



Özlem SEÇEN^{1, a}
Mehmet AKBULUT^{2, b}

¹ Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği,
Elazığ, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0003-4657-8003

^b ORCID: 0000-0003-0763-2062

Geliş Tarihi : 21.06.2022
Kabul Tarihi : 22.08.2022

Yazışma Adresi
Correspondence

Özlem SEÇEN
Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği,
Elazığ - TÜRKİYE

ozlemsecen@hotmail.com

ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2022; 36 (3): 211 - 216
http://www.fusabil.org

Koroner Anjiyografi İşlemi Sırasında Kontrast Madde Kullanımını Takiben Akut İnflamatuar Yanıtın Değerlendirilmesi

Amaç: Günümüzde koroner arterler için invaziv girişimlerin yaygın kullanımı, çok sayıda hastanın kontrast ajanlara maruz kalmalarına neden olmaktadır. Bu çalışmada anjiyografi sırasında kullanılan radyografik kontrast maddelerin sistemik inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Elektif tanısal koroner anjiyografi yapılan 23 hasta çalışmaya dahil edildi. Troponin yüksekliği ve inflammatuar yanıtı etkileyebilecek hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İlk kan örneği femoral arter kanülasyonu ile aynı anda venöz kandan alındı. Örnekler alındıktan sonra benzer teknik yaklaşım ve aynı kontrast madde kullanılarak tanısal koroner anjiyografi yapıldı. Anjiyografik analize göre hastalar: normal koroner arter grubu (Grup I; n=10) ve lezyon grubu (Grup II; n=13) olarak ikiye ayrıldı. Tanısal koroner anjiyografiyi takiben 2, 4, 12 ve 24. saatlerde kan örnekleri alındı. Her iki grupta inflammatuar yanıtta seri değişiklikleri izlemek için P-selektin, E-selektin, L-selektin, interlökin-1, interlökin-2, interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), C-reaktif protein (CRP) seviyeleri analiz edildi.

Bulgular: Tanısal koroner anjiyografiyi takiben ikinci saatte tüm inflammatuar belirteçlerde artış gözlemlendi. Her iki grupta L-selektin ve ICAM 4. saatte; P-selektin, E-selektin, VCAM, IL-1 ve IL-2 ise 12. saatte pik değerine ulaştı. İnflamatuar belirteçler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmazken her iki grupta başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada koroner anjiyografik işlemlerin, koroner arter hastalığı olan hastalarda daha fazla olmak üzere akut inflammatuar yanıtı artırdığını bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anjiyografi, inflamasyon, radyografik kontrast madde

Evaluation of Acute Inflammatory Response Following Contrast Substance Use during Coronary Angiography Procedure

Objective: Nowadays, the widespread use of invasive procedures for coronary arteries causes a large number of patients to be exposed to contrast agents. The aim of this study is to evaluate the effect of radiographic contrast agents used during angiography on systemic inflammation markers.

Materials and Methods: Twenty-three patients who underwent elective diagnostic coronary angiography were included in the study. Patients with troponin elevation and disease that may affect the inflammatory response were excluded from the study. The first blood sample was taken from venous blood simultaneously with femoral artery cannulation. After sampling, diagnostic coronary angiography was performed using a similar technical approach and the same contrast agent. According to the angiographic analysis, patients were divided into two as normal coronary artery group (Group I; n=10) and lesion group (Group II; n=13). Blood samples were taken at 2, 4, 12 and 24 hours following diagnostic coronary angiography. P-selectin, E-selectin, L-selectin, intercellular adhesion molecule (ICAM), vascular cell adhesion molecule (VCAM), IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) levels to monitor serial changes in inflammatory response in both groups analyzed.

Results: An increase in all inflammatory markers was observed at the second hour following diagnostic coronary angiography. L-selectin and ICAM at 4th hour in both groups; P-selectin, E-selectin, VCAM, IL-1 and IL-2 reached their peak values at the 12th hour. While there was no statistically significant difference between the two groups in terms of inflammatory markers, statistically significant increases were observed in both groups compared to the baseline values.

Conclusion: In this study, it was found that coronary angiographic procedures increased the acute inflammatory response, more so in patients with coronary artery disease.

