördürüp gördürmeyeceğini araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Daha önce peruktan koroner girişim (PKG) uygulanmış ve herhangi bir endikasyonla koroner anjiyografi (KAG) planlanmış toplam 82 hasta çalışmaya dahil edildi. SİR; stent içinde \geq %50 daralma olması şeklinde tanımlandı. 34 hastada restenoz saptanırken 48 hastada anjiyografik olarak kritik lezyon saptanmadı. Tüm hastalarda plazma TGF- β düzeyi ölçüldü.

Bulgular: SİR ile TGF- β düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,754$). Yapılan alt grup çok değişkenli regresyon analizinde hedef damar çapı ile SİR arasında negatif, sağ koroner arter lezyonları ile SİR arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Bu çalışma herhangi bir zamanda bakılan TGF- β 'nın SİR öngördürücü bir özelliği olmadığını ortaya koymuştur

Anahtar Kelimeler: Stent-içi restenoz; TGF- β ; Koroner arter hastalığı; Perkütan koroner girişim.

Abstract

Aim: In-stent restenosis (ISR) is one of the most important cause of both early and late morbidity in coronary artery disease (CAD). We planned to investigate whether this molecule could predict future ISR or not.

Materials and Methods: 82 patients who has prior PCI history and is scheduled for coronary angiography for any reason is included in the study. ISR is defined as \geq %50 narrowing inside the stent. Plasma TGF- β levels are studied in all patients.

Results: We found no significant correlation between ISR and TGF- β levels ($p=0.754$). In multivariate regression analysis there is a negative correlation between ISR and target vessel diameter, and positive correlation between ISR and right coronary artery (RCA) lesions.

Conclusion: This study has shown that there is no attribute of TGF- β in predicting ISR.

Keywords: In-stent restenosis, TGF- β , Coronary artery disease, Percutaneous coronary implantation.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hakan TİBİLLİ, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 02040, Adıyaman-Türkiye, E-mail: khanofmed@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received:27.12.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:**07.06.2023

Yayın Tarihi/Published online:30.08.2023



Bu eser, Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
Telif Hakkı © 2023 Adıyaman Üniversitesi Rektörlüğü



Bu makale araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlanmıştır.

iThenticate®
for Authors & Researchers
intihal incelemesinden geçirilmiştir.



Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ülkelerde olduğu gibi Türkiye’de de mortalite ve morbidite nedeni olarak birinci sırada yer almaktadır. Son iki dekat içinde, kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranları gelişmiş ülkelerde düşmüş olsa da, gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır. Türkiye’de yaklaşık 2 milyon kişinin KAH olduğu tahmin edilmektedir.¹ Yakın zamanlarda ülkemizde yapılan 33 merkezli, 1716 hastanın değerlendirildiği geniş kapsamlı CVSCORE-TR çalışmasında, ölümcül bir kardiyovasküler olay için on yıllık risk; 633 hastada düşük (%36.8), 513 hastada orta (%29.9) ve 570 hastada yüksek (%33.2) seviyede hesaplanmıştır.²

KAH tedavisinde amaç hayat kalitesini iyileştirmek, morbidite ve mortaliteyi önlemek ve yaşam süresini uzatmaktır. KAH tedavisinde iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlar medikal tedavi ve revaskülarizasyondur. Revaskülarizasyon perkütan koroner girişim (PKG) ile yapılabildiği gibi koroner arter bypass greftleme (CABG) ile de yapılabilir.

PKG, KAH tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Dünyada bir yıl içinde yapılan PKG sayısı yaklaşık 1.5 milyondur. Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti yapılırken, günümüzde olguların %80’inden fazlasına stent uygulanmaktadır. Başarılı PKG takiben yaklaşık 6 ay sonra olguların %5-10’unda restenoz ortaya çıkmaktadır.³

Restenoz anjiyografik ve klinik olarak birçok parametre ile tanımlanmaktadır. Hastanın girişim sonrası altı aylık takiplerinde koroner anjiyografisinde lümen çapında %50 veya daha fazla darlığın tespit edilmesi ve/veya angina yakınması, miyokard infarktüsü ve kardiyak nedenli ölümlerin olması restenoz tanımlamasında kullanılan parametrelerdir.⁴

