

Plazma P-Selektin Düzeylerinin Koroner Balon Anjiyoplasti Sonrası Gelişen Restenozla İlişkisi

Uz. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU, Y. Doç. Dr. Levent CAN, Prof. Dr. Hakan KÜLTÜRSAY,
Doç. Dr. Serdar PAYZIN, Uz. Dr. Nihal ERDEM*, Y. Doç. Dr. Aytül Zerrin SİN*,
Prof. Dr. Cüneyt TÜRKÖĞLU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji ABD, İzmir

ÖZET

Amaç: İnvazif girişimlerin, koroner lezyonlarda lokal bir hasarlanma yaratarak yüzey adezyon moleküllü sekresyonunda artışa yol açması beklenmektedir. Bu çalışmanın amacı balon anjiyoplasti sonrasında oluşan damar zedelenmesine yanıt olarak bir adezyon moleküllü olan soluble P(sP)selektin düzeylerindeki değişiklikleri araştırmak ve restenozla ilişkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışma grubu ilk kez elektif koroner anjiyoplasti endikasyonu konulan ardışık 26 olgudan oluşmakta idi. Herhangi bir infeksiyöz veya sistemik immün hastalığı olan ve immünomodülatör ilaç kullanan olgular çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu, anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olmayan yaş ve cinsiyeti çalışma grubu ile uyumlu 15 olgudan oluşuyordu. Tüm girişimler aynı protokol ile uygulandı. Plazma sP-selektin düzeyleri girişimden önce, hemen sonra ve 24 saat sonrasında ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Bazal plazma sP-selektin düzeyleri, çalışma olgularında kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek saptandı (68 ± 23 ng/ml'e karşı 25 ± 7 ng/ml; $p < 0.05$). Anjiyoplasti sonrasında ise hemen yapılan ölçümlerde sP-selektin düzeylerinde bir değişiklik gözlenmezken, 24. saat ölçümlerinde anlamlı derecede yükselme mevcuttu (sırasıyla 68 ± 23 ng/ml, 63 ± 21 ng/ml ve 133 ± 20 ng/ml $p < 0.05$). İzlemede 8 olguda restenoz gelişti. Restenoz gelişenlerin bazal ve 24. saat sP-selektin düzeyleri, gelişmeyenlere göre daha yüksekti (bazal düzeyler: 84 ± 8 ng/ml'e karşı 59 ± 22 ng/ml, $p = 0.006$; 24. saat düzeyleri 157 ± 5 ng/ml'e karşı 120 ± 13 ng/ml, $p = 0.001$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları: 1) Plazma sP-selektin düzeyi, koroner arter hastalarında yüksektir. 2) Koroner anjiyoplasti sonrasında sP-selektin düzeyinde belirgin artış olmaktadır. Bu durum, bu mediatörün balon hasarına damar duvarının verdiği yanıtaki potansiyel rolünü belirtiyor olabilir. 3) Restenoz gelişen olgularda işlem öncesi ve sonrası 24. saat P selektin düzeyleri daha yüksektir. P selektin düzeylerindeki artış restenozla giden patofizyolojik sürecin tetikleyicisi olabilir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29: 741-746*

Anahtar kelimeler: s(P)-selektin, koroner anjiyoplasti, restenoz

Alındığı tarih: 25 Mayıs 2001, revizyon 23 Ekim 2001
Yazışma adresi: Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Gediz cad. 11/2, 35040 Bornova - İzmir
Tlf: (0232) 374 2695 Faks: (0232) 374 6618
E-posta: mekay@med.ege.edu.tr
Bu çalışmanın ön sonuçları "11th Annual Symposium of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics" de (Ekim 1999- Washington) sunulmuştur.

