



## PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM SIRASINDAKİ VENÖZ PLAZMA ANJİOTENSİN II DÜZEYİ DEĞİŞİKLİKLERİ

### CHANGES OF VENOUS PLASMA ANGIOTENSIN II LEVELS DURING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Oğuz YAVUZGİL<sup>1</sup> Yasemin DELEN<sup>2</sup> Cemil GÜRGÜN<sup>1</sup> Filiz ÖZERKAN<sup>1</sup> Mehdi ZOGHI<sup>1</sup>  
Gülinnaz ALPER<sup>2</sup> Hakan KÜLTÜRSAY<sup>1</sup> Cüneyt TÜRKÖĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Bornova, İZMİR

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya, Bornova, İZMİR

**Anahtar Sözcükler :** Anjiyotensin-II, perkütan koroner girişim, restenoz

**Key Words :** Angiotensin-II, percutaneous coronary intervention, restenosis

#### ÖZET

Perkütan koroner girişimler (PKG) sırasında meydana gelen endotel hasarı, miyokard iskemisi/hasarı ve hemodinamik değişikliklerin sempato-adrenerjik ve nörohumoral sistem aktivasyonuna neden olabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, PKG esnasında ortaya çıkan plazma Anjiotensin-II değişikliklerinin incelenmesi ve takip dönemindeki restenozla ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışmaya nativ koroner artere elektif PKG endikasyonu konan ve başarılı olarak işlem uygulanan toplam 76 olgu ve özellikleri benzer 15 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak alındı. Olguların bazal, işlem sonrası ve 24. saatte venöz plazma Ang-II düzeyleri için kan örnekleri alındıktan sonra, ortalama 5,8±1 ay süre ile izlendiler. Bazal plazma Ang-II düzeyleri, çalışma olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmakla birlikte bu fark anlamlı değildi (15±6pm/L'ye karşın 14±5pm/L, p=0.299). PKG sonrasında ise hemen yapılan ölçümlerde Ang-II düzeylerinde ve 24. saat ölçümlerinde bir artış izlenmekteydi (Bazal Ang II'ye göre hemen sonrasında 25±15pm/L, p <0.0001, 24. saatte 21±13pm/L, p <0.0001). Kontrol anjiyografisi çekilen 51 (%67) olgudan 19'unda (toplamda 19/76, %25) restenoz saptandı. Restenoz gelişen ve gelişmeyen olguların plazma Ang-II değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anjiyoplasti öncesi değerleri restenoz gelişenlerde belirgin olarak daha yüksekti (İşlem öncesi için p değeri=0,032). Sonuç olarak, PKG sonrasında venöz plazma Ang-II düzeylerinin anlamlı olarak arttığı izlenmiştir. Bunun ötesinde Ang-II değerleri restenoz gelişen olgularda daha yüksek bulunmuştur.

#### SUMMARY

It has been shown that during percutaneous coronary intervention (PCI), sympatho-adrenergic and neuro-humoral system activation can occur due to endothelial injury, myocardial ischemia/injury and hemodynamic changes. In this article, we aimed to investigate the changes of plasma Anjiotensin - II levels during PCI and its relationship between restenosis at the follow-up. We enrolled 76 cases which was performed elective and succesful PCI to a native coronary artery and 15 healthy controls. Blood samples were withdrawn before, after PCI and at the 24. hour of PCI for venous plasma Ang-II and they were followed-up 5,8±1 months. Basal plasma Ang-II levels were insignificantly higher in the PCI group (15±6 pm/L vs 14±5 pm/L, p=0.299). Post-PCI and 24.hour measurements were significantly higher ( Basal 15±6 pm/L vs Post-PCI 25±15pm/L, p <0.0001, Basal 15±6 pm/L vs 24.hour 21±13pm/L, p <0.0001). We performed control angiography in 51 (67%) cases and there were 19 cases of restenosis (19/76, 25% for totally). Basal plasma Ang-II levels were higher in restenotic patients (p= 0.032 in Mann-Whitney U test for basal Ang-II levels). As a result, we observed that venous plasma Ang-II levels were significantly increased after PCI. Furthermore basal plasma Ang-II levels were found higher in restenotic patients.

Yazışma adresi: Oğuz YAVUZGİL, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Makalenin geliş tarihi : 23.11.2004 ; kabul tarihi : 12.01.2005

## GİRİŞ

Perkütan koroner girişimler (PKG), günümüzde tıkaçıcı koroner arter hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna karşılık uzun dönemdeki istenmeyen etkileri bu tedavi yönteminin yararını kısıtlamaktadır. PKG sırasında koroner arterin akut oklüzyonu olguların %2-11'inde görülebilmektedir (1). Özellikle daha geç dönemde ortaya çıkan restenoz (yeniden daralma), PKG'in tedavi değerini düşüren en önemli problem olmuştur. Geç dönemde izlenen restenoz oranları koroner stentlerle bir miktar azalmakla birlikte değişik yayınlarda %20-40 arasında bildirilmektedir (2-6).

