

# Girişimsel Revaskularizasyon Sonrası Vasküler Hücre Adezyon Molekülü, İnterlökin, Fibrinojen Düzeyi Değişiklikleri ve Bunların Restenozla İlişkisi

Uz. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU, Doç. Dr. Barbaros DOKUMACI, \*Prof. Dr. Yurdanur AKGÜN, \*Doç. Dr. Gül DURMAZ, Uz. Dr. Sevdâ ATALAY, Doç. Dr. Ahmet ÜNALIR, Dr. Uğur TAŞBAŞ, \*\*Fezzan ŞAHİN, Prof. Dr. Bilgin TİMURALP  
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji, \*Mikrobiyoloji, \*\*Biyostatistik Anabilim Dalı, Eskişehir

## ÖZET

Girişimsel revaskularizasyon sonucu oluşan koroner vasküler hasar, akut tıkanma ve restenoz patolojisinde önemli rol oynar. Dolaşımdaki kan hücrelerinin vasküler endotelde toplanması ve bunların damar duvarıyla ilişkisinin düzenlenmesinde, sitokinler ve adezyon molekülleri görev alır. İntrakoroner stent uygulanması sonrası; vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-2 reseptörü (IL-2R) ile fibrinojen (F) ve lökosit düzeyi değişikliklerini incelemek ve restenozla ilişkisini araştırmak amacıyla planlanan çalışmaya 29 olgu alındı. Girişim öncesi (GÖ), girişim sonrası 3. saatte (GS-3) ve 24. saatte (GS-24) kan örnekleri alınarak sözkonusu parametrelere bakıldı. Ortalama 116±5 gün sonra koroner anjiyografileri yapılarak restenoz gelişen olgular belirlendi. Tüm grupta yapılan değerlendirmede; VCAM-1'de anlamlı artış tespit edildi (sırasıyla  $p<0,001$ ). IL-2R düzeylerinde değişiklik saptanmadı. IL-6'nın GS-3 ile GS-24 değerleri arasında anlamlı azalma belirlendi ( $p<0,05$ ). Lökosit düzeyi; GS-3'de anlamlı artarken, GS-24'de tekrar azaldı. F düzeyi işlem sonrası belirgin artış gösterdi ( $p<0,01$ ). Girişim sırasında diseksiyon, trombüs gibi komplikasyon gelişen subgrupta, VCAM-1, GÖ-24. saatte anlamlı olarak artarken ( $p<0,001$ ), komplikasyon gelişmeyenlerde istatistiksel olarak daha zayıf artış sözkonusuydu ( $p<0,05$ ). Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen olguların VCAM-1, IL-6, IL-2R değerleri, kendi subgrupları içinde değerlendirildiğinde, tüm grupta alınan sonuçlara benzer sonuçlar saptandı. Her iki sub grubun, GÖ, GS-3, GS-24'deki; VCAM-1, IL-6, IL-2R değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı fark bulunamadı. Ancak restenoz gözlenenlerde, F'nin işlem sonrası anlamlı artışı sözkonusuydu ( $p<0,01$ ). Sonuç olarak, stent uygulamasında, vasküler hasara bağlı ilk 24 saatte VCAM-1 düzeylerinde anlamlı artış olduğu, IL-6 ve IL-2R'de belirgin değişiklik olmadığı, lökosit ve F düzeylerinin GS'de artış gösterdiği, F dışında sözkonusu moleküllerin restenoz gelişen ve gelişmeyenlerde işlem sonrasında farklı olmadığı belirlendi.

**Anahtar kelimeler:** Adezyon molekülü, interlökin, stent.

Alındığı tarih: 24 Şubat 1999, revizyon 15 Haziran 1999  
Yazışma adresi: Dr. Yüksel Çavuşoğlu, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir  
Faks ve telefon: (0 222) 239 53 70  
Bu çalışma; 10-13 Ekim 1998 tarihleri arasında Antalya'da yapılan XIV. Ulusal Kardiyoloji kongresinde kısmen sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Anjiyoplasti işlemi sonunda %2-8,3 arasında akut tıkanma gelişebilir. Bu komplikasyon çoğunlukla hastalar kateterizasyon laboratuvarından çıkmadan ya da işlemden sonra ilk 6 saat içinde görülmektedir (1). Restenoz ise anjiyoplasti işleminin en önemli komplikasyonlarından biri olarak hala günümüzde önemini korumaktadır. Anjiyoplasti sonrası ilk 6 ayda, olguların yaklaşık %15 - 20'sine semptomatik restenoz nedeniyle anjiyoplasti tekrarı gerekmekte, %5-8'i ise cerrahiye verilmektedir (2).

