

# Kararlı Angina Pektoriste Leukotrien C<sub>4</sub>

Y. Doç. Dr. Mehmet METİN, Dr. Hakan PAYDAK, Uz. Dr. Aydın AKSOY,  
Dr. Sami EREN, Doç. Dr. Atiye ÇENGEL, Prof. Dr. Sevim ERCAN,  
Prof. Dr. Övsev DÖRTLEMEZ, Prof. Dr. Halis DÖRTLEMEZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Farmakoloji Anabilim Dalları, Ankara

## ÖZET

Arakidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz yolunun ürünü olan lökotrien (LTC<sub>4</sub>), kronik kararlı angina pektoris tanımlayıp koroner arter hastalığı saptanan 26 olguda perifer arter ve ven kanında ölçüldü. Koroner anjiyografisi normal olan 13 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Koroner arter hastalarında arteriyel LTC<sub>4</sub> düzeyi yüksek olup (99.2±20.0 ng/ml) kontrol grubuna göre (53.8±11.6 ng/ml) anlamlı yükseklik gösterdi (p<0.05). Koroner anjiyogramlarına göre ayırım yapılan hasta grubunda, tek damar hastalarında arteriyel LTC<sub>4</sub> düzeyi (72.1±12.4 ng/ml)'nin yüksekliği anlamlı değildi. 2 damar hastalarında arteriyel LTC<sub>4</sub> düzeyi 102±18.3 ng/ml, 3 damar hastalarında ise 123.9±21.1 ng/ml olup, kontrol grubuna göre anlamlı yükselme gösterdi (p<0.05 ve p<0.01). Hasta grubunun venöz LTC<sub>4</sub> düzeyleri kontrol grubundan fazla bir farklılık göstermedi.

Sonuçta, kronik kararlı angina pektorisde, koroner arter hastalığının yaygınlığı ile orantılı olarak arteriyel LTC<sub>4</sub> düzeyi yükselmekte, venöz LTC<sub>4</sub> düzeyi ise değişmemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Koroner arter hastalığı, lökotrienler

Arakidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz yolunun son ürünü olan lökotrienler peptid içerip içermediklerine göre 2'ye ayrılır (1).

1) Sülfido-peptid zinciri içeren peptidik lökotrienler (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, LTF<sub>4</sub>)

2) Non-peptidik lökotrienler (LTB<sub>4</sub>)

Lökotrienler koroner vazospazmı yapmanın yanı sıra (2) miyokard kontraktilesini azaltmakta ve ven-

triküler ektopik ritme neden olmaktadır (3). Monositler ve makrofajlar, arakidonik asidin lipooksijenaz sağlayarak lökositlerden diğer lökotrienlerin (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub>) oluşumunu hızlandırır. Bunlar da trombosit agregasyonunu arttırmalar, vasküler konstriksiyona neden olurlar. Aterogenez esnasında ya da sonrasında azalmış kan akımından lökotrienler sorumlu tutulmaktadır (4). Akut miyokard infarktüsülü hastalarda nötrofil agregasyonunun ve vazospastik anjinalı hastalarda koroner arterde mast hücresi birikiminin arttığına dair kanıtlar mevcuttur (5). Mast hücreleri de lökotrien, histamin ve prostaglandin salınımına neden olarak miyokard iskemisinin gelişimine katkıda bulunurlar (6).

Akut miyokard infarktüsünde ve koroner arter spazmında serumda LTC<sub>4</sub>-benzeri aktivitenin yükseldiği daha önce yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (7).

Biz, bu çalışmamızda, kararlı angina pektoris olgularında LTC<sub>4</sub>-benzeri aktivite düzeyini ölçüp bunların kontrol grubuyla karşılaştırmasını yaparak lökotrienlerin koroner kalp hastalığındaki tanılal değerini araştırmayı planladık.

## MATERYEL ve METOD

Çalışmamız Eylül, Ekim, Kasım 1990 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı hemodinami laboratuvarında tetkik edilen 26 hasta üzerinde yapılmıştır. 26 hastanın 17'si erkek, 9'u kadın olup erkeklerde yaş ortalaması 53.1 (34-65), kadınlarda 45.5 (38-60) idi. Çalışmaya sadece kronik kararlı angina pektoris olan hastalar alındı. Koroner anjiyografisinde koroner arter hastalığı görülmeyen 13 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu ve bunların yaş ortalaması 51.7 (40-61) idi. Geçirilmiş miyokard infarktüsü, kararsız angina pektoris, kalp yetmezliği ve bronşial astmalı hastalar çalışma grubuna alınmadı.