Balon anjiyoplasti iskemik olay sonrası gelişen klinik bir inflamasyon modeli olarak kabul edilebilir (1). Anjiyoplasti sırasında meydana gelen plak yırtılması ve endotel hasarı, inflamasyonla ilişkili mediyatörlerin salınımına yol açmaktadır (2). Bu hücre komplekslerinin inflamatuvar süreci ve anjiyoplasti sonuçlarını etkilemesi olasıdır. Restenozun da anjiyoplasti sırasında arteriyel duvarda oluşan hasara yanıt olarak meydana gelen tamir reaksiyonunun bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (3). Restenozda hücre adezyon moleküllerinin tam rolü bilinmemektedir. Anjiyoplasti sırasında arteriyel duvarda meydana gelen mekanik travma sonucunda ilk bir saat içerisinde arterlerin %90'ında trombosit birikimi, trombinin açığa çıkışı ve trombüs oluşumu izlenmektedir (4). Antitrombositler tedavi ile anjiyoplasti sonrasında tıkaçıcı trombüs insidansının azaltılıyor olması anjiyoplasti sırasında trombosit aktivasyonunun geliştiği hipotezini desteklemektedir (5-6).

Bir hücre yüzey adezyon moleküllü olan P-selektin, insanlarda trombositlerin alfa granülleri ve endotel hücrelerinin "Weibel-Palade" cisimciklerinde depo halinde bulunur (7-9). Bu hücrelerin aktive olması ile hızla hücre yüzeyine geçen P-selektin, nötrofil ve monositler arasındaki adezif ilişkiden sorumludur. P-selektin, ayrıca superoksit oluşumu, granüler sekresyon ve trombositleri aktive eden faktörlerin ve lökotrienlerin sentezi ile de ilişkilidir (10-11). Özellikle trombinin aktive ettiği trombositlerin nötrofil ve monositlere adezyonu, P-selektin aracılığıyla gerçekleşmektedir (7-8).

Bu bilgilerin ışığında planlanan çalışmamızda, koroner anjiyoplasti sırasında oluşan damar zedelenmesine yanıt olarak bir adezyon moleküllü olan "soluble" P-selektin (sP-selektin) düzeylerindeki değişiklikleri araştırmak ve restenozla katkısını değerlendirmek amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya EÜTF Kardiyoloji Kliniğinde Eylül 1998 ile Ocak 1999 tarihleri arasında nativ koroner artere ilk kez elektif balon anjiyoplasti endikasyonu konan 26 olgu prospektif olarak alındı. Tüm olgular son iki hafta içerisinde efor anjinası tanımlamakta idiler ve öykülerinde akut miyokard infarktüsü tanısı yoktu. Çalışmaya daha önceden koroner revaskülarizasyon uygulanmış olgularla ekeksiyon fraksiyonu %30'un altında olanlar alınmadı. Ayrıca sP-selektin düzeyini etkileyebilecek her hangi bir enfeksiyöz, neoplastik veya sistemik immün hastalığı olan ve immüno-modülatör ilaç kullanan olgular da çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu, anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olmayan yaş ve cinsiyeti çalışma grubu ile uyumlu 15 sağlıklı olgudan oluşuyordu. Çalışma protokolü anlatıldıktan sonra tüm olgulardan kanlarının sP-selektin düzeyi tayini amacıyla kullanılması için onay alındı.

Diyabetin immun patogenezinin dolaylı sP-selektin düzeylerini etkileyebileceği düşünülerek diyabetik olgular çalışmaya alınmadı (12-13). Ayrıca invazif işlem sırasında stent endikasyonu gelişen olgular da restenoz mekanizması farklı olabileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmediler. Tüm hastalardan girişimden önce, hemen sonra ve 24. saatte plazma sP-selektin düzeyleri ölçüldü. Olgular klinik ve anjiyografik olarak ortalama 5,7±1 ay süre ile kardiyak risk faktörleri, lezyon morfolojileri ve restenoz oranları açısından izlendiler. Tekrar tıkanma ve restenoz oranlarını belirlemek amacıyla veya klinik olarak endikasyon mevcut olduğunda daha erken olmak üzere altıncı ayın sonunda kontrol anjiyografileri çekildi. Anjiyoplasti uygulanan bölgede %50 ve üzerindeki darlıklar restenoz olarak kabul edildi. İzlemede bir olgu kişisel nedenlerden dolayı kontrol anjiyografisini reddettiğinden toplam 25 olgunun kontrol anjiyografisi çekildi.