Akut tıkanma ve restenoz patofizyolojisinde, girişimsel revaskularizasyon sonucu oluşan koroner vasküler hasar önemli rol oynar. Anjiyoplasti işlemi sırasında meydana gelen koroner vasküler hasara bağlı, endotelial yüzeyde trombojenite artışı, trombosit aktivasyonu ve prokoagulan mekanizmanın tetiklenmesi kadar, sözkonusu komplikasyonların gelişmesinde sitokinler ve adezyon moleküllerinin de rolü olabilir. Koroner anjiyoplasti sonucu meydana gelen koroner vasküler hasar nötrofil aktivasyonuna neden olur (3,4). Aktive nötrofiller değişik inflamatuvar aracı moleküller salarlar (5). Aktive makrofajlar ve T lenfositler, salgıladıkları sitokinler (interlökin-I, interlökin-II, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon, vb.) aracılığı ile düz kas hücre çoğalması, insan lökosit antijenleri ekspresyonu, polimorfonükleer hücrelerin endotel hücrelerine adezyonu, prokoagulan doku faktörlerinin salınımı üzerine etkilidirler (6-8). Kemotaktik etkileriyle lökositlerin olay yerine toplanmasını sağlayan sitokinlerin, adezyon moleküllerinin yapımını uyarıcı etkileri de vardır (7,9).

Arteriyal hasar sonucu, doğrudan adezyon moleküllerinin yapımı da uyarılmaktadır (10,11). Aterosklerozda; lökosit adezyonu, yüzey trombojenite artışı ve intravasküler koagülasyon artışı, adezyon molekülle-

rinin artışıyla paraleldir (12). Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intersellüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1) düzeylerinin aterosklerozda arttığı bildirilmektedir (13). Değişik tipte lökositlerin damar duvarına bağlanması, değişik adezyon molekülleriyle belirlenir (9). VCAM-1, monosit ve T-lenfositlere, ICAM-1 ve 2, B-lenfositlere bağlanarak, ilgili lökositlerin inflamatuvar bölgede toplanmasını sağlar (14,15).

Adezyon molekülleri ve sitokin düzeylerinin anjiyoplasti sırasında meydana gelen vasküler hasara bağlı değişikliklerini inceleyen çalışmaların çoğunluğu deneysel çalışmalar olup, genelde kullanılan yöntem balon dilatasyon işlemidir. Adezyon molekülü olarak daha çok ICAM'in değerlendirildiği söz konusu çalışmaların bir kısmında restenozla ilişki araştırılmış ancak işleme ait erken dönemde (ilk 24 saat) görülebilen trombüs, akut tıkanma gibi komplikasyonlarla olabilecek ilişki bakılmamıştır. Fibrinojen vasküler hasar sonrası tetiklenebilen koagülasyon sürecinde yer alan bir proteindir. Bu çalışmada; 1 - intrakoronar stent uygulaması sonrası erken dönemde (işlem sırasında ve ilk 24 saatte) VCAM-1, interlökin-6 (IL-6), interlökin-2 reseptörü (IL-2R), fibrinojen ve lökosit düzeyi değişiklikleri incelenerek, bunların meydana gelen vasküler hasardaki belirleyici rollerinin değerlendirilmesi, 2-söz konusu moleküllerin erken dönemde görülebilen komplikasyonlar (trombüs, koroner diseksiyon) ve geç dönemde (4-6 ay) ortaya çıkan restenoz ile ilişkilerinin araştırılması planlandı.

## MATERYEL ve METOD

Koronar arter hastalığı tanısı konarak girişimsel revaskülarizasyon planlanan olgular çalışmaya alındı. Noninvazif testlerde miyokardiyal iskemisi olduğu gösterilen, koroner anjiyografide %70 ve üzerinde koroner darlık saptanan, daha önceden miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş ve infarktla ilgili arteri açık ya da tam tıkalı olan, ancak miyokard perfüzyon sintigrafisinde canlı doku varlığı gösterilen hastalardan, elektif şartlarda stent uygulaması planlanan olgular çalışmaya dahil edildi.

