

İntrakoroner Stent Uygulanan Olgularda Trombosit Aktive Eden Faktör Düzeyi ve Restenoza Etkisi

Y. Doç. Dr. Cevat ŞEKURİ, Prof. Dr. Hakan KÜLTÜRSAY*, Y. Doç. Dr. Levent CAN*,
Uz. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU*, Prof. Dr. Afif HÜSEYİNOV**, Prof. Dr. Mustafa AKIN*,
Prof. Dr. Cüneyt TÜRKÖĞLU*

Çelal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, Manisa *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, İzmir
** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, İzmir

ÖZET

Fosfolipid yapısında inflamatuvar bir mediyatör olan trombosit aktive edici faktör (Platelet Activating Factor, PAF) düzeyinin girişimsel intrakoroner uygulamalar sırasında lezyon bölgesinde salınımının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hem koroner stent implantasyonunun hem de stent sonrası gelişebilen restenozun PAF düzeylerini ne şekilde değiştirdiği prospektif olarak değerlendirildi.

Balon anjiyoplasti sonrası elektif stent uygulanan her iki cinsiyetten 18 olguda invazif girişim öncesi, stent sonrası ve kontrol anjiyografi (stent uygulamasından 4-6 ay sonra) sırasında olmak üzere toplam 3 kez kan örneği alınarak PAF düzeyleri ölçüldü. Yaş ve cinsiyeti hasta grubu ile uyumlu 18 sağlıklı olgunun kan PAF düzeyleri kontrol grubu olarak kullanıldı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma grubunun bazal PAF değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu (0.21 ± 0.07 'e karşı 2.5 ± 0.3 ; $p < 0.05$). Stent implantasyonu sonrasında lezyon distalinden alınan kan örneklerinde PAF düzeylerinde belirgin artış saptandı (4.8 ± 0.6). Restenoz gelişen olgularda ($n=5$) girişim öncesindeki PAF değerleri ile girişim sonrası ve 6. aydaki kontrol anjiyografileri sırasındaki değerler arasında anlamlı bir fark bulunmazken, restenoz gelişmeyen olguların 6. ay sonundaki PAF değerleri girişim öncesi değerlerinden anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). Restenoz gelişen olgularla restenoz gelişmeyen olgular aynı dönem PAF değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Bu çalışmanın sonuçları, 1) Koroner arter hastalığında PAF düzeyleri yükselmektedir, 2) Koroner stent implantasyonu PAF düzeyinde belirgin artışa yol açmaktadır. Bu bulgular koroner stentlerinin olasılıkla inflamatuvar bir yanıtı tetiklemek yoluyla PAF salınımında artışa yol açabileceğini desteklemektedir. Ancak PAF düzeyleri ile stent restenozu arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Anahtar kelimeler: Trombosit aktive edici faktör (PAF), stent, restenoz

Alındığı tarih: 26 Ocak, revizyon 17 Ekim 2000
Yazışma adresi: Dr. Cevat Şekuri, Erzene mah. 113 sok. No: 31, Çamyuva, 35040 Bornova - İzmir
Tlf: (0232) 375 6648 Faks: (0236) 237 0213
E.mail: csekuri@superonline.com

Bu çalışmanın sonuçları, Mayıs 1999'da Washington'da "1st International Congress on Heart Disease" ve Ekim 1999'da İzmir'de "Ulusal Türk Kardiyoloji Kongresinde" sunulmuştur.

Başarılı koroner revaskularizasyon girişimlerinden sonra gelişen restenoz olayı kardiyologlar için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Vasküler hasarın iyileşme yanıtı olarak kabul edilen restenoz, pek çok bileşenin yer aldığı mekanizması henüz tam anlaşılamamış karmaşık bir olaydır (1). Restenoz gelişmesinde başlıca iki olay rol oynamaktadır. Bunlardan birincisi "remodeling" yani damar çapında veya damar katmanlarında akut veya kronik dönemde meydana gelen değişikliklerdir. İkinci olay ise hasar bölgesinde damar duvarında düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu sonucu gelişen neointimal hiperplazidir (12). Bazen bunlardan biri ön planda iken, bazen de her ikisi birlikte restenoz gelişmesinde rol oynayabilmektedir. Balon anjiyoplastisi sonrası gelişen restenozdan hasara uğramış vasküler yapının yeniden yapılanması sorumlu tutulurken, stent uygulamasından sonra gelişen restenoz için esas olarak neointimal hiperplazinin fizyopatolojide rol oynadığı düşünülmektedir (2,3).

