

Başarılı Perkütan İnvaziv Girişim Uygulanan Tek Damar Hastalarında Hematolojik Parametrelerin Restenozla İlişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN HAEMATOLOGIC PARAMETERS AND RESTENOSIS IN PATIENTS WITH SINGLE VESSEL CORONARY ARTERY DISEASE FOLLOWING SUCCESSFUL PERCUTANEOUS INVASIVE INTERVENTION

Ayça BOYACI*, Kerim ÇAĞLI**, Mahmut Mustafa ULAŞ**, Ahmet AVCI*, Kumral ERGÜN*, Mustafa EMİR**, Murat TOPBAŞ***, Erol ŞENER****, Emine KÜTÜK*****, Oğuz TAŞDEMİR****

- * Dr., Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği,
** Dr., Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, ANKARA
*** Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, TRABZON
**** Doç.Dr., Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği,
***** Doç.Dr., Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, ANKARA

Özet

Amaç : Çalışmamızda ateroskleroz için risk teşkil ettiği bilinen klinik faktörlerin ve hematolojik parametrelerin, balon anjiyoplasti sonrasında gelişen restenoz ile ilişkisini araştırdık.

Yöntemler: Başarılı Perkütan İnvaziv Girişim (PİG) uygulanan ve işlemi takip eden 2 yıl içinde kontrol anjiyografisi yapılmış olan 79 erkek, 23 kadın toplam 102 tek damar hastasını inceledik. Kontrol anjiyografide PİG yeri açık bulunan hastalarla, restenoz gelişen hastaların demografik özellikleri ve işlem öncesi alınan lipid profili (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid) ile hematolojik parametreleri (eritrosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit yüzdesi, lökosit sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit volümü, trombosit kitlesi, fibrinojen düzeyi) karşılaştırıldı.

Bulgular: Restenoz gelişen grupta Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) (8.82 ± 0.78 fL'ye 8.13 ± 0.64 , $p < 0.001$), lökosit sayısı ($8672.72 \pm 322 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye $7513.04 \pm 232 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p < 0.01$) ve fibrinojen düzeyi (4.22 ± 1.4 g/L'ye 3.63 ± 1.1 g/L, $p < 0.05$) anlamlı yüksek bulundu. Yapılan lojistik regresyon analizinde diabeti olan hastalarda 2.49 kat ve erkeklerde 2.54 kat restenoz yüksek bulundu, fakat bu, istatistiki açıdan anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Bununla birlikte yine lojistik regresyon analizinde OTH değeri yüksek olan hastaların düşük olan hastalara göre 10.43 kat artmış restenoz riski taşıdıkları tespit edildi ($p < 0.01$).

Sonuçlar: Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar neticesinde ileride OTH'nin PİG sonrası restenoz için bir belirleyici olarak kullanılabilceği, en azından yüksek bulunan hastaların işlem öncesinde daha dikkatli değerlendirilmesi ve PİG sonrasında da artmış restenoz gelişme riski nedeniyle yakın takip edilmesi gerektiği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler : Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti, Restenoz

T Klin Kardiyoloji 2004, 17:11-18

Summary

Objective: In this study, we investigated whether a relationship between post-balloon angioplasty restenosis and clinical or haematologic cardiovascular risk factors was present.

Methods: We examined total 102 patients (79 male and 23 female) with single vessel coronary artery disease in whom successful Percutaneous Invasive Intervention (PII) and control coronary angiography in following two years were performed. Demographic characteristics, lipid profiles (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides) and haematologic parameters (RBC count, haemoglobin, haematocrit, WBC and platelet count, mean platelet volume, platelet mass and fibrinogen) were compared between patients with and without angiographic restenosis.

Results: In restenosis group, MPV (8.82 ± 0.78 fl vs 8.13 ± 0.64 fl, $p < 0.001$), WBC count ($8672.72 \pm 322 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $7513.04 \pm 232 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p < 0.01$), and fibrinogen level (4.22 ± 1.4 g/L vs 3.63 ± 1.1 g/L, $p < 0.05$) were found significantly higher than the group of patients without restenosis. The logistic regression analysis showed that diabetic patients have 2.49 times and male patients have 2.54 times greater restenosis rate, but these differences were not statistically significant ($p > 0.05$). However, we found that patients with high MPV values have 10.43 times greater risk of restenosis by logistic regression analysis ($p < 0.01$).