Kararsız angina pektoris olan olgular, akut MI nedeniyle primer stent uygulanan olgular, post-MI anginası bulunan olgular, akut MI sonrası ilk 1 ay içinde girişimsel tedavi planlanan olgular, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik renal yetmezlik, kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu olan olgular, ileri kalp yetmezliği olan olgular (ejeksiyon fraksiyonu < 0,30), ateş, enfeksiyon ve lökosit yüksekliği bulunan olgular, adezyon molekülü, sitokin ve akut faz reaktanı değişiklikleri olabileceği dikkate alınarak çalışma

dışı tutuldu. Ayrıca çalışmanın amaçlarından biri, restenozla VCAM-1 ve IL düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak olduğu için, girişimsel işlemin başarısız olduğu olgular da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya yaş ortalaması  $54 \pm 2$  yıl olan, 25'i erkek toplam 29 olgu alındı. Olguların 18'inde tek damar hastalığı, 8'inde iki damar hastalığı, 3'ünde üç damar hastalığı mevcuttu. Ondokuz olguda önceden geçirilmiş MI söz konusuydu. Olguların tümünde tek damara girişim ile tek stent implantasyonu yapıldı. Yirmi olguda sol ön inen artere, 5 olguda sirkumfleks artere, 4 olguda sağ koroner artere müdahale yapıldı. Girişim yapılan lezyonların 9'u total oklüzyondu.

Girişimden 2 gün önce olguların tümüne 300 miligram (mg) asetil salisilik asit, günde üç kez 10 mg isosorbid dinitrat yanısıra günde iki kez 250 mg tiklopidin başlandı. İşlem sırasında tüm olgulara 10,000 ünite heparin yapıldı ve işlem sonrası 24 saat boyunca 1000 ünite/saat dozunda heparin infüzyonu verildi. Tiklopidin tedavisine 1 ay devam edildi.

Girişimsel işlem öncesi (GÖ), girişim sonrası 3. saatte (GS-3) ve girişim sonrası 24. saatte (GS-24) intravenöz kan örnekleri alınarak, VCAM-1, IL-6, IL-2R, fibrinojen ve lökosit düzeylerine bakıldı. VCAM-1 ve IL düzeyi ölçümleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı.

Girişimsel işlem sırasında, dilatasyon için uygulanan maksimal basınç, uygulanan dilatasyon sayısı, uygulanan dilatasyonların toplam süresi, uygulanan stent çap ve uzunluğu, girişimsel işlemin süresi, işlem sırasında tespit edilen işleme ait komplikasyonlar (koroner diseksiyon, trombüs) kaydedildi. Girişimlerde Gian Turko Rubin ve NIR marka stent kullanıldı.

İşlem sonrası olgular en az 48 saat hastaneden çıkarılmadan takip edildiler. İşlem sonrası takipte; göğüs ağrısı ile işlemten hemen sonra, 24. saatte ve 48. saatte çekilen kontrol elektrokardiyogramlarda ST-T dalga değişiklikleri olup olmadığı araştırılarak kaydedildi.

Olguların 11'inde, stent implantasyonu öncesinde balon dilatasyon ile oluşan koroner diseksiyon ya da işlem sırasında trombüs gelişimi (3 olgu) şeklinde işleme ait komplikasyon saptandı. İşlem süresi ortalama  $45 \pm 3$  dakika idi. Çalışma grubunu oluşturan 29 olgunun 26'sına, stent uygulamasından 4-6 ay sonra, takipte iken göğüs ağrısı tarifleyen olgularda ise daha erken olmak üzere, ortalama  $116 \pm 5$  gün sonra kontrol koroner anjiyografi yapıldı. Bunların 12'sinde (% 46) restenoz tespit edildi. Restenoz gelişen olguların 5'inde total oklüzyona girişim yapılmıştı.

## BULGULAR

Tüm grup alınarak değerlendirme yapıldığında; VCAM-1'in, GÖ ve GS-3 değerleri arasında anlamlı fark bulunamazken, GÖ ile GS-24 ve GS-3 ile GS-24 değerleri arasında anlamlı artış tespit edildi (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p < 0,01$ ). IL-2R değerlerinde ve IL-6'nın GÖ ile GS-3 ve GÖ ile GS-24 değerleri arasında

da belirgin bir farklılık saptanmadı. Ancak IL-6'nın GS-3 ile GS-24 değerleri arasında anlamlı azalma belirlendi ( $p<0,05$ ). Lökosit düzeyi, GÖ ile GS-3, GÖ ile GS-24 arasında anlamlı artarken, GS-3 ile GS-24 arasında anlamlı azalma gösterdi (sırasıyla  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ). Fibrinojen düzeyleri sadece GÖ ile GS-3'te bakılmıştı ve işlem sonrası fibrinojen düzeyinin anlamlı arttığı gözlemlendi ( $p<0,01$ ) (Tablo - 1).