Balon anjiyoplasti: Tüm girişimler femoral yoldan 8F kılavuz kateter kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan lezyonların 16'sı sol ön inen koroner arterde, 7'si sağ koroner arterde ve 3'ü sirkumfleks arterde lokalize idi. Anjiyoplasti sırasında hedef damar çapına uygun çapta (2,5-3,5 mm) balon kataterler kullanıldı ve balonlar 45-60 saniye süre ile 6-12 atm basınçla şişirildi. Hedef aterosklerotik lezyonların morfolojik sınıflandırmasına göre olguların %57'si B tipi, %40'ı C tipi idi. İşlem öncesi ve sonrası TIMI akım derecelendirmesi 2 bağımsız deneyimli invazif kardiyolog tarafından yapıldı. Anjiyoplasti sonunda hedef lezyon bölgesinde %30'un altında rezidüel darlık kalması işlemsel başarı olarak kabul edildi. Girişim sonrasında hastane içi dönemde ölüm, miyokard infarktüsü veya acil cerrahi girişim gereksinimi olmaması işlemin klinik başarısı olarak değerlendirildi. Bazal kan örnekleri alındıktan sonra tüm olgulara 5000 Ü bolüs heparin ve ardından da 4-6 saat süre ile 1000 Ü/saat infüzyon şeklinde uygulandı. Kontrast ajanların trombosit aktivitesini etkileyebileceği düşünülerek tüm olgulara aynı iyonik olmayan kontrast madde (İopromid-Ultravist, Schering) kullanıldı. Daha önce yapılan çalışmalarda siklo-oksijenaz inhibisyonunun ADP bağımlı alfa granül sekresyonuna etkisiz olduğu saptandığından (14-15) çalışma grubunun girişim öncesinde aspirin kullanmalarına izin verildi. Tüm olgular işlem sonrasında aspirin (100mg/gün), nitrat preparatları (40-60 mg/gün) ve diltiazem (90-180 mg /gün) kullandılar. Anjiyoplasti öncesinde kullanılmakta olan diğer ilaçların (anti-

hipertansif, antilipid vb) dozlarında işlem sonrasında bir değişiklik yapılmadı.

Plazma soluble P-selektin düzeyleri Plazma sP-selektin düzeyleri girişim öncesi ve hemen sonrasında femoral arter kılıflarından alınan kanlardan ölçüldü. Son ölçümler ise 24. saat sonrasında sistemik venlerden turnike uygulamaksızın alınan kanlarda yapıldı. Kan örnekleri ilk bir kaç mililitresi dışarı akıtılarak doğrudan EDTA'lı (1mg/mL) tüplere alındı, 5000 devirde 20 dk süre ile santrifüj yapıldı ve <-200 C de 4 haftaya kadar saklandı. Plazma sP-selektin düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü (R&D systems, Minneapolis, Minnesota, ABD).

İstatistiksel değerlendirme Veri analizi için SPSS (Windows 95) paket programı kullanıldı. Parametrelerin değişkenliğine göre KS, Student t-testi, Mann-Whitney U testi ve Chi-kare testi uygulandı. Anjiyoplasti önce ve sonrası sP-selektin düzeyleri paired-t testi ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama ± SD olarak belirtildi ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Tüm çalışma grubuna anjiyoplasti işlemi başarı ile uygulandı ve hastane içi dönemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşılma. Koroner arterin işlem öncesi ortalama darlığı %85±12 iken girişim sonrası %25±2'ye düştü (p<0.05). İşlem öncesi ortalama TIMI akım derecesi 2,4±1,1 iken işlem sonrası tüm olgularda TIMI 3 akım sağlanmıştı. P-selektin düzeyleri Tablo 2'de görülmektedir. Bazal plazma sP-selektin düzeyleri, çalışma olgularında kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek saptandı (68±23'e karşın 25±7 ng/ml, p<0.05). Anjiyoplasti sonrasında ise hemen yapılan ölçümlerde sP-selektin düzeylerinde (63±21 ng/ml) bir değişiklik gözlenmezken, 24. saat ölçümlerinde tüm olgularda P-selektin düzeylerinde yükselme oldu (133±20 ng/ml, p<0.05). Hasta grubunun tüm P-selektin değerleri