Bu konuda özellikle ilaç salınımı yapan stentlerin kullanımı yeni bir dönem açmış olmakla birlikte halen yüksek maliyet nedeniyle özellikle ülkemizde hastaların çoğunda kullanılabilen bir tedavi yöntemi değildir (7).

Günümüzde intrakoroner bir girişim sonrasında gerek lokal gerekse sistemik bazı vazoaaktif maddelerin, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, bazı koagülasyon ve inflamasyon ürünlerinin aktive olarak otokrin ya da parakrin bazı kaskad mekanizmaları sayesinde ya iyi ve düzgün bir neointima oluşumuna ve olaysız bir takip dönemine, ya da tam tersine kötü ve aşırı bir neointima hiperplazisi ile restenoz ve klinik sonuçlarına yol açtığı düşünülmektedir (8-10). Ayrıca PKG sırasında ortaya çıkan miyokard iskemisi ya da nekrozu, hemodinamik değişiklikler ya da lokal endotelial hasarlanma sonucu bazı nörohumoral sistemlerin aktivasyonuna yol açabilir. Anjiyotensin II (Ang-II) renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) temel vazopressor molekülü olup önemli hemodinamik etkilere sahip olmakla birlikte günümüzde kardiyovasküler hastalık sürecinde başka bir çok zararlı olabilecek nonhemodinamik etkiye de sahiptir. Örneğin Ang-II'ye bağlı gelişen hücre büyümesi sol ventrikül hipertrofisi ve vasküler remodelling'e neden olmaktadır (11-12). Ayrıca gerek kardiyovasküler gerekse renal sistemlerde fibrozisi indükleyerek endotel disfonksiyonu ve oksidatif stresi arttırmakta ve hem aterosklerozun gelişimini hızlandırmakta hem de mevcut aterosklerotik plakların duyarlı hale gelmesini tetikleyebilmektedir (11-12).

Bu çalışmanın amacı, koroner arter hastalığı olan olgularda PKG esnasında ortaya çıkan plazma Ang-II değişikliklerinin incelenmesi ve PKG sonrası takip dönemindeki restenozla ilişkisinin incelenmesidir.

## MATERYEL VE METOD

Çalışmaya EÜTF Kardiyoloji Kliniğinde Eylül 1997 ile Ağustos 1999 tarihleri arasında nativ koroner artere elektif PKG endikasyonu konan ve başarılı olarak işlem uygula-

nan toplam 76 olgu olarak alındı. Çalışmaya son 1 ay içerisinde akut miyokard infarktüsü geçirmiş, aktif konjestif kalp yetersizliği olan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%30 olan, son 1 ay içinde düzenli anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü / anjiyotensin reseptör blokleri ya da potent diüretik kullanmakta olan, malign hipertansiyonu, renal ya da renovasküler hastalığı olduğu bilinen olgular 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 Ang-II düzeyi tayini amacıyla kullanılması için onay alındı. Olgular klinik ve anjiyografik olarak ortalama 5,8±1 ay süre ile kardiyak risk faktörleri, lezyon morfolojileri ve restenoz oranları açısından izlendiler. Tekrar tıkanma ve restenoz oranlarını belirlemek amacıyla tüm olgulara 3-6.ay arasında fonksiyonel tetkik olarak egzersiz EKG ya da miyokard perfüzyon sintigrafisi uygulandı. Klinik olarak endikasyon mevcut olduğunda daha erken olmak üzere altıncı ayın sonunda kontrol anjiyografilerinin çekilmesine çalışıldı. İzlemede fonksiyonel tetkiklerinde anormallik izlenen ve klinik olarak restenoz düşünülen olguların tümü dahil olmak üzere toplam 51 (%67) olguya kontrol anjiyografisi çekildi. Anjiyoplasti uygulanan bölgede %50 ve üzerindeki darlıklar restenoz olarak kabul edildi.

PKG, tüm girişimler femoral yoldan 7 ya da 8F kılavuz kateter kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan lezyonların 37'si (%49) sol ön inen koroner arterde, 26'sı (%34) sağ koroner arterde, 7'si (%9) sirkumfleks arterde ve 6'sı (%8) diyagonal arterde lokalize idi. Operatörün seçimine göre düz balon anjiyoplasti ya da stent implantasyonu uygulandı. Hedef aterosklerotik lezyonların morfolojik sınıflandırmasına göre olguların %24'ü A tipi, %67'si B tipi, %9'u C tipi idi. PKG 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.