Girişim sırasında komplikasyon gelişen 11 olguluk subgrupta; tüm grupta alınan sonuçlara benzer şekilde VCAM-1 değerlerinde, GÖ ile GS-24 ve GS-3 ile GS-24 değerlerinde anlamlı artış saptanırken (sırasıyla  $p<0,0001$ ,  $p<0,01$ ), komplikasyon gelişmeyen subgrupta sadece GÖ ile GS-24 değerleri arasında daha zayıf bir istatistiksel anlamlı artış tespit edildi ( $p<0,05$ ). Her 2 subgrupta IL-6 ve IL-2R değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Fibrinojen değerleri komplikasyonlu subgrupta  $341\pm 29$  mg/dl'den işlem sonrası  $408\pm 29$  mg/dl'ye çıkmasına karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunamazken, komplikasyonsuz subgrupta anlamlı artış söz konusuydu ( $p<0,05$ ). Lökosit düzeyleri, her 2 subgrupta girişim sonrası 3. saatte artış, 24. saatte tekrar azal-

ma gösterdi (Tablo-2). Her 2 sub grubun, GÖ, GS-3, GS-24'deki; VCAM-1, IL-6, IL-2R ayrı ayrı karşılaştırıldığında, sadece GS-24'deki IL-6 değerlerinin komplikasyonlu subgrupta belirgin fazla olduğu ( $p<0,05$ ), diğer parametrelerin düzeylerinin farklı olmadığı saptandı.

Restenoz gözlenen 12 olgu ile gözlenmeyen 14 olgunun değerleri kendi subgrupları içinde değerlendirildiğinde, VCAM-1 değerlerinin her 2 subgrupta 24 saatte gittikçe arttığı, IL-2R düzeylerinin farklı olmadığı, sadece restenoz gözlenen subgrupta GS-3 ile GS-24 IL-6 düzeyinin anlamlı azaldığı ( $p<0,05$ ) tespit edildi (Tablo-3 ve Tablo-4). Fibrinojen düzeyi restenoz gözlenen subgrupta anlamlı artarken ( $p<0,01$ ), restenoz gözlenmeyen subgrupta değişmedi. Lökosit değerleri de her 2 subgrupta 3. saatte artıp, 24. saatte azalma gösterdi (Tablo-3 ve Tablo-4). Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen subgrupların GÖ, GS-3, GS-24'deki; VCAM-1, IL-6, IL-2R düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (Tablo-5).

Girişim sırasında, 12 atmosferin altında ve üstünde dilatasyon uygulananlar, işlem süresi 40 dakikanın altında ve üstünde olanlar, toplam dilatasyon süresi

**Tablo 1. Tüm grupta alınan sonuçlar**

	GÖ	GS-3	GS-24	P GÖ&GS-3	P GÖ&GS-24	P GÖ&GS-24
VCAM-1 (ng/ml)	0.713±0.1	0.995±0.1	1.498±0.1	=0.09	<0.001	<0.01
IL - 2R (ng/ml)	0.048±0.0	0.044±0.00	0.045±0.00	AD	AD	AD
IL - 6 (ng/ml)	0.319±0.0	0.482±0.1	0.187±0.0	AD	AD	<0.05
Fibrinojen (mg/dl)	354±15	421±17	-	<0.01	-	-
Lökosit	6715±287	9652±526	7710±352	<0.0001	<0.01	<0.0001

GÖ: Girişim öncesi, GS-3: Girişim sonrası 3. saat, GS-24: Girişim sonrası 24. saat, AD: Anlamlı değil, VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü, IL-6: İnterlökin-6, IL-2R: İnterlökin 2 reseptörü

**Tablo 2. Komplikeşyonlu subgrupta alınan sonuçlar**

	GÖ	GS-3	GS-24	P GÖ&GS-3	P GÖ&GS-24	P GÖ&GS-24
VCAM-1 (ng/ml)	0.651±0.02	0.900±0.2	1.644±0.2	AD	<0.001	<0.01
IL - 2R (ng/ml)	0.051±0.0	0.050±0.0	0.050±0.0	AD	AD	AD
IL - 6 (ng/ml)	0.198±0.0	0.432±0.1	0.262±0.0	AD	AD	AD
Fibrinojen (mg/dl)	341±29	408±29	-	AD	-	-
Lökosit	7089±492	10361±860	8278±544	<0.01	=0.09	<0.05

GÖ: Girişim öncesi, GS-3: Girişim sonrası 3. saat, GS-24: Girişim sonrası 24. saat, AD: Anlamlı değil, VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü, IL-6: İnterlökin-6, IL-2R: İnterlökin 2 reseptörü