Alındığı tarih: 4 Ocak 1991

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Metin, Ümitköy 21/7  
Ankara. Tel:235 03 51

Koroner anjiyografiden önce tüm hastalara 5 mg oral diazepam ve 800.000 Ü procain penisilin İ.M. verildi. Anjiyografi öncesi femoral artere yerleştirilen introducer sheath yardımı ile femoral arter kanı, brakial venden de venöz kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin alınmasından sonra, Judkins yöntemi ile sırasıyla önce sol ventrikülografi, sonra sol ve sağ selektif koroner anjiyografiler yapıldı. Koroner sianjiyogramlar birbirinden habersiz en az 3 uzman tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerdeki % 50'nin altında olan darlıklar önemsiz kabul edildi.

LTC4-benzeri aktivite tayininde Folco ve Sala tarafından tamamlanan yöntem uygulanmıştır. Burada önce serum ayrılmış, 10 mg/ml asetil salisilik asit eklenmiş, üzerine 1 ml 5 N HCL eklenip +4°C'de 15 dakika 3000 g'de santrifüj edilmiştir. Üstte oluşan faz alınmış, bunun üzerine 2 ml etil asetat ilave edilip iyice çalkalandıktan sonra +4°C'de 15 dakika 3000 g'de yeniden santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra elde edilen etil asetat fazı ayrı bir tüpe alınarak uçurulmuş ve tayin yapılacak süreye kadar -20°C'de bekletilmiştir (8). LTC4-benzeri aktivite tayini Samhoun ve Piper tarafından tanımlanan yöntemine uygun olarak izole kobay ileumunda yapılmış, standart LTC4 ile elde edilen doz-cevap eğrisi üzerinden değerlendirilmiştir (9). İstatistik hesaplarında student-t testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Koroner arter hastalığı olan 26 olgunun ve kontrol grubunu oluşturan 13 olgunun periferik arter ve ven kanındaki LTC4-benzeri aktivite düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1'in incelenmesinden de anlaşılacağı gibi periferik arter kanındaki LTC4 düzeyi, hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Periferik venöz kandaki LTC4 düzeyleri ise arter ve ven kanında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

**Tablo 1. Koroner arter hastalarında ve kontrol grubunda periferik arteriyel ve venöz kanda LTC4 düzeyleri**

	LTC4 düzeyi (nanogram/ml)		
	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Arter	99.2±20.0	53.8±11.6	< 0.05
Ven	96.9±19.4	88.5±27.1	> 0.05

**Tablo 2. Periferik arter ve ven kanında LTC4 düzeylerinin tutulan damar sayısına göre değerleri**

	LTC4 düzeyi (nanogram/ml)	
	Arter	Ven
Tek damar hast. (9)	72.1±12.4	74.3±16.7
2 damar hast. (8)	102.1±18.3	108.1±25.4
3 damar hast. (9)	123.9±21.1	109.5±26.7
Kontrol grubu (13)	53.8±11.6	88.5±27.1

Koroner arter hastası olan 26 olgunun tutulan damar sayısına göre dağılımı ise şöyledir:

9 olgu tek damar hastası

8 olgu 2 damar hastası

9 olgu 3 damar hastası

Tutulan damar sayısına göre LTC4 düzeyleri incelendiğinde Tablo 2'deki sonuçlar elde edilmiştir

Tek koroner arter lezyonu gösterenler kontrol grubu ile kıyaslandığında gerek arter kanındaki, gerekse venöz kandaki LTC4 düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir. 2 damar hastalarında arteriyel LTC4 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik ( $p<0.05$ ) gösterirken bu grubun venöz kandaki LTC4 düzeyleri kontrol grubundan pek farklı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 3 damar hastalarında ise arteriyel LTC4 düzeyi kontrol grubundan belirgin olarak yüksektir ( $p<0.001$ ). Ancak venöz LTC4 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farkın anlamsız olduğu görülmüştür.

Hastaların tümünde incelenen glisemi, kolesterol, trigliserid ve kan basıncı düzeyleri ile LTC4 aktivitesi arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır.