Tablo 1. Çalışma gruplarının genel özellikleri

Karakteristik özellikler	Kontrol Grubu (n= 15)	Anjiyoplasti Grubu (n= 26)	P
Kadın/erkek	4/11	7/19	Ad
Yaş (yıl)(ort±SD)	56±9	54±8	Ad
Risk Faktörleri			
-Sigara	5(%33)	8(%31)	Ad
-Hiperlipidemi	7(%47)	13(%50)	Ad
-Hipertansiyon	4(%27)	6(%23)	Ad
-Aile Öyküsü	6(%40)	11(%42)	Ad

Ad: Anlamlı değil

Tablo 2. Plazma "soluble" P selektin düzeyleri (ng/ml)

	İşlem öncesi	İşlem sonrası	24. saat kontrol
Kontrol grubu (ng/dl)	25±7		
Tüm olgular	68±23	63±21	133±20
Restenoz gelişen (n=8)	84±8	80±17	157±5
Restenoz gelişmeyen (n=17)	59±22	51±19	120±13

kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ($p<0.05$). Kontrol anjiyografisi çekilen 25 olgudan 8'inde (%32) restenoz saptandı. Restenoz gelişen ve gelişmeyen olguların plazma sP-selektin değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında hem anjiyoplasti öncesi hem de 24 saat sonrası P-selektin düzeyleri restenoz gelişenlerde belirgin olarak daha yüksekti (Mann-Whitney-U testi ile işlem öncesi için p değeri=0,006, 24 saat ölçümleri için p değeri=0,001). Grupların P selektin değişimleri şekil 1 de görülmektedir.

TARTIŞMA

Koroner anjiyoplasti, koroner arter hastalığı tedavisinde sıklıkla kullanılmasına rağmen işlem sırasında endotel hücreleri ve trombositlerde oluşan değişiklikler tam bilinmemektedir. Bu çalışmada koroner anjiyoplasti sırasında endotel ve trombosit kökenli bir adezyon molekülü olan P-selektinin plazma düzeyindeki değişiklikler ve bunların restenoz gelişimine katkısı araştırılmıştır. Granüler yapıda bir membran glikoproteini olan P-selektin, normalde trombositlerin içinde alfa granüllerinde ve endotel hücrelerinin içindeki "Weibel-palade" cisimciklerinde depo halinde bulunur (7-9). P-selektin, trombine, serbest oksijen radikallerine, iskemi ve re-oksjenizasyona yanıt olarak 1-2 dakika içinde hücre yüzeyine yerleşerek monosit ve nötrofiller arasındaki adezif ilişkide önemli rol oynamaktadır (10-11). Hücre yüzeyindeki P-selektin ekspresyonunun pek çok inflamatuvar patolojiden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu yüzey reseptörünün, "soluble" bir formu da plazmada bulunmaktadır (16). Plazmadaki "soluble" P-selektin düzeylerinin hücre yüzeyindeki P-selektin ekspresyonu ile paralellik gösterdiği bilinmektedir. Plazma P-selektin düzeylerinin inflamasyon ve tromboz gelişiminde önemli bir rol oynayan trombosit ve endotel hücrelerinin fonksiyonel durumunu yansıtabileceği düşünülmektedir (8). "Soluble" P-selektin düzeyleri çeşitli

vasküler hastalıklarda artmaktadır. Koroner arter hastalığında (17), kararsız anginada (18), akut miyokard infarktüsünde (19), koroner vasospazmda (20) P-selektin düzeylerinin plazmada yükseldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada da hasta grubunun bazal P-selektin düzeyleri, önceki çalışmalarla uyumlu olarak sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Koroner arter hastalarında görülen P-selektin yüksekliği bu adezyon molekülünün yangısal süreçle olan ilişkisinin bir yansıması olabilir.

