

## Koroner Girişimlerden Sonra Endotelial Fonksiyonlarda Oluşan Değişiklikler

Dr. Bahattin BALCI, Dr. Osman YEŞİLDAĞ, Dr. Özcan YILMAZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Daha fazla lumen büyüklüğünü amaçlayan perkütan transluminal koroner anjiyoplasti ve stent yerleştirilmesi gibi her girişim kaçınılmaz olarak endotelium hasarına yol açar. Endotelial hücreler; hasar sonrası endotelial devamlılığı sağlamaya eğilimlidirler. Ancak endoteliumun yeniden oluşmasına rağmen fonksiyonları normale dönmeyebilir. Bu derlemenin amacı koroner girişimlerden sonra görülen endotelial disfonksiyonunun temel mekanizmalarını ve önemini literatür bilgileri ışığında gözden geçirmektir.

**Anahtar kelimeler:** Endotelial disfonksiyon, PTCA, stent

- ✓ **Alterations Occurred in Endothelial Functions After Coronary Interventions**  
Every intervention such as percutaneous transluminal coronary angioplasty and stent implantation aimed at increasing lumen size inevitably leads to damage of endothelium. The endothelial cells tend to restore endothelial continuity after arterial injury. Despite regrowth of the endothelium, however, its function may not return to normal. The goal of this review is to summarize the basic mechanism and importance of endothelial dysfunction after coronary interventions in the light of current literature.

**Key words:** Endothelial dysfunction, PTCA, stent

Günümüzde perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) ve stent implantasyonunu etkileyen akut tıkanma, stent trombozu, kanama gibi erken komplikasyonlar daha iyi teknik ve yeni medikal yaklaşımlar ile büyük oranda aşılmıştır. PTCA sonrası %30-50, stent sonrası %15-20 görülen restenoz ve %50'e varan in-stent restenoz halen problem olarak devam etmektedir. Kateter temelli koroner girişimler değişmez bir şekilde belirgin vasküler hasara neden olurlar. Endotelial tabakanın kaybı; trombus oluşumu, neointimal kalınlaşma, asetil kolin gibi endotelium aracılığı ile etkisini gösteren agonistlere karşı anormal cevap gibi çeşitli kötü sonuçlarla ilişkili olabilir. Endotelial hücreler; hasar sonrası endotelial devamlılığı sağlamaya eğilim gösterirler. Ancak endotelial tabakasının oluşmasına rağmen fonksiyonları normale dönmeyebilir<sup>(1)</sup>. Bu derlemenin

amacı koroner girişimlerden sonra ortaya çıkan ve aylarca devam eden endotelial disfonksiyonunun temel mekanizmalarını ve önemini literatür ışığında gözden geçirmektir.

Hasar sonrası gelişen iyileşme süreci

Vasküler endotelium; potent vazodilatör maddelerin salınımı, antikoagulan durumun devamı, proliferatif ve antiproliferatif maddelerin salınımı gibi vasküler duvarın bir çok biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerinin düzenlenmesinde rol oynar<sup>(2)</sup>. Deneysel modellerde; anjiyoplasti endotelial hücre kaybına neden olur<sup>(3)</sup>. Endotelial hasarı olan damar duvarı trombosit ve lökosit tabakası ile kaplanır<sup>(1)</sup>. Deneklerin yaklaşık yarısında intimal elastik laminaya ulaşan yırtılma ve mural trombus görülür<sup>(4)</sup>. Eğer hasar ağır ise düz kas hücreleri kontraktil fenotipten sentetik fenotipe kayar ve neointimal kalınlaşmadan sorumlu olan düz kas hücresi pro-

liferasyonuna, migrasyonuna ve ekstraselüler matriks sentezine neden olur<sup>(1,5,6)</sup>. Düz kas hücrelerinin intimal proliferasyonu; PTCA'dan sonraki 7. günde az ve parçalı, 14. günde belirgin şekilde daha geniş ve daha uniform, 30 ve 60. günde değişmemiş olarak görülür<sup>(4)</sup>.

