

## Koroner Arter Hastalığının Klinik ve Anjiyografik Görünümü ile Trombosit Sayısı ve Volümünün İlişkisi

Dr. Mahmut ŞAHİN, Dr. Mehmet ELÇİK, Dr. Adnan KÖŞÜŞ,

Dr. Bahaddin BALCI, Dr. Osman YEŞİLDAĞ, Dr. Olcay SAĞKAN

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

- ✓ Akut koroner sendromlar (AKS)'in gelişmesinde esas olay aterosklerotik plağın koroner damarda kısmi veya tam tıkaç oluşturmasıdır. Trombosit aktivasyonu AKS'in patogenezinde önemli bir role sahiptir. Trombositler büyüklük, yoğunluk ve reaktivitelerine göre farklılıklar gösterirler. Büyük trombositlerin hemostatik olarak daha aktif olduğu ve AKS'lu hastalarda trombosit hacminin arttığı ileri sürülmüştür. Klinik olarak non-kardiyak göğüs ağrısı (n=74), stabil angina pectoris (n=96), anstabil angina pectoris (n=156) ve akut miyokard infarktüsü (n=70) toplam 396 kalp hastası çalışmaya alındı. Bu hastaların 377'sine koroner anjiyografi yapıldı ve anjiyo sonuçlarına göre hastalar normal (n=81), tek damar hastalığı (n=100), iki damar hastalığı (n=102) ve üç damar hastalığı (n=94) olarak gruplandırıldı. Bu hastalarda ortalama trombosit hacimleri (OTH) ve trombosit sayıları ölçüldü. Anstabil anginalı hastalarda OTH diğer klinik durumdaki hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.041). Normal koroner anjiyogramlı hastalarla koroner arter hastalığı saptananlar arasında OTH anlamlı farklılık göstermedi. Grupların trombosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgulara göre, rutin laboratuvar işleminde OTH'nin değerlendirilmesi anstabil koroner kalp hastalığının bir göstergesi olarak kullanılabilir, ancak akut miyokard infarktüsünde yararlı bulunmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Trombosit hacmi, trombosit sayısı, koroner kalp hastalığı

- ✓ **The Relation of Mean Platelet Volume and Count with the Clinical and Angiographic Presentation of Coronary Artery Disease**

Rupture of an atherosclerotic plaque associated with partial or complete thrombotic vessel occlusion is fundamental to the development of acute coronary syndromes.

Activated platelets play an important role in the pathogenesis of acute coronary syndromes (ACS). Platelets are heterogeneous with respect to their size, density, and reactivity. It was proposed that large platelets are more active hemostatically, and platelet size has been found to be increased in patients with ACS. We studied 396 patients defined clinically as noncoronary chest pain (n=74), stable angina pectoris (n=96), unstable angina pectoris (n=156) and acute myocardial infarction (n=70). Coronary angiography was performed to 377 patients and the patients were subdivided into those with normal coronary angiogram (n=81), single (n=100), double (n=102) and triple-vessel disease (n=94). We measured the mean platelet volume (MPV) and platelet count in these patients. Mean platelet volume in patients with unstable angina pectoris was significantly larger than the patients with other clinical presentation (p=0.041). There was no significant difference in mean platelet volume between patients with normal coronary angiogram and 1-, 2-, or 3-vessel disease. The mean platelet count was not significantly different in among the groups. Our findings suggested that, using a routine laboratory procedure; MPV might be used as a predictive marker for unstable coronary heart disease, but not for acute myocardial infarction.

**Key words:** Platelet volume, platelet count, coronary heart disease

**GİRİŞ**

Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu akut koroner sendromların patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Arterlerde tıkaçıcı olayın gelişmesi 1) aterosklerotik plağın büyümesi ve olgunlaşması, 2) plak yırtılması ile tromboz oluşması şeklinde iki aşamada ortaya çıkar. Bu durum aterotromboz olarak adlandırılır<sup>(1)</sup>.

Trombosit agregasyonu ile akut koroner sendromlar (AKS) arasında yakın ilişki vardır. Bu hastalarda trombosit aktivasyonunun arttığı, aktive olan trombositlerden salınan beta-tromboglobulin, platelet faktor 4 ve tromboksan A2 salınımının en üst seviyeye çıktığı gösterilmiştir<sup>(2,3)</sup>.