Plazma venöz Ang-II düzeyleri ölçümü için girişim öncesi ve hemen sonrasında femoral ven kılıflarından alınan kan örnekleri kullanıldı. 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, Kan örnekleri alındıktan sonra <5 dakika içerisinde ve soğuk zincirde araştırma laboratuvarına ulaştırılarak 5000 devirde 20 dk süre ile soğuk santrifüj yapıldı ve <-200 C de 4 haftaya kadar saklandı. Plazma Ang-II düzeyleri radyoimmünasay (RIA, Eurodiagnostica) yöntemi ile ölçüldü.

**Tablo 1.** Olguların klinik özellikleri

Klinik özellikler	PKG (n= 76)	Kontrol (n= 15)	P
Kadın/erkek	10/66	3/12	Ad
Yaş (yıl)(ort±SD)	54±9	52±9	Ad
Risk Faktörleri			
-Sigara	32(%46)	5(%33)	Ad
-Hiperlipidemi	35(%52)	7(%47)	Ad
-Hipertansiyon	24(%32)	4(%27)	Ad
-Aile Öyküsü	12(%15)	2(%13)	Ad

**Tablo 2.** Olguların anjiyografi ve PKG özellikleri

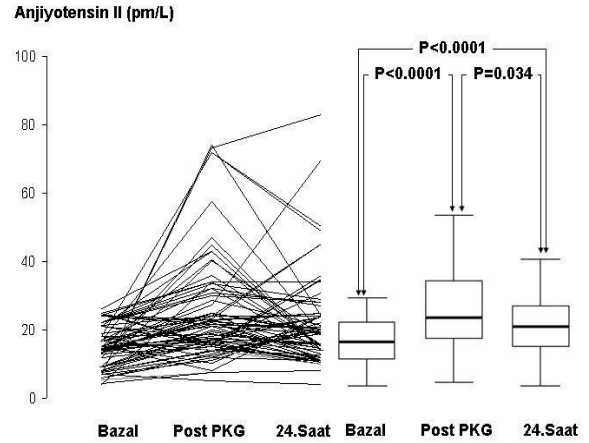
Anjiyografik özellikler	
İşlem uygulanan damar	
-LAD	37(%49)
- RCA	26(%34)
- Cx	7(%9)
- Diag	6(%8)
Lezyon tipi	
- A	18(%24)
- B	51(%67)
- C	7(%9)
İşlem öncesi % darlık	%85±14
İşlem sonrası % darlık	%22±3
Stent implantasyonu	51(%67)
Düz balon anjiyoplasti	25(%23)
Ort.damar çapı (mm)	3.0±0.3
Ort.lezyon uzunluğu (mm)	12.8±2
Anjiyografik restenoz	19(%25)

İstatistiksel değerlendirme Veri analizi için SPSS 10 paket programı kullanıldı. Parametrelerin değişkenliğine göre KS, Student t-testi, Mann-Whitney U testi ve Chi-kare testi uygulandı. Anjiyoplasti önce ve sonrası Ang-II düzeyleri paired-t testi ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama ± SD olarak belirtildi ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

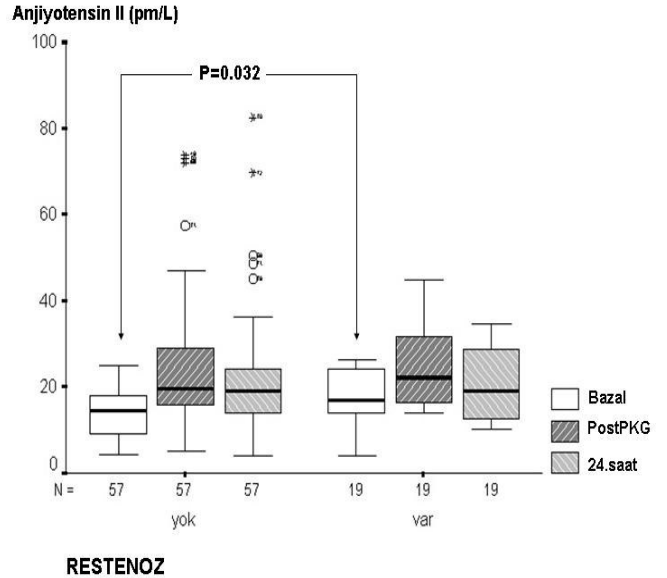
## SONUÇLAR

Hastaların klinik özellikleri Tablo-1'de, anjiyografik özellikleri Tablo-2'de, görülmektedir. Bazal plazma Ang-II düzeyleri, çalışma olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmakla birlikte bu fark anlamlı değildi (15±6'ya karşın 14±5 pm/L, p=0.299). Anjiyoplasti sonrasında ise hemen yapılan ölçümlerde Ang-II düzeylerinde ve 24. saat

