

# Koroner Anjiyoplasti ve Stent Uygulanan Hastalarda Koroner Sinüste Endotelin-1 Düzeyleri

Dr. Hakan BAHADIR, Doç. Dr. Mahmut ŞAHİN, Prof. Dr. Olcay SAĞKAN, Dr. Rıdvan UÇAR, Prof. Dr. Osman YEŞİLDAĞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

## ÖZET

Endotel kaynaklı, mitojenik özelliklere sahip vazoaaktif bir peptid olan Endotelin-1 (ET-1) günümüzde bilinen en güçlü vazokonstriktör maddedir. ET-1'in ateroskleroziste aktive olduğu ve sürecin ilerlemesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. İn vitro çalışmalarda, damar duvarına mekanik basınç ve gerilme gibi fiziksel faktörlerin ET-1 salınmasına neden olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, koroner anjiyoplasti (PTCA) ve stent işleminin koroner arter ET-1 salınımına etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla elektif PTCA ve/veya stent kararı verilen, stabil anjina pectorisli 41 hasta, sadece PTCA yapılanlar (n=22) ve stent yerleştirilenler (n=19) olarak iki gruba ayrıldı. İşlemlerden hemen önce ve son balon şişirilmesinden 15 dakika sonra koroner sinüsten ET-1 ölçümleri için kan alındı.

Gerek PTCA, gerekse stent grubunda işlem sonrası ET-1'de bazal değerlere göre anlamlı artışlar saptandı. (sırasıyla;  $1.64 \pm 0.15 - 3.28 \pm 0.39$  pg/ml,  $p < 0.0001$  ve  $1.28 \pm 0.13 - 2.72 \pm 0.24$  pg/ml,  $p < 0.001$ ). Her iki grupta artışlar bazale göre yaklaşık 2 kat fazlaydı. Balon şişirme sayısı ve sürelerinin, uygulanan basıncın yanında girişim yapılan damar ve sayısının işlem sonrası ET-1 üzerine anlamlı etkisi bulunmadı. Komplikasyon gelişen 7 hastada (ciddi spazm ve diseksiyon), ET-1 değerleri oldukça yüksekti ( $4.23 \pm 0.87$  karşılık  $1.43 \pm 0.21$  pg/ml ve bazale göre yaklaşık 3 kat artmıştı).

Sonuç olarak, PTCA ve stent girişimi yapılan hastalarda kardiyak ET-1 salınımı anlamlı olarak artmaktadır ve bu artış komplikasyon görülen hastalarda çok yüksek düzeydedir.

**Anahtar kelimeler:** Endotelin-1, koroner anjiyoplasti, intrakoroner stent.

İlk tanımlandığı 1988'den günümüze endotelin (ET)'in fizyolojik ve patofizyolojik rolü çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda yaygın olarak incelenmektedir. En az üç farklı izotipi (ET-1, ET-2, ET-3) olan ET'in endotel dışında vasküler düz kas hücreleri, kardiyomyositler ve diğer hücreler tarafından da

salgılandığı ortaya konmuştur (1,2). ET-1 günümüzde bilinen en güçlü vazokonstriktör peptitdir. Kardiyovasküler sistem üzerine belirgin etkileri vardır. Koroner vasküler direnci belirgin olarak artırır, kardiyomyositler üzerine pozitif inotropik, vasküler düz kas hücreleri üzerine güçlü mitojen etkilere sahiptir (3,4). Endotelin dönüştürücü enzim (ECE) aracılığı ile oluşan ET-1, kardiyovasküler sistemde farmakolojik etkilerini ETA ve ETB reseptörleri aracılığı ile gösterir. ETA reseptörleri ile oluşan primer etkisi vazokonstriksiyon ve düz kas hücre proliferasyonudur (5,6).

Bu özellikleri nedeniyle ET sisteminin günümüzde, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rolü vardır ve aterogenezis sürecinde katkısı olduğu düşünülmektedir (7). Bu hastalıkların klinik ağırlığı ve prognozlarıyla plazma ET-1 düzeyleri arasında ilişki vardır (8,9). Aktif aterosklerotik plakların araştırıldığı çalışmalarda, ET-1 özellikle, makrofaj infiltrasyonu ile iltihabi reaksiyonun yaşandığı hipersellüler bölgelerde yoğun olarak saptanmıştır (10).