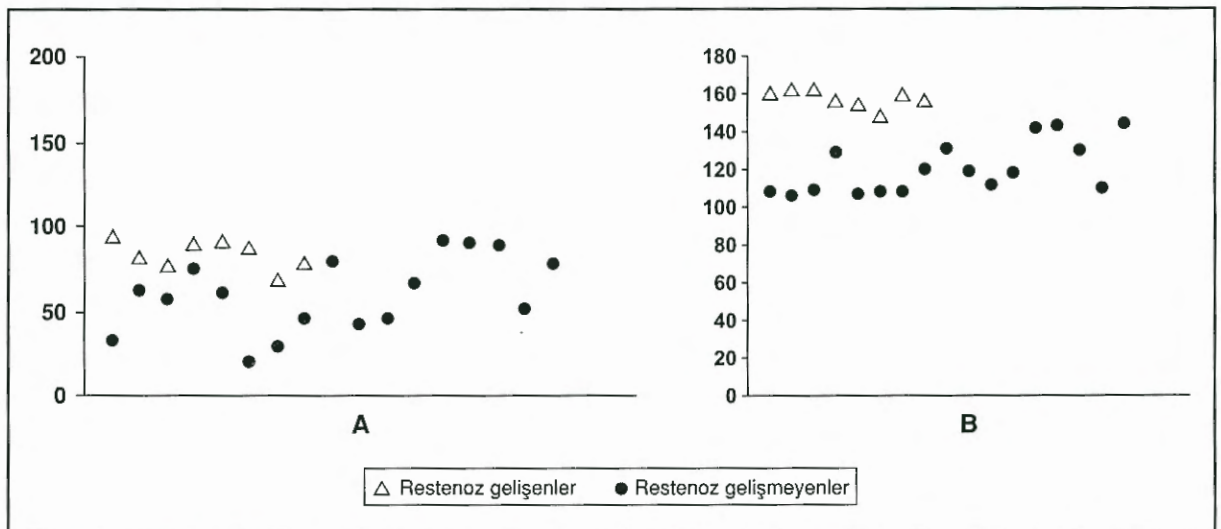
Çalışmamızda anjiyoplasti sonrasında 24. saatte plazma P-selektin düzeylerinde anlamlı bir artış görülmüştür. Bu artış, girişim sırasında uyarılmış trombosit ve endotel hücrelerinden kaynaklanıyor olabilir. Normal koşullarda dolaşıma az miktarda geçen P-selektin, derin ve ciddi vasküler hasarlanma sırasında (anjiyoplasti) daha fazla miktarda dolaşıma katılabilmektedir. Mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte anjiyoplasti sırasında bu hücreler arasında çeşitli etkileşimler meydana gelmekte ve hücrelerin uyarılması ile P-selektinin dolaşıma saliverilmesi artabilmektedir. Literatürde P-selektinin anjiyoplasti sonrasında arttığını gösteren birkaç çalışma vardır. Sakurai ve ark, akut miyokard infarktüsünde anjiyoplasti ile reperfüzyon sağlanan hastalarda plazma P-selektin düzeylerini değerlendirdiklerinde işlem öncesi alınan örneklerde hemen işlem sonrası ve 12. saatte alınanlara göre P-selektin düzeylerinin anlamlı değişmediğini saptamışlardır (21). Aynı çalışmada kontrol grubu olarak kullanılan 4 kararlı angina pektorisli hastada da anjiyoplasti işleminin hemen sonrasında ve 12. saatte plazma P-selektin düzeylerinde bir değişiklik olmamıştır. Mulvihill ve arkadaşları ise, koroner sinus, koroner arter ve periferik venlerden eş zamanlı aldıkları P-selektin ölçümlerinde hemen koroner anjiyoplasti sonrasında P-selektin düzeyinin anlamlı olarak azaldığını, 24. saatte ise tekrar yükseldiğini göstermişlerdir (22). Bizim çalışmamızda ise hemen işlem sonrası alınan kanlarda P-selektin düzeylerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir azalma ve 24. saatte bazal düzeylere göre anlamlı bir artış oldu. Diğer yandan Inoue ve ark, koroner sinusten aldıkları kanlarda anjiyoplasti öncesi ve sonrasında seri şekilde P-selektin düzeylerini flowsitometri ile incelediklerinde bizim sonuçlarımızla uyumlu bir şekilde 24. saatte anlamlı artış görmüşlerdir (23). Sakurai ve ark çalışmasında izlenen bizim sonuçlarımızla çelişkili görüntü, izlem süresinin da-

ha kısa (12 saat) ve hasta sayısının çok daha az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, o hasta grubunun akut miyokard infarktüsü olgularından oluşması da sonuçların farklılığına katkıda bulunmuş olabilir. Nitekim, akut miyokard infarktüsünde P-selektin düzeyleri artmakta ve uygulanan revaskülari-zasyonun başarısı da P-selektin düzeylerini etkileyebilmektedir (19, 24).