**Tablo 3. Restenoz gözlenen subgrupta alınan sonuçlar**

	GÖ	GS-3	GS-24	P GÖ&GS-3	P GÖ&GS-24	P GÖ&GS-24
VCAM-1 (ng/ml)	0.591±0.2	0.781±0.2	1.398±0.2	AD	<0.01	<0.05
IL-2R (ng/ml)	0.048±0.0	0.042±0.0	0.043±0.0	AD	AD	AD
IL-6 (ng/ml)	0.286±0.0	0.403±0.1	0.182±0.0	AD	AD	<0.05
Fibrinojen (mg/dl)	330±22	441±25	-	<0.01	-	-
Lökosit	6485±475	8562±648	6946±508	<0.001	AD	<0.05

GÖ: Girişim öncesi, GS-3: Girişim sonrası 3. saat, GS-24: Girişim sonrası 24. saat, AD: Anlamli değil, VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü, IL-6: İnterlökin-6, IL-2R: İnterlökin 2 reseptörü

**Tablo 4. Restenoz gözlenmeyen subgrupta alınan sonuçlar**

	GÖ	GS-3	GS-24	P GÖ&GS-3	P GÖ&GS-24	P GÖ&GS-24
VCAM-1 (ng/ml)	0.765±0.2	1.162±0.1	1.686±0.1	AD	<0.05	<0.05
IL - 2R (ng/ml)	0.050±0.0	0.049±0.0	0.049±0.0	AD	AD	AD
IL - 6 (ng/ml)	0.388±0.1	0.528±0.2	0.187±0.0	AD	AD	AD
Fibrinojen (mg/dl)	391±17	402±27	-	AD	-	-
Lökosit	7248±346	10330±786	8192±450	<0.001	<0.01	<0.01

GÖ: Girişim öncesi, GS-3: Girişim sonrası 3. saat, GS-24: Girişim sonrası 24. saat, AD: Anlamli değil, VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü, IL-6: İnterlökin-6, IL-2R: İnterlökin 2 reseptörü

**Tablo 5. Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen olguların VCAM-1, IL-2R, IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması**

	GÖ (ng/ml)			GS-3 (ng/ml)			GS-24 (ng/ml)		
	VCAM-1	IL-2R	IL-6	VCAM-1	IL-2R	IL-6	VCAM-1	IL-2R	IL-6
Restenoz (+)	0.591±0.2	0.048±0.0	0.286±0.0	0.781±0.2	0.042±0.0	0.403±0.1	1.398±0.2	0.043±0.0	0.182±0.0
Restenoz (-)	0.765±0.2	0.050±0.0	0.388±0.1	1.162±0.1	0.049±0.0	0.528±0.2	1.686±0.1	0.049±0.0	0.187±0.0
p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD

GÖ: Girişim öncesi, GS-3: Girişim sonrası 3. saat, GS-24: Girişim sonrası 24. saat, AD: Anlamli değil, VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü, IL-6: İnterlökin-6, IL-2R: İnterlökin 2 reseptörü

100 saniyenin altında ve üstünde olanlar, stent uzunluğu 20 mm'nin altında ve üzerinde olanlar, stent çapı 3,5 mm ve altı ile 3,5 mm üstünde olanların VCAM-1, IL, fibrinojen, lökosit düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Aterosklerotik lezyonlarda monosit/makrofaj gibi hücre infiltrasyonunun bulunması, aterosklerotik süreçte inflamatuvar bir reaksiyonun olduğunu göstermektedir (6,16). Plak içine monosit/makrofaj toplanması, adezyon molekülleri seviyelerindeki artışla ba-

ğıntılıdır (17). VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ile intimal lökosit toplanmasının uyarıldığı ve bunun insanlardaki ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (18).

Adezyon molekülleri ve sitokinlerin, aterosklerotik süreçteki etkileriyle ilgili çalışmalar olmasına karşın, bunların anjiyoplasti uygulanan olgulardaki düzeylerini ve sonuçlarını gösteren çalışmalar çok azdır ve çoğunluğu hayvan deneylerinden oluşmaktadır (11,19,20). Bu deneysel çalışmalarda balon dilatasyonla oluşan hasar ile VCAM-1, ICAM-1 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Inoue ve arkadaşlarının anjiyoplasti yaptıkları 64 olgudan oluşan çalışma grup-

larında, ICAM-1 düzeyinin anjiyoplasti sonrası arttığı bildirilmiştir (21). Biz de çalışmamızda, stent implante edilen olgularda başka bir adezyon molekülü olan VCAM-1 düzeyinin, vasküler hasara bağlı, işlem sonrası ilk 24 saatte belirgin yükseldiğini gösterdik.