Restenoz histopatolojik olarak, transluminal koroner revaskülarizasyon sırasında yaratılan hasarlanmaya karşı lümen boyutunda azalma ile giden ve karmaşık moleküler ve hücreyel olayları içeren

maladaptif vasküler yanıt olarak tanımlanabilir.⁵

Anjiyoplasti sonrası restenozdan başlıca sorumlu olan mekanizmalar zedelenme bölgesinde trombüs, düz kas hücresi proliferasyonu ve migrasyonu ve aşırı ekstraselüler matriks üretimi, elastik büzüşme ve damarın daraltıcı tipte yeniden şekillenmesi iken; stent restenozundan sorumlu olan başlıca mekanizma neointimal proliferasyondur.⁶

Restenoz, ilave girişimsel yöntemler ile tedavi edilip ek masraflara yol açmakta ve morbiditeyi artırmaktadır. Restenozun önceden öngörülebilir olması; maliyet etkinlik, mortalite ve morbidite azaltılması açısından potansiyel önem taşımaktadır. Stent uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinin ve tedavilerinin daha etkin yapılabilmesi için kolay uygulanabilir, ucuz ve istenmeyen kardiyovasküler olayları zamanında belirleyen etkin yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Biz bu çalışmamızda stent takılan ve SİR gelişen hastalarda bir antiinflamatuvar belirteç olan TGF- β düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın tipi

Bu araştırma retrospektif olarak düzenlenmiş olup belirli bir zaman aralığındaki veriler değerlendirilmiştir.

Araştırmanın evreni ve örneklemi

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümünde daha önce PKG uygulanmış ve Mayıs 2013 ile Ocak 2015 tarihleri arasında, yeni oluşan bir endikasyon nedeniyle KAG yapılmak üzere kliniğimize gelmiş ardışık 82 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan ve kontrol grubu olgularından aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

Verilerin toplanması

Çalışmamıza dahil edilen 82 hastanın; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, komorbid hastalıkları, stent takılma endikasyonu, daha önceki PKG öyküsü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), lipit parametreleri, kullandıkları ilaçlar, lezyon darlık oranı,

lezyon uzunluğu, stent çapı, stent uzunluğu, stent tipi (çıplak metal stent/ilaç salımlı stent), lezyon tipi ve hastalara ait demografik özellikler detaylı bir biçimde incelenerek kaydedildi.

Serum TGF- β düzeyi ölçümleri

Tüm hastalardan onam alınmak suretiyle, KAG esnasında femoral katater takıldıktan sonra 5 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra -80 santigrat derecede saklandı. Çalışmada örnek toplama sonlandırıldıktan sonra, tüm kanlar aynı gün Roche Cobas T501 marka cihazla uygun kalibrasyon ve kontrol sonrası çalışıldı.

Ekokardiyografik ölçümler

Tüm hastalara, bir kardiyolog tarafından istirahat halinde, sol dekübit pozisyonunda ekokardiyografik (EKO) inceleme yapıldı. LVEF; M Turbo, SonoSite Inc., Bothell, WA, USA cihazı ile 2-5 MHz'lik alan çalışmaları için spesifik prob kullanılarak bi-plane Simpson metodu kullanılarak hesaplandı.

Anjiyografik değerlendirme

Tüm KAG ve PKG'ler, GE anjiyografi cihazında, yılda ≥ 100 girişimsel işlem deneyimi olan girişimsel kardiyologlar tarafından standart metodlar kullanılarak yapılmıştır. Tüm hastaların daha önceki ve yeni yapılan anjiyografi görüntüleri izlenerek gerekli veriler toplandı. Stent bölgesindeki lümen çapındaki daralma $\geq 50\%$ ise restenoz var olarak kabul edildi. Lezyon tipleri AHA/ACC tanımına bağlı kalınarak değerlendirildi. İşleme ait komplikasyonlar; koroner diseksiyon, rüptür, akut tromboz, no-reflow gelişimi, stent embolizasyonu, stent malapozisyonu, yan dal oklüzyonu olup olmadığı şeklinde değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesi

Bu çalışmada veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 istatistik programı ile bilgisayar ortamında değerlendirildi ve p anlamlılık seviyesi $< 0,05$ olarak kabul edildi. Sayısal değerler ortalama \pm SD (standart sapma) veya oransal olarak değerlendirildi. 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.