ölçümlerinde bir artış izlenmekteydi (Bazal Ang II'ye göre hemen sonrasında 25±15pm/L, p <0.0001, 24.saatte 21±13pm/L, p <0.0001 ). Grupların Ang II değişimleri (Şekil 1 ) de görülmektedir.



**Şekil 1.** Her olgunun PKG sonrası Ang-II düzeyi değişiklikleri ve ortalama Ang-II düzeyleri arasındaki farklılıklar (Ortalamalarda uç değerler gösterilmemiştir).



**Şekil 2.** Restenoz gelişen ve gelişmeyen olguların Ang-II düzeyi farklılıkları.

Kontrol anjiyografisi çekilen 51 (%67) olgudan 19'unda (toplamda 19/76, %25) restenoz saptandı. Restenoz gelişen ve gelişmeyen olguların plazma Ang-II değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anjiyoplasti öncesi değerleri restenoz gelişenlerde belirgin olarak daha yüksekti (Mann-Whitney-U testi ile işlem öncesi için p değeri=0,032, hemen sonrası için p=0.368, 24 saat ölçümleri için p değeri=0,866). Restenoz varlığına göre olguların Ang-II düzeyi farkları izlenmektedir (Şekil 2).

## TARTIŞMA

Günümüzde renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aterosklerotik hastalığın patogeneziyle direkt olarak ilgili olduğunu destekleyen çok sayıda laboratuvar ve klinik çalışma bulunmaktadır (11-12). Klasik olarak bilinen kan basıncı ve volüm durumunun ayarlanmasındaki rolünün dışında Ang-II'nin potent bir proinflamatuvar ve reaktif oksijen ürünlerinin üretimi için bir stimulus olduğu kabul edilmektedir. Düz kas hücresi ve fibroblastların gelişimini ve göçünü endotel hücrelerindeki apoptozu, monositlerin makrofajlara dönüşümünü ayarlamaktadır. Ang-II bazı büyüme faktörlerini (trombosit kökenli büyüme faktörü - PDGF, dönüştürücü büyüme faktörü-b- TGFB, insülin benzeri büyüme faktörü-ILGF), sitokinleri (interlökin-6, interlökin-1) ve kemokinleri (monosit kemoatraktan protein-1 ve interlökin-8) uyararak vasküler hücrelerde potent inflamatuvar yanıtları indükler. Bazı yayınlarda metaloproteinazların aktivasyonu ile ekstrasellüler matriks yeniden şekillenmesine ve prokoagulan bir durumun oluşmasında ortam hazırlayabileceği gösterilmiştir. Ang-II'ye karşı ortaya çıkan hücrel yanıtların karmaşıklığı, Ang-II üretiminin kendisinin de birden fazla yolla ortaya çıktığının anlaşılmasıyla birlikte daha da kompleks bir hal almıştır. Klasik olarak temel Ang-II kaynağı dolaşımdaki plazma kökenli Ang-II'dir. Bununla birlikte yakın zamandaki araştırmalar, belki de esas önemli kaynağın kalp ve vasküler hücrelerdeki lokal ve doku düzeyindeki Ang-II'nin olabileceğini işaret etmektedir. İnsan aterosklerotik lezyonlarında anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), Ang-II ve Ang-II reseptörleri bulunduğu gösterilmiştir. Daha da fazlası olarak vasküler duvarın tüm hücrel komponentleri (makrofaj, düz kas hücresi, fibroblast ve endotel hücresi) RAAS'ın bu komponentlerini üretebilirler (11).

