

STABİL ANJİNA PEKTORİSİ OLAN HASTALARDA KOMPLİKASYONSUZ PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMİN BRAKİYAL ARTERİN AKIMLA UYARILAN DİLATASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF UNCOMPLICATED PERCUTANEUS CORONARY
INTERVENTION ON BRACHIAL ARTERY FLOW MEDIATED
DILATATION IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS

Selçuk PALA
Mustafa AKÇAKOYUN
Ramazan KARGIN
Zekeriya KAYA
Cevat KIRMA
Özlem ESEN
Yunus EMİROĞLU
Hekim KARAPINAR

ÖZET

AMAÇ: Sistemik inflamasyonun endotel işlevini bozduğu bilinmektedir. Bununla beraber, komplikasyonsuz perkütan koroner girişim (PKG)'in endotel işlevini bozup bozmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada stabil anjina pektorisli (SAP) olan hastalarda yapılan komplikasyonsuz PKG'in sistemik inflamasyon ve brakial arterin akımla uyarılan vazodilatasyonu (AUV) üzerine etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: PKG yapılan ve temel inflamasyon markırları normal bulunan, stabil anjina pektorisli (SAP) kliniği olan 40 hasta (30 erkek 10 kadın, yaş ortalaması 56±10) ile çalışma tamamlandı. hs-CRP ve brakial arter AUV'u PKG öncesi ve PKG'den 48 saat sonra ölçüldü.

BULGULAR: PKG sonrası hs-CRP düzeylerinde hafif artış izlendi (0,243 ± 0,105 mg/dl ve 0,434 ± 0,130 mg/dl, p<0,0001). Bununla birlikte, AUV miktarında PKG öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklik saptanmadı (%7,5±2,2 ve % 7,1±2,6, p>0,05).

SONUÇ: Stabil anjina pektorisli hastalarda yapılan komplikasyonsuz perkütan koroner girişim sonrası, serum hs-CRP düzeylerinde hafif düzeyde artış olmakla birlikte brakial arterin akımla uyarılan dilatasyonu bozulmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Akımla uyarılan vazodilatasyon, İnflamasyon, Perkütan koroner girişim

Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğit. ve Araşt. Hast. Kardiyoloji Kliniği Kartal İSTANBUL
(Doç. Dr. C. Kırmacı, Uz. Dr. M. Akçakoyun, Uz. Dr. R. Kargin, Uz. Dr. S. Pala, Dr. Z. Kaya)
Memorial Hastanesi Kardiyoloji Kliniği İSTANBUL
(Uz. Dr. Ö. Esen)
Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği VAN
(Uz. Dr. Y. Emiroğlu, Uz. Dr. H. Karapınar)
Yazışma: Uz. Dr. S. Pala

SUMMARY

AIM: It is well known that systemic inflammation impairs endothelial function. However, it is not clear whether uncomplicated percutaneous coronary intervention (PCI) causes endothelial dysfunction. The aim of this study was to investigate the effects of uncomplicated PCI on systemic inflammation and brachial artery flow mediated dilation (BAFMD) in patients with stable angina pectoris.

MATERIAL AND METHOD: Forty patients with stable angina pectoris (SAP), (30 male, 10 female, mean age: 56±10 years) with normal basal inflammation markers who had uncomplicated PCI were admitted to study. hs-CRP and BAFMD were measured before and 48 hours after PCI.

RESULTS: There was a slight increase in hs-CRP levels after PCI (0,243 ± 0,105 vs 0,434 ± 0,130 mg/dl, p<0,0001). However, there were no statistically significant differences in BAFMD before and after PCI (%7,5 ± 2,2 vs %7,1 ± 2,6, p>0,05).

CONCLUSION: Although there were a slight increase in serum hs-CRP levels following uncomplicated percutaneous coronary intervention of patients with stable angina pectoris, brachial artery flow mediated dilation was not impaired.