Koroner anjiyoplasti (PTCA) ve stent işlemleri sırasında, hastalıklı arter segmentinde "kontrollü bir hasar" oluşturulur. Ateromatöz plağın olduğu yerde, ateromdan ayrılma, çatlama, yarıma ve fissürleşme ile birlikte endotelial yüzey çıplak kalır. Açığa çıkan bu yüzeyde hızla trombosit ve fibrin birikir. İntima ve plak, alttaki media'dan ayrılarak, media ve adventisya içine diseksiyon ve kanamaya neden olabilir (11,12).

PTCA ve stent uygulamaları, ET-1 salınımını, vasküler gerilme, endotelial hasar, "shear stres" veya hipoksi yoluyla uyarabilir. Bu işlemlerden sonra erken ve geç dönem ET-1 salınımının araştırıldığı çalışmalar kısıtlı ve sonuçlar çelişkilidir.

Bu çalışmada, PTCA ve stent uygulamalarının koroner damar endotelinde yaptığı hasar derecesini saptamak amacıyla koroner sinüs kanında ET-1 düzeyleri araştırılmıştır.

## MATERYEL ve METOD

### Hasta seçimi

Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'na başvuran ve koroner anjiyografi yapıp elektif koroner anjiyoplasti (PTCA) kararı verilen, stabil anjina pektorisli 41 hasta (29 erkek, 12 kadın; yaş ortalamaları  $55 \pm 3$  yıl, yaş aralığı 40-74) çalışmaya alındı. Yapılan anjiyografilerde, epikardiyal koroner arterler ya da ana branş dallarında (%70 darlıklar önemli kabul edildi. Hastaların 18'i tek damar, 18'i iki damar, 5'i üç damar hastasıydı. Girişim 17'sinde sol ön inen arter (LAD)'e, 5'inde sol sirkumfleks arter (Cx)'e, 6'sında sağ koroner arter (RCA)'e, 5'inde LAD+Cx'e, 3'ünde LAD+RCA'ya ve 5'inde Cx+RCA'ya yapıldı. Hastalar sadece PTCA yapılanlar (n=22) ve PTCA+stent yapılanlar (n=19) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Endotelin yükselmelerine neden olabilecek; total koroner oklüzyon, akut veya geçirilmiş miyokard infarktüsü, stabil olmayan anjina pektoris, kontrolsüz hipertansiyon, kalp yetersizliği ve önemli endokrin, hepatik, renal veya inflamatuvar hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Hastalar PTCA'dan en az bir gün önce servise yatırıldı. Aspirin ve ticlopidin dışındaki ilaçları kesildi. İşlem sabahı hastalar aç bırakıldı ve premedikasyon amaçlı sedasyon yapıldı.

### PTCA - Stent İşlemi ve Örneklerin Toplanması

Perkütanöz yolla, Seldinger tekniği ile sağ femoral artere (7F veya 8F) ve femoral vene giriş kılıfları yerleştirildi ve 10.000 Ü IV heparin yapıldı Daha sonra femoral ven yoluyla Courmand veya Swan-Ganz kateter ile koroner sinüs ağzına ulaşıldı. Koroner sinüs ağzından veya içinden 4 cc kadar kan alındı. Femoral arter yolundan 7F veya 8F guiding kateter işlem yapılacak koroner ostiuma yerleştirildi. Daha sonra bilinen tekniklerle PTCA ve/veya stent işlemi tamamlandı. Onbeş dakika sonra koroner sinüsten ET-1 tayini için tekrar kan örnekleri alındı.

### ET-1 Tayini

Çalışmada ET-1 tayini için Human ET-1 İmmunoassay (parameter®) kiti kullanıldı. Birinci gün, toplanan tüm örnekler ekstraksiyon prosedürü yapıldı. Burada 1 ml örneğe, 1,5 ml ekstraksiyon solventi [aseton: 1M HCL: su (40:1:5)] eklenerek, 2-8°C'de, 3500 devirde 20 dakika santrifüj edilerek, üstte kalan kısım polypropylene tüplere alındı. Bu örnekler azot gazı yardımıyla yaklaşık 6 saat süreyle uçurularak tüplerin dibinde kalan tortular, örnekleme dilüenti ile dilüe edilip karıştırıldı. Tüm örnekler ertesi güne kadar 2-8°C'de saklandı.