Key Words: Angiography, inflammation, radiographic contrast material

Giriş

Koroner anjiyografi, koroner arter hastalığı ve kalp kapak hastalığının tanı ve değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan invaziv bir tanı yöntemidir (1). Son yıllarda invaziv koroner girişimlerin tanı ve tedavide yaygın olarak kullanılması, birçok hastanın kontrast ajanlara maruz kalmasına neden olmuştur. Kontrast ajanları, kan damarlarını görselleştirmek veya farklı organların parankimal yoğunluğunu arttırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Tanısal ve tedavi edici radyografik prosedürlerdeki önemli rolü göz önüne alındığında, kontrast maddelerin endotel, kan ve bileşenleri üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalara yönelim artmıştır (2). Damar içi uygulamayı takiben,

endotel hücreleri geçici olarak yüksek konsantrasyonlarda kontrast maddeye maruz kalır. Kontrast ajanların endotel etkileri, bu ajanların intravasküler kullanımına bağlı hemodinamik bozukluklara ve tromboza katkıda bulunabilir. (3). Vasküler duvar hasarı; endotel hücreleri, düz kas hücreleri, lökositler ve trombositler arasındaki bir dizi etkileşimi içeren karmaşık ve henüz tam olarak anlaşılmamış bir inflamatuvar yanıtı tetikler. Klinik çalışmalarda, inflamasyonun aterosklerozun her adımında ve her risk faktöründe rol oynadığı belirlenmiştir. Çeşitli risk faktörleri aterosklerotik vasküler hastalığın başlaması ve ilerlemesine yol açan inflamatuvar bir yanıtı yol açar (4).

Bu çalışmada, koroner anjiyografi sırasında kullanılan noniyonik kontrast maddelerin aterosklerozun patolojik sürecinin temel göstergelerinden biri olan akut inflamatuvar yanıt üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Çalışmaya Fırat Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 07.11.2002 tarih ve 9 sayılı toplantıda alınan 11 no'lu onay kararı ile başlandı. Çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı Helsinki Hasta Hakları Deklarasyonuna göre tüm hastalar bilgilendirildi. Bu bilgilendirmeler ışığında çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen hastalardan yazılı onay alındı.

Stabil angina pectoris (eforda tipik göğüs ağrısı) ve sessiz miyokard iskemisi (asemptomatik ancak efor testinde pozitif) nedeniyle tanısal koroner anjiyografi (AHA/ACC sınıf I ve II) yapılan 23 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Geçirilmiş kardiyovasküler olay (miyokard enfarktüsü, inme, kalp yetersizliği vb.), akut koroner sendrom, diabetes mellitus veya diğer endokrin hastalıklar, kapak hastalıkları (romatizmal veya romatizma dışı), sistemik enfeksiyon veya inflamatuvar hastalıklar (endokardit, miyokardit, kollajen doku hastalıkları, hematolojik hastalıklar, tümöral olaylar, travma, vb.), sigara, alkol, uyuşturucu veya ilaç kullanım alışkanlığı, alerjik reaksiyonlar, böbrek ve karaciğer yetersizliği olan hastalar ile son 7 gün içinde kontrast maddeye maruz kalmış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Dizaynı: On iki saatlik açlık periyodundan sonra hastalar kateter laboratuvarına alındı. Kateter laboratuvarında eş zamanlı olarak, damar yolunu açık tutmak için sağ antekübital ven, inflamatuvar parametreleri incelemek için sol antekübital ven ve girişimsel koroner işlem için de sağ femoral arter kanülizasyonları yapıldı. Kanülizasyonu takip eden süreçte önce incelenecek akut faz reaktanlarının bazal (0. saat) değerleri için kan örnekleri alındı; hemen ardından femoral arter yoluyla tanısal koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografi sonrası akut faz reaktanlarında meydana gelebilecek değişiklikleri tespit etmek için hastalar 48 saat daha takip programına dahil edildi. Kalp kateterizasyonu ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Kan Örnekleri: Akut inflamatuvar yanıt parametrelerinden, CRP, fibrinojen, haptoglobilin; endotelial fonksiyon göstergelerinden VCAM, ICAM, L-selektin, P-selektin, E-selektin; sitokinlerden IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α için koroner anjiyografi öncesi ilk kan örneği alındı. Ayrıca yarılanma zamanlarının (t:1/2) kısa olması ve bu parametrelerde meydana gelecek değişikliklerin homojenitesini sağlamak amacıyla işlem sonrası 2, 4, 12 ve 24. saatlerde venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika santrifüje edilerek -70°C de dondurucuda saklandı.