Key Words: Flow mediated dilatation, Inflammation, Percutaneous coronary intervention

GİRİŞ

Aterosklerotik plak gelişiminin tüm aşamalarında inflamasyonun anahtar rol oynadığının anlaşılması, inflamatuvar göstergelerin gelişmekte olan aterosklerotik plağın veya koroner olayın bir belirtici olabileceği fikrini ortaya çıkartmıştır. Birçok deneysel çalışmada yüksek duyarlılıklı serum reaktif proteini'nin (hs-CRP) endotelial doku işlevlerini bozduğu gösterilmiştir (1-6). Benzer çalışmalardan elde edilen sonuçlar hs-CRP'nin ateroskleroz için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Artmış hs-CRP düzeylerinin damar üzerindeki endotel bağımlı dilatasyonu (EBD) bozduğu ve böylece serum hs-CRP düzeylerinin endotelial dokunun vazomotor işlevlerinin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (7,8).

Perkütan koroner girişim (PKG) ile yapılan vasküler travmanın da hs-CRP düzeylerinde artışa neden olduğu bir kaç çalışma ile gösterilmiştir (9,10). Ancak PKG'ye bağlı olarak meydana gelen hs-CRP artış miktarlarının endotel işlevleri üzerine etkisi henüz araştırılmamıştır. Biz çalışmamızda stabil anjina pectoris (SAP) yakını olan hastalarda PKG sonrası yüksek duyarlılıklı CRP düzeylerindeki artışın akımla uyarılan vazodilatasyonu (AUV) bozup bozmadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta gurubu

Son bir yıl içerisinde akut koroner hastalık tablosu yaşamamış, klinik ve laboratuvar bulguları ışığında SAP tanısı almış, koroner anjiyografi sonrası PKG planlanan hastalar çalışmaya alındı. Aşağıda ayrıntıları ile anlatılan dışlama kriterleri taşıyan hastalar çalışmadan çıkartıldıktan sonra çalışma 10 kadın ve 30 erkek hasta ile tamamlandı.

Çalışma protokolü

Tüm hastalara öykü, rutin fizik bakı, ön-arka akciğer filmi, rutin biyokimya, tam kan sayımı, bel ve karın çevresi, vücut kitle indeksi, elektrokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Kalp yetersizliği olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, sistemik inflamatuvar hastalık gibi bilinen bir kronik hastalığı olanlar ve bazal hs-CRP'si yüksek olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca PKG sonrası miyokardiyal hasarlanmayı gösterecek düzeyde troponin I ve CK-MB yükselmesi olan, girişim yerinde hematoma gelişen, serebral iskemik hastalık, periferik arter iskemisi veya embolisi gelişen hastalar çalışmadan çıkartıldı. Tüm hastaların, PKG öncesi ve sonrası ilaç tedavisinin benzer olması sağlandı. Hastalar çalışma süresince steroid içermeyen antiinflamatuvar, kortison ve immün baskılayıcı ilaç kullanmadılar.

Koroner anjiyografi sonrası PKG kararı verilen hastalarda bir hafta sonra brakial arter ultrasonografik ölçümleri yapıldı ve alınan kanlarından serum ayrılarak -40 C⁰ da saklandı. PKG sonrası 48.nci saatte brakial arter ultrasonografik ölçümleri tekrarlandı, 48.nci saatte alınan kanların serumları da -40 C⁰de saklandı.

Ultrasonografik ölçümler

Brakial arter üzerinde, aşağıda ayrıntıları ile anlatılan ölçümler koroner anjiyografiden bir hafta sonra ve PKG sonrası 48.nci saatte olmak üzere her hasta için iki kez

tekrarlandı. Ölçümler ESAOTA Technos MPX ultrasonografi cihazı ve 5,5-12,5 MHz proba yapıldı.

Bazal brakial arter ölçümleri

Brakial arter ultrasonografik ölçümleri standart tekniklere göre yapıldı (11). İşlem sessiz ve 21-23°C sıcaklığında bir ortamda alkollü ve kafeinli içeceklerin de yasaklandığı 12 saatlik bir açlık döneminden sonra gerçekleştirildi. Hastalar sırtüstü rahat bir konumda yatırıldı. Prob dirseğin 4-5 cm üzerinde sağ kol üzerine yerleştirildi. Arter hattı boyunca kıvrıntının olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede brakial arter uzunlamasına görüntülendi. Ultrasonografi cihazının büyütme, odaklama ve frekans özellikleri kullanılarak görüntü netleştirildi. Ölçüm yerini standardize etmek için, kursör omuza bakacak şekilde transdüser kenarının izdüşümü, cilt üzerine mürekkepli kalemle işaretlendi. Bu mürekkeple işaretli noktanın el orta parmağına uzaklığı ölçülerek kaydedildi. Brakial arter çapı (intimadan-intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arter ölçümleri diyastol sonunda (Elektrokardiografide R dalgasının başlangıcı) yapıldı. Çap ölçümünün yapıldığı brakial arter bölgesinden kan akım hızı sistolün en üst noktasında ölçülerek kaydedildi.