İkinci gün, ekstrakte edilmiş örneklerle beraber, ölçüm için gerekli tüm ayrıçlar, standartlar ve kontrol hazır hale getirildi. Sonra küçük kuyucuklar içeren mikropaletteki her kuyucuğa 100 µL dilüye ET-1 konjugatı ve 100 µL standart, kontrol ve ekstrakte örnekler eklenerek oda sıcaklığında 1 saat bekletildi. Tüm örnekler 6 kez yıkanıp

aspire edildikten sonra her bir kuyucuğa 100 µL substrat solusyonu eklenip tekrar oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Son olarak 100 µL stop solusyonu eklenip, 30 dakika içinde, 450 nm'de okuma işlemi yapıldı.

Sonuçlar üretici firmanın kitindeki standartlar ve kontrolün, örneklerle okunmasıyla pg/ml olarak elde edildi.

**İstatistik analizi,** "SPSS for windows" paket bilgisayar programı ile, ki kare, Mann-Whitney U, Wilcoxon Matched-Pairs, Spearman correlation, Krushal-Wallis testleri kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 41 hasta iki gruba ayrıldı. Sadece PTCA yapılan 22 hasta grup I olarak belirlendi (yaş ortalaması  $57 \pm 2$  yıl, yaş aralığı 43-74, 18'i erkek, 4'ü kadın). Stent takılan 19 hasta grup II olarak belirlendi (yaş ortalamaları  $57 \pm 2$  yıl, yaş aralığı 40-69, 11'i erkek, 8'i kadın). Hastaların klinik ve girişimsel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. İki grup arasında sıralanan değişkenlerin karşılaştırılmasında, sadece stent grubunda uygulanan maksimum basınç ortalaması PTCA grubuna göre anlamlı yüksekti (sırasıyla;  $12.21 \pm 0.72$  atm;  $9.32 \pm 0.44$  atm;  $p = 0.002$ ). Diğer özellikler bakımından anlamlı fark yoktu.

Grup I ve grup II arasında basal ET-1 bakımından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $1.64 \pm 0.15$  ve  $1.28 \pm 0.13$  pg/ml,  $p = 0.28$ ; Tablo 2). Hasta damar sayısı ile bazal ET-1 karşılaştırması tüm hastalarda yapıldığında bir, iki ve üç damar hastalarında işlem öncesi ET-1 değerleri arasında anlamlılık bulunmadı (sırasıyla;  $1.48 \pm 0.11$  pg/ml,  $1.40 \pm 0.2$  pg/ml,  $1.72 \pm 0.36$  pg/ml ve  $p = 0.58$ ).

Tüm hastalar incelendiğinde, işlem sonrası ET-1 değerleri anlamlı yüksek bulundu. (sırasıyla;  $1.43 \pm 0.21$  pg/ml karşılık  $2.88 \pm 0.34$  pg/ml,  $p < 0.001$ ). Yaklaşık 2 kat (%100) artış gözlemlendi. Hastaların %87.8'de ET-1 artmıştı.

Yine gruplar tek tek incelendiğinde, gerek PTCA gerekse stent gruplarında işlem sonrası ET-1, bazal ET-1'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla;  $1.64 \pm 0.15$  pg/ml,  $3.28 \pm 0.39$  pg/ml,  $p < 0.0001$  ve  $1.28 \pm 0.13$  pg/ml,  $2.72 \pm 0.24$  pg/ml;  $p < 0.001$ , Tablo 2). PTCA grubunda bazale göre 2 kat artış görülürken (%100), stent grubunda 2.12 kat artış (%112) gözlemlendi. PTCA hastalarının %86.3'de,