Membran fosfolipidlerinin yıkım ürünleri olan lipid yapısındaki mediyatörler pek çok fizyolojik ve patolojik olayda rol oynamaktadır (4). Bu mediyatörlerden biri olan trombosit aktive edici faktör (PAF)'immunolojik ve non-immunolojik uyarılar sonucu inflamatuvar hücrelerden ve endotel hücrelerinden salınır (6,7) PAF, trombositleri etkilediği konsantrasyonların çok altındaki düzeylerde nötrofilleri aktive ederek onların kemotaksisine, agregasyonuna ve degranülasyonuna, ayrıca nötrofillerden serbest oksijen radikali oluşmasına aracılık ederek iskemik hasarın ilerlemesinde önemli rol oynar (8). Hayvan deneylerinde PAF'ın koroner vazokonstriksiyon, myokardın kasılma gücünde azalma ve aritmojenez gibi olaylarda major mediyatör olarak görev yaptığı gösterilmiştir (43). Bu nedenle iskemi, miyokard infarkt-

lüsü ve ani kardiyak ölüm gibi çeşitli kardiyak bozukluklardaki rolü üzerinde önemle durulmaktadır (42).

Koroner arter hastalıklarında PAF düzeyinin yükseldiği ve önemi ile ilgili pek çok çalışma mevcut iken stent restenozunda PAF'ın rolü üzerinde yeterince çalışma bulunmamaktadır. Stent implantasyonundan sonraki erken dönemlerde ilk olay hem balon hem de stentin yarattığı gerilime bağlı olarak gelişen mekanik hasardır. Hasarlı hücreler ve matriksten ilk olarak fibroblast büyüme faktörü salgılanmaya başlar. Normal akımın başlamasıyla da trombin, fibrin ve fibronektin gibi plazma proteinleri ve bunları takiben olan büyüme modulatorü, sitokinler ve lökosit ile trombosit enzimleri salgılanmaya başlar. Stent yüzeyinin pürüzlü yapısı, elektriksel şarjı ve elektrokimyasal özellikleri de mikro hava kabarcıklarının tutulmasına ve buna bağlı olarak aslında trombozist olan yüzeyin hızlı bir şekilde trombojenik hale gelmesine neden olurlar (15,16). Kronik dönemde ise yaklaşık 3 ay içinde stent bacakları tümüyle damar duvarı içine gömülür ve endotel tabakasıyla kaplanır. Çok çekirdekli dev hücrelerin, makrofajların bu dönemde hala görülür olması yabancı cisim reaksiyonunun devam ettiğini yansıtır ve restenoz gelişiminin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu dönemde restenotik stentlerde membran disfonksiyonu sonucu artmış lökosit adezyonu, trombojenite ve lipid infiltrasyonu gözlenmektedir. Ayrıca düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve aşırı matriks yapımı stent içinde ve çevresindeki doku artışı ile birlikte lümenin daralmasına yol açabilir (17).

Bu çalışmada stent implantasyonu öncesi ve sonrasında gelişen akut ve kronik hasar evresinde PAF düzeyleri ile stent restenozu gelişmesi arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde Ocak 1997 ile Mart 1998 tarihleri arasında koroner artere stent implantasyonu endikasyonu konan 37 - 70 yaş arasında (52.4 ± 2.3) her iki seksten toplam 18 olgu (14 erkek, 4 kadın) alınmıştır. Çalışma protokolü anlatıldıktan sonra tüm olgulardan kanlarının PAF düzeyi tayini amacıyla kullanılması için onay alınmıştır.

Hastaların taşıdığı koroner arter hastalığı risk dağılımları tablo 1'de gösterilmiştir. Diyabetin restenozdaki rolü bilindiğinden ve sonuçları saptırabileceği düşünülerek bu olgular çalışmaya alınmadı.