Plazma haptoglobilin düzeyleri için kan örnekleri, düz biyokimya tüpüne alındı. Integra 800 biyokimya analizatörü cihazı kullanılarak (Roche, GmbH, Germany) çalışıldı (Normal değerleri 0.3-2 gr/L). Plazma fibrinojen düzeyi için sitratlı tüpe kan alındı. STA Fibrinojen kiti Clauss kloting metoduna göre plazmadaki fibrinojen seviyesinin kantitatif tayinine yönelik olarak STA compact Diagnostica Stago (Fransa) cihazıyla çalışıldı (Yetişkin bireyler için normal fibrinojen düzeyi 200-400 mg/dL). Tam kan sayımı için ise K3 EDTA lı tüplere konulan antikoagülanlı kanlardan Beckman Coulter (ABD) cihazı ile fotometrik yöntemle lays kiti ile otomatik olarak çalışıldı. Plazma CRP düzeyi için kan örnekleri düz biyokimya tüpüne alınarak immunoturbidimetric metod ile ölçüldü. (Schiapparelli Biosystems alfa wassermann kiti Hollanda) (Normal plazma CRP düzeyi <3,0 mg/L). VCAM düzeyi Biosource Human sVCAM-1 ELISA Kiti (ABD); ICAM, Biosource International Human sICAM-1 ELISA Kiti (ABD); L-selektin, Biosource International Human sL-selektin ELISA Kiti (ABD); E selektin, Biosource International Human sE-selektin ELISA Kiti (ABD); P-selektin, Biosource International Human sP-selektin ELISA Kiti (ABD) kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. TNF- α , Biosource International Human TNF- α ELISA Kiti (ABD); IL-8, Biosource International Human IL-8/NAP-1 ELISA Kiti (ABD); IL-1 beta Biosource International Human IL-1 β ELISA Kiti (ABD); IL-2, Biosource International Human IL-2 ELISA Kiti (ABD); IL-6, Biosource International Human IL-6 immunosay Kiti (ABD) kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Koroner Anjiyografi: Sağ femoral bölgeye lokal anestezi uygulandıktan sonra femoral artere 6 French (Fr) intraducer yerleştirildi. Daha sonra sol ve sağ koronerler için uygun kateter (Cordis Corporation, Miami, Florida) yerleştirilerek selektif koroner anjiyografi yapıldı. Radyokontrast madde olarak noniyonik, isoosmolar kontrast maddelerden, İodiksanol (Visipaque, Nycomed, İrlanda) veya İohexol (Omnipaque, Nycomed, İrlanda) kontrast maddeleri kullanıldı. Ventrikülograflerde her pozisyon için 30-40 mL, selektif anjiyograflerde ise 3-8 mL opak madde kullanıldı.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS Windows Sürüm 16 programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak; sürekli veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. I. ve II. gruplar 0, 2, 4, 12, 24.saatlerde kendi aralarında daha sonra ise Grup I ve Grup II 0, 2, 4, 12, 24.saatlerde birbirleriyle karşılaştırıldı. Kategorik veriler ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Değişkenler için normallik

testleri yapıldı. İstatistiksel iki grubun sürekli değişkenleri arasındaki anlamlı farklar uygun olarak Mann-Whitney U testi veya bağımsız t testi kullanılarak belirlendi. Aynı grupta tekrarlayan ölçümler normallik testi sonuçlarına göre varyans (ANOVA) testinin iki yönlü analizi ile karşılaştırıldı. P<0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya stabil anjina pectoris ve sessiz miyokard enfarktüsü olan toplam 30 hasta alındı. Ancak dışlanma kriteri kabul edilen troponin pozitif ve EKG de iskemisi olan 7 hasta çalışmadan çıkarıldı ve kalan 23 hasta değerlendirildi. Olgular, koroner anjiyografik değerlendirmelere göre koroner arterleri normal (Grup I; n=10) ve lezyonlu olmak üzere (Grup II; n=13) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş dağılımı arasında anlamlı farklılık yoktu. Normal koroner anatomili grup (114±35) ile lezyonlu grup (113±21) arasında kontrast madde miktarı benzerdi (p=0.45) (Tablo-1).