PKG sırasında nörohumoral aktivasyon değişik bir çok mekanizma ile ortaya çıkabilir. Kateter laboratuvarına alınan hastalarda gelişen anksiyete ve ağrı başta olmak üzere işlemin indüklediği iskemi ve sol ventrikül disfonksiyonu, arteriyel kan basıncı değişiklikleri, işlemin türüne bağlı olarak gelişen mekanik endotel hasarı gibi bir çok faktör bir araya gelerek otokrin, parakrin ve endokrin sis-

temleri direkt olarak ya da kardiyosistemik refleksler aracılığıyla uyarabilirler. Jain ve arkadaşları rota-stentleme sırasında endotelin-1, bradikinin ve arjinin vazopressin düzeylerinin belirgin arttığını ancak sempatoadrenerejik ve RAAS'a ait medyatörlerde çok anlamlı olmayan hafif bir artış olduğunu göstermişlerdir (13). Ang-II konusunda kardiyovasküler risk faktörü olarak bilinen bir çok konuya karşın koroner arter hastalığında uygulanan PKG sırasındaki değişiklikleri fazla çalışılmamıştır. Jain ve arkadaşlarının çalışmasında sadece 18 olgunun rota-stentlemesi sonrasında Ang-II'de anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir. Hojo ve arkadaşları ise 11 düz balon anjiyoplasti, 14 rotasyonel aterektomi ve 19 stent implantasyonu yapılan olguyu incelediklerinde, tüm hastalarda benzer şekilde işlemden 4 saat sonra bakılan koroner sinüs kan örneklerinde bakılan Ang-II düzeylerinde anlamlı artış bulmuşlardır (14). Bu çalışmada Ang-II düzeyinin endotelin-1 gibi diğer maddelerden daha yavaş bir hızda arttığı ve bu nedenle de novo sentez sonucu ve PKG sonrası ortaya çıkan inflamatuvar reaksiyonla ilgili olduğu iddia edilmiştir. Bizim çalışmamızda hemen işlem sonrasında ve 24.saat sonunda bakılan venöz plazma Ang-II düzeylerinde de anlamlı artış izlenmiştir. Bu farklılık hasta sayımızın daha fazla olması ve daha farklı hasta gruplarını içermesinden kaynaklanıyor olabilir.

Özet olarak, PKG sonrasında venöz plazma Ang-II düzeylerinin anlamlı olarak arttığı izlenmiştir. Bu durum işlem sırasındaki farklı değişkenlere bağlı olabileceği gibi işlem sonrasında gelişen inflamatuvar yanıtın bir sonucuda olabilir. Bunun ötesinde bazal plazma Ang-II değerleri restenoz gelişen olgularda daha yüksek bulunmuştur. Restenoz'un çok faktörlü bir gelişme süreci olduğu göz önüne alındığında Ang-II'nin prognostik etkisinin gerçek önemi henüz yeterince araştırılmamıştır. Bu mekanizma bazı çalışmalarda ADEİ ya da anjiyotensin reseptör blokleri gibi ajanların restenoz oranlarını nasıl azaltabildiğini açıklayabilir. PKG sırasındaki bu nörohumoral aktivasyonun prognostik etkisi ve tedavideki yeri halen aydınlatılmayı beklemektedir.

## KAYNAKLAR

1. de Feyter PJ, van den Brand M, Laarman GJ, et al. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty: frequency, prediction, clinical course, management, and followup. *Circulation* 1991;83:927-936.
2. Vaitkus PT, Laskey WK. Efficacy of adjunctive thrombolytic therapy in percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1415-1423.
3. Bourassa MG. Silent myocardial ischemia after coronary angioplasty; distinguishing the shadow from the substance. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1410-1411.
4. Capron L, Heudes D, Chajara A, Bruneval P. Effect of ramipril, an inhibitor of angiotensin converting enzyme, on the response of the rat thoracic aorta to injury with a balloon catheter. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:207-211.

5. Holmes DR, Vlietstra RR, Smith HS, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53:77C– 81C.
6. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616–623.
7. Karthikeyan G, Bhargava B. Prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(5):500-9.
8. Shironati M, Yui Y, Kawai C. Restenosis after coronary angioplasty; pathogenesis of neointimal thickening initiated by endothelial loss. *Endothelium* 1993;1:5–22.
9. Karthikeyan G, Bhargava B. Prevention of restenosis after coronary angioplasty: *Curr Opin Cardiol*. 2004 Sep;19(5):500-9.
10. Libby P, Schwartz D, Brogi E, et al. A cascade model for restenosis: a special case of atherosclerosis progression. *Circulation* 1992;86(Suppl 3):47–52.
11. Weiss D, Sorescu D, Taylor WR. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2001; 87(8A):25C-32C.
12. Williams B. Angiotensin II and the Pathophysiology of Cardiovascular Remodeling *Am J Cardiol*. 2001; 87(8A):10C-17C.
13. Jain D, Schafer U, Dendorfer A, et al. Neurohumoral activation in percutaneous coronary interventions: apropos of ten vasoactive substances during and immediately following coronary rotastenting. *Indian Heart J*. 2001;53(3):301-7.
14. Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, et al. Release of endothelin 1 and angiotensin II induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;51(1):42-9.