Bununla beraber, çalışmamızda IL-6 ve IL-2R düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Kurz ve arkadaşları 30 olgudan oluşan çalışma gruplarında, anjiyoplasti sonrası endotelial lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1), lökosit endotelial hücre adezyon molekülü-1 (L-selektin) ve IL-8 düzeylerinde sırasıyla 24. saat, 48. saat ve 72. saatte anlamlı artış olduğunu, ancak ICAM-1 ve IL-2R düzeylerinde değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir (22). Bu çalışmadaki IL-2R düzeylerinde işlem sonrası erken dönemde değişiklik gözlenmemesi bizim sonuçlarımızla benzerdir. Neumann ve arkadaşları ise akut MI ve elektif şartlarda anjiyoplasti yapılan hastalarda baktıkları IL-6, IL-8, IL-1, tümör nekrosis faktör-alfa düzeylerinden sadece IL-6 ve IL-8'in, 12 olgudan oluşan akut MI grubunda, reperfüzyon sonrası yükseldiğini, oysa elektif anjiyoplasti yapılan 12 olguda ise sözkonusu parametrelerin hiçbirinde anlamlı değişiklik gözlenmediğini bildirmişlerdir (23). Neumann'nın çalışmasında elektif anjiyoplasti yapılan gruptaki IL-6 sonuçları, bizim IL-6 sonuçlarımızla uyumlu bulunmaktadır. Bu sonuçlar, vasküler injürünün belirlenmesinde IL-6 ve IL-2R'den çok, VCAM-1 düzeyi değişikliklerinin daha değerli olduğunu göstermektedir.

Komplikasyonlu subgrubumuzda ilk 24 saatte VCAM-1 düzeyi anlamlı artış göstermesine karşın, komplikasyonsuz subgrupta da anlamlı artış sözkonusuydu. Ancak komplikasyonsuz subgruptaki bu artış daha zayıf bir istatistiksel anlam taşıyordu. Bu sonuç, genel olarak işlem sırasında VCAM-1 düzeyinde bir artışın sözkonusu olduğunu, ancak komplikasyonlu subgrupta, koroner vasküler hasarın daha fazla olmasına bağlı VCAM-1 artışının daha belirgin olduğunu gösteriyor olabilir. Nitekim; Inoue ve arkadaşlarının çalışmasında, cutting balon tekniği ile anjiyoplasti yapılan olgularda, konvansiyonel teknikle anjiyoplasti yapılan olgulara göre ICAM-1 ve bir integrin olan Mac-1 (CD11/CD18) düzeylerinde daha az artış meydana geldiğini ve bunun da cutting balon tekniğinde damar duvarında daha az hasarın

oluşmasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir (21). Burada ICAM-1 ve Mac-1, anjiyoplasti sırasında oluşan koroner arter injürüsünün belirleyicileri olarak nitelendirilmektedir. Bir başka çalışmada; Mickelson ve arkadaşları elektif anjiyoplasti yapılan ve işlem sonrası takipte kararsız angina pectoris, MI, restenoz gelişen ve by-pass operasyonu gereken olgu grubunda Mac-1 düzeylerinin işlem sonrası daha fazla artış gösterdiğini rapor etmişlerdir (24). Çalışmamızdaki sonuçlarla beraber diğer çalışmaların sonuçları, hasarın fazla olduğu, dolayısıyla komplikasyonun fazla olduğu olgularda adezyon molekülü artışlarının daha fazla olduğunu desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda; tüm grup dikkate alındığında GS-3 ile GS-24 arasında IL-6 düzeyi azalıyor olmasın karşın, komplikasyonlu grupta komplikasyonsuz grupta karşılaştırıldığında 24. saat IL-6 düzeylerinin belirgin yüksek olması, IL-6'nın komplikasyonlu grupta daha geç yükseldiğini düşündürmektedir.