Conclusions: We concluded that MPV might be a future predictor of post-PII restenosis and patients with high MPV values should be carefully evaluated before procedure and should have close follow up after PII.

Key Words : Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, Restenosis

T Klin J Cardiol 2004, 17:11-18

Etkili medikal tedaviye rağmen kabul edilemeyen semptom ve yaşamı tehdit eden koroner arter lezyonlarının bulunması nedeniyle her yıl 500 binden fazla insana revaskülarizasyon işlemi yapılmaktadır (1).

Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA) ilk yıllarda yalnızca tek koroner arterde bulunan proksimal, diskret, kalsifikasyon içermeyen, tam olmayan darlıklara uygulanmaktaydı. Son zamanlarda sıklıkla tek damar KAH'na uygulanmakla birlikte aynı zamanda çok damar hastalarında, aynı damar içerisinde bulunan subtotal ardışık birden çok sayıdaki darlıklara, tam tıkanıklıklara, safen ven veya Arteria mammary interna greftindeki tam olmayan tıkanıklıklara ya da akut miyokard infarktüsü ile birlikte görülen total trombotik tıkanmalara başarı ile uygulanabilmektedir (1).

PTKA ve koroner bypass ameliyatının her ikisi de miyokardiyal kan akımını iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Her ikisi de inme, miyokardiyal hasar ve ölüm gibi potansiyel riskler taşımaktadır. PTKA'nın koroner bypass'a major avantajı, rölatif kolay uygulanabilirliği, genel anestezi, torakotomi, ekstrakorporeal dolaşım, mekanik ventilasyon ve uzun süreli iyileşme periyodu gerektirmemesidir. Ayrıca anjiyoplasti tekrarı koroner bypass ameliyatı tekrardan daha kolaydır ve acil durumlarda revaskülarizasyon daha çabuk başarılabilir. Bununla birlikte balon anjiyoplastinin önemli dezavantajı yüksek erken restenoz oranı ve birçok darlığa koroner lezyonun yapısı ve yayılımından dolayı uygulanamamasıdır (2).

PTKA ile günümüzde tek lezyon dilatasyonunda başarı oranı % 90 ve üzerindedir (1). Başarıyı etkileyen klinik ve lezyonun anjiyografik özellikler tanımlanmıştır. Bunların neticesinde PTKA'nın başarısını gölgeleyen ve % 60'lara varan restenoz oranları bildirilmiştir (3,4).

Bu çalışmada aterosklerozda önemi olan klinik risk faktörlerinin ve hematolojik parametrelerin (eritrosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit değeri, lökosit sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, trombosit kitlesi ve fibrinojen düzeyleri) restenoz üzerinde belirleyici olup olamayacağı araştırılmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmaya koroner anjiyografide, koroner arterlerinin birinde önemli derecede (%70 ve üzeri) stenoz saptanan ve bu damara elektif olarak başarılı ve komplikasyonsuz PTKA uygulanarak, residüel darlığı %20'nin altına indirilen daha sonraki 2 yıl içerisinde de kontrol anjiyografisi yapılmış olan toplam 102 hasta alındı. PTKA uygulanan damarda oluşan %50'nin üzerindeki darlıklarda restenoz geliştiği kabul edildi.

Koroner anjiyografi ve PTKA standart Judkins tekniği kullanılarak femoral arter yoluyla uygulandı. Her hastanın demografik özellikleri ile işlem öncesinde alınan hemoglobin konsantrasyonu, total eritrosit sayısı, hematokrit değeri, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (OTH), lipid profili ve fibrinojen düzeyleri kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (Body Mass Index = kg/m^2) hesaplandı. Hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit yüzdesi, eritrosit sayısı, trombosit sayısı, lökosit sayısı ile OTH otomatik koagülometre (BCT, Dade Behring, Almanya) ile ölçüldü. Fibrinojen düzeyi otomatik hematolojik analizör (Coulter GenS, USA) ile ölçüldü. Trombosit kitlesi, trombosit sayısı ile OTH'nin çarpılmasıyla elde edildi. Total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri enzimatik - kalorimetrik yöntem ile Hitachi 911 Otoanalizöründe ölçüldü. LDL kolesterol ise Friedewold formülü [Total Kolesterol - (Trigliserit/5 + HDL Kolesterol)] ile hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde Student's t testi, Ki-kare testi, Fisher's-Exact testi, Mann-Whitney U testi ile lojistik regresyon analizi kullanıldı. En küçük anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda koroner arterlerin birinde % 70 ve üzerinde lezyonu olan ve başarılı PTKA uygulanan daha sonra da kontrol koroner anjiyografisi yapılmış olan 79 erkek, 23 kadın, toplam 102 hasta retrospektif olarak incelendi. Yeni miyokard infarktüsü geçiren ve primer PTKA uygulanan