Tablo 1. Hastaların bazı klinik ve girişimsel özellikleri

	Grup I (n=22)	Grup II (n=19)	p
Yaş (yıl)	57 ± 2	57 ± 2	AD
Cins			
Erkek (%)	18 (81.8)	11 (57.9)	AD
Kadın (%)	4 (18.2)	3 (15.8)	AD
<b>Hasta Damar Sayısı (%)</b>			
Tek damar hastalığı	9 (40.9)	9 (47.4)	AD
İki damar hastalığı	10 (45.5)	8 (42.1)	AD
Üç damar hastalığı	3 (13.6)	2 (10.5)	AD
<b>Girişim Yapılan Damar (n, %)</b>			
LAD	8 (36.4)	9 (47.4)	AD
Cx	3 (13.6)	2 (10.5)	AD
RCA	4 (18.2)	2 (10.5)	AD
LAD + Cx	3 (13.6)	2 (10.5)	AD
LAD + RCA	2 (9.1)	1 (5.3)	AD
Cx + RCA	2 (9.1)	3 (15.8)	AD
<b>Girişim Yapılan Damar Sayısı (%)</b>			
Tek Damar	15 (68.2)	13 (68.4)	AD
İki damar	7 (31.8)	6 (31.6)	AD
<b>Hemodinamik özellikler</b>			
Sol ventrikül diyastol sonu basıncı (mmHg)	17.6 ± 1.4	15.8 ± 1.2	AD
Balon şişirme sayısı	4.4	4	AD
Maksimum basınç (atm)	9.3 ± 0.4	12.2 ± 0.7	0.002
Total balon şişirme süresi (sn)	223 ± 22	175 ± 17	AD
İşlem öncesi darlık (%)	81.5 ± 2.2	81.6 ± 2.1	AD
İşlem sonrası darlık (%)	15.2 ± 2.3	12.6 ± 1.3	AD
<b>Komplikasyon (%)</b>			
Spazm	3 (13.6)	0	
Diseksiyon	2 (9.1)	1 (5.3)	
Ventrikül fibrilasyonu	0	1 (5.3)	

LAD: sol inen arter, Cx: sirkümlüks, RCA: sağ koroner arter, AD: anlamlı değil

stent hastalarının %94.7'sinde ET-1 artmış olarak bulundu.

Her iki grup arasında işlem sonrası ET-1 ortalamalarına bakıldığında PTCA grubunda stent grubuna göre hafif yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. (sırasıyla;  $3.28 \pm 0.39$  pg/ml,  $2.72 \pm 0.24$  pg/ml;  $p = 0.47$ , Tablo 2).

Her iki grupta da toplam balon şişirme süresinin, uygulanan basıncın ve balon şişirme sayısının, işlem sonrası ET-1 üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Girişim yapılan damar ve/veya damarların farklılığının işlem sonrası ET-1 üzerine etkisi tüm hastalarda karşılaştırıldı ve anlamlı bulunmadı.

Girişim yapılan damar sayısının da yine tüm hastalar karşılaştırıldığında, ortalama ET-1 değerleri bir damara girişim yapılanlarda ( $n=28$ ),  $2.72 \pm 0.21$  pg/ml, iki damara girişim yapılanlarda ( $n=13$ ),  $3.67 \pm 0.57$  pg/ml bulundu ve fark anlamlı değildi (Tablo 3).

Girişim yapılan 41 hastadan, sadece 7'sinde (%17) komplikasyon gelişti: 3 hastada şiddetli spazm, 3'ünde önemli tip B ve C diseksiyon ve bir tanesinde ventrikül fibrilasyonu görüldü. Komplikasyon görülenlerde, görülmeyenlere göre işlem öncesi ET-1 değerleri arasında anlamlı fark olmamasına karşılık (sırasıyla  $1.68 \pm 0.17$  pg/ml karşılık  $1.48 \pm 0.24$  pg/ml), işlem sonrası ET-1 değerleri oldukça yük-

Tablo 2. İki grup arasında bazal ve işlem sonrası ET-1 değerlerinin karşılaştırılması

	PTCA Hastaları (n=22)	Stent Hastaları (n=19)	Tüm Hastalar (n=41)	p
Bazal ET-1 (pg/ml)	1.64 ± 0.15	1.28 ± 0.13	1.43 ± 0.21	AD
İşlem sonrası ET-1 (pg/ml)	3.28 ± 0.39	2.72 ± 0.24	2.88 ± 0.34	AD
p	<0.0001	<0.001	<0.001	

