Reperfüze akut miyokard infarktüsünde mikrovasküler malperfüzyonda lökositlerin rolü

Role of leucocytes in microvascular malperfusion in reperfused acute myocardial infarction

Murat Sezer, Sabahattin Umman

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye

Özet

Akut miyokard infarktüsünde epikardiyal koroner kan akımının sağlanmasını izleyerek oluşan miyokardiyal malperfüzyonun mekanizması multifaktöryeldir. Serbest oksijen radikallerinin oluşması, miyositlerde kalsiyum birikimi, hücresel ve interstisyel ödem, endoteliyal disfonksiyon ve tromboembolizm miyokardiyal perfüzyon bozukluğunun olası sebepleri arasındadır. Lökositler akut miyokard infarktüsünde mikrodolaşımda oluşan prokoagülan ortamın ortaya çıkışından sorumlu en önemli hücresel elemanlardan biridir. Bu derlemede lökositlerin mikrovasküler malperfüzyondaki önemli rolleri ve olası etki mekanizmaları tartışılmıştır. *(Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 48-50)*

Anahtar kelimeler: Lökosit, akut miyokard infarktüsü, mikrosirkülasyon, reperfüzyon, primer perkütan girişim

Abstract

The mechanisms underlying myocardial malperfusion following restoration of epicardial coronary blood flow are likely to be multifactorial. Generation of excessive oxygen-free radicals, increased myocardial cell calcium, cellular and interstitial edema, endothelial dysfunction, vasoconstrictors, and thromboembolism have been proposed to account for impaired myocardial perfusion. Leucocytes are the most important cellular components, which promote procoagulant milieu at the microvascular level during acute myocardial infarction. In this review, crucial role and effecting mechanisms of the leucocytes in coronary microvascular malperfusion were discussed. *(Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 48-50)*

Key words: Leukocyte, acute myocardial infarction, microcirculation, reperfusion injury, primary percutaneous intervention

Giriş

Akut miyokard infarktüsünde (AMİ) infarktüsten sorumlu epikardiyal koroner arter açıklığının yeniden sağlanması, tedavi başarısını belirleyen en önemli faktördür. Ancak primer perkütan girişimler gibi reperfüzyonun hızla sağlandığı durumlarda bile epikardiyal oklüzyon ardından başlayan iskemik olayların ve özellikle de doku hasarının hemen sonlanmadığı görülür. Damar açıklığının yeniden sağlanmasından sonra izlenen bu patolojik süreçler, perfüzyon yetersizliğinden başka neden ve mekanizmalara bağlı olmaları gerektiği, hatta perfüzyonun kendisinin bu nedenler arasında yer alabileceği düşünülerek "reperfüzyon hasarı" olarak adlandırılmıştır. İnfarktüsten sorumlu arterin (İSA) perkütan girişimler ile tamamen açıldığı hastaların yaklaşık %30'unda yeterli mikrovasküler reperfüzyonun sağlanamaması problemin önemini ortaya koyar. "Yeterli" perfüzyon sağlanabilen hastalarda da zeminde ne miktarda mikrovasküler disfonksiyonun örtülü olarak bulunduğu da başka bir konudur. Sonuçta ister aperfüzyon ister reperfüzyon döneminde ortaya çıksın, infarktüsün seyri sırasında gelişen toplam doku hasarı, ventrikül yapı ve fonksiyonlarında ortaya çıkacak kayıpları, akut ve kronik dönemde gelişen istenmeyen majör koroner olayları belirleyen, kısaca yaşam kalite ve niceliğini azaltan başlıca değişkeni oluşturur. Bu nedenlerle "reperfüzyon hasarını" azaltma konusu, kardiyolojinin aktif çalışma alanları arasında yer alır. Ne var ki bu alanda yürütülen çalışmaların çoğu yakın zamana kadar klinik kardiyolojiye uygulanabilir bir çözüm sunamamıştır. Ancak konuya yönelik ilgi ve çalışmalar devam etmektedir. Nitekim son yayınlar arasında ümit verici olanlar da vardı (1).