Koroner anjiyografi öncesi (0. saat) grup I ve II deki hastaların P-selektin, E-selektin, L-selektin, VCAM, ICAM, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. İkinci saatten itibaren tüm inflamasyon markırlarında artış gözlemlendi. P-selektin, E-selektin, VCAM, IL-1, IL-2 her iki grupta da pik seviyesine 12. saate ulaşırken L-selektin, ICAM 4. saate pik seviyeye ulaştı. IL-6 ise grup 1 de pik değerine 24. saate ulaşabilirken grup II ise IL-6 pik değerine 12. saate ulaştı. Bununla birlikte koroner anjiyografi sonrası her iki grubun CRP düzeyleri artarak 24. saate pik değerlerine ulaştı (Tablo-2).

Tablo 1. Normal koroner anatomili ve lezyonlu grubun dağılımı

Özellikler	Grup I (n=10)	Grup II (n=13)	P
Yaş (yıl)	49±9.7	59±10.2	0.39
Cinsiyet (n)			
Kadın/Erkek	3/7	3/10	0.16
Klinik durum (n)			
Stabil anjina pectoris	4	6	0.40
Sessiz miyokard iskemisi	6	7	0.31
Opak Madde (mL)	114±35	113±21	0.45

Koroner anjiyografi öncesi (0. saat) grup I ve II deki hastaların haptoglobilin düzeyleri benzerdi (1.2±0.14 g/L'e karşı, 1.06±0.13 g/L, p=0.69). Haptoglobilin pik seviyesine grup I de 2. saate ulaştı (1.5±0.2 g/L, p=0.10), II. grupta ise 4. saate ulaştı (1.3±0.12 g/L, p=0.13). Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Koroner anjiyografi öncesi (0. saat) Grup I ve II deki hastaların fibrinojen düzeyleri benzerdi (268±27 mg/dL'e karşı, 313±28 mg/dl, p=0.31). Koroner anjiyografi sonrası her iki grubun fibrinojen düzeyleri artarak 24. saate pik değerlerine ulaştı (Grup I: 317±20 mg/dL, p=0.19; Grup II: 375±26 mg/dL, p=0.07). Hemoglobin düzeyinde 24. saate istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüş izlendi (Grup 1 p=0.39; Grup 2 p=0.42).

Hem normal koroner anatomili grup hem lezyonlu grupta kontrast madde öncesine göre tüm inflamatuvar markırların seri ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar oldu. İki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 2. İnflamatuvar belirteçlerinin saatlere göre karşılaştırılması

		0.saat	2.saat	4.saat	12.saat	24. saat	Grup 1 ve 2 (0. Saat) P	0. saat ile pik seviye P
P-selektin	Grup 1	96±26	121±22	132±14	181±40	102±23	0.71	0.039
	Grup II	102±23	147±45	162±34	223±29	159±23		
E-selektin	Grup 1	18±2	40±7	57±8	86±12	40±13	0.11	0.005
	Grup II	29±5	51±6	61±7	88±8	55±7		
L-selektin	Grup 1	811±81	1157±107	1702±168	1363±210	931±34	0.26	0.003
	Grup II	740±55	1037±69	1561±184	1088±44	862±23		
VCAM	Grup 1	952±98	1697±117	2236±95	2860±135	1666±251	0.38	0.000
	Grup II	910±101	1641±107	2230±128	2880±125	2013±208		
ICAM	Grup 1	38±7	78±14	178±17	104±19	57±3	0.56	0.000
	Grup II	34±3	84±13	177±8	95±13	54±7		
IL-1	Grup 1	0.10±0.026	0.12±0.067	0.15±0.055	0.16±0.014	0.14±0.010	0.13	0.000
	Grup II	0.10±0.044	0.12±0.045	0.16±0.028	0.17±0.055	0.15±0.073		
IL-2	Grup 1	7.8±0.67	11±0.45	13±0.66	14±1.1	9.2±0.63	0.186	0.001
	Grup II	9.4±0.60	1±0.58	13±0.84	12±0.43	10±0.40		
IL-6	Grup 1	0.0062±0.0005	0.0071±0.0007	0.011±0.0007	0.016±0.0001	0.017±0.0008	0.44	0.014
	Grup II	0.0053±0.0007	0.0074±0.0005	0.010±0.0003	0.015±0.0001	0.007±0.0005		
IL-8	Grup 1	7.2±0.5	17±1.6	23±2.3	15±1.4	7.3±0.8	0.48	0.000
	Grup II	6.7±0.4	17±1.1	24±2.5	16±1.2	7.8±0.5		
TNF- α	Grup 1	45.4±2.4	52±3	57±3.5	59±2.5	49±3.0	0.37	0.000
	Grup II	41.7±2.1	48±1.8	51±1.4	54±1.7	50±2.0		
CRP	Grup 1	4.5±0.34	7.1±0.5	8.9±0.7	11.6±0.33	33.6±1.3	0.44	0.000
	Grup II	3.9±0.34	5.6±0.28	7.7±0.4	10.9±0.62	12.2±0.7		