Anstabil angina pektorisin (USAP) oluşumunda trombosit zengin trombus önemli rol oynamaktadır. USAP ve akut miyokard infarktüsü (AMI) öncesi hastalarda kemik iliğinde megakaryosit aktivitesinin hızlandığı ve dolaşan trombosit sayısı ile trombosit hacminin arttığı bildirilmiştir<sup>(1,2)</sup>.

Bu çalışmada, klinik ve anjiyografik görünümüne göre koroner arter hastalığı (KAH) ve restenoz ile ortalama trombosit volümleri (MPV) ve trombosit sayısı arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

**GEREÇ VE YÖNTEM**

Koroner arter hastalığı tanısı ile Kardiyoloji Kliniği ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan toplam 396 hasta çalışmaya alındı. Bir ay içinde bunların 377 (%95)'sine koroner anjiyografi, 56(%14)'sine koroner anjiyoplasti (PTCA) yapıldı.

Bütün hastalardan, kliniğe yatışlarında antianginal ve antikoagülan tedavi başlanmadan önce kan örnekleri alınarak tam kan sayımı (CBC) için laboratuara gönderildi. OTH ve trombosit sayısı flow sitometrik hematolojik analizler kullanılarak yapılan rutin kan sayımından elde edildi. Laboratuvarın

normal değerleri ortalama trombosit volümü için 7-11 fentolitre (fl), trombosit sayısı için 130.000 - 400.000/mL idi.

Oral veya parenteral antikoagülan ve gelişten önce intravenöz antianginal tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar klinik tanılarına göre non-kardiyak göğüs ağrısı, stabil angina pectoris, anstabil angina pectoris ve akut miyokard infarktüsü (MI); anjiyogram sonuçlarına göre de normal koroner anjiyogram, tek damar hastalığı, iki damar hastalığı ve üç damar hastalığı olarak gruplandırılarak değerlendirildi.

İstatistiki analiz SPSS for Windows 5.01 paket programda yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda iki grup için unpaired Student's t-testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında varyans analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  değerler anlamlı olarak kabul edildi.

**BULGULAR**

Klinik olarak hastaların 74'ü (%19) non-kardiyak göğüs ağrısı (NKG), 96'sı (%24) stabil angina pectoris (SAP), 156'sı (%39) USAP, 70'i (%18) akut MI'nden oluşuyordu. Toplam 322 iskemik kalp hastası (247 erkek, yaş ortalaması  $59 \pm 9$ ; 75 kadın, yaş ortalaması  $61 \pm 11$ ) ile NKG olan 74 (33 erkek, yaş ortalaması  $56 \pm 9$ ; 41 kadın, yaş ortalaması  $59 \pm 10$ ) hastanın ortalama trombosit volümleri ve trombosit sayıları karşılaştırıldı. Trombosit sayısı gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. OTH; USAP olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla bulundu ( $p = 0.041$ ). (Tablo I)

Stabil angina pektoris ve NKG olanların tamamına, USAP olgularının 151 (%97)'ine, AMI olgularının 56 (%80)'sine koroner anjiyo yapıldı. Koroner anjiyografi NKG olan hastaların 73 (%98.6)'ünde, SAP olanların 6 (%6.3)'sında, USAP olgularının 1 (%0.7)'inde, AMI olgularının 1 (%0.17)'inde normal bu-

lundu. Anjiyo sonuçlarına göre olgular normal (n=81), tek damar hastalığı (n=100), iki-damar hastalığı (n=102) ve üç-damar hastalığı (n=94) olarak gruplandırıldı. OTH ve trombosit sayıları gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (Tablo II).

Koroner arter hastalığı saptanan 296 hastanın 56'sına (%19) aynı seansta veya 1 hafta içinde koroner anjiyoplasti ve/veya stent uygulandı. Altı aylık takipte izlemde kalan 40 hastanın 9'unda (%22.5) restenoz saptandı. Restenoz saptanan hastaların sonuçları anjiyoplasti yapılan diğer hastalarla karşıla-

tırıldığında OTH ve trombosit sayıları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo III).