Literatürde restenozla P-selektin düzeyleri arasındaki ilişki üzerinde duran iki çalışma vardır. Bunlardan birincisinde femoropopliteal anjiyoplasti sırasındaki plazma P-selektin düzeyi ile restenozun ilişkisi incelenmiştir (25). Tsakiris ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada restenoz gelişenlerde (n=30) bazal P-selektin düzeylerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Bizim olgularımızda ise altıncı ayda kontrol P-selektin düzeyleri değerlendirilmemekle birlikte restenoz gelişenlerde, hem işlem öncesi hem de 24. saatte yapılan ölçümlerde P-selektin düzeyleri daha yüksekti (Tablo 2, Şekil 1). Literatürdeki ikinci çalışma ise 73 olguda koroner anjiyoplasti öncesi ve altıncı aydaki P-selektin düzeylerini karşılaştırdığında restenoz gelişenlerde P-selektin düzeylerinin altıncı ayda daha yüksek olduğu görülmüştür (26). Bizim çalışmamızın bu çalışmadan farkı ise bazal P-selektin düzeylerinin yüksekliği ve de bu düzeylerde hemen anjiyoplasti sonrasında meydana gelen artışın altı aylık dönemde restenozla ilişkisini araştırmayı amaçlamış olmamızdır. Dolayısıyla ile bizim çalışmamız koroner anjiyoplasti sonrasında restenoz gelişimi ile plazma P-selektin düzeylerinde-

ki işlem sonrası görülen artış arasındaki etkileşimi araştıran ilk çalışmadır.

Bu sonuçlar, iki farklı mekanizma ile açıklanabilir. Birincisi, koroner anjiyoplasti plak rüptürü, arter duvarında hasarlanma ve endotel zedelenmesi ile çeşitli inflomatuvar ve kemoatraktan faktörlerin salınımına yol açmaktadır (27,28). Bu faktörler inflamasyon bölgesine lökositleri çekmektedir. Ayrıca yangısal yanıtın bir parçası olarak arter duvarının hasarı trombosit adezyon ve agregasyonuna yol açmaktadır. İşte burada endotel ve trombositlerde P-selektin ekspresyonunda meydana gelen bir artış, hem bu olayı tetikleyici bir faktör hem de bir sonuç olabilir. P-selektin sayesinde de lokosit ve trombositlerin karşılıklı etkileşiminin artışı restenozla kadar giden patolojik bir yangısal süreci başlatıyor olabilir. Nitekim, Hayashi ve arkadaşları sıçanlarda karotis arterlerinde balon hasarı sonrasında anti-P-selektin monoklonal antikor uyguladıklarında neointimal proliferasyonun belirgin olarak baskılandığını saptamışlardır (29). İkinci bir mekanizma ise, koroner anjiyoplastinin klinik bir miyokardiyal iskemi/reperfüzyon modeli olarak değerlendirilmesi ile açıklanabilir. Anjiyoplasti sırasında kısa süreli olsa da miyokardiyal iskemi periyodları reperfüzyonla sonuçlanmaktadır. İskemik miyokardın reperfüzyonunun, miyokard hasarına yol açabilen bir dizi olaylar zincirine yol açtığı bilinmektedir. P-selektinin de reperfüzyon hasarında arttığı gösterilmiştir (30). Anjiyoplasti sırasında da P-selektin artışı böyle bir iskemi-reperfüzyon sonucuna bağlı olabilir. Miyokardda meydana gelen hasarlan-