Epikardiyal kan akımının sağlanmasını izleyerek ortaya çıkan bu miyokardiyal malperfüzyonun olası sebepleri arasında serbest oksijen radikalleri, miyositlerde kalsiyum birikimi, vazokonstriktörler, sellüler veya interstisyel ödem, inflamasyon, endotelyal disfonksiyon ve tromboembolizm sayılmış olmakla birlikte konu her yönü ile henüz aydınlatılabilmiş değildir. Reperfüzyon hasarının gelişmesinde, aralarında etkileşen birden çok faktörün rol oynaması kuvvetle muhtemeldir.

İnflamasyonun koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromlar ile olan yakın ilişkisi öteden beri bilinmekte idi. İnflamatuvar yanıtın en önemli komponenti olan lökositlerin, özellikle de nötrofillerin reperfüze AMİ'de gelişen mikrovasküler malperfüz-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Murat Sezer, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul
Tel.: 0212 414 20 00 Faks: 0212 534 07 68 E-posta: sezerm@istanbul.edu.tr

yondaki önemli rolleri ancak son dönemde yapılan kantitatif çalışmalar ile gösterilebilmiştir (2, 3). Sağlıklı popülasyonda, lökosit sayısı yüksekliği ile koroner arter hastalığı risk artışı arasında anlamlı ilişki bulunduğu gösterilmiştir (4). Lökopeni ile AMİ gelişme riskinin azaldığı da gösterilmiştir (5). Stabil koroner arter hastalığı olanlarda da akut koroner sendrom gelişme riski ve kötü prognoz ile lökosit sayısı arasında güçlü ve yöndeş ilişkiler gösterilmiştir (6). Ayrıca lökosit ve nötrofil sayısı ile anjiyografik koroner arter hastalığının ciddiyet ve yaygınlığı arasında da anlamlı ilişkiler vardır (7). Başvuru anında tespit edilen yüksek lökosit sayısı, AMİ sonrası reinfarktüs, konjestif kalp yetersizliği veya ölüm riskinin bağımsız belirleyicilerinden biridir (8). Başvuru anındaki total lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve bazı durumlarda monosit sayıları bu ilişkilerde kuvvetle anlamlı bulunurken lenfosit sayısı ile aynı yönde anlamlı ilişki gösterilememiştir. Sıralanan ilişkiler aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğu görüşünü desteklemektedir. Lökositler, fonksiyonu bozuk endotel bölgelerinde monositlerin damar duvarına adhezyonu, migrasyonu, makrofajlara differansiasyonu, lipit fagositozu ve metalloproteinazları damar duvarına salarak plak rüptür riskini artırmalarına katılırlar. Lökositlerin aterosklerotik süreçlerde oynadıkları rollerin ardında yatan etki mekanizmaları Tablo 1'de sıralanmıştır (9-12).

Başarılı reperfüzyon ardından sistemik bir inflamatuvar yanıt olarak sirküle eden monositlerde interlökin 6, 8 ve bir integrin olan makrofaj adezyon molekül (Mac-1) [CD11b/CD18] ekspresyonu uyarılır (13). Makrofaj adezyon molekül -1, lökositlerin iskemik mikrovasküler endotele adezyonunu ile fibrinojen ve trombositlere bağlanmasında rol oynar (11). Akut miyokard infarktüsü seyrinde prokoagülan aktivitenin artmasında Mac-1 artışı önde gelen sorumlu mekanizmalardan biridir. Deneysel çalışmalarda Mac-1'e bağlı lökosit adezyon inhibisyonunun mikrovasküler perfüzyonu artırdığı ve buna paralel olarak reperfüzyon sonrası kurtulan miyokardiyal dokunun arttığı gösterilmiştir (14). Aktive olmuş polimorf nüveli lökositlerin Mac–1 vasıtasıyla trombositlere adezyonu lokal trombus oluşumu için önemli bir tetikleyicidir. Lökositler bu yolla reperfüzyon sonrasında gelişen mikrovasküler obstruksiyonda trombositlerin etkisini artırırlar. Aktive trombositler endotele direkt olarak bağlanarak ICAM-1'in upregülasyonunu uyarırlar. Hücrelerarası adezyon moleküllerinden en önemlisi olan (ICAM)-1 lökositlerin endotele adezyonunu ve aktivasyonunu uyaran bir diğer aracıdır (15). Böylece aktive trombositler de endotel hücresine lökositlerin adezyonunu artırmış olurlar. Ayrıca aktive lökositler reperfüzyon esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin başlıca kaynağını oluştururlar.