Akımla uyarılan vazodilatasyonun (AUV) ölçümü

Temel brakial arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu ortalama 250 mmHg basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Manşon aniden indirildi ve prob daha önce kalemle işaretlenmiş cilt üzerine uygun şekilde yerleştirildi ve kan akım hızı 15 sn içinde ölçüldü (hiperemik cevap). Hiperemik cevap sonrası oluşan AUV'ü değerlendirmek için 90 sn süresince brakial arter görüntüsü alındı ve 60.ncı sn deki arter çapı (endotel uyarımı sonrası çap=EUSÇ) ölçüldü. AUV temel damar çapındaki (TÇ) % (yüzde) artış olarak ifade edildi. Kısaca "AUV=[(TÇ-EUSÇ) /TÇ] x100" eşitliği ile hesaplandı.

hs-CRP ölçümü

-40 C⁰'de saklanan serumlardan hs-CRP ölçümleri yapıldı. Ölçümler için hs-Beckman Coulter Immage (Becman Coulter Inc. USA) nefelometre kitleri kullanıldı.

İstatistik analizi

Sürekli değerler ortalama ± standart sapma ve kategorik değerler yüzde (%) ile tanımlandı. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için student t kullanıldı. Karşılaştırmalarda 0,05 in altındaki P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile yapıldı.

BULGULAR

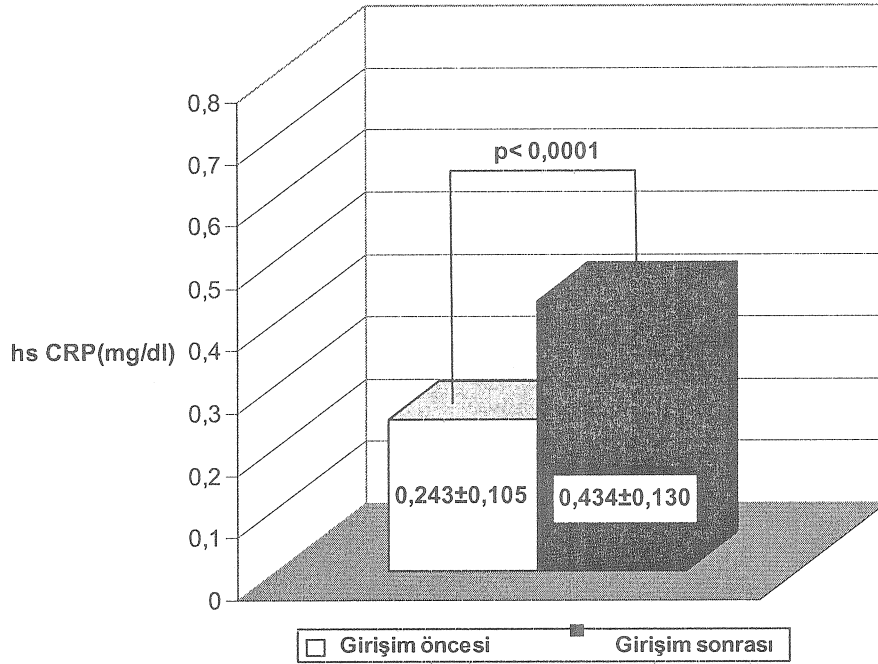
Hastaların temel özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir. Hastaların 25'i (% 62,5) tek damar, 12'si (30) iki damar, 3'ü (%7,5) üç damar hastasıydı. Toplam 47 darlığa (34 hastada tek, beş hastada 2, bir hastada 3) Perkütan Koroner girişim (PKG) yapıldı. Bu darlıklardan 18'i sol ön inen koroner arter (LAD), 14'ü sağ koroner arter (RCA) ve 15'i sirkümfleks arter sistemindeydi. On dört hastada 16 lezyona predilatasyon uygulandı, 29 hastada 31 lezyona direkt stent yerleştirildi.