Şekil 1A. İşlem öncesi P-selektin düzeyleri, B. İşlem sonrası 24. saatte P-selektin düzeyleri

manın derecesi ile belki de restenoz gelişimi arasında bir ilişki olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise; olgu sayısının az olması ve altıncı ayda kontrol sP-selektin düzeylerine bakılmamasıdır. Kan örneklerinin periferik arter ve periferik venden alınması da bir kısıtlılık olarak düşünülebilir. Ancak, daha önceden yayınlanan bir çalışmada koroner arter, koroner sinüs ve periferik venden eş zamanlı alınan örneklerde P-selektin düzeylerinin çok benzer olduğu belirtilmiştir (31-32). Ayrıca, çalışmada kan örnekleri alınımı için uzun kateterler yerine arter kılıfları tercih edilmiştir; bunun nedeni ise, uzun kateterlerle yapılan örnek alınımı sırasında "shear" stresse bağlı olarak bir miktar trombosit aktivasyonunun olabilemesidir (30-31). Hücre yüzeyindeki P-selektin ekspresyonunun flow-sitometrik ölçümünün yapılmamış olması da diğer bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Son yayınlarda P-selektin düzeylerinin hipertansif olgularda (33-34) ve hiperlipidemide (35-36) yükseldiğine dair sonuçlar vardır. Çalışmamızda bu grup hastaların dışlanmamış olması çalışmamın bir kısıtlılığı olarak nitelendirilebilir. Ancak, literatürdeki benzer çalışmalarda da gerek hiperlipidemi gerekse hipertansiyon bir dışlama kriteri olarak kabul edilmemiştir (25,26). Özellikle hiperlipidemi immün mekanizmaları tetikleyerek de P-selektin düzeylerinde artışa yol açabilir, statin tedavisi ile P-selektin düzeylerinin düşürülmesi (36) de bu hipotezi destekliyor olabilir. Ancak bizim çalışmamız bu ilişkiyi araştırmayı planlamadığı gibi, çalışma döneminde olguların önceden aldıkları tedavilerde herhangi bir değişiklik yapılmadığından sonuçlarımızın bu yönden etkilenmiş olması düşük olasılıklıdır.

Sonuç olarak plazma "soluble" P-selektin düzeyleri, koroner arter hastalığı olan olgularda yüksektir. Koroner artere yapılan balon anjiyoplasti sonrasında P-selektin düzeyinde 24. saatte belirgin artış olmaktadır. Bu artış daha sonra restenoz gelişen olgularda daha belirgindir. Bu bulgular, mekanizması tartışmalı olmakla birlikte anjiyoplasti sırasındaki endotel hasarı ve trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olabileceği (37) gibi P-selektin düzeylerindeki aşırı bir artış restenoz giden patofizyolojik sürecin de tetikleyicisi olabilir. Ancak, bu bulguların kesinlik kazanabilmesi ve altta yatan mekanizmaların aydınlatılarak P-selektin artışının restenoz öncesi bir öngörü-cü olarak değerlendirilebilmesi için daha büyük çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Berliner JAB, Navab M, Fogelman AM, et al: Atherosclerosis: basic mechanisms-oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995, 91:2488-96
2. Tanaka H, Sukhova GK, Swanson SJ et al: Sustained activation of vascular cells and leukocytes in the rabbit aorta after balloon injury. *Circulation* 1993, 88:1788-1803
3. Bertrand ME: Restenosis: Is pharmacological intervention the answer? *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 1997; 2: 147-52
4. Steele PM, Chesebro JH, Stanson AW, et al: Balloon angioplasty. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. *Circ Res* 1985, 57:105-12
5. Barnathan E, Schwartz JS, Taylor L, et al: Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 1987, 76:125-34
6. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994, 330:956-61
7. Carlos TM, Harlan JM: Leukocyte-endothelial cell adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2069-101
8. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P: The selectins: Vascular adhesion molecules. *FASEB J* 1995;9:866-73
9. Bonfanti R, Futie BC, Furie B, Wagner DD: PAD-GEM (GMP140) is a component of Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *Blood* 1989;73:1109-112
10. Lorant DE, Patel KD, McIntyre TM, McEver RP, Prescott SM, Zimmerman GA: Coexpression of GMP-140 and PAF by endothelium stimulated by histamine or thrombin: a juxtacrine system for adhesion and activation of neutrophils. *J Cell Biol.* 1991;115:223-34
11. Patel KD, Zimmerman GA, Prescott SM, McEver RP, McIntyre TM: Oxygen radicals induce human endothelial cells to express GMP-140 and bind neutrophils. *J Cell Biol* 1991 Feb;112:749-59
12. Jilma B, Fasching P, Ruthner C, et al: HG. Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost.* 1996;76:328-32
13. Jilma B, Fijnheer R, Blann AD: Soluble P-selectin in diabetes. *Thromb Haemost.* 1999; 81:474
14. Schror K: Antiplatelet drugs: a comparative review. *Drugs* 1995;92:1693-96
15. Neumann FJ, Gawaz M, Dickfeld T, et al: Antiplatelet effect of ticlopidine after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1515-19
16. Mc Ever RP: Regulation of function and expression of P-selectin. *Agents Actions Suppl* 1995;47:117-9
17. Gurbel PA, Serebruany VL: Myths and realities of P selectin levels in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Res* 1997; 88:343-4.

18. Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, et al: Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation*. 1995;92:1693-6
19. Ikeda H, Nakayama H, Oda T, et al: Soluble form of P-selectin in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 1994;5:515-8
20. Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, et al: Soluble P-selectin is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation*. 1995;92:1726-30
21. Sakurai S, Inoue A, Koh CS, Owa M, Yanagisawa N: Soluble form of selectins in blood of patients with acute myocardial infarction and coronary intervention. *Vasc Med* 1997;2:163-8
22. Mulvihill NT, Foley JB, Walsh MA, Crean PA: Relationship between intracoronary and peripheral expression of soluble cell adhesion molecules. *Int J Cardiol* 2001;77:223-29
23. Inoue T, Hoshi K, Fujito T, Sakai Y, Morooka S, Sohma R: Early detection of platelet activation after coronary angioplasty. *Coron Artery Dis*. 1996;7:529-34
24. Kayıkçoğlu M, Can L, Mete-Erdem N, et al: Soluble P-selectin and the success of thrombolysis in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001;79:223-9
25. Tsakiris DA, Tschopl M, Jager K, Haefeli WE, Wolf F, Marbet GA: Circulating cell adhesion molecules and endothelial markers before and after transluminal angioplasty in peripheral arterial occlusive disease. *Atherosclerosis*. 1999;142:193-200
26. Ishiwata S, Tukada T, Nakanishi S, Nishiyama S, Seki A: Postangioplasty restenosis: platelet activation and the coagulation-fibrinolysis system as possible factors in the pathogenesis of restenosis. *Am Heart J* 1997;133:387-92
27. Dehmer GJ, Nichols TC, Bode AP, et al: Assessment of platelet activation by coronary sinus blood sampling during balloon angioplasty and directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol*. 1997;80:871-7
28. Mickelson JK, Lakkis NM, Villarreal-Levy G, Hughes BJ, Smith CW: Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:345-53
29. Hayashi S, Watanabe N, Nakazawa K, et al: Roles of P-selectin in inflammation, neointimal formation, and vascular remodeling in balloon-injured rat carotid arteries. *Circulation*. 2000;102:1710-7
30. Massberg S, Enders G, Leiderer R, et al: Platelet-endothelial cell interactions during ischemia/reperfusion: The role of P-selectin. *Blood* 1999;92:507-15
31. Levine SP, Suarez AJ, Sorenson RR, Knieriem LK, Raymond NM: The importance of blood collection methods for assessment of platelet activation. *Thromb Res* 1981, 24:433-43
32. Moreyra AE, Khaw K, Wilson AC, Patel R: Effect of prolonged blood contact time on deposition of cellular and amorphous material on teflon-coated guidewires: a scanning electron microscopy study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996, 38:355-9
33. Verhaar MC, Beutler JJ, Gaillard CA, Koomans HA, Fijnheer R, Rabelink TJ: Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin. *J Hypertens* 1998;16:45-50
34. Riondino S, Pignatelli P, Pulcinelli FM, et al: Platelet hyperactivity in hypertensive older patients is controlled by lowering blood pressure. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:943-7
35. Davi G, Romano M, Mezzetti A, et al: Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998 ;97:953-7
36. Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al: Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Investig Med* 2000;48:183-9
37. Blann AD, Lip GYH: Hypothesis: is soluble p selectin a new marker of platelet activation? *Atherosclerosis* 1997;128:135-8