Araştırmanın etik boyutu

Çalışma için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.04.2012 tarih ve 26.04.2012/188 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uygun olarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya; daha önce PKG uygulanmış, Mayıs 2013 ile Ocak 2015 tarihleri arasında yeni oluşan bir endikasyon nedeniyle KAG yapılmak üzere kliniğimize gelmiş ardışık toplam 82 hasta dahil edildi. Hastaların 60'ı erkekti. Hastaların 34 tanesinde restenoz ($\geq 50\%$ darlık) saptandı. Çalışmaya alınan restenoz grubundaki hastaların ortalama yaşı $61,4 \pm 10$, restenoz olmayan gruptaki hastaların ortalama yaşı $61,0 \pm 10$ olarak saptandı. Hastaların anjiyografileri en erken stent implantasyonu sonrası 2. ay, en geç ise 50. ayda gerçekleştirilmiştir. Stent implantasyonundan koroner anjiyografiye kadar geçen süre restenoz grubunda ortalama 7 ay, restenoz olmayan grupta ortalama 12,5 ay olarak saptandı. Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında yaş, DM, hipertansiyon, dislipidemi öyküsü, sigara kullanımı, aile öyküsü ve ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Restenoz grubundaki hastaların 7'si (%20) kadın, 27'si (%80) erkek, restenoz olmayan gruptaki hastaların 15'i (%31) kadın 33'ü (%69) erkekti (Tablo 1). İki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p = 0,28$).

Restenoz olan ve olmayan hastaların lipit panelleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,005$, Tablo 2).

Tablo 1. Restenoz olan ve olmayan gruptaki hastaların demografik verileri.

	Restenoz olmayan (n=48)	Restenoz olan (n=34)	p değeri
Yaş	61,1	61,4	0,893
Cinsiyet (kadın)	15	7	0,283
HT Öyküsü	14	19	0,163
DM Öyküsü	14	13	0,389
HPL Öyküsü	17	11	0,773
Sigara	19	12	0,693
Aile Öyküsü	5	3	0,811
SV EF (%)	55	53	0,714
İlaç kullanımı			
Asetil salisilik asit	48	34	
Klopidogrel	25	21	0,384
B-Bloker	46	31	0,656
Kalsiyum kanal blokeri	4	5	0,363
ADE-İ	36	29	0,257
Oral anti diyabetik	8	10	0,17
İnsulin	2	6	0,09

ADE-İ; Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, SV EF; Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 2. Hastaların SİR açısından temel biyokimyasal özellikleri.

	Restenoz olan	Restenoz olmayan	p değeri
LDL	114	112	0,753
HDL	38	39	0,858
Kolesterol	187	185	0,771
Trigliserit	172	156	0,435

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında stent implantasyonu yapılan lezyonların anjiyografik özellikleri ve stent tipi (çıplak metal stent/ilaç salımlı stent) açısından fark yoktu ($p>0,05$). Stent

implantasyonu uygulanan damar açısından bakıldığında RCA işlemlerinde restenoz sıklığının daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0,05$, Tablo 3)

Tablo 3. Stent takılan damarlar ve stent implantasyonu yapılan lezyonların prosedürel özellikleri.

	Restenoz olan	Restenoz olmayan	p değeri
Lezyon Tipi			
A	10	5	
B1	20	10	0,321
B2	13	13	
C	2	5	
Stent Lokalizasyonu			
LAD	10	18	0,048
CX	12	6	
RCA	21	9	
Stent Tipi			
İlaç salımlı stent	9	7	0,83
Çıplak stent	39	27	

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında takılan stent uzunluğu, stent takılan damar sayısı açısından fark yoktu

($p>0,05$). Ancak stent çapı azaldıkça restenoz oranları artmaktadır ($p=0,023$, Tablo 4)

Tablo 4. Stent implante edilen lezyonların anjiyografik ve stent özellikleri.

	Restenoz olan	Restenoz olmayan	p değeri
Stent Çapı	2,8	3	0,023
Stent Uzunluğu	23,6	21,3	0,333
Stent Takılan Damar Sayısı	1,06	1,06	0,946

Restenoz olan grup ile olmayan gruptaki hastalar arasında TGF- β düzeyleri açısından fark yoktu ($p>0,05$, Tablo 5).