AD: anlamlı değil

Tablo 3. Girişim yapılan damar sayısı ile bazal ve işlem sonrası ET-1 değerlerinin karşılaştırılması

	Tek damar (n=28)	İki damar (n=13)	p
Bazal ET-1 (pg/ml)	1.48 ± 0.11	1.40 ± 0.2	AD
İşlem sonrası ET-1 (pg/ml)	2.72 ± 0.21	3.67 ± 0.57	AD
p	<0.001	<0.0001	

AD: anlamlı değil

sekti (sırasıyla;  $4.23 \pm 0.87$ pg/ml karşılık  $2.77 \pm 0.21$ pg/ml; %52.7 daha fazla artış gözlemlendi). Bu yükselmenin tüm hastaların bazal ET-1 ortalamasına göre 3 kat fazla olduğu görüldü.

PTCA ve/veya stent işlemlerinden sonra koroner sinüste ET-1 seviyelerinin artması ve bu artışın komplikasyon gelişen hastalarda daha yüksek olması, bu işlemlerin damar endotelinde oluşturduğu hasara bağlanmıştır.

## TARTIŞMA

Son yıllarda endotelin sisteminin aterosklerotik olaylarda rolü olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Aortadaki aterosklerotik vasküler düz kas hücrelerinde ve karotis arter lezyonlarında ET-1'in arttığı gösterilmiştir (13). Bu konuda önemli çalışmalardan biri direksiyonel aterektomi yapılarak elde edilen aterosklerotik materyalde big-ET ve ET-1'in immünreaktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Bu, ET-1 geninin aterosklerozisde aktive olduğunu ve plazmada artmış ET-1 düzeylerinin aterosklerozla ilişkili olduğunu desteklemektedir. Fakat aterosklerotik plaklarda ET-1 artışları saptanmasına rağmen, koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile ET-1 ilişkisi tam açıklanamamıştır (14).

Vazospazm ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu arteriosklerozis ve balon anjioplasti sonrası oluşan vasküler travmanın önemli komplikasyonlarıdır. Bu durumlarda ET-1 ve ECE immünreaktivitesinde artış vardır. ET-1 artışı akut vazospazm ve kronik

vasküler "remodeling"i başlatır. Deneysel balon anjioplasti sonrası neointimal formasyon gösterilmiştir. ECE inhibitörleri ve endotelin reseptör antagonistlerinin verilmesi ile neointimal oluşumun önlenmesi restenozun patogeneğinde ET-1'in rolünü düşündürmektedir (15,16).

ET-1'in molekül ağırlığı çok düşük (2492 dalton, 21 amino asit) ve plazma yarı ömrü bir dakika gibi oldukça kısadır (11). Biyolojik yıkımı hızlıdır. Ayrıca periferik kanda birkaç katı aşan dilüsyonu ve akciğer temizlenmesi nedeniyle periferik kanda yapılan ölçümün duyarlılığı etkilenmekte ve yoğunluklar düşmektedir (17,18). Bu nedenle, çalışmamızda ET-1 düzeylerini daha iyi değerlendirmek için kan örnekleri koroner sinüs akımından alındı.

Bizim çalışmamızda anjiyografik koroner arter hastalığının yaygınlığı ve hasta damar sayısı ile bazal ET-1 değerleri arasında bir ilişki bulunmadı. Bu sonuç Ameli (17) ve Montalescot (18) nun çalışmalarıyla uyumlu bulunmuştur. İkinci çalışmada, koroner arter hastalığının yaygınlığı ile plazma ve üriner ET-1 düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. İlk çalışmada da koroner darlığın derecesi ile PTCA öncesi ve sonrası periferik kanda ET-1 düzeyleri arasında bağlantı saptanmamıştır. Fakat Malatino ve ark.(19), sağ koroner arter darlığı olan hastalarda bazal ET-1 düzeylerini, LAD darlığı olanlara göre daha düşük bulduklarını rapor etmişlerdir.