Tablo 1. Hasta grubunun temel özellikleri

Değişken	Hasta grubu (n=18)
Yaş	52.4±2.3
Kadın	4 (%22)
Erkek	14 (%78)
Risk faktörleri	
Dislipidemi	12 (%67)
Hipertansiyon	7 (%39)
Sigara kullanımı	14 (%78)
Aile öyküsü	5 (%28)
Obesite	4 (%22)
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	51±7

Olgular klinik ve anjiyografik olarak 6 ay süre ile kardiyak risk faktörleri, lezyon morfolojileri ve restenoz oranları açısından izlendiler. Restenoz oranlarını belirlemek amacıyla altıncı ayın sonunda veya klinik olarak endikasyon mevcut ise daha erken olmak üzere kontrol anjiyografileri çekildi ve bu sırada PAF düzeyi tayini için aort kökünden kan örnekleri alındı. Klinik izlemede miyokard infarktüsü, koroner arter bypass greft ameliyatı ve hedef lezyona revaskularizasyon girişimi geçirenler çalışmadan çıkarıldı. Stent yerleştirilen yerde %50 ve üzerindeki darlıklar restenoz olarak kabul edildi. PAF düzeyi ölçümleri balon anjiyoplasti öncesinde (aort kökünden), stent yerleşimi sonrasında (lezyon distalinden) ve kontrol anjiyografi sırasında (aort kökünden) olmak üzere toplanan kan örneklerinde yapıldı. Ayrıca yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzeyen 18 sağlıklı olgudan alınan plazma PAF değerleri kontrol grubu olarak kullanıldı.

Balon anjioplastisi ve stent implantasyonu:

Tüm stentler, femoral girişim yolu ile 7 veya 8 F klavuz katater kullanılarak yerleştirildi. Opak madde olarak tüm hastalarda İpromid (Ultravist-schering) kullanıldı. Lezyon distalinden kan örneği alabilmek için klavuz tel üzerinden özel infüzyon katateri geçirildi ve daha sonra klavuz tel çıkarılarak kan örneği toplanmaya başlandı. Koroner perfüzyonu bozmamak için bu işlem çok yavaş bir şekilde gerçekleştirildi. Balon anjiyoplastisi sırasında akut tıkanma veya tıkanma tehdidi olması ve koroner akımda azalma stent endikasyonunu oluşturdu. Ayrıca balon anjiyoplasti sonrası rezidüel darlığın %30'un üzerinde olduğu tüm olgulara stent yerleştirildi. Restenotik koroner darlık ve tam tıkalı arterlere ise doğrudan stent implante edildi. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) %30'un altında olan olgular ve kantitatif koroner anjiyografik ölçümle referans damar çapı 2,5 mm'den küçük lezyonlar çalışmaya alınmadı. Stentlerin %72,8'i sol ön inen koroner artere (LAD), %2,5'i sirkumfleks artere ve %23,7'si de sağ koroner artere uygulandı. Hedef aterosklerotik lezyonların morfolojik sınıflandırmasına göre olguların %53'ü B tipi, %42'si C tipi idi. Olguların koroner akım derecelerinin TIMI (Trombolysis In Myocardial Infarction) sınıflandırmasına göre dağılımı; O:

%9,7 (2/22), I: %50 (11/22), II: %36,8 (8/22) ve III: %2,5 ise (1/22) şeklinde değerlendirildi. Stent implantasyonu sonunda %30'un altında rezidüel darlık kalması işlemsel başarı olarak kabul edildi. Girişim sonrasında ölüm, miyokard infarktüsü veya acil cerrahi gereksinimi olmaması klinik başarı olarak değerlendirildi. Stentler yüksek basınç (14 ± 4 atm) altında yerleştirilerek rezidüel darlığın kalması amaçlandı. Olgulara işlem sırasında 10000 Ü heparin intravenöz bolüs olarak uygulandı. Girişim sonrasında 4-6 saat süre ile heparin (1000 Ü/s) infüzyonuna devam edildi. Kontrendikasyon olmayan tüm olgulara invazif girişimden itibaren 1 ay süre ile tiklopidin (500 mg/gün) ve sürekli aspirin (100-300 mg/gün) başlandı. Ayrıca olgular bulgularına göre organik nitrat (izosorbid dinitrat 40-60 mg) ve kalsiyum kanal blokörü (diltiazem 90-180 mg/gün) preparatları kullandılar.

Olguların kontrol koroner anjiyografileri ortalama 4.2 ± 1.8 (ortalama \pm SS) ay sonra çekilerek restenoz açısından değerlendirildi.