Restenozun bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla yapılan çok değişkenli regresyon analizinde damar çapı ile restenoz

arasında negatif korelasyon saptandı. ($p=0.025$, Tablo 6)

Tablo 5. TGF- β -restenoz ilişkisi.

	Restenoz olan	Restenoz olmayan	p değeri
TGF- β Düzeyi	6237	6536,5	0,754

Tablo 6. İki gruptaki hastaların klinik, laboratuvar, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerinin restenoz üzerine bağımsız etkileri

	OR	% 95 C.I.	p değeri
Yaş	1,01	0,97-1,06	0,513
Cinsiyet	3,27	0,9-11,85	0,07
DM	2,26	0,75-6,75	0,143
Damar Çapı	0,27	0,09-0,85	0,025
Uzunluk	1,01	0,96-1,05	0,602
SV EF	1,08	0,98-1,02	0,742

Tartışma

Perkütan koroner girişimler günümüz KAH tedavisinde, medikal ve cerrahi tedaviye ciddi alternatif olmuştur. Ancak abartılı bir iyileşme cevabı olan restenoz, tedavinin uzun dönem başarısını ciddi biçimde azaltmaktadır. 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. Bu amaçla bir anti-inflamatuar sitokin olan TGF- β ile SİR arasındaki ilişkiyi incelediğimiz çalışmamızda TGF- β 'nın SİR'i öngördümediğini bulduk.

Stent yerleştirilmesi ile elastik geri çekilme ve negatif yeniden şekillenmenin engellenmesi neticesinde stent restenozunda ağırlıklı olarak neointimal hiperplazi rol oynar. Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal hiperplazi SİR'in başlıca nedenidir.⁵⁻⁶ Aterogeneze sorumlu tutulan ekstraselüler matriks (ESM) üzerine etkileri araştırılan TGF- β 'nın, plakta damar düz kas hücreleri tarafından matriks oluşumunu arttırarak fibröz başlığın stabilizasyonunu sağladığı ve lezyon stabilizasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir.⁷ TGF- β aktivasyonunun azalmasının, lökositlerin plakta birikimine yol açması ve damar düz kas hücresinden ESM sentezinin azalmasıyla stabil olmayan plak oluşumuna neden olarak rüptür gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

Restenozu öngörmek için pek çok faktör ileri sürülmüştür. Dibra ve arkadaşları yaptıkları geniş çaplı bir çalışmada, koroner stentlemeye karşı gelişen ve derecesini pre-

prosedürel ve post-prosedürel CRP düzeyleri arasındaki farkla değerlendirdikleri inflamatuvar cevabın restenozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma sonuçlarına göre inflamatuvar cevap ne kadar güçlü ise restenoz riski o kadar artmaktadır.⁸

Schober ve ark.⁹ koroner stentleme sonrası periferik progenitör hücre sayılarındaki değişimin restenoz gelişimini öngördürebileceğini hipotezize ettikleri bir çalışmada; işlem sonrası CD34+ sayıları artan hasta grubunda restenoz oranlarının ve stenoz çapı artışının, CD34+ sayıları düşen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Trombin; ateroskleroz ve PCI sonrası restenoz gelişiminde endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlardaki trombin reseptörlerini (PAR-1 ve PAR-4) aktive etmek yoluyla önemli rol oynamaktadır.¹⁰⁻¹¹ Heparin kofaktör II (HCFII), arter duvarında bol miktarda bulunan dermatan sülfat varlığında trombin aktivasyonunu inhibe ederek vasküler yeniden şekillenmeyi(remodelling) etkileyebilmektedir. Nobuyuki Takamori ve arkadaşları PKG uygulanan 134 hastada işlem öncesi, hemen sonrası ve işlemden 6 ay sonra HCFII düzeylerini ölçtükleri bir çalışmada, HCFII aktivitesinin anjiyografik restenozu engellemede bağımsız bir faktör olduğunu göstermişlerdir.¹²

Homosistein, lipoprotein (a), insülin, insülin benzeri büyüme faktörü ve solübl CD40 ligandının yüksek plazma düzeyleri SİR ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bütün bu faktörlerin plazma düzeylerinin yüksekliği

SİR için pozitif prediktör iken, HCFII SİR için negatif prediktör olarak görülmektedir.¹³⁻¹⁵

Birçok çalışmanın ışığında bilirubinun LDL oksidasyonunu inhibe ettiği, oksijen radikallerini temizlediği ve vasküler düz kas proliferasyonunun sınırladığı kabul edilmektedir.¹⁶⁻¹⁷ Yingzhu ve ark.¹⁸ bir çalışmada; yüksek veya yüksek normal total bilirubin düzeyi olan hastalarda SİR oranlarının, düşük total bilirubin düzeyi olanlara kıyasla anlamlı olarak daha az olduğunu göstermişlerdir.