### TARTIŞMA

Aterosklerotik plaklar vasküler lümenin ince fibroz kapsül ile ayrılan lipid içeren bir çekirdek ile karakterizedir. Stabil koroner arter hastalığının akut koroner sendrom (AKS)'a dönüşmesinde aterosklerotik plağın yırtılması ve üzerine trombus eklenmesi anahtar role sahiptir. Aterom olarak bilinen bu lezyon, fibröz kapsülün yırtılması ve alttaki yapıların kan akımı ile karşılaşması sonucu ate-

**Tablo I.** Klinik Görünümlere Göre Trombosit Sayısı ve Ortalama Trombosit Hacimleri

	Nonkardiyak Göğüs Ağrısı (n=74)	Stabil angina pektoris (n=96)	Anstabil angina pektoris (n=156)	A. miyokard infarktüsü (n=70)
Trombosit sayısı ( $\times 10^3/\text{mL}$ )	231 $\pm$ 64	234 $\pm$ 64	241 $\pm$ 70	227 $\pm$ 61
Ortalama trombosit hacmi (fl)	8.86 $\pm$ 1.05	8.83 $\pm$ 1.26	9.23 $\pm$ 1.24*	9.09 $\pm$ 1.23

(\*) p= 0.041

**Tablo II.** Koroner Arter Hastaları ve Normal Koroner Anjiyografili Hastaların Trombosit Sayıları ve Ortalama Trombosit Hacimleri.

	Normal koroner anjiyogram (n=81)	Tek damar hastalığı (n=100)	İki damar hastalığı (n=102)	Üç damar hastalığı (n=94)
Trombosit sayısı ( $\times 10^3/\text{mL}$ )	248 $\pm$ 65	249 $\pm$ 67	238 $\pm$ 69	229 $\pm$ 65
Ortalama trombosit hacmi (fl)	8.84 $\pm$ 1.07	9.09 $\pm$ 1.30	9.09 $\pm$ 1.30	9.11 $\pm$ 1.12

p: Anlamlı değil

**Tablo III.** Koroner Anjiyoplastili Restenoz Olan ve Olmayan Hastaların Trombosit Sayıları ve Ortalama Trombosit Hacimleri

	Restenoz saptanan hastalar (n=9)	Restenoz olmayan hastalar (n=31)
Trombosit sayısı ( $\times 10^3/\text{mL}$ )	234 $\pm$ 62	248 $\pm$ 65
Ortalama trombosit hacmi (fl)	9.18 $\pm$ 0.96	8.91 $\pm$ 1.05

p: Anlamlı değil

rotrombosise dönüşür<sup>(3)</sup>. Rüptüre yatkın olan, nispeten ince kapsüllü, geniş lipid çekirdeğini içeren plaklara "anstable plak" denir<sup>(2)</sup>.

Anjiyografik çalışmalar koroner arter hastalığının ilerlemesinin "nonlinear" ve tahmin edilemez olduğunu göstermiştir. Yeni gelişen, küçük hacimli ve hafif derecede lümen daralması oluşturan "yumuşak" plakların eski ve ileri darlık oluşturan plaklara göre trombus oluşumuna daha yatkın oldukları ve daha çok AKS'a yol açtığı bilinmektedir<sup>(4)</sup>.

Trombositler AKS'in gelişmesinde çok önemli bir role sahiptirler. Trombosit agregasyon yeteneğinde artma koroner olay gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir<sup>(3,5)</sup>. AKS'da trombosit fonksiyon anormallikleri vardır. Platelet prostasiklin bağları azalmış, tromboxan A2-Prostaglandin H<sub>2</sub> reseptör sayıları artmıştır<sup>(4)</sup>. Akut MI ve USAP'li hastaların daha büyük hacimli trombositlere sahip oldukları ve bunların küçük trombositlere göre daha aktif olduğu saptanmıştır. Büyük hacimli ve aktif trombositlerin AKS için bir risk göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür<sup>(6)</sup>.

Trombosit hacmi trombopoieside megakaryositler tarafından belirlenmektedir. Büyük trombositler büyük megakaryositlerin parçalanması ile oluşmaktadır<sup>(5)</sup>. Birçok çalışmada trombosit volümleri ile fonksiyonları arasında korelasyon bulunduğu ileri sürülmüştür.

Kristensen ve Martin<sup>(5)</sup> büyük hacimli trombositlerin küçüklere göre daha aktif olduğunu, büyük hacimli trombositlerin AKS için bir risk göstergesi olabileceğini iddia etmişlerdir.