Tartışma

Çalışmamızda, koroner anjiyografik işlem sırasında kullanılan non-iyonik kontrast maddelerin istemik inflamatuvar cevapta artışa yol açtığı görüldü. İnflamatuvar cevaptaki artış, koroner arter hastalığı olan hastalarda daha fazla olmakla beraber, hem normal hem de lezyonlu olgularda gözlemlendi.

Sistemik subklinik enfeksiyon varlığını kanda bazı akut faz reaktanlarını ölçerek veya endotelden salınan periferik belirleyicileri ölçerek tespit edilebilir. Aterosklerotik sürece bağılı olarak arttığı bilinen, başta CRP olmak üzere fibrinojen, VCAM-1, ICAM-1, TNF- α , IL-1 salınmaya başlar (5-8). VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin koroner ateroskleroz gelişiminde ve seyirinde önemli rol oynamaktadır (9,10). Ateroskleroz yaygın bir durumdur ve bu hastalarda anjiyografik prosedürler sırasında radyografik kontrast maddeler evrensel olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda radyokontrast ortama maruz kaldıktan sonra inflamatuvar markırlarda kontrast madde öncesi ile sonrası arasında hem normal koroner anatomili hem de lezyonlu grupta istatistiksel olarak belirgin artış saptandı. En bariz farklılık L-selektin ve ICAM da kontrast madde uygulaması sonrası 4. saatte olurken E-selektin ve P-selektinde ise 12. saatte izlendi. Benzer gelişme IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 düzeylerinde de gözlemlendi. IL-8 kontrast madde uygulaması sonrası 4. saatte pik düzeyine ulaşırken diğer sitokinler 12. saatte ulaştı. Aterosklerozun gelişiminde direkt rolü olduğu kabul edilen CRP düzeyinde her iki grupta da kontrast madde öncesi ile sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. En önemli istatistiksel fark 24. saatte izlendi.

Endotel, vasküler tonus, pıhtılaşma, tromboz, fibrinoliz, inflamasyon ve vasküler geçirgenlik dahil olmak üzere vasküler homeostazın birçok yönünün düzenlenmesinde önemli bir doku olarak kabul edilir. Koroner anjiyografi sırasında, endotel hücreleri, kontrast maddenin uygulanmasından hemen sonra kısa bir süre yüksek konsantrasyonlara ve daha sonra vücuttan yavaşça atılana kadar düşük konsantrasyonlara maruz bırakılır. Klinik ve deneysel çalışmalar, kontrast ajanların hücre canlılığı, büyümesi ve morfolojisindeki değişikliklere yansıyan endotel disfonksiyonunu indüklediğini göstermiştir (11-12). Kontrast maddeler endotelyal nitrik oksit (NO) sentaz (eNOS) ekspresyonunu ve NO salınımını inhibe eder (13, 14). Kontrast madde ile vazoaktif faktörlerin salınımındaki değişiklikler renal vazokonstriksiyonu teşvik ederek renal medüller hipoksiye ve tübüler yetmezliğe yol açar. Ek olarak, endotel disfonksiyonu, damar duvarlarının antitrombotik ve antiinflamatuvar özelliklerini olumsuz yönde etkileyerek sistemik ve organa özgü (örneğin böbrek, kardiyak) komplikasyonlara yol açabilir. Kontrasta bağılı akut böbrek hasarı, iyot kontrast enjeksiyonunun neden olduğu invaziv kardiyovasküler işlemlerin ciddi böbrek komplikasyonlarından biridir (15). Renal parankimal hipoksi ve kontrast maddelerin direkt tübüler toksik etkilerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (16-18).