Beraberce etkiyen bu mekanizmalar, ISA'in rekanalizasyonunu takiben sağlanan reperfüzyon ile iskemik mikrovasküler yatağında gelişen hasar ve obstrüksiyonda lökositlerin önemli rolünü kısmen açıklayabilir.

Tablo 1. Lökositlerin aterosklerotik süreçlerdeki etki mekanizmaları (9., 10., 11., 12. kaynaklardan yararlanmıştır)

• Salgıladıkları proteolitik enzimler ile endotel hasarı gelişimine ve artmasına neden olabilirler
• Serbest oksijen radikalleri salabilirler
• Kitle etkileri ile mikrovasküler akımı zorlaştırabilirler
• Agregatlar oluşturarak viskoziteyi artırabilirler
• Koagülasyon sistemini aktive edebilirler
• Başlamış koagülasyonun kötüleşmesine neden olur
• Trombositlere ve fibrinojene macrofaj adezyon molekül (Mac-1) vasıtasıyla bağlanarak aktif tıkaçlar oluşturabilirler.

Lökositlerin trombosit ve eritrositlerden hem daha büyük, hem de daha sıkı/sert yapıda olmaları ve deformabilitelerinin daha az olması dikkate alındığında mikrovasküler endotele yapışmış, trombositler ile agregat oluşturmaya meyilli aktive lökositlerin mikrovasküler yatağına kolayca geçip gidemeyeceği açıktır ve başvuru anındaki lökosit sayısının sonuçta ortaya çıkan mikrovasküler hasar ile ilgili bulunması anlaşılabilir. Sonuçta lökosit sayısının fazlalığı infarktüs alanı genişliği, ventriküler yeniden yapılandırma (remodeling) ve disfonksiyonun daha fazla olmasına neden olacaktır.

Köpeklerde çalışılan bir iskemi reperfüzyon modelinde ilgili miyokardiyal segmentteki kapilerlerin yaklaşık yarısının reperfüzyon sonrasında gerçekte perfüze olmadığı ve bu non-perfuze kapilerlerde adezif lökositlerin bulunduğu gösterilmiştir (16). Başka bir çalışmada lökosit sayısının azaltılması ile reperfüzyon sonrası infarkt alanının küçüldüğü ortaya konmuştur (17). Reperfüze AMİ'de başvuru anındaki yüksek lökosit sayısının daha büyük infarkt alanı ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Diğer klinik çalışmalarda da AMİ sebebiyle tedavi edilen hastalarda başvuru anındaki nötrofil sayısının reperfüzyon sonrası ISA'de düzeltilmiş TIMI kare sayısı ve miyokardiyal boyanma skoru ile ters, infarktüs alanının genişliği ile aynı yönde ileri derecede anlamlı ($p<0.0001$) ilişkili olduğu gösterilmiştir (8, 19, 20). Ancak bu çalışmaların eleştirilebilir yanları da vardır. Çalışmaların çoğunda mikrovasküler perfüzyon ve infarktüs alanı kantitatif, objektif ve genel kabul gören parametreler ile ölçülmemiş ve/veya ölçümler akut dönemde görülen aktif mikrovasküler değişikliklerin durulduğu, stabilize olduğu 48. saat ve sonrasında yapılmamıştır (21, 22). Merkezimizde yapılan bir çalışmada AMİ ile başvurup primer perkütan girişim yapılan hastalarda başvuru anındaki lökosit ve özellikle de nötrofil sayısı ile infarktüsün 48 saatinde ikinci bir kateterizasyon ile kantitatif olarak değerlendirilen invazif ve noninvazif mikrovasküler perfüzyon parametreleri arasında (mikrovasküler rezistans, koroner kapalı basıncı, koroner akım rezervi, koroner diyastolik akımının deselerasyon zamanı) ileri derecede anlamlı (tümünde $p<0.001$) ilişkiler tespit edilmiştir (2). Daha sonra benzer hasta gruplarında benzer sonuçlar, başvuru anındaki nötrofil sayısı ile invazif olarak tayin edilen koroner akım rezervi ve diyastolik deselerasyon zamanı arasında ileri derecede anlamlı ($p=0.0004$ ve $p<0.0001$) ilişkiler olduğu, diğer merkezlerden de bildirilmiştir (3).