Cameron ve ark<sup>(7)</sup> akut MI'lü hastalarda kontrollere göre platelet volümlerinin daha yüksek, trombosit sayısının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Martin ve ark<sup>(8)</sup> da akut MI'lü hastalarda platelet volümlerinin arttığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, biz nonkoroner ve stabil

anginalı hastalar ile akut koroner sendromlar arasında trombosit sayılarında anlamlı farklılık bulamadık. Ortalama trombosit volümleri USAP'li hastalarda anlamlı olarak daha büyük bulundu. Bu bulgu, anstable anginada devam eden trombotik olayın kemik iliğinde megakaryosit aktivitesini artırması ve/veya trombosit aktivitesinde artışın trombus oluşumu ve akımı kısıtlayan damar obstrüksiyonuna yol açmasına bağlanabilir. Anstable anginalı hastalarımızda daha büyük trombositlerin varlığı bunu desteklemektedir.

Pizzulli ve ark.<sup>(9)</sup> klinik olarak stabil angina, anstable angina ve acil angioplasti gereken anstable anginalı hastalarla, anjiyografi sonuçlarına göre bir, iki ve üç damar hastalığı ile normal koroner anjiyogramlı hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında anstable ve koroner lezyonu olan hastalarda OTH'nin anlamlı olarak arttığını saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda normal koroner anjiyogramlı hastalarla kıyaslandığında bir ve iki damar hastalarının ortalama trombosit volümleri artmıştı, ancak fark istatistik olarak anlamlı değildi.

Spontan trombosit agregasyonu yöntemi ile değerlendirilerek trombosit hiperreaktivitesi saptanan MI'lü hastaların erken ve geç dönem prognozlarının daha kötü olduğu rapor edilmiştir<sup>(10)</sup>.

Bu görüşler genel kabul görmüş değildir. Halbmayer ve ark<sup>(11)</sup> ise AMI geçirmiş ve koroner by-pass amaliyatı bekleyen hastaların ortalama trombosit volümlerinin sağlıklı insanlarınkinden anlamlı olarak farklı olmadığını göstermişlerdir.

Smyth ve ark<sup>(12)</sup> tek damara başarılı angioplasti yapılan hastalarda restenoz görülenlerde ortalama trombosit volümlerinin diğerlerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, trombosit hacmi ile restenoz arasında ilişki olabileceğini bildirmişlerdir.

Restenoz düşünülerek tekrar koroner an-

jiyografi yapılan ve restenoz saptanan hastaların başlangıçtaki trombosit sayısı ve OTH diğer hastalardan anlamlı farklılık göstermiyordu (Tablo III).

### SONUÇ

Bu bulgulara göre: OTH'nin KAH'nin klinik görünümü ile ilişkili olabileceği, anstabil angina pektorisin patogeneğinde büyük ve daha reaktif trombositlerin rolünün büyük hasta gruplarında yeni araştırmalarda incelenmesi; OTH yüksek anstabil hastalara daha yoğun antiagregan tedavi verilmesinin uygun olacağı sonucuna varıldı.

Geliş tarihi : 29.11.1999

Yayına kabul tarihi : 24.03.2000

Yazışma adresi:

Dr. Mahmut ŞAHİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Kardiyoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

### KAYNAKLAR

1. Prentice CRM. Platelets and atherosclerosis. Eur Heart J 1999 (Suppl A): A3-A7.
2. DeFeyer PJ. The benefits and risks of coronary intervention-balancing the equation. Clin Cardiol 1997; 20 (Suppl I): I14-I21
3. Cimminiello C, Toschi V. Atherotrombosis: the role of platelets. Eur Heart J 1999 (Suppl A) : A8-A13.
4. Knight CJ. New insights into the pathophysiology of acute coronary occlusion. Eur Heart J 1999 (Suppl F) : F3-F6.
5. Kristensen DS, Martin JF. Megakaryocytes and atherosclerosis. Clin Sc 1992; 82: 353-355.
6. van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 672-679.
7. Caameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, et al. Platelet size in myocardial infarction. Br Med J 1983; 287: 449-451.
8. Martin JF, Plumb J, Kilbey RS, et al. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. Br Med J 1983; 287: 456-459.
9. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in platelet size and count in anstabil angina compared to stabil angina or non-cardiac chest pain. Eur Heart J 1998; 19: 80-84.
10. Trip MD, Cats VM, vanCapelle FK, et al. Platelet hyper-reactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. N Eng j Med 1990; 322: 1549-1554.
11. Halbmayer WM, Haushofer A, Radek J, Schon R. et al. Platelet size, fibrinogen and lipoprotein (a) in coronary heart disease. Coron Artery Dis 1995; 5: 397-402.
12. Smyth DW, Martin JF, Michalis L, et al. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. Eur J Clin Invest 1993; 6: 361-367.