Endotel kaynaklı Nitrik oksit (NO); vazodilatasyon, vasküler düz kas hücresi inhibisyonu, anti-aterosklerotik etki, platelet agregasyonunu önlemek ve damar duvarına beyaz hücrelerin adhezyonunun engellemek gibi özellikleri yanında, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu tetikleyen endotelin ve anjiotensin II'nin üretimini de baskılar.¹⁹⁻²⁰ Gomma ve ark.²¹ yaptıkları bir çalışmada; NO seviyesi düşük olan hastalarda SİR oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Literatürde bizim çalışmamıza benzer ve farklı sonuçlar tespit edilen çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde Hudzik ve ark.²² ile Szkodzinski ve ark.²³ yaptıkları çalışmalarda IL-6 ve TGF- β seviyeleri ile SİR arasında bir ilişki olmadığı göstermişlerdir. Bu çalışmaların aksine Wang ve ark.²⁴ yaptıkları hayvan deneyinde TGF- β 'nın SİR'i azalttığını gösterilmişlerdir. Trzeciak ve ark.²⁵ çıplak metal stent ile yaptıkları bir çalışmada ise TGF- β seviyelerinin yüksekliği ile SİR arasında pozitif bir ilişki tespit etmişlerdir. Çok kesitli bilgisayarlı anjiyo ile yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı ile yaş ve sol ventrikül ejeksiyonu fraksiyonu arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir.²⁶ Bizim çalışmamızda bu iki parametre ile SİR arasında bağımsız bir ilişki tespit edemedik. Bu durum hasta sayısının yetersiz olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmanın hasta sayısının yetersiz olması, prospektif bir çalışma olmaması ve kontrol KAG sürelerinin çok değişken olması, hastalara uygulanan önceki PCI işleminin farklı uzmanlar tarafından yapılmış olması,

stent markalarının farklı olması gibi durumlar bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

KAH'nın girişimsel tedavisindeki gelişmelere rağmen restenoz PKG için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bir inflamatuvar olay olarak varsayılan SİR konusunda literatürde inflamatuvar ve antiinflamatuvar yolaklar ile farklı sonuçlar gözükmektedir. İnflamatuvar belirteçlerden; CRP, CD 40+, CD34+, homosistein, insülin seviyeleri ile SİR arasında pozitif bir ilişki tespit edilirken, IL-6 seviyeleri ile SİR arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Antiinflamatuvar belirteçlerden bilirubin, NO, Heparin kofaktör II gibi belirteçler ile SİR arasında negatif bir ilişki gözükmesine rağmen, önemli bir antiinflamatuvar belirteç olan TGF- β seviyeleri ile SİR arasında farklı sonuçlar gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Tüm bu veriler ışında SİR'in koroner işlemler için önemli bir sorun olmaya devam edeceği ve erken tespiti için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

Araştırmanın Etik Boyutu

Çalışma için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.04.2012 tarih ve 26.04.2012/188 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uygun olarak yapıldı.

Bilgilendirilmiş Onam

Tüm hastalardan ve kontrol grubu olgularından aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

Yazar Katkıları

Çalışma konsepti/Tasarımı: HÖ; Veri toplama: HT; Veri analizi ve yorumlama: HT ve OK; Literatür taraması: HT; Yazan: HT

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

Araştırma Desteği

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

Beyanlar

Bu yazı daha önce herhangi bir yerde sunulmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Kaynaklar

1. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
2. Dinc Asarcikli L, Kis M, Koza Y, Oguz D, Güvenc TS, Tosun V, İnci S, Zoghi M; CVSCORE-TR investigators. Cardiovascular risk unawareness is common in individuals admitting to cardiology outpatient clinics in Turkey: the CVSCORE-TR study. *Scand Cardiovasc J.* 2021 Apr;55(2):82-90.
3. Hannan EL, Cozzens K. Reporting of Percutaneous Coronary Interventions Site-Specific Mortality. *JAMA Cardiol.* 2021 Nov 1;6(11):1343.
4. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, al. A 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 Jan 18;145(3):e4-e17.
5. Kawai K, Virmani R, Finn AV. In-Stent Restenosis. *Interv Cardiol Clin.* 2022 Oct;11(4):429-443.
6. Kuntz SH, Torii S, Jinnouchi H, Cornelissen A, Sakamoto A, Sato Y, Kutyna M, Romero ME, Lejay A, Schwein A, Bonnin E, Finn AV, Chakfé N, Virmani R. Pathology and Multimodality Imaging of Acute and Chronic Femoral Stenting in Humans. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020 Feb 24;13(4):418-427.
7. Grainger DJ. Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):399-404
8. Alban D. Et al. 'Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting' *Am Heart J* 2005; 150: 344-50.
9. Schober A, Hoffman R. et al. Peripheral CD34+ cells and the risk of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 96:1116-1122.
10. DiCorleto PE. Cellular mechanisms of atherogenesis. *Am J Hypertens.*1993;6:314S-318S.
11. Wilensky RL, Pyles JM, Fineberg N. Increased thrombin activity correlates with increased ischemic event rate after percutaneous trans-luminal coronary angioplasty: lack of efficacy of locally delivered urokinase. *Am Heart J.* 1999;138:319-325.
12. Takamori N, Azuma H, et al. High plasma heparin cofactor II activity is associated with reduced incidence of in-stent restosis after percutaneous coronary implantation. *Circulation.* 2004;109:481-486.
13. Lowe HC., Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in- stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:183-193.
14. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B 12, and vitamin B 6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:973-979.
15. Frystyk J, Ledet T, Moller N, et al. Cardiovascular disease and insulin-like growth factor I. *Circulation.* 2002;106:893-895
16. Novotny L, Vitek L: Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Exp Biol Med (Maywood),* 2003; 228: 568-571
17. Vitek L, Jirsa M, Brodanova M, Kalab M, Marecek Z, Danzig V, Novotny L, Kotal P: Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis,* 2002; 160: 449-456.
18. Yingzhu C, Xianxian C, et al. Protective and Indicating Effect of Indirect Bilirubin in Intracranial or Extracranial Artery Atherosclerotic Stenosis Progresses. *J Atheroscler Thromb,* 2011; 18:574-583.
19. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95:1747-55.
20. Takemoto M, Egashira K, Usui M et al. Important role of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the patho-genesis of coronary vascular and myocardial structural changes induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *J Clin Invest* 1997; 99: 278-87.
21. Gomma AH., Elrayess MA., et al. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and - 786T>C) gene polymorphisms are associated with coronary in-stent restenosis. *Eur Heart J,* 2002; 23:1955-1962, doi:10.1053/euhj.2002.3400
22. Hudzik B, Szkodzinski J, Romanowski W, Wilczek K, Wojnar R, Lekston A, Polonski L, Zubelewicz-Szkodzinska B. No predictive value of serum interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in identifying patients with a first restenosis, recurrent restenosis or a history of restenosis. *Eur Cytokine Netw.* 2009;20(3):135-9.
23. Szkodzinski J, Blazelonis A, Wilczek K, Hudzik B, Romanowski W, Gasior M, Wojnar R, Lekston A, Polonski L, Zubelewicz-Szkodzinska B. The role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):493-500.
24. Wang DS, Ganaha F, Kao EY, Lee J, Elkins CJ, Waugh JM, Dake MD. Local Stent-Based Release of Transforming Growth Factor-β1 Limits Arterial In-Stent Restenosis. *J Lab Autom.* 2016;21(2):305-11.
25. Trzeciak P, Hawranek M, Ostrowska Z, Wiczkowski A, Poloński L, Gąsior M. The Relationships between Polymorphisms in Genes Encoding the Growth Factors TGF-β1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the Restenosis Process in Patients with Stable Coronary Artery Disease Treated with Bare Metal Stent. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150500.
26. Kis M, Yurdam FS. The relationship between degree of coronary artery stenosis detected by coronary computed tomography angiography and ACEF risk score in patients with chronic coronary syndrome. *Ann Saudi Med.* 2023 Jan-Feb;43(1):35-41.