Bununla birlikte, birçok çalışma, inflamatuvar biyobelirteçler ile kontrast kaynaklı nefropati gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda inflamatuvar belirteçleri yüksek olan hastalarda akut koroner sendrom için kontrast madde maruziyeti sonrası akut böbrek yetmezliği gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (19-23).

Koroner anjiyografik işlemlerde kullanılan radyografik kontrast maddenin tipinin sistemik inflamatuvar markır üzerinde etkili olduğu Laskey ve Gellman (24) tarafından incelenmiştir. Tanısal veya girişimsel koroner anjiyografik prosedürlere giren otuz yedi hasta, üç kontrast maddeden birini - bir iyonik düşük ozmolar ajan; iyonik olmayan, izo-ozmotik bir ajan; iyonik olmayan, düşük ozmolar bir ajan verilmiştir. Anjiyografi öncesi ve anjiyografiden 2, 6 ve 24 saat sonra IL-6 ve TNF- α -1 ve TNF- α -2 için çözünür reseptörler için analiz etmişlerdir. Bu belirteçler hem iyonik hem de iyonik olmayan kontrast maddeye maruz kaldıktan sonra artarken, noniyonik kontrast maddede bu artış daha az gözlemlenmiştir.

Akçay ve ark. (25) koroner anjiyografinin inflamatuvar etkisini görmek için stabil anjina pektoris (SAP) ve kararsız anjina pektoris (USAP) hastalarında ICAM-1 ve VCAM-1 serum düzeylerini karşılaştırmışlardır. SAP ve USAP gruplarında non-iyonik radyokontrast madde kullanılarak tanısal anjiyografi sonrası ICAM-1 ve VCAM-1 serum düzeyleri bizim çalışmamızla benzer anlamlı olarak artmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, USAP grubunda SAP grubuna göre temel VCAM-1 düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Perkütan koroner girişim (PCI) sonrası inflamasyonun sistemik belirteçleri artar. PCI sonrası inflamatuvar belirteçlerde artış sıklıkla balon enflasyonu ve koroner stent implantasyonu sırasında koroner arter hasarı ile ilişkili inflamatuvar uyarıcı atfedilir (26-30). Goldberg ve ark. (31) kronik stabil anjinalı hastalara koroner anjiyografi (n=13) ve ardından PCI (n=13) uygulanan hastalarda prospektif olarak incelemişlerdir. Periferik kan örneklerini işlemden önce, işlemden sonra 24. saat, 48. saat ve 4 hafta sonra almışlardır. CRP, IL-6 ve TNF- α açısından analiz edilmiştir. Koroner anjiyografi ve PCI gruplarında 24 ve 48 saat sonra CRP düzeylerinde anlamlı bir artış görülmüştür. IL-6 düzeyleri hem koroner anjiyografide 24 saat (median, 2.5-9.5 pg/mL; p=0.01) ve PCI (ortanca, 3.0-8.2 pg/mL; p=0.005) grupları. 4 haftalıkken, hem CRP hem de IL-6 temel düzeyleri normal seviyeye dönmüştür. Koroner anjiyografi veya PCI ile TNF- α düzeyleri değişmemiştir. CRP ve IL-6 seviyelerinin yükselişinin büyüklüğü gruplar arasında anlamlı olarak farklı değildi. CRP nin (r=0.67; p=0.008) ve IL-6'nın (r=0.48; p=0.016) taban çizgisi ve pik usul sonrası seviyeleri arasında adil bir korelasyon vardı. Komplikasyonsuz tanısal koroner anjiyografi stabil anjinalı hastalarda sistemik inflamatuvar yanıtı tetikler. PCI sonrası gözlenen sistemik inflamatuvar yanıtın öneminin yorumlanmasında koroner anjiyografinin katkısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Ancak, Liuzzo ve arkadaşları (30) bizim çalışmamızın aksine tanısal anjiyografinin instabil anjina hastalarında CRP ve IL-6 düzeylerinde artışa yol açtığını, ancak stabil anjina hastalarında olmadığını bildirmiştir.