## TARTIŞMA

Araidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz yolunun ürünü olan lökotrienlerin kalpte koroner vazokonstriksiyon ve iskemi, kontraktile azalması ve çeşitli aritmilere neden olduğu gösterilmiştir (3,10). Lökotrienlerin, vazokonstriksiyon ve miyokard iskemisine neden olması, aterogeneze mediyatör rol oynayabileceğini düşündürmektedir (4). Gerçekten de akut miyokard infarktüsünde ve kararsız angina pekto-

riste koroner dolaşımında lökotrien düzeyinde artma görülmüştür (11). Burada lökotrienlerin sentez yeri tartışmalı olup myokard dokusu ve vasküler yatak sorumlu tutulmaktadır. Ancak hangisinin birincil rol oynadığı ispatlanmış değildir. Her iki dokuda da bulunan makrofajların, mast hücrelerinin ve polimorf lökositlerin invitro lökotrien sentezi yaptıkları gösterilmiştir (11). Hangi dokudan kaynaklandığı belli değilse de, sonuçta iskemik myokardiumda lökotrien düzeyi yükselmektedir. Artmış olan lökotrienler koroner konstriksiyonu, negatif inotrop etki ve aritmojen özellikleri ile bazı olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Lökotrienlerin bu etkilerinin TXA2 aracılığı ile olduğu iddia edilmesine karşın (12), TXA2 ile ilgili olmayıp kalsiyum mediyatörlüğünde spesifik lökotrien reseptörleri aracılığı ile olduğunu bildirenler de vardır (13).

Lipooksijenaz yolunun metabolitlerinin myokardda olumsuz etkisini giderebilmek için selektif lipooksijenaz inhibitörleri kullanılmış ve hayvan deneylerinde selektif lipooksijenaz inhibitörü olan AA-865'in infarkt alanını küçülttüğü gösterilmiştir (14, 15). Selektif siklooksijenaz inhibitörlerinin (aspirin, indometazin) ise infarkt alanına etkili olmadıklarının gösterilmesi (16) myokard hasarında lökotrienlerin daha önemli bir rol oynadığının göstergesidir.

Miyokard iskemiyeye maruz kaldığında arakidonik asit salınımı artmakta vasküler yatakta PGI2, trombositlerde TXA2, myokard dokusunda ya da vasküler yatakta ise lökotrien oluşumu hızlanmaktadır. PGI2'nin miyokardda doku koruyucu ve koroner vazodilatasyon yapan işlevleri varken, TXA2 ve lökotrienler ise myokardı olumsuz etkilemektedirler. Sonuçta iskemiyeye karşı myokardın cevabı tüm bu mediyatörlerin karşılıklı etkileşmelerinin bir sonucu olacaktır (17).

Biz bu çalışmada kronik kararlı angina pektorisli hastalarda perifer arter ve ven kanında LTC4-benzeri aktivite düzeylerini ölçtük. Sonuçta tüm hasta grubunda arteriyel LTC4 düzeyini, kontrol grubuna kıyasla yüksek bulduk. Venöz LTC4 düzeyleri herhangi bir farklılık göstermedi. Ayrıca tutulan damar sayısına göre LTC4 düzeylerinin farklılık gösterdiğini gözledik. Her ne kadar tek damar hastası olanlarda LTC4 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik göstermediyse de, 2 damar ve 3 damar hastalarında LTC4'ü anlamlı olarak yüksek bulduk

( $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). LTC'ün yüksekliği sentezindeki artmadan kaynaklanmaktadır. Sentez yeri muhtemelen myokard dokusu ya da myokard vasküler yatağıdır. İskemiye sekonder myokard dokusunda LTC4 sentezinin arttığı Van Bilsen ve arkadaşları tarafından da iddia edilmektedir. İskemi, myokarddan LTC4 salınımını direkt olarak uyarabileceği gibi, iskeminin neden olduğu TXA2 oluşumu da LTC4 sentezini uyarıyor olabilir (18). Koroner arter hastalığının yaygınlığına bağlı olarak LTC4 düzeyinin artış göstermesi, aterogenezde LTC4'ün rolünü düşündürmektedir. Yani LTC4 düzeyinin yüksek oluşu koroner arter hastalığının patogenezinde rol oynuyor olabilir. Ancak, LTC4 yükselmesi koroner arter hastalığının neden olduğu iskemiyeye sekonder olarak da gelişmiş olabilir.

Bu konuda çalışmalar henüz çok az olduğundan yorumu da güç olmaktadır. Ancak literatürde rastladığımız tek çalışma iskemiyeye sekonder LTC4 artışı görüşünü desteklemektedir (17). Bu çalışmada hasta grubunu miyokard infarktülü olgular oluşturduğundan yoruma tümüyle katılmak olanaksızdır. Ateroskleroz patogenezinde makrofajların önemli rol oynadığı ve lökotrien sentezinin makrofajlarca yapıldığı kabul edilirse, lökotrienlerin aterogenezde de rolü olabileceği düşünülebilir. Ancak bunların tümüyle aydınlatılması için, pek çok çalışmaya gereksinim vardır.