Restenoz gelişenlerle gelişmeyenler arasında, VCAM-1 ve IL düzeyleri arasında belirgin fark saptamadık. Sakurai ve arkadaşları, direksiyonel koroner aterektomi yaptıkları olgularda, aterektomi materyallerinin immunohistokimyasal analizlerinde, makrofajlardan zengin bölgelerde, VCAM-1 ve ICAM-1 miktarının fazla olduğunu, ancak restenotik ve kararsız plak materyalinde VCAM-1 miktarının, ICAM-1'e göre çok daha az olduğunu rapor etmişlerdir (25). Bu da restenozda VCAM-1'den çok ICAM-1 rolünün ön planda olduğunu desteklemektedir. Inoue ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında, anjiyoplasti sonrası 48 saatte anlamlı Mac-1 yükselmesinin restenoz için bir önbelirleyici olabileceği bildirilmiştir (26). Mac-1 ile ilgili bu sonuç Mickelson'un çalışmasınca da desteklenmektedir (24). Yasukawa ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarında karotis arterde balon dilatasyonla oluşturulan hasar sonucu ICAM-1 düzeyinin yükseldiğini, intimal hiperplazi ve restenozun, ICAM-1 etkisini bloke eden "ICAM-1 Mab" verilmesiyle belirgin baskılandığını gösteren çalışmaları da, restenoz gelişiminde ICAM-1'in rolü olduğunu desteklemektedir (11).

Bu çalışmaların sonuçları, restenozda değişik adezyon moleküllerinin önplandaki rolünün farklı olduğuna işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda restenozla VCAM-1 ilişkisi konusunda elde edilen sonuç Sakurai ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumludur.

IL-6 düzeyinin çalışmamızda, restenoz gözlenen subgrupta 24. saatte azalma göstermesi beklenmeyen bir sonuçtur. Ancak bildirilen çalışmaların hepsi balon anjiyoplasti yapılan olgulardaki sitokin ve adezyon molekülü düzeyleriyle ilişkilidir. Oysa bizim sonuçlarımız stent uygulanan grupta elde edilen verilerdir ve farklı bir grubu oluşturmaktadır.

Fibrinojen düzeylerimiz, tüm grupta işlem sonrası anlamlı artış göstermekle beraber, komplikasyonlu subgrubumuzda işlem sonrası anlamlı artmamıştı. Ancak restenoz gözlenen subgrupta belirgin artış sözkonusuydu. Neumann ve arkadaşları stent implante edilen 140 olguda, fibrinojen düzeyi ile işlem sırası ve sonrası erken dönemde görülen stent oklüzyonu arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (27). Bizim komplikasyonlu ve komplikasyonsuz subgrupların, gerek işlem öncesi gerekse işlem sonrası fibrinojen düzeyleri arasında fark yoktu. Bu sonuçlar fibrinojen düzeyi ile işlem sırası ve sonrası erken dönemde trombüs gibi komplikasyon gelişimi arasında doğrudan bir ilişkinin olmadığına işaret etmektedir.

Montalescot ve arkadaşlarının anjiyoplasti yapılan 107 olgunun, anjiyoplasti öncesi ve sonrası ölçülen fibrinojen, "tissue-plasminogen activator" (t-PA), "plasminogen activator inhibitor-1" (PAI-1), Vonwillebrand faktör arasında, yalnızca fibrinojen yükselmesinin restenoz için bağımsız bir önbelirleyici olduğunu rapor etmişlerdir (28). Bu sonuçlar bizim verilerle benzerdir. Benchimal ve arkadaşları da fibrinojen seviyelerinin restenoz görülenlerde fazla olduğunu bildirmelerine karşın (29), Schumacher ve arkadaşları, kendi serilerinde restenoz olgularında fibrinojen düzeyini daha yüksek bulmalarına karşın, restenoz görülmeyenlerle karşılaştırıldığında istatistiksel fark olmadığını rapor etmişlerdir (30). Çalışmamızda fibrinojen ile ilgili elde edilen sonuçlarla beraber literatürde bildirilenler, işlem sonrası fibrinojen düzeyi artışıyla restenoz arasında doğru bir orantının olduğu yönündedir.

Sonuç olarak, intrakoroner stent uygulaması sonrası, vasküler hasara bağlı VCAM-1 düzeylerinin ilk 24 saatte artış gösterdiği ve bu artışın komplikasyon gelişenlerde daha belirgin olduğu söylenebilir. IL-6 ve IL-2R düzeyleri ise ilk 24 saatte belirgin değişmektedir. Fibrinojen ve löksit düzeyleri işlem sonrası yükselmekle beraber, fibrinojen düzeyi değişiklik-