Lökositlerin epikardiyal rekanalizasyon sağlanmış olan AMİ'nde mikrovasküler malperfüzyondaki rollerini işaret eden bir kısmı yukarıda özetlenmiş deneysel ve klinik çalışmalar, bu mekanizmaların tedavi amacı ile etkilenmesi yönündeki düşünceleri uyarmıştır. Bu yöndeki çalışmalardan birinde AMİ ile başvurup fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda ayrıca monoklonal CD18 antikoru (rhuMAb CD18) verilmiş ancak primer sonlanım noktası olan infarkt alanında plaseboya göre bir fark gösterilememiştir (LIMIT AMI trial) (23). Bir diğer benzer çalışmada da (HALT-MI study) CD11/CD18 integrin reseptörlerine karşı geliştirilen Hu23F2G (Luekoarrest) antikorlarının AMİ'ü ile başvuran ve primer perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda infarkt alanı üzerine etkisi araştırılmış yine olumlu bir sonuç alınamamıştır.

İskemi-reperfüzyon modellerinde kompleman sisteminin aktive olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (24). Komplemanın aktivasyonu sonucu proinflamatuvar ürünlerinden C3, C5a ve C5b açığa çıkar. C5 lökosit kemotaksisi ve nötrofillerde süperoksid anyon üretiminin uyarıcısı ve vasküler permeabilitenin artışından sorumludur. Son olarak AMİ'nde mikrovasküler malperfüzyonu düzelt-

meye ve infarktüs alanını azaltmaya yönelik antiinflamatuvar uygulamalarda primer perkütan girişime adjuvant olarak kompleman C5 komponentine karşı oluşturulan monoklonal antikorlarının (pexelizumab) etkisi araştırılmış fakat bu geniş çaplı, randomize çalışma da (25) hiçbir sonlanım noktasında (infarkt alanı, mortalite), daha önce yapılan benzer çalışmalarda (26, 27) olduğu gibi, bir fark gösterememiştir. Birbirini izleyen ve doğrulayan bu negatif sonuçlu çalışmalar lökositlerin reperfüzyon hasarına katılsalar da tek başlarına sonucu belirlemediklerini resmin daha geniş görülmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç

Gerçekten akut miyokard infarktüsü fırtınası sırasında ve reperfüzyon sağlandığında organizmanın lokal homeostatik ve vital reflekslerinin en ileri düzeyde uyarıldığı bir ortamda yanıtın lökositler ile sınırlı kalamayacağı açıktır. Miyositler, endotel, vasküler düz kas hücreleri, koagülasyon proteinleri, eritrosit, lökosit ve trombositlerin, bunların dolaşan ve in situ komponentlerinin gelişen süreçlere katılmaması beklenemez. Hastalığın akut ve kronik dönemdeki olumsuz sonuçlarını kontrol etmek ve azaltmak için değinilen patolojik süreçlerin nasıl kontrol edilebileceği veya azaltılabileceği sorusu hâla cevapsız durumdadır. Ortaya çıkan ilişkiler yumağını veya düğümü çözebilecek ipucunun fibrin(ojen) olabileceğini kuvvetle işaret eden tek çalışma yine merkezimizden bildirilmiştir (1). Ancak konunun bu yeni yönü tek başına bir yazı konusu olmayı hak edecek niteliktedir. Değinilen çalışma ve yürütülmekte olan yan çalışmaların sonuçları ile birlikte "reperfüzyon hasarı"nın yeniden değerlendirilmesi, hatta "reperfüzyon" yerine belki de "no-perfüzyon" hasarından bahsedilmesi gerekebilir.