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

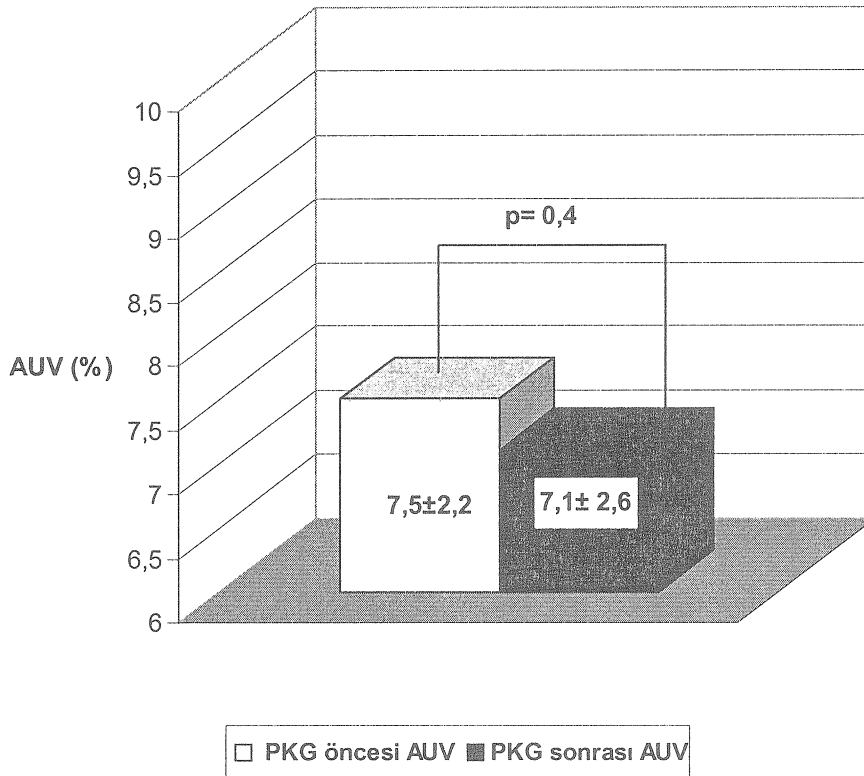
	Sayı	Yüzde (%)
Olgu Sayısı	40	-
Yaş (yıl)	56±	10
Kadın	10	25
Erkek	30	75
VKİ (kg/m ²)	27. 2±	5.2
Mİ öyküsü	10	25
Hipertansiyon öyküsü	42.5	%17
Diyabet	8	20
Sigara kullanımı	19	47.5
Ateroskleroz aile öyküsü	21	52
Total kolesterol(mg/dl)	210.3±	58.5
LDL(mg/dl)	173±	78
HDL (mg/dl)	46.2±	10
Trigliserid(mg/dl)	173±	53

VKİ: Vücut kitle indeksi, Mİ: Miyokardiyal infarktüs.

PKG sonrası hs-CRP düzeylerinde hafif artış izlendi. PKG öncesi hs-CRP 0,243 ± 0,105 mg/dl'den PKG sonrası 0,434 ± 0,130 mg/dl'ye yükseldi (p <0,0001) (Şekil 1). PKG sonrası AUV miktarlarında anlamlı azalma saptanmadı. PKG öncesi AUV %7,5±2,2 den PKG sonrası % 7,1±2,6'ya düştü ancak bu düşüş istatistiksel düzeyde anlamlı değildi (p=0,4) (Şekil 2). PKG öncesi ve sonrası hs-CRP düzeyleri ile AUV arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla; r = -0,14, p>0,05; r = -0,2, p>0,05).



şekil 1. Perkütan koroner girişim önce ve sonrası plazma hs-CRP düzeyleri



şekil-2. Perkütan koroner girişim önce ve sonrası brakiyal arterde akımla uyarılan vazodilatasyon (AUV).