Endotelial hücreler anjioplastiden sonraki saatler içinde hızla replikasyon siklusuna girerler. Endotelial rejenerasyon hasarlı alanın ve kollateral arterlerin kenarından başlar. Hayvan türlerine bağlı olarak rejenerasyon 6-10 hafta devam eder. Gerçekte; küçük hasardan sonra ve bir çok yan dallı damarlarda tam endotelizasyon olurken, ağır hasardan sonra endotelizasyonun tam olarak oluşmadığı bulunmuştur<sup>(1)</sup>.

Koroner stent implantasyonundan sonra enflamatuvar cevap oluşur<sup>(7)</sup>. Bir çalışmada balon anjioplastiden 12 hafta sonra enflamasyonun artık görülmediği, balon anjioplastinin tersine stentin kronik hasar oluşturduğu ileri sürülmüştür<sup>(8)</sup>. Grewe ve ark.<sup>(9)</sup> ise insan örneklerinde stent sonrası neointimanın farklı morfolojik özellikleri olan iki zaman fazından oluştuğunu bildirmişlerdir. Onarıcı fazda; implantasyon bölgesi ince, membranöz trombüs tabakasıyla kaplanır. Zamanla bu trombüs, ekstraselüler matriks salgılayan düz kas hücreleri ile infiltre olur. Stentin yerleştirilmesinden 12. haftaya kadar başlangıçta damar lumeni ve damar duvarını ayıran alpha-actin pozitif düz kas hücreleri neointima yüzeyinde saptanabilir. Proliferatif fazda; artan sayıda düz kas hücresi ve matriks neointimanın hacim kazanmasına neden olur. Bu fazda neointimal doku 3 tabakalı yapı gösterir. Düz kas hücrelerine ek olarak T lenfositleri ve CD68-pozitif hücreler neointimayı infiltre eder. Bu reaktif inflamatuvar hücrelerin toplanması stent bölgesine sınırlıdır, proksimal ve distal damar segmentlerinde saptanmazlar.

Aynı araştırmacılar<sup>(9)</sup> koroner endoteliumun stente cevabının üç fazda açıklanabileceğini bildirmişlerdir. İmplantasyon travmasının bir sonucu olarak 16. güne kadar endotelial hücre tabakasının tam harabiyeti görülür. Bu ağır endotelial değişiklik; damar ve stent yüzeyini kaplayan ince ve membranöz trombüs oluşumunu başlatır. Bu trombüs; stent sonrası ilk haftalarda damar duvarının endoluminal tabakası olarak fonksiyon görür. Neointimada tam matür endotelium (FVIII-pozitif) ilk olarak stent implantasyonundan 96 gün sonra görülür.

#### **Hasar sonrası oluşan apoptosiz**

Anjiyoplasti; hücre migrasyonu, proliferasyonu ve matriks birikimi gibi damar duvarında bir çok cevabı başlatır. Doku içindeki hücre hemostazı hücre proliferasyonu ve apoptosiz arasındaki dengeye bağlıdır<sup>(10)</sup>. Balon hasarından 30 dakika kadar kısa bir süre sonra miyositlerin oldukça yüksek bir hızda apoptotik hücre ölümüne maruz kaldıkları<sup>(11)</sup>, apoptosiz ve proliferasyonun bölgesel ve hücre spesifik olduğu belirtilmiştir<sup>(12)</sup>. Kollum ve ark.<sup>(13)</sup> stent ve balon anjiyoplastiyi apoptosiz açısından karşılaştırdılar. Araştırmacılar stent implantasyonunun mediyada daha fazla hücre proliferasyonu ve apoptosise, neointimada ise daha fazla makrofaj birikimine ve apoptosise neden olduğunu bildirdiler.