PAF tayini

Olgulardan bazal plazma PAF değerlerinin ölçülmesi amacıyla balon dilatasyonu öncesinde aort kökünden, stent implantasyonu sonrasında lezyonun distalinden infüzyon kateteri aracılığı ile 3'er cc iki kan örneği soğuk polipropilen tüplere alındı. Bu örnekler soğuk şartlarda santrifüj ile plazması ayrıldıktan sonra -80°C de saklandı. Alınan kan örneklerinde soğuk santrifüj sonrasında HCL ile plazmada bulunan ve PAF'ı hidrolize eden asetilhidrolaz enzimi inhibe edildi. HENKS solüsyonu ile santrifüj uygulanıp özel ekstraksiyon kolonlarından geçirilerek PAF plazmadan ayrıştırıldı. Ekstrakte edilmiş plazma örneklerden PAF'ın diğer polar ve nonpolar lipidlerden pürifiye edilmesi yüksek basınçlı lipid kromatografisi (HPLC) yöntemiyle yapıldı. Pürifiye edilerek kurutulan örneklerden RIA yöntemi ile PAF kantitatif ölçümü yapıldı. Bu amaçla PAF [^3H] biotrack cellular communication assay sistemi (Amersham Life Science) kullanıldı.

Veri analizi

Tüm veri aritmetik ortalama \pm standart hata (s.e.m.) olarak verildi. İstatistiksel analiz Prism (for Windows 95) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arası farkı belirlemek için tek yönlü varyans analizi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar için Newman-Keuls testi kullanıldı. Tüm veri için $p < 0.05$ olduğunda fark anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

18 hastada hastane içi dönemde önemli bir komplikasyon ile karşılaşılmadı. Sağlıklı kişilerin venöz kandan elde edilen plazma PAF Başarılı stent uygulaması yapılmış düzeyi 0.19 ± 0.08 ng/dl olarak saptandı. Hasta grubunun işlem öncesi aort kökünden alınan kan örneklerindeki plazma ortalama PAF değeri, stent yerleştirilmesinden hemen sonra lezyon distalinden alınan örneklerdekine oranla anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$). Olguların 6. ayda

ki kontrol anjiyografi sırasında aortadan elde edilen plazma PAF düzeyleri ile girişim öncesi değerlerine göre düşük bulunmakla beraber, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($p > 0.05$).

Altıncı ayda yapılan kontrol anjiyografilerde 5 hastada (%28) restenoz saptandı. Restenoz gelişen ve gelişmeyen olguların kontrol anjiyografileri sırasında alınan kan örneklerindeki PAF değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Ancak restenoz gelişen olguların kontrol anjiyografileri sırasındaki PAF düzeyleri girişim öncesi düzeylerine göre bir farklılık göstermeyen, restenoz gelişmeyen olguların bu değerleri girişim öncesi değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). (Tablo 2).

Tablo 2. Plazma PAF değerleri. (ortalama \pm s.e.m. olarak verilmiştir.)

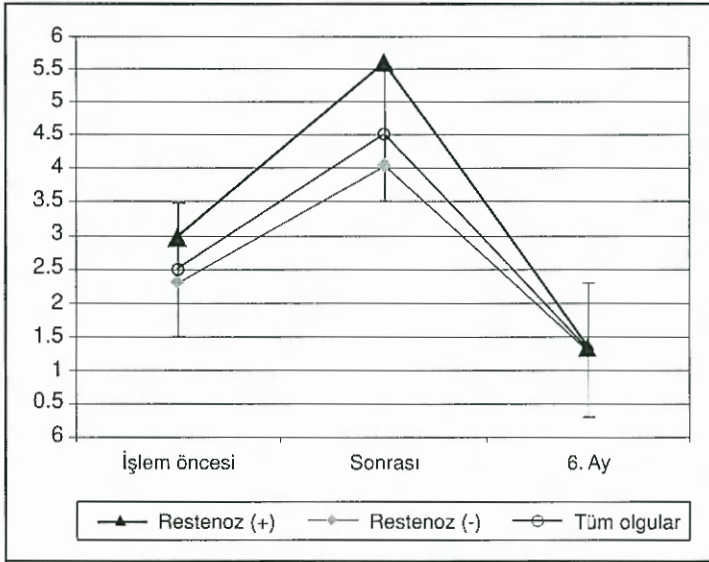
Grup	İşlem öncesi	İşlem sonrası	6. ay kontrol
Kontrol grubu	0.21 \pm 0.08		
Tüm olgular (n=18)	2.5 \pm 0.3	4.8 \pm 0.6*	1.3 \pm 0.3
Restenoz gelişen (n=5)	2.6 \pm 0.5	5.6 \pm 1.8	2.0 \pm 0.5
Restenoz gelişmeyen (n=13)	2.5 \pm 1.28	4.3 \pm 0.6*	1.1 \pm 0.4