TARTIŐMA

İnflamasyonun, akut koroner sendrom süreci ile iliŐkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Akut koroner sendrom patogenezinde plak rüptürü önemli bir rol oynamaktadır. Bundan hareketle PKG'in plakta zedelenmeye (yırılma, parçalanma, ezilme) yol açarak akut koroner sendromda olduğu gibi inflamasyonu baŐlattıđı düŐünülmektedir. Çalışmamızda stabil anjinası olan ve bazal inflamasyon belirteçleri normal bulunan olgularda PKG sonrası 48.nci saate hs-CRP değerleri PKG öncesine göre yaklaşık iki katına yükselmiŐtir (hs-CRP düzeyleri 0,243±0,105 mg/dl den 0,434± 0,130 mg/dl ye yükselmiŐtir). Bu konuda yapılan ilk alıŐma Azar ve arkadaşlarına aittir (10). Bu alıŐma stabil anjinalı ve bazal hs-CRP düzeyleri normal olan olgularda yapılmıŐtır. Bu çalışmada sadece koroner anjiyografi iŐlemi hs-CRP artışına yol amazken, PKG sonrası 48.nci saatte ölçülen hs-CRP değerlerinde anlamlı artış olduğu saptanmıŐtır (0,44±0,35 mg/dl den 2,7±2,2 mg/dl ye yükselmiŐtir). Bu konuda yapılmıŐ diğer alıŐma Liuzzo ve arkadaşlarına aittir (9). Çalışmaya hem kararsız anjina pektorisli (KAP) hem de SAP'lı hastalar alınmıŐtır. Stabil anjinalı hastalarda PKG sonrası hs-CRP değerlerinde anlamlı artış saptanmamıŐtır. Bazal hs-CRP değerleri normal olan kararsız anjinalı hastalarda da yine stabil anjinalılarda olduğu gibi hs-CRP'de anlamlı artışlar olmamıŐtır. Bununla birlikte bazal hs-CRP değerleri yüksek olan KAP'lılarda PKG ile hs-CRP değerleri daha da yüksek seviyelere yükselmiŐtir. Bu iki alıŐma PKG'nin neden olduğu endotel hasarının ve plak yırtılmasının hs-CRP düzeylerine etkilerini tam olarak açıklayamamıŐtır. Çünkü bu çalıŐmalarda hs-CRP artışına neden olabilecek komplikasyonlu olgular (troponin artışı, yerel vasküler) alıŐma dışı bırakılmamıŐtır. Çalışmamızda komplikasyon gelişen olgular çalışma dışı bırakıldığı için sadece PKG'nin mekanik travmasının hs-CRP düzeyleri üzerine etkisini incelemek mümkün olmuŐtur. Çalışmamızda hs-CRP düzeyi ile AUV arasında ilişki saptanmamıŐtır. Cleland ve arkadaşları hs-CRP düzeyi ile bazal NO sentezi arasında ters bir ilişki saptamıŐlardır(8). Bu çalışmada hs-CRP düzeyi ile L-NMMA (N(G)-monomethyl-L-arginine, bir NO sentaz inhibitörü)nin neden olduğu ön kol kan akımındaki azalma arasında çok gcl bir ilişki saptanmıŐtır ($r=0,85$, $p=0,004$). Fichtlscherer ve arkadaşlarının yaptığı baŐka bir çalışmada ise hs-CRP düzeyleri ile asetilkolin ile uyarılmıŐ ön kol kan akımı değerleri arasında orta derecede ($r= -0,46$, $p=0,001$)

ters ilişki saptanmıŐtır (7). Ayrıca hs-CRP düzeyleri 0,5 mg/dl'den az olan olgularda daha yüksek hs-CRP değerleri olan olgulara göre asetilkolin ile daha yüksek ön kol kan akımı saptanmıŐtır (7). Bu konuda yapılan nc bir araştırma ise Vitale ve arkadaşlarının yaptığı çalıŐmadır (12). Bu çalışmada hs-CRP düzeyleri yüksek olan gurupta hs-CRP ile AUV değerleri arasında orta derecede ($r= -0,56$ $p<0,05$) ters ilişki saptanırken hs-CRP düzeyi düŐük olan gurupta bu ilişki saptanmamıŐtır. Ayrıca Fichtlscherer ve ark. ile Vitale ve ark.'nın yaptığı her iki çalışmada da hs-CRP düzeylerindeki azalma ile ön kol kan akım artışının kısmen iyileŐtiđi gösterilmiştir.