Aterosklerotik koroner arterlerde multipl ET-1 depoları bulunmaktadır. İn vitro çalışmalarda, endotelial hücrelerin mekanik olarak gerilmesi ile ET-1 iki dö-

nemli olarak salınmaktadır (12). Başlangıçtaki salınma strese maruz kalıdıktan sonra ilk yirmi dakika içinde görülür. Bu erken salınım plakta veya endotel hücrelerindeki hücre içi depolardan hazır ET-1'in salınmasıyla olmakta ve olasılıkla protein kinaz ve fosfolipaz-C buna aracılık etmektedir. Deneysel oluşturulan hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda vasküler düz kas hücrelerinin de kendi başlarına ET-1 üretip salgılayabildikleri gösterilmiştir (20). Geç dönem salınım ise ET-1'in yeniden sentezi yoluyla olmaktadır (12). Balon hasarı sonrası fare karotid arterlerinin araştırıldığı bir çalışmada, ECE için mRNA düzeylerinde olduğu kadar, ECE'nin kendi aktivitesinde de artışlar saptanmıştır (20). Malatino ve ark.(19) çalışmalarında PTCA sonrası plazma ET-1 yükselmesinde çift pik saptamışlardır. İlk yükselme son şişirmeden beş dakika sonra görülürken, ikinci yükselme yaklaşık bir saat sonra görülmüştür. Buna göre erken ET-1 yükselmeleri muhtemelen peptidin multipl depolardan salınması veya hazırdaki big ET-1'in ET-1'e hızla dönüşmesiyle olmaktadır. Yeniden sentez çok düşük olasılıktır.

Endotelin seviyelerinde artış ile restenoz gelişimi arasında ilişki olabilir mi? Dashwood ve ark.(21) domuzlarda yaptıkları deneysel çalışmalarında ET-1 reaktivitesi ve ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub> reseptörlerinin hasarlı damar segmentlerinde arttığını, anjiyoplastiyi takiben bu peptidin lokal olarak salındığını, PTCA sonrası restenozda ET-1'in önemli otokrin bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Hastaların uzun süreli takipleri yapamadığı için bizim çalışmamızda işlem öncesi ve sonrası ET-1 seviyeleri ile restenoz ilişkisi ortaya konulamamıştır. Klinik çalışmalarla restenoz ile endotelin yüksekliği ilişkisinin araştırılması yararlı olabilir.

PTCA ve stent işlemleri sırasında, balon şişirilmesi ile endotelyumun mekanik gerilmesi ve buna bağlı hemodinamik değişiklikler ve/veya hipoksi ET-1 salınımını uyarabilir. Ayrıca stent işleminde endovasküler protez yüksek basınçlı balon yardımı ile endotele dayanarak aradaki düzensiz yapı ile arter duvarını gerebilir (11,14,17,19,22). Çalışmamızda, balon ve stent uygulamalarından sonra koroner sinüste ET-1 seviyelerinin anlamlı olarak yüksek ölçülmesi bu işlemlerin endotelde önemli derecede hasar oluşturmalarına bağlanmıştır. Endotel hasarının daha fazla olduğu düşünülen komplikasyonlu hastalarda ET-1 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla endotel

hasarı ile ET-1 seviyeleri ve komplikasyon arasında bir ilişki olabileceği düşünülebilir.