#### **Hasar sonrası oluşan endotelial**

##### **disfonksiyon**

Kateter temelli koroner girişimler arter duvarının şiddetli hasarına neden olur. Vasküler disfonksiyon, özellikle endotelial disfonksiyon anjioplasti sonrası hem insanlarda hem de hayvanlarda gösterilmiştir<sup>(1)</sup>. Shimokawa ve ark.<sup>(14)</sup> balon hasarından sonra oluşan rejenera intimal hücrelerde fonksiyonel ve histolojik anormallikler saptadılar. Hasardan 4 hafta sonra rejenera endotel hücrelerinin morfolojik olarak uzamış ve

küboidal şekilleri ile doğal hücrelerden farklı oldukları saptandı. Bu modelde; endotelyum bağımlı relaksasyon deendotelizasyondan 4 hafta sonra sadece agregre trombositler ve serotoninine karşı bozuk bulunurken, bradikinin, adenosin difosfat, Ca<sup>2+</sup>ionofor A23187, platelet aktive edici faktör ve trombine karşı oluşan endotelyum bağımlı cevap değişmemişti. Weidinger ve ark.<sup>(15)</sup> ise endotelyumun tekrar ortaya çıkmasına rağmen endotelyum bağımlı relaksasyonun devam eden ve genel yokluğunu bildirdiler. Aynı araştırmacılar endotelyum bağımlı olmayan vazodilatasyonun korunmuş olmasından dolayı, gözlenen endotelial disfonksiyonun vasküler düz kaslara devam eden hasar ile açıklanamayacağını ileri sürdüler. Koroner anjiyoplastiden 3-6 ay sonra endotelyum bağımlı vazodilatasyonun sadece önceki maksimal stenozlu yerde değil aynı zamanda balonun direkt olarak hasara uğrattığı segmentlerde de bozuk olduğu bildirilmiştir<sup>(16)</sup>. Endotelial disfonksiyonun derecesi ve süresi başlangıç hasarının şiddetine kritik olarak bağlıdır<sup>(15)</sup>. Nitrovazodilatörlerin cGMP aracılığı ile in vitro olarak düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir<sup>(17)</sup>. Endotelyum rejenerasyonuna rağmen, düz kas hücre proliferasyonunun devam etmesi, rejenerendotelyumdan azalmış NO<sup>(15)</sup> ve NO sentetazın<sup>(18)</sup> anjiyoplasti sonrası fibromusküler hiperplaziye katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Endotelial fonksiyonlar üzerine farklı perkütan koroner girişimlerin uzun dönemdeki etkisi hakkında az bilgi vardır. Koroner girişimlerden sonra endotelial disfonksiyonun şiddeti hasarın ağırlığı yanında, perkütan girişimin tipine de bağlı olabilir. Domuz koroner arterlerinde yapılan bir deneysel çalışmada; balon anjiyoplasti ve stentin en az üç aya kadar vasküler bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir<sup>(19)</sup>. PTCA ile karşılaştırıldığında

stent sonrası bariyer fonksiyon kaybı daha belirgindir ve stent spesifik patern göstermektedir. Stent sonrası tam olmayan endotelizasyon, endotelial retraksiyon, gevşek interselüler bağlantılar, yüzey kıvrımlarının belirmesi ve lokosit adhezyonu görülmektedir. Bunların sonucu olarak özellikle stent, permeabilite ile ilgili uzun dönemdeki vasküler sağlamlığı azaltmaktadır. Caramori ve arkadaşları<sup>(20)</sup> endotelyum bağımlı vazomotor fonksiyonu; en az altı ay önce proksimal LAD'ye başarılı perkütan girişim yapılan hastalarda incelediler. Balon anjiyoplasti ve direkt koroner atektomi ile karşılaştırıldığında; stent uygulanan hastalarda daha ağır endotelial disfonksiyonun bulunduğunu bildirdiler. Aynı araştırmacılar bu farklılığın stentin daha şiddetli arter duvarı hasarına neden olması, tam olmayan endotelizasyon ve artmış inflamatuvar cevap ile ilişkili olmasıyla açıklanabileceğini ileri sürdüler.