hastaların hematolojik sonuçlarının etkilenebileceği düşünüldüğünden bu vakalar çalışmaya dahil edilmedi. Yapılan kontrol anjiyografilerde 69 hastada PTKA uygulanan damarın açık bulunduğu, 33 hastada ise %50'nin üzerinde darlık geliştiği gözlemlendi. Hastaların demografik özellikleri (Tablo-1)'de gösterilmiştir. Her iki grup yaş, cinsiyet ve PTKA'nın yapıldığı arter dağılımı bakımından benzerdi ($p>0.05$). Ayrıca, koroner ateroskleroz için klasik risk faktörleri olan sigara içimi, hipertansiyon, diabetes mellitus, aile öyküsü,

hiperlipidemi ve obesite açısından da iki grup birbirine benzer ($p>0.05$) bulundu (Tablo-2).

İncelenen hematolojik parametreler içerisinde hastaların eritrosit sayıları, hemoglobün konsantrasyonları, hematokrit yüzdeleri, trombosit sayıları ve trombosit kitleleri bakımından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Bununla birlikte restenoz gelişen hastaların lökosit sayıları ve fibrinojen düzeyleri, MPV; restenoz gelişmeyen hastalara göre daha yüksekti (Tablo 3). Her iki grubun MPV değerlerine göre yüzde dağılımları Tablo 4'de gösterilmiştir. Tablo 4'de de görüldüğü gibi kontrol koroner anjiyografisinde PTKA yeri açık bulunan hastaların %46.4'ünün OTH değeri ≤ 8.0 ve sadece %8.7'sinin OTH değeri $\geq 9,1$ iken restenoz saptanan hastaların %15.2'sinin OTH değeri ≤ 8.0 ve %42.4'ünün ise $\geq 9,1$ bulunmuştur ve aralarında istatistiki olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

Şekil 1'de ise PTKA yeri açık olan ve restenoz gelişen hastaların OTH değerlerine göre yüzdelerinin dağılımı daha ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Bu grafikte PTKA yeri açık bulunan hastaların çoğunun OTH değerlerinin 8.5 fL ve altında olduğu, restenoz gelişenlerin çoğunun OTH değerlerinin 8,5 fL ve üzerinde olduğu görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve anjiyografik özellikleri

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	
Sayı	102
Cinsiyet(E:K)	79:23
Yaş (\pm SD)/yıl	57 \pm 9
Koroner Arter Hastalığı için Risk Faktörleri	
Sigara	45
Hiperkolesterolemi	46
Diabetes Mellitus	15
Hipertansiyon	43
PTKA Lokalizasyonu	
LAD	28
CX	36
RCA	38

Tablo 2. Kontrol koroner anjiyografi'de PTKA yeri açık bulunan ve restenoz gelişen hastaların demografik özellikleri, lipid profili ve PTKA lokalizasyonu açısından karşılaştırılması

	RESTENOZ (-)	RESTENOZ (+)	P
Sayı	69	33	
Cinsiyet(E:K)	52:17	27:6	>0.05
Yaş (\pm SD)/yıl	57 \pm 9	55 \pm 10	>0.05
Kardiyovasküler Hastalığı için Risk Faktörleri			
Sigara	31	14	>0.05
Hipertansiyon	26	17	>0.05
Diabetes Mellitus	8	7	>0.05
Aile Öyküsü	19	8	>0.05
Hiperkolesterolemi	31	14	>0.05
Kolesterol (mg/dl)	213,1 \pm 47	218,4 \pm 47	>0.05
HDL Kolesterol (mg/dl)	40,6 \pm 9	38,4 \pm 8	>0.05
LDL Kolesterol (mg/dl)	135,9 \pm 40	134,5 \pm 44	>0.05
HDL/LDL Kolesterol (mg/dl)	3,5 \pm 1,2	3,6 \pm 1,3	>0.05
Trigliserit (mg/dl)	182,0 \pm 98	224,0 \pm 110	>0.05
BMI (kg/m ²)	28,85 \pm 3,8	27,09 \pm 4,4	>0.05
PTKA Uygulanan Damar			
LAD	19	9	>0.05
CX	25	11	>0.05
RCA	25	13	>0.05

Tablo 3. Kontrol koroner anjiyografi'de PTKA yeri açık bulunan grup ile restenoz gelişen grubun hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

	RESTENOZ (-)	RESTENOZ (+)	P
Hemoglobin (gr/dl)	14,56±1,53	14,68±1,78	0,37
Hematokrit (%)	43,37±4,54	43,57±5,17	0,83
Eritrosit Sayısı (x milyon/ μ L)	4,89±3,53	4,91±3,13	0,88
Trombosit Sayısı (x 10^3 / μ L)	237,14±52,42	232,76±54,30	0,69
Trombosit Sayısı x MPV	1904291±51966	2026090±59813	0,15
Lökosit Sayısı (x l/ μ L)	7513,04±232	8672,72±322	<0,01*
Fibrinojen (g/L)	3,63±1,1	4,22±1,4	<0,05*
OTH	8.13±0.64	8.82±0.78	<0.001

* : Anlamlı

Restenoz gelişiminde erkeklerde 2.5, diabetik olanlarda 2.4 kat artmış risk tespit edilmekle birlikte bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Bu arada OTH'i ile restenoz gelişimi arasında güçlü bir korelasyon olduğu görüldü ($p<0.01$). OTH'i yüksek olan hastalarda düşük olan hastalara göre restenoz gelişme olasılığının 10.43 kat daha fazla olduğu tespit edildi ve bu farklılık istatistiki açıdan belirgin olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$).

Tartışma

Yaygın kabul edilebilirliğine ve uzun dönem faydalarının belirtilmesine rağmen koroner anjiyoplasti, işlemden sonra ilk 4 ay içerisinde hastaların % 30 ile % 60'ında koroner kan akımını oldukça ciddi olarak engelleyen ve semptomların tekrarına neden olan restenoz gelişimi riskiyle karşı karşıyadır. Teknik ilerlemelere rağmen bildirilen restenoz hızları sabit kalmıştır (3,5,6).

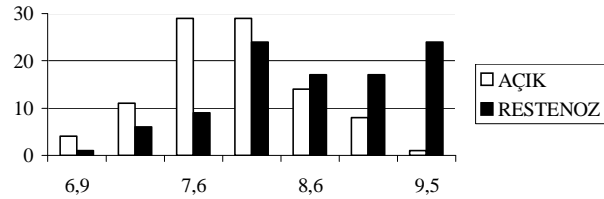
Biz çalışmamızda, hastanemizde başarılı PTKA uygulanan ve işlemi takip eden 2 yıl içerisinde de kontrol anjiyografisi yapılmış olan tek damar hastalarında restenoz ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz klinik risk faktörleri ve hematolojik parametreleri, PTKA yeri açık bulunan ve restenoz gelişen hastalarda karşılaştırdık.

Bununla birlikte, anjiyoplasti öncesinde ölçülen OTH'nin anjiyografik restenoz ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Çalışmamızda her iki grup arasında OTH, lökosit sayısı ve fibrinojen dışında ölçülen diğer hematolojik parametreler (eritrosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit yüzdesi, trombosit sayısı, trombosit

Tablo 4. Kontrol koroner anjiyografide PTKA yeri açık bulunan hastalarla restenoz gelişen hastaların OTH değerlerine göre yüzde dağılımları * $p < 0.05$

OTH DEĞERİ	RESTENOZ (-)	RESTENOZ (+)
$\leq 8,0$	32 (% 46,4)	5 (% 15,2)
8,1-9,0	31 (% 44,9)	14 (% 42,4)
$\geq 9,1$	6 (% 8,7)	14 (% 42,4)

Restenoz Gelişen Ve Açık Bulunan Grubun OTH Değerlerine Göre Yüzdelerinin Dağılımı

**Şekil 1.** Kontrol koroner anjiyografide PTKA yeri açık bulunan hastalar ile restenoz gelişen hastaların OTH değerlerine göre yüzde dağılımları ($p < 0.05$)

kitlesi, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid) arasında fark bulunmadı. Restenoz gelişen hastalar restenoz gelişmeyen hastalara göre belirgin olarak daha büyük trombosit volümüne sahiptiler. Klinik bağlamda, Smyth ve ark. (7) yapmış oldukları bir çalışmada OTH değeri yüksek bulunan hastalarda restenoz gelişme riskini, düşük olan hastalara göre 10.2 kat artmış olarak bulmuşlar. Bizim çalışmamızda ise işlem öncesi OTH değeri 8.1'in üzerinde olanlarda 5.7 kat, MPV değeri 9.0'un üzerinde olanlarda

OTH değeri 8.0'in altında olanlara göre 10.4 kat artmış restenoz riski söz konusudur. Gustavsson ve ark. (8), yüksek hemoglobin konsantrasyonu, kan vizkozitesinin artmasına, koroner kan akımının yavaşlamasına ve trombosit adezyonunun artmasına sebep olarak trombüs oluşumuna yardımcı olabilir düşüncesinden yola çıkarak bir çalışma yapmışlar. PTKA yapılan ve restenoz gelişen hastaların hemoglobin konsantrasyonlarını kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlar. Biz de bu çalışmadan esinlenerek restenoz gelişen ve gelişmeyen vakaların hemoglobin konsantrasyonlarını, hematokrit yüzdelerini ve eritrosit sayılarını karşılaştırdık ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Son zamanlarda akut iskemik sendromların patogeneğinde inflamasyonun önemli rol oynayabileceği ve hastaların klinik özellikleriyle, inflamasyonun plazma indeksleri arasında önemli bir ilişki olabileceği ileri sürülmektedir. Zanini ve ark. (9) göğüs ağrısının başlangıcından itibaren ilk 90 dakika içerisinde koroner bakım ünitesine kabul edilen ve primer koroner anjiyoplasti ile tedavi edilen 57 hastada lökosit, trombosit ve fibrinojen düzeylerini araştırmıştır. Hastalar, bazal lökosit sayılarına göre yüksek ve normal olmak üzere iki gruba ayrılmış, lökosit sayısı yüksek bulunan hastaların aynı zamanda fibrinojen düzeyleri ($p=0.05$) ve trombosit sayıları da ($p<0.05$) yüksek bulunmuştur. Koroner anjiyoplasti başarı oranı ve stent yerleştirme prevalansı her iki grup arasında benzer olup, lökosit sayısı yüksek bulunan grup retromboza daha yatkın bulunmuştur (%62'ye karşılık %21, $p<0.01$). Sonuç olarak, araştırmacılar miyokard infarktüsünün akut fazında lökosit sayısı yüksek ise koroner tıkanıklığın önemli olmayan darlığın yanında esas olarak koroner trombüsle geliştiğini, buna karşılık lökosit sayısı normalse alta yatan koroner darlığın sıklıkla daha ciddi olduğunu ve trombotik sürecin öneminin daha az olduğunu ileri sürmüşlerdir. Lökosit sayısı normal olan hastalarda hemodinamik ve lokal mekanik faktörler daha önemliken lökosit, trombosit ve fibrinojen düzeyleri yüksek bulunan hastalarda trombotik sürecin patogeneğinde inflamasyonun rolü daha belirgindir şeklinde yorum yapmışlardır.

Pizzulli ve ark. (10) 981 kararlı angina, kararsız angina ve nonkardiyak göğüs ağrısı tanımlayan hastada trombosit sayısı ve OTH'ni araştırdılar. Koroner anjiyografi sonrasında bu hastaları tek damar, iki damar, üç damar ve kontrol grubu olmak üzere alt gruplara ayırdılar. Kararlı angina pektoris hastalarında trombosit sayıları bakımından kontrol grubu ile 1, 2 veya 3 damar hastaları arasında belirgin bir fark bulunamadı. Bununla birlikte koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre OTH daha büyük olarak bulundu. Kararsız angina pektoris hastalarından oluşan alt grupta ise trombosit sayıları azalmış olarak tespit edildi. Ancak trombosit büyüklükleri bu hastalarda da artmıştı.

Trombosit sayı ve kitlesinin restenoz gelişimi üzerindeki etkisini araştıran ve yapılmış olan diğer bazı çalışmalarda ise farklı sonuçlar rapor edilmiştir. 63 hasta ile yaptıkları bir çalışmada Brown ve ark. (11) özellikle diabetik ve vasküler hastalığı olan vakalarda trombosit sayısını ve OTH'ni, dolayısıyla da trombosit kitlesini artmış buldular ve aterosklerozun artmış trombosit kitlesi ile ilişkili olduğunu ileri sürdüler. Smyth ve ark. ise 47 hasta ile yaptıkları bir çalışmada restenozu OTH ile ilişkili bulurken trombosit sayısını istatistiki açıdan anlamlı olmasa da azalmış olarak tespit ettiler. Bizim çalışmamızda da trombosit sayısı ile restenoz arasında bir ilişki bulunamadı ve bu nedenle araştırmalarda trombosit sayısı ile ilgili olarak farklı sonuçların bulunmasının hasta seçim kriterleriyle ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu çalışmalarda incelenen hastaların kararlı angina pektoris, kararsız angina pektoris, primer PTKA uygulaması ve diabetes mellitus bulunup bulunmaması gibi özelliklerle birlikte tekrar değerlendirildiğinde daha sağlıklı sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda kararsız angina pektoris olan hastalara PTKA uygulandığında, restenoz olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir ve restenoz gelişme riski 1.14-1.49 kat daha fazla bulunmuştur (12,13). Bunun trombosit agregasyon yeteneğindeki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Trombosit büyüklüğü ve aktivitesi ile kararsız angina pektoris ve miyokard infarktüsü arasında da ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Biz çalışmamızda

hastaların kliniğini kararlı ve kararsız angina pectoris şeklinde alt gruplarına ayırmadık.

Kanama zamanının OTH ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda da kanama zamanı belirgin olarak kısadır (14). Bu kişiler aynı zamanda büyük trombositlere de sahiptirler. Martin ve ark. (15) tarafından büyük trombositlerin miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Van der Loo ve ark. (16) da trombosit aktivitesini gösteren OTH'nin miyokard infarktüsü sonrasında arttığını ve Mİ sonrası ölçüldüğünde ileride gelişebilecek iskemik olayların ve ölümün de güçlü bir belirleyicisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda, yeni miyokard infarktüsü geçiren ve primer PTKA uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle belirtilen OTH ile restenoz arasındaki ilişkinin, diğer çalışmalara göre daha sağlıklı olduğu düşüncesindeyiz.

PTKA kronik koroner arter oklüzyonlan bulunan hastalarda da güvenilir ve uygulanabilir bir yöntem olarak görülmektedir. Primer başarı oranları oklüzyon süresine bağlı olarak %60 ile %80 arasında rapor edildi (17). Terres ve ark. (18) prospektif olarak yapmış oldukları bir çalışmada kronik koroner arter oklüzyonu bulunan ve başarılı rekanalizasyon sağlanan 47 hastada reoklüzyon gelişmesinde endojen fibrinolitik sistemin ve trombosit fonksiyonlarının rolünü araştırmışlardır. Rekanalizasyondan 8 ± 2 hafta sonra kontrol anjiyografisi yaparak 47 hastanın 10 (%21)'unda reoklüzyon geliştiğini tespit etmişler, klinik ve anjiyografik olarak sonucu değiştirebilecek faktörleri düzenledikten sonra doku plazminojen aktivatör (t-PA)'ünün endojen konsantrasyonunu reoklüzyon gelişen hastalarda daha düşük bulmuşlardır. Her iki grupta Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 ve $\alpha 2$ - antiplazmin seviyeleri benzer bulunmuş, OTH reoklüzyon gelişen hastalarda belirgin yüksek olarak tespit edilmiştir (8.1 ± 0.9 'e karşılık 8.9 ± 1.1 , $p<0.05$). Ayrıca reoklüzyon gelişen hastalarda agonist bağımlı trombosit agregasyonunun da arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda azalmış endojen plazma t-PA konsantrasyonlarının ve artmış trombosit reaktivasyonunun, başarılı koroner arter

rekanalizasyonu sonrasında reoklüzyonun gelişmesine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür.

Balon anjiyoplasti işlemi arteriyel duvarda belirgin travmaya neden olabilmektedir. Deneysel deliller, restenozun hasar sonucu oluştuğunu ve trombositlerin de intimal hiperplazi sürecinde rol oynayabileceğini ileri sürmektedir (19). Hayvan modellerinde anjiyoplasti işlemi sırasında endotelial hasar gelişen kısımda trombositlerin hızlı bir şekilde subintimaya yapıştıkları gösterilmiştir (20). Yine α granüllerde bulunan Trombosit faktör-4 trombosit yapışmasından kısa bir süre sonra arteriyel intimada tespit edilmiştir