lerinin girişimsel işlem sonrası gelişebilen komplikasyonların önbelirleyicisi olmadığı düşünülebilir. Restenoz gelişimi ile işlem sonrası erken dönemde VCAM-1, IL-6, IL-2R düzeylerindeki değişiklikler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Daha uzun dönemde tekrarlanan ölçümlerle yapılacak araştırmalarda, sözkonusu moleküllerle restenoz ilişkisi daha açık bir şekilde ortaya konabilir. Biz en azından işlem sonrası erken dönemdeki değişiklikler ile restenoz arasında bir ilişki olmadığını gösterebildik. Ancak restenoz gelişen subgrupta saptanan, işlem sonrası fibrinojen düzeyi artışı, fibrinojenin insident restenozunun bir önbelirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Lincoff AM, Topol EJ: Abrupt vessel closure. Topol EJ (ed). Textbook of Interventional Cardiology. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994, p. 207
2. Hillegass WB, Ohman EM, Califf RM: Restenosis: clinical issues. Topol EJ (ed). Textbook of Interventional Cardiology, Philadelphia, WB Saunders Company, 1994, p. 431.
3. De Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, et al: Granulocyte activation after coronary angioplasty in humans. Circulation 1990; 82: 140-6
4. Ikeda H, Nakayama H, Oda T, et al: Neutrophil activation after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am Heart J 1994; 128: 1091-8
5. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, et al: Neutrophil and platelet activation at balloon-injured coronary plaque in patients undergoing angioplasty. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 819-24
6. Gültekin N, Ersanlı M, Küçükateş E, Üner S: Aterosklerozda immün ve moleküler patogenezi. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24: 371-8
7. Libby P: Restenosis: Involvement of growth factors and cytokines. Topol EJ (ed). Textbook of Interventional Cardiology. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994, p. 359-60
8. Alexander RW: The coronary ischemic syndromes: Relationship to the biology of atherosclerosis. Schlant RC (ed). Hurst's The Heart. New York, McGraw-Hill inc, 1994, p. 1026
9. Griendling KK, Alexander RW: Cellular biology of blood vessels. Schlant RC (ed). Hurst's The Heart. New York, McGraw-Hill inc, 1994, p. 39-40
10. Libby P, Hansson GK: Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. Lab Invest 1991; 64: 5-15
11. Yasukawa H, Imaizumi T, Matsuoka H, et al: Inhibition of intimal hyperplasia after balloon injury by anti-

bodies to intracellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1. *Circulation* 1997; 95: 1515-22

**12. Van der Wall A, Das P, Tigges A:** Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992; 141: 1427-33

**13. Morisaki N, Saito I, Tamura K, et al:** New indices of ischemic heart disease and aging; studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and soluble vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 1997; 131: 43-8

**14. Pober JS, Cotran RS:** The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 1990; 50: 537-44

**15. Ross R:** The pathogenesis of atherosclerosis. Braunwald E (ed). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1997, p. 1101

**16. Ross R:** Medical progress: the pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Eng J Med* 1986; 314: 488-500

**17. Duppl C, Couffinhol T, Labat L, et al:** Monocyte/macrophage recruitment and expression of endothelial adhesion proteins in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1996; 121: 253-66

**18. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, et al:** Neovascular expression of E-selection, intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996; 15: 672-82

**19. 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: 1788-803

**20. Krejcy K, Schwarzaher S, Ferber W, et al:** Expression of VCAM-1 in rabbit iliac arteries is associated with vasodilator dysfunction of regenerated endothelium following balloon injury. *Atherosclerosis* 1996; 122: 59-67

**21. Inoue T, Sakai Y, Yashi K, et al:** Lower expression of neutrophil adhesion molecule indicates less vessel wall injury and might explain lower restenosis rate after cutting balloon angioplasty. *Circulation* 1998; 97: 2511-8

**22. Kurz RW, Graf B, Gremmel F, et al:** Increased serum concentration of adhesion molecules after coronary angioplasty. *Clin Sci Colch* 1994; 87: 627-33 (Abstract).

**23. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, et al:** Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 748-55

**24. Mickelson JK, Lakkis NM, Villarreal-Levy G, et al:** Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 345-53

**25. Sakurai S, Inoue A, Ohwa M, et al:** Immunohistochemical analysis of adhesion molecules in directional coronary atherectomy specimens. *J Cardiol* 1995; 26: 139-47 (Abstract).

**26. Inoue T, Sakai Y, Morooka S, et al:** Expression of polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules and its clinical significance in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1127-33

**27. Neumann FJ, Gawaz M, Ott I, et al:** Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 15-21

**28. Montalescot D, Ankri A, Vicaut E, et al:** Fibrinogen after coronary angioplasty as a marker for restenosis. *Circulation* 1995; 92: 31-8

**29. Benchimol D, Bonnet J, Benchimol H, et al:** Biological risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1993; 38: 7-18

**30. Schumacher M, Eber B, Tiran A, et al:** Fibrinogen values in patients with and without restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cardiology* 1992; 80: 345-48 (Abstract)