Çalışmamızda gerek tüm koroner arter hastalarının, gerekse tutulan damar sayısına göre oluşturulan grupların venöz LTC4 düzeyleri, kontrol grubundan pek farklı değildi. Hasta grubunda arteriyel kanda yüksek olan LTC4, venöz kanda aynı yüksekliği göstermedi. Bunun bizce açıklaması, lökotrien yıkımının perifer dokusunda olduğu ve arteriyel kanda LTC4 düzeyi arttıkça, dokuda yıkımının da artarak venöz LTC4 düzeyini normal, ya da normale yakın tuttuğudur. Leukotrienlerin periferik dokuda yıkıldığı ve idrarla metabolitlerinin atıldığı daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (19,20). Ancak LTC4 sentezinin artmasında, dokuda yıkımının arttığına ilişkin çalışmaya literatürde rastlamadık.

Sonuç olarak, aterogenezde rolü bilinmemekle birlikte, koroner arter hastalığında, tutulan damar sayısı ile doğru orantılı olarak LTC4 sentezi artmaktadır diyebiliriz. Artan arteriyel LTC4 sentezi perifer

dokuda yıkımın artmasına neden olmakta, venöz sistemde bu nedenle LTC<sub>4</sub> düzeyi yükselmektedir. Ancak, bunları söyleyebilmek için daha pek çok çalışma yapılması gerektiğine inanmaktayız.

#### KAYNAKLAR

1. Lefer AM: Leukotrienes as mediators of ischemia and shock. *Biochem Pharmacol* 35:123, 1986
2. Ezra D, Boyd LM, Feuerstein G, Goldstein RE: Coronary constriction by leukotriene C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> and E<sub>4</sub> in the intact pig heart. *Am J Cardiol* 51:1451, 1983
3. Michelassi F, Landa L, Hill RD, Lewenstein E: Leukotriene D<sub>4</sub>: A potent coronary artery vasoconstrictor associated with impaired ventricular contraction. *Sicence* 217:841, 1982
4. Wargowich T, Mehta J, Nichols WW, Pepine CJ, Conti CR: Reduction of blood flow in normal and narrowed coronary arteries of dogs by leukotriene C<sub>4</sub>. *J Am Coll Cardiol* 6:1047, 1985
5. Berliner S, Sclarovsky S, Lavie G, Pinkhas J, Aronson M, Agmon J: The leukergy test in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 111:19, 1986
6. Forman MB, Oates JA, Robertson D, Robertson RM, Robertson LJ, Virmani R: Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Engl J Med* 313:1138, 1985
7. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, Saldeen TG, Lawson D: Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation*, 79:549, 1989
8. Folco GC, Sala A: Bioassay of eicosanoids. *Inserm*, 152:217, 1987
9. Samhoun MN, Piper PJ: A combined use of isolated strips of guinea-pig lung parenchyma and ileum as a sensitive and selective bioassay for leukotriene C<sub>4</sub>. *Prostaglandins* 27:711, 1984
10. Feuerstein G: Leukotrienes and the cardiovascular system. *Prostaglandins*, 27:781, 1984
11. Mullane K, Barst S, Mc Giff JC: Leukotrienes in myocardial ischemia. *Prog Clin Biol Res.* 199:127, 1985
12. Roth MD, Lefer AM: Studies on the mechanism of leukotriene induced coronary artery constriction. *Prostaglandins* 26:573, 1983
13. Goldstein RE, Ezra D, Laurindo FR, Feuerstein G: Coronary and pulmonary effects of leukotrienes and PAF-acether. *Pharm Res Com.* 18 (suppl): 151, 1986
14. Sasaki K, Veno A, Kawamura M, Katori M: Reduction of myocardial infarct size in rats by a selective 5-lipoxygenase inhibitor (AA. 861). *Advance in PG, TX and LT Research.* Vol: 17. Raven Press, New York, 1987. p:381
15. Fiedler VB: Reduction of acute myocardial ischemia in rabbit hearts by nafazatron. *J Cardiovasc Pharmacol* 6:318, 1984
16. Bonow RO, Lipson RC, Sheehan FH, Capurro NL: Lack of effect of aspirin on myocardial infarct size in the dog. *Am J Cardiol* 47:258, 1981
17. Van Bilsen M, Engels W, Van der Vusse GJ, Reneman RS: Significance of myocardial eicosanoid production. *Mol Cell Biochem.* 88:113, 1989
18. Feuerstein N, Foegh M, Ramwell PW: Leukotrienes C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> induce prostaglandin and thromboxane release from rat peritoneal macrophages. *Br J Pharmacol* 72:389, 1981
19. Sirois P: Pharmacology of leukotrienes. *Adv Lipid Res* 21:79, 1985
20. Borgeat P: Leukotrienes: Biosynthesis, metabolism and analysis. *Adv Lipid Res* 21:47, 1985