Petronio ve ark.(23) PTCA ve/veya stent uygulanan hastalarda ET-1'in sadece dilate edilen lezyonun distalinde arttığını, aort kökü ve koroner sinüs kanında anlamlı artış olmadığını, özellikle koroner sinüs kanında artış olmamasının ilginç olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda tüm hastaların %87.8'inde, PTCA yapılanların %86.3'ünde, stent takılanların ise %94.7'sinde işlem sonrası erken dönemde koroner sinüs kanından alınan ET-1 değerlerinde anlamlı yükselme olduğu görüldü. Stent takılan hasta grubunda ET-1 artış oranı daha fazla bulunmasına rağmen, ET-1 yüksekliği PTCA grubuna göre daha azdı, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Mammana ve ark.nın (24) stent takılan hastalarda ET-1 düzeylerini araştırılan çalışmalarında, bizim çalışmamızda olduğu gibi stent uygulanan ve PTCA yapılan hasta grubu arasında ET-1 düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda PTCA yapılan hastalarda balon şişirme süresi, sayısı ve maksimum basınç ile işlem sonrası ET-1 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Balon şişirme süresinin ET-1 üzerine etkisinin araştırıldığı Montalescot ve ark'nın (18) ve Petronio ve ark'nın (23) çalışmalarında bizim çalışmamızla uyumlu sonuç bildirilmekte; buna karşılık Hasdai ve ark. (14) PTCA'da uygulanan maksimum balon şişirme süresi ile ET-1 düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu ileri sürmektedirler. Bu çalışmada ortalama maksimum balon şişirme süresi 10 ± 2 dakika, bizim çalışmamızda PTCA grubunda ortalama süre 3.5 dakika, stent grubunda ise 2.5 dakika olmuştur. Bizim balon şişirme zamanlarımız bu çalışmaya göre oldukça kısadır. Balon şişirme süresinin uzaması duvar gerilmesini arttırmakta ve miyokardın daha fazla hipoksik ve anoksik durumda kalmasına yol açmakta, vasküler hasar daha fazla olmaktadır. Bu bulgu ET-1 artmasındaki esas mekanizmanın belki de duvar geriliminden çok vasküler hasar ve hipoksi süresinin uzaması olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçta ET-1 salınımına yol açan mekanizmanın vasküler hasarın derecesi mi, duvar geriliminin şiddeti mi, hipoksi mi veya bu faktörlerin kombinasyonu mu olduğu konusu açıklık kazanmamıştır. Ayrıca lezyonların tipi, darlığın derecesine göre uygulanan

değişik basınçlara damar duvarının yanıtı farklı olabilir. Lezyon özelliklerine göre bazen düşük basınçlarda bile hasar fazla olup diseksiyonlar görülebilen, bazen de yüksek basınçlarda bile önemli hasarla karşılaşmayabilir. Uygulanan basınç ile ET-1 arasında ilişki olmamasının bir açıklaması da bu olabilir.

Çalışmamızda dikkat çeken diğer bir gözlemden her iki grupta komplikasyon görülen toplam 7 hastada işlem sonrası ET-1 ortalamalarının, komplikasyonsuz hastalara oranla 3 kat artış göstermesiydi. Önceki çalışmalarda böyle bir subgrup analizi yapılmamıştır. Bir çalışmada LAD'ye PTCA yapılan ve başarısız olup cerrahiye verilen sadece iki hastada ET-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur (15). Bizim olgularımızda, diseksiyon gelişen iki hastada ET-1 düzeyleri çok yüksekti. Diseksiyonlarda vasküler duvar hasarı çok fazla olduğu için bunlarda ET-1 düzeylerinin aşırı yükselmesi beklenebilir. Bu konuda daha fazla hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bu çalışmada gerek PTCA, gerekse stent yerleştirilmesi yapılan hastalarda, girişimlerden sonra koroner sinüs kanında ET-1'in anlamlı olarak arttığı belirlendi. Her iki grup için artış yaklaşık 2 kat olmuştur. Özellikle komplikasyon görülen hastalardaki artış bazal değerlere göre 3 kat fazlaydı. PTCA yanında stent yerleştirilen hastalarda, bu girişimin ek ET-1 artışları yapmadığı saptandı. Fakat ET-1 yükselen hastaların oranı stent uygulanan hastalarda daha fazlaydı. Başlangıçtaki koroner arter hastalığının yaygınlığı ile bazal ET-1 düzeyleri arasında ilişki bulunmadığı gibi, girişim yapılan damar ve sayısı, uygulanan balon basıncı, süresi ve şişirme sayısı ile girişim sonrası ET-1 düzeyleri arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır.