Kaynaklar

1. Sezer M, Oflaz H, Gören T, Okçular İ, Umman B, Nişancı Y, et al. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2007; 356: 1823-34.
2. Sezer M, Okçular İ, Gören T, Oflaz H, Nişancı Y, Umman B, et al. Association of hematological indices with the degree of microvascular injury in patients with acute anterior wall myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Heart 2007; 93: 313-18.
3. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Miyazaki S, Ogura R, Miyajima H, et al. Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. Am J Cardiol 2007; 100: 35-40.
4. Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease: insight from the Framingham Study. JAMA 1992; 267: 1253-6.
5. Shoenfeld Y, Pinkhas J. Leukopenia and low incidence of myocardial infarction. N Engl. J. Med 1981; 304: 1606.
6. Schlant RC, Forman S, Stamler J, Canner PL. The natural history of coronary heart disease: prognostic factors after recovery from myocardial infarction in 2789 men: the 5- year findings of the coronary drug project. Circulation 1982; 66: 401-14.
7. Kostis JB, Turkevich D, Sharp J. Association between leucocyte count and the presence and extend of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. Am J Cardiol 1984; 53: 997-9.
8. Baron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: TIMI 10 substudy. Circulation 2000; 102: 2329-34.
9. Bagge U, Branemark PI. White blood cell rheology: an intravital study in man. Adv Microcirc 1977; 7: 1-77.
10. Craddock PR, Hammerschmidt D, White JG, Dalmosso AP, Jacob HS. Complement (C5a) induced granulocyte aggregation in vitro: a possible mechanism of complement mediated leukostasis and leukopenia. J Clin Invest 1977; 60: 260-4.
11. Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, Bainton DF, Springer TA. Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface - adherent platelets via sequential action of P- selectin and the beta2 - integrin CD11b/CD18. Blood 1996; 88: 146-57.
12. de Gaetano G, Cerletti C, Evangelista V. Recent advances in platelet-polymorphonuclear leucocyte interaction. Haemostasis 1999; 29: 41-9.
13. Marx N, Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Koch W, Pinkau T, Schömig A. Induction of cytokine expression in leukocytes in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 165-170.
14. Lefer DJ, Shandelya SML, Serrano CV Jr, Becker LC, Kuppusamy P, Zweier JL. Cardioprotective actions of a monoclonal antibody against CD-18 in myocardial ischemia-reperfusion injury. Circulation 1993; 88 (Part 1): 1779-87.
15. Meisel SR, Shapiro H, Radnay J, Neuman Y, Khaskia AR, Gruener N, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules LFA-1 and Mac-1 and their ligand ICAM-1 and VLA-4 throughout the acute phase of myocardial infarction: possible implications for leukocyte aggregation and microvascular plugging. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 120-5.
16. Engler RL, Schmid-Schonbein GW, Pavelec RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. Am J Pathol 1983; 111: 98-111.
17. Romson JL, Hook BGF, Kunkel SL, Abrams GD, Schork AS, Lucchesi BR. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. Circulation 1983; 67: 1016-23.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Armstrong PW, Weaver WD, Tasissa G, Hochman JS, et al. for the CARDINAL Investigators. Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2005; 95: 614-8.
19. Ajay J. Kirtane, Anh Bui, Sabina A. Murphy, Hal V. Barron, C. Michael Gibson. Association of peripheral neutrophilia with adverse outcomes in ST- elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2004; 93: 532-6.
20. Avanzas P, Quiles J, de Sa EL, Sanchez A, Rubio R, Garcıa E. Netrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2004; 97: 155-6.
21. Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, Imazu M, Yamakido M. Prediction of short- and intermediate-term prognoses of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 890-7.
22. Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Sarembock IJ, Gimple LW. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction: new insights using myocardial contrast echocardiography. Circulation 1994; 89: 2562-9.
23. Baran KW, Nguyen M, McKendall GR, Lambrew CT, Dykstra G, Palmeri ST, et al. Double-blind, randomized trial of an anti CD18 antibody in conjunction with recombinant tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: limitation of myocardial infarction following thrombolysis in acute myocardial infarction (LIMIT AMI) study. Circulation 2001; 104: 2778-83.
24. Faxon DP, Gibbons RJ, Chronos NAF, Gurbel PA, Sheehan F. HALT- MI investigators. The effect of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the result of the HALT-MI study. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1199-204.
25. The APEX AMI Investigators. Pexelizumab for acute ST- elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. JAMA 2007; 297; 43-51.
26. Mahaffey KW, Granger CB, Nicolau JC, Ruzyllo W, Weaver WD, Theroux P, et al; COMPLY Investigators. Effect of pexelizumab, an anti -C5 complement antibody, as an adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction. Circulation 2003; 108: 1176-83.
27. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, Theroux P, Hochman JS, Filloon TG, et al; COMMA Investigators. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as an adjunctive therapy to primary PCI in acute myocardial infarction. Circulation 2003; 108: 1184-90.