*; $p < 0.01$: işlem öncesi değerinden farkı

TARTIŞMA

Bu çalışmada koroner arter hastalığı nedeniyle stent yerleştirilmiş hastaların işlemten hemen sonra koroner damarlarından alınan kan örneğinde PAF düzeyinin stent implantasyonundan önceki değere göre artmış olduğu bulundu. Stent implantasyonunu izleyen 6. aydaki PAF düzeyleri ise girişim öncesi değerlerden düşük olmakla beraber, istatistiksel açıdan fark görülmedi. Stent implantasyonundan sonraki ileri dönemde PAF düzeyi restenoz gelişmeyen olgularda girişim öncesi düzeye göre anlamlı derecede düşük bulunurken, restenoz gelişen olgularda benzer düzeyde kaldı.

Bilindiği gibi balon anjiyoplasti ve stent uygulamalarının amacı endotel ve subendotelial bölgede kontrollü bir hasar oluşturup kısmi veya tam bir damar açıklığı sağlamaktır (10,11). PAF stenotik ve hasara uğramış endotel bölgesinde kendi başına ve (12) prostaglandinler, leukotrienler ve ICAM-I, VCAM-I gibi sitokinler ile etkileşmek yoluyla vasküler he-



Şekil 1. Plazma PAF düzeylerinin gruplarda zaman içindeki değişimi

mostazı sağlayan bir trombosit agregasyon mediyatörüdür (13). Koroner arter hastalığı olan kişilerden ve koroner tromboz oluşturulan köpeklerden alınan endarterektomi örneklerinde hasara uğramış endotel bölgesinde PAF düzeyinin lokal olarak yükseldiği gösterilmiştir (16). Literatürde invazif koroner girişimlerle PAF düzeyleri arasındaki olası bir ilişkiyi araştıran çalışma sayısı çok azdır ve bu çalışmalar genellikle hayvan modelleri üzerinde yapılmıştır. Çalışmamız, koroner arter hastalarında stent uygulamasının PAF düzeyini ne yönde etkilediğini ve restenoz gelişmesinde PAF'ın rolü olup olmadığını araştıran ilk çalışmadır. Stent implantasyonundan sonra PAF düzeyinde saptanan yükselme girişim sırasında uyarılmış trombosit, lökosit ve endotel hücrelerinden kaynaklanıyor olabilir. Normal koşullarda dolaşıma az miktarda PAF salıverilmesine neden olan endotel hücreleri, lökositler ve trombositler, damarlarda ciddi bir hasar oluştuğunda çok miktarda PAF'ın dolaşıma katılmasına neden olurlar (15). İşte mekanizması tam anlaşılamayan bu etkileşimler stent implantasyonu sırasında da meydana gelmekte ve bu hücrelerin uyarılması ile PAF sentez ve sekresyonunda bir artış olabilmektedir. Bu çalışmada stent öncesinde hemen ilk balon dilatasyonunu takiben bir kan örneği daha alınmadığı için PAF yükselmesinin balonun yaptığı hasara mı yoksa stente mi bağlı olduğunu ayırt etmek mümkün olmamakla beraber, stent implantasyonunun 14 atmosfer gibi yüksek bir basınç altında yapıldığı dü-

şünülecek olursa damarda oluşabilecek maksimum hasarın yaratılmış olduğu kabul edilebilir. Oysa balon anjiyoplastide genellikle bu değerlere çıkılmamaktadır. İlginç olarak stent implantasyonundan sonra restenoz gelişmeyen olgularda PAF düzeyi girişim öncesi değerlerden düşük bulunurken, restenoz gelişen olgularda girişim öncesi değerlerini koruması PAF'ın restenozdaki intimal hiperplazi gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. PAF'ın restenozla ilişkisine dair çalışmalar birbirleri ile çelişkili sonuçlar içermektedir. Herbert ve arkadaşları, düz kas hücreleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, PAF'ın doza bağımlı mitojenik etkiye sahip olduğu halde intimal neoplazi gelişimine katılmadığı, dolayısıyla vasküler hasar sonrası gelişen

restenozda rol oynayan esas mediyatör olamayacağını ileri sürmektedirler (19). Öte yandan Gaumand ve arkadaşları, PAF'ın monosit, makrofaj ve endotel hücrelerini etkileyerek düz kas hücreleri üzerinde önemli bir proliferatif etkisi olan İL-6 üretimini stimüle etmek yoluyla girişim sonrası restenozdan sorumlu önemli bir mediyatör olabileceğini ileri sürmüşlerdir (18). Literatürde klinik ve anjiyografik olarak restenozla PAF ilişkisini, özellikle de stent restenozunu inceleyen çalışma olmaması nedeniyle sonuçlarımızın karşılaştırmalı yorumunu yapmak güçtür.