Sonuç olarak, inflamasyon, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığında çok önemli bir rol oynadığından koroner anjiyografi esnasında radyo opak madde kullanımının inflamasyon markıklarını artırması klinik açıdan anlamlı olabilir. Araştırmanın örneklem sayısının az olmasına rağmen inflamatuvar belirteçlerin seri kan

örneklerinin çalışmamızda yapılması ve markıkların maksimum kan düzeylerinin örnekleme süresi analizinin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Pıhtılaşma sisteminin diğer markıklarının incelenmemesi, koroner anjiyografi hastalarının sadece çalışmaya dahil edilip perkütan translüminal anjiyoplasti hastalarının dahil edilmemesi ve sadece non-iyonik kontrast madde kullanılıp iyonik kontrast maddelerin kullanılmaması çalışmanın kısıtlı yönleri olarak sayılabilir. Son olarak hasta sayımızın nispeten az olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır.

Kaynaklar

1. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50: 654-659.
2. Aspelin P, Stacul F, Thomsen HS, et al. Members of the contrast media safety committee of the european society of urogenital radiology (ESUR). Effects of iodinated contrast media on blood and endothelium. *Eur Radiol* 2006; 16:1041-9.
3. Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity-questions and answers. *Br J Radiol* 1998; 71: 357-365.
4. Tokgözoğlu, Lale. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37: 1-6.
5. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009; 335: 191-203.
6. Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 164-170.
7. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 398-406.
8. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, et al. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 2009; 20: 15-20.
9. Guray U, Erbay AR, Guray Y, et al. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2004; 96: 235-240.
10. Lu HH, Sheng ZQ, Wang Y, et al. Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Chin Med. J* 2010; 123: 3123-3126.
11. Zhang H, Holt CM, Malik N, et al. Effects of radiographic contrast media on proliferation and apoptosis of human vascular endothelial cells. *Br J Radiol* 2000; 73:1034-1041.
12. Franke R-P, Fuhrmann R, Hiebi B, et al. Influence of various radiographic contrast media on the buckling of endothelial cells. *Microvasc Res* 2008; 76: 110-113.
13. Zhao Y, Tao Z, Xu Z, et al. Toxic effect of a high dose of non-ionic iodinated contrast media on renal glomerular and aortic endothelial cells in aged rats in vivo. *Toxicol Lett* 2011; 202: 253-260.
14. Heyman SN, Rosen S, Brezis M. Radiocontrast nephropathy: A paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol* 1994; 2: 153-157.
15. Kim JE, Bae SY, Ahn SY, et al. The role of nuclear factor erythroid-2-related factor 2 expression in radiocontrast-induced nephropathy. *Sci Rep* 2019; 9: 2608.
16. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379-386.
17. Borekci A, Gur M, Turkoglu C, et al. Oxidative stress and paraoxonase1 activity predict contrast-induced nephropathy inpatients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2015; 66: 339-345.
18. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 88-296.
19. Gao F, Zhou YJ, Zhu X, et al. C-reactive protein and the risk of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Nephrol* 2011; 34: 203-210.
20. Zhao K, Li Y, Gao Q. Role of red blood cell distribution width in predicting contrast induced nephropathy in patients with stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2015; 197: 276-278.
21. Liu Y, Tan N, Zhou YL, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *J Nephrol* 2012; 25: 332-340.
22. Kaya A, Kaya Y, Topçu S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2014; 65: 51-56.
23. Demircelik MB, Kurtul A, Ocek H, et al. Association between platelet-to-lymphocyte ratio and contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Cardiorenal Med* 2015; 5: 96-104.
24. Laskey WK, Gellman J. Inflammatory markers increase following exposure to radiographic contrast media. *Acta Radiol* 2003; 44: 498-503.
25. Akçay FA, Bayata S, Semerci T, et al. The effects of iodixanol and iopamidol on adhesion molecule serum levels in patients with angina pectoris undergoing coronary angiography: A randomized study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14: 156-161.
26. Azar RR, McKay RG, Kiernan FJ, et al. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1476-1478.

27. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998; 82: 515-518.
28. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 92-95.
29. Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, et al. Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2001; 104: 163-167.
30. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370-2376.
31. Goldberg A, Zinder O, Zdoroviyak A, et al. Diagnostic coronary angiography induces a systemic inflammatory response in patients with stable angina. *Am Heart J* 2003; 146: 819-823.