Klinik ve deneysel veriler; endotelial disfonksiyonun erken aterogeneze ve hastalık sürecinin geç döneminde rol oynadığını göstermektedir. Kateter temelli girişimlerden sonra birkaç ay devam eden ve özellikle stentte daha belirgin olan endotelial fonksiyonlardaki bozukluğun klinikteki öneminin saptanması için daha ileri araştırmalara gerek vardır.

Geliş tarihi : 20.09.2000

Yayına kabul tarihi : 12.02.2001

Yazışma adresi:

Dr. Bahattin BALCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Kardiyoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

## KAYNAKLAR

1. Belle EV, Bauters C, Asahara T, et al. Endothelial regrowth after arterial injury: from vascular repair to therapeutics. Cardiovascular Research 1998. 38: 64-68.

2. Harrison DG. Endothelial modulation of vascular tone: relevance to coronary angioplasty and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:71B-76B.
3. Lam JY, Chesebro JH, Steele PM, et al. Deep arterial injury during experimental angioplasty: relation to a positive indium-111-labeled platelet scintigram. quantitative platelet deposition and mural thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1380-1386.
4. Steele PM, Chesebro JH, Stanson AW, et al. Balloon angioplasty. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. *Circ Res* 1985, 57:105-112.
5. Reidy MA, Schwartz SM: Endothelial regeneration. III. Time course of intimal changes after small defined injury to rat aortic endothelium. *Lab Invest* 1981; 44:301-308.
6. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury: I. Smooth muscle proliferation in the absence of endothelium. *Lab Invest* 1983 ;49:327-333.
7. Anderson PG, Bajaj RK, Baxley WA, et al. Vascular pathology of balloon-expandable flexible coil stents in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:372-381.
8. Hofma SH, Whelan DM, van Beusekom HM, et al. Increasing arterial wall injury after long-term implantation of types of stent in a porcine coronary model. *Eur Heart J* 1998; 19:601-609.
9. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, et al. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 157-163.
10. Kamenz J, Seibold W, Wohlfrom M, et al. Incidence of intimal proliferation and apoptosis following balloon angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 766-776.
11. Perlman H, Maillard L, Kransinski K, et al. Evidence for the rapid onset of apoptosis in medial smooth muscle cells after balloon injury. *Circulation* 1997; 95: 981-987.
12. Malik M, Francis SE, Holt CM, et al. Apoptosis and cell proliferation after porcine coronary angioplasty. *Circulation* 1998; 98: 1657-65.
13. Kollum M, Kaiser S, Kinscherf R, et al. Apoptosis after stent implantation compared with balloon angioplasty in rabbits. Role of macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2383.
14. Shimokawa H, Aarhus LL, Vanhoutte PM. Porcine coronary arteries with regenerated endothelium have a reduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin. *Circ Res* 1987; 61: 256-270.
15. Weidinger FF, Mclenachan JM, Cybulsky MI, et al. Persistent dysfunction of regenerated endothelium after balloon angioplasty of rabbit iliac artery. *Circulation* 1990; 81: 1667-1679.
16. Vassanelli C, Menegatti G, Zanolta L, et al. Coronary vasoconstriction in response to acetylcholine after balloon angioplasty: possible role of endothelial dysfunction. *Coron Artery Dis* 1994; 5(12): 979-986.
17. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1774-1777.
18. Myers PR, Webel R, Thondapu V, et al. Restenosis is associated with decreased coronary artery nitric oxide synthase. *Int J Cardiol* 1996; 55: 183-191.
19. van Beusekom HMM, Whelan DM, Hofma SH, et al. Long-term endothelial dysfunction is more pronounced after stenting than after balloon angioplasty in porcine coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1109-1117.
20. Caramori PRA, Lima VC, Seidelin PH, et al. Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1675-1679.