Sonuç olarak koroner arter hastalığında PAF düzeyleri yükselmektedir. Stent implantasyonu gibi invazif girişimler ise olasılıkla inflamatuvar bir reaksiyonu tetiklemek yoluyla PAF düzeyinde anlamlı bir artışa yol açmaktadır. Ancak bu PAF yüksekliğinin düzeyi restenozla ilişkisi yok gibi görünmekle birlikte stent implantasyonundan sonra restenoz gelişen olgularda PAF'ın koroner arter hastalarında olduğu gibi girişim öncesi düzeylerini koruyor olması restenoz gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla PAF'ın restenoz üzerindeki olası rolünün kesinleşmesi için daha geniş çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Holmes D, Vietstra R, Smith H, et al: Restenosis After PTCA : a report from the PTCA registry of the NHLBI. Am J Cardiol 1984; 53:77C-81C

2. **Bertrand ME:** Restenosis: Is pharmacological intervention the answer? *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 1997; 2: 147-52
3. **Fischman D, Leon M, Baim D, et al:** A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331: 496-501
4. **Imazumi TA, Stafforini DM, Yamada D, et al:** Platelet Activating Factor; a mediator for clinicians. *J Int. Med* 1995; 238: 5-20
5. **Snyder F:** Chemistry and biochemical aspect of Platelet Activating Factor :A novel class of acetylated ether-linked choline phospholipids. *Med Research Rev* 1985;5:107-40
6. **Braquet P, Towqui L, Shen TY:** Perspectives in Platelet Activating Factor research. *Pharmacol. Rev* 1987;39: 97-145
7. **Siminiak T, O'Gorman DJ, Shahi M, et al:** Plasma mediated neutrophil stimulation during coronary angioplasty: autocrine effect of platelet activating factor. *Br Heart J* 1995;74:625-30
8. **Bonavida B, Mencia-Huerta JM:** Platelet Activating Factor and cytokine network in inflammatory processes. *Clin Rev in Allergy* 1994;12:381-95
9. **Duran WN, Milazzo VJ, Sabido F, et al:** Platelet Activating Factor modulates leucocyte adhesion to endothelium in ischemia-reperfusion. *Microvasc Res* 1996;51:108-15
10. **Kuntz R, Baim D:** Defining of coronary restenosis: newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993;88:1310-23
11. **Durrieu-Jais C, Macchi L, Bihour C, et al:** A study of platelet activation following coronary angioplasty. Effect on acute occlusion and restenosis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:1259-65
12. **Sagach VF, Zhukova AV, Braquet P:** Endothelium-dependent effects of platelet-activating factor in the coronary circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl 12:S85-89
13. **Libby P, Clinton SK:** Cytokines as mediators of vascular pathology. *Nouv Rev Fr Hematology* 1993;34Suppl:S47-53
14. **Serebruany VL, Gurbel PA, Murugesan SR, et al:** Depressed plasma platelet-activating factor acetylhydrolase in patients presenting with acute myocardial infarction. *Cardiology* 1998;90:127-30
15. **Feuerstein G, Rabinovici R, Leor J, et al:** Platelet-activating factor and cardiac diseases: therapeutic potential for PAF inhibitors. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1997;15:255-84
16. **Mueller HW, Haught CA, McNatt JM, et al:** Measurement of Platelet Activating Factor in canine model of coronary thrombosis and in endarterectomy samples from patients with advanced coronary artery disease. *Circ Res* 1995;77:54-63
17. **Eldar M, Lysko PG, Schulhoff NM, et al:** Effects of coronary angioplasty on plasma platelet activating factor in man. *J Lipid Mediat.* 1992;5:313-9
18. **Gaumont F, Fortin D:** The role of platelet activating factor (PAF) in vascular smooth muscle proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30:169-75
19. **Herbert JM, Laplace MC, Mares AM, et al:** Platelet activating factor (PAF) is not an essential component of the cascade leading to smooth muscle cell proliferation following vascular injury. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1995 Jul;12:49-57