ET-1 gibi oldukça vazoaaktif bir peptidin bu tür koroner revaskülarizasyon işlemlerinden sonra anlamlı olarak artması ve restenoz mekanizmalarından biri olarak suçlanması, ET-1 antagonistlerinin ileride PTCA ve/veya stent sonrası restenozu önlemek için kullanılabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Pernow J, Wang QD: Endothelin in myocardial ischemia and reperfusion (review). Cardiovascular Research 1997; 33: 518-26
2. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S: A novel po-

tent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332: 411-15

3. Lüscher TF, Rubangi GM, Masaki T: Endothelial control of vascular tone and growth. Circulation 1993; 87(Sup V): V-1.

4. Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A: Endothelin and endothelin antagonism: Roles in cardiovascular health and disease. Am Heart J 1995; 130: 601-10

5. Douglas SA: Signal transduction mechanisms mediating the vascular actions of endothelin. J Vas Res 1996; 334:152-64

6. Douglas SA: Clinical development of endothelin antagonists. Trends Pharmacol Sci 1997; 18:408-12

7. Galatius S, Wroblewski H, Emmeluth C: Plasma ET-1 in chronic heart failure: a predictor of cardiac death? Circulation 1994; 90:1-379

8. Şahin M, Karakelleoğlu Ş, Alp N: Konjestif kalp yetmezliğinde plazma ET-1 düzeylerindeki artış. Türk Kardiyol Dern Arş 1994; 22:354-9

9. Şahin M, Akçay F, Karakelleoğlu Ş: Akut miyokard infarktüsünde plazma ET-1 düzeylerindeki artışın prognostik önemi. MN Kardiyoloji 1994; 1:172-8

10. Andreas MZ, Heike G, Volker S: Tissue ET-1 immunoreactivity in the coronary atherosclerotic plaque. Circulation 1995; 91:941-47

11. Farb A, Virmani R, Atkinson JB: Plaque morphology and pathologic changes in arteries from patients dying after coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1990; 16:1421-29.

12. Virmani R, Farb A, Burke AP: Coronary angioplasty from the perspective of atherosclerotic plaque: Morphologic predictors of immediate success and restenosis. Am Heart J 1994; 127:163-77

13. Moreno PR, Falk E, Palacios IF: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. Circulation 1994; 90:775-8

14. Hasdai D, Holmes DR, Garratt NK: Mechanical pressure and stretch release ET-1 from human atherosclerotic coronary arteries in vivo. Circulation 1997; 95:357-62

15. Douglas SA, Vickery-Clark LM, Storer BL et al: A role for endogenous endothelin-1 in neointima formation following rat carotid artery balloon angioplasty: antiproliferative effects of the non-peptide endothelin receptor antagonist, SB 209670. Circ Res 1994; 75:190-7

16. Wang X., Douglas SA, Feuerstein GZ, Ohlstein EH: Temporal expression of ECE-1, ET-1, ET-3, ETA and ETB receptor mRNAs after balloon angioplasty in the rat. J Cardiovasc Pharmacol 1995;26: S22-S25

17. Ameli S, Kaul S, Castro L: Effect of PTCA on circulating endothelin levels. Am J Cardiol 1993; 72: 1352-6

18. Montalescot G, Viossat I, Chabrier P: ET-1 in patients with coronary heart disease undergoing cardiac catheterization. J Am Coll Cardiol 1994; 24:1236-41

**19. Malatino L, Grassi R, Stancanelli B:** Release of immunoreactive endothelin from the heart during PTCA. *Am Heart J* 1993; 126:700-2

**20. M.R. Dashwood, Münter K, Kirchengast M:** Endothelin-1 (ET-1) and its receptors in porcine coronary artery: effect of balloon angioplasty. *Journal of Physiology* 1998; 507(P): 72

**21. Boulanger CM, Lüscher TF:** Hirudin and nitrates inhibit the trombin-induced release of endothelin from the intact porcine aorta. *Circ Res* 1991; 68: 1768-72

**22. Hirata Y:** ET-1 receptors in cultured vascular smooth muscle cells and cardiocytes of rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(Suppl.):S157-58.

**23. Petronio AS, Amaros G, Limbruno U et al:** Endothelin -1 release from atherosclerotic plaque after percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina pectoris and single-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999, 84: 1085-8

**24. Mammanna C, Russo G, Tamburino C:** ET-1 variation in the coronary circulation during angioplasty with a stent implant. *Cardiologia* 1998; 43: 1083-8