Yukarda özetlenen  çalışmada plazma hs-CRP düzeyleri ile akımla uyarılan vazodilatasyon arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Fichtlscherer ve ark.'nın çalıŐmasında 0,5 mg/dl nin altındaki hs-CRP değerlerinde akımla uyarılan vazodilatasyonu 0,5 mg/dl üstündeki değerlerdeki vazodilatasyona göre kısmen korunmaktadır. Ayrıca Vitale ve ark.'nın çalıŐmasında hs-CRP düzeyi düŐük (0,9±0,56 mg/d) olan kontrol gurubunda hs-CRP ile AUV arasında ilişki saptanmamıŐtır. Çalışmamızda ise PKG ncesi ve PKG sonrası hs-CRP düzeyleri sırayla 0,243 ± 0,105 mg/dl ve hs-CRP 0,434 ± 0,130 mg/dl olup Fichtlscherer ve ark. ile Vitale ve ark.'nın çalıŐmalarındaki düzeyin çok altındadır. Çalışmamızda PKG ncesi hs-CRP düzeyleri ile AUV arası ilişki ($r=-0,14$, $p>0,05$) ve PKG sonrası hs-CRP düzeyleri ile AUV arası ilişki ($r=-0,2$, $p>0,05$) saptanmamıŐtır ki; bu durum hs-CRP düzeylerinin akımla uyarılan vazodilatasyonu etkileyecek derecede yükselmemesine ve hs-CRP ile AUV arasında ilişki oluŐmamasına bağlanabilir.

PKG'nin yaptığı koroner travmanın, inflamasyonu tetikleyerek hs-CRP düzeylerinde artışa yol açacağı ve böylece akımla uyarılan vazodilatasyonu azaltacağı ngrlm olmakla beraber, alıŐmamızda PKG sonrası 48.nci saatte AUV'da anlamlı bir azalma saptanmamıŐtır. AUV %7,5±2,2 den % 7,1±2,6'ya azalmıŐtır ($p=0,4$) (Şekil 2). Çalışmamızda her ne kadar PKG sonrası hs-CRP artışı olsa da hs-CRP düzeyleri genelde 0,5 mg/dl'nin altında kalmıŐtır. Bu düŐük hs-CRP düzeylerinin AUV'u azaltacak seviyede olmadığı kabul edilmiŐtir. Fichtlscherer ve arkadaşlarının çalıŐmasında da hs-CRP değerleri 0,5 mg/dl'nin altında olanlarda, brakial arterde akımla uyarılan kan akımının daha yüksek hs-CRP düzeylerine göre korunmuŐ olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ

Başlangıçta yüksek duyarlılıklı CRP değerleri normal stabil anjinalı hastalarda, komplikasyonsuz perkütan koroner girişim sonrası hafif artışlar olmakla birlikte, bu artışlar brakiyal arterde akımla uyarılan vazodilatasyonu bozmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesis tissue factor. *Blood*.1993; 82: 513-20.
2. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102: 2165-8.
3. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein- mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerotic drugs. *Circulation*. 2001; 103: 2531-4.
4. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-6.
5. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-41.
6. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003; 107: 398-404
7. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease *Circulation*. 2000; 102: 1000-6.
8. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliott HL, et al. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Cin. Sci*. 2000; 98: 531-5.
9. Azar RR, McKay RG, Kiernan FJ, Seecharan B, Feng YJ, et al. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 1476-8.
10. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370-6.
11. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of brachial artery. *J. Am. College Cardiol*. 2002; 39: 257-65
12. Vitale C, Cerquetani E, Wajngarten M, Leonardo F, Silvestri A, et al. In patients with coronary artery disease endothelial function is associated with plasma levels of C-reactive protein and is improved by optimal medical therapy. *Ital Heart J*. 2003; 4: 627-32.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Selçuk PALA
Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği
Kartal / İSTANBUL
Telefon: 0 216 459 44 40
E-posta: selcukpalamd@yahoo.com

Başvuru : 1.8.08
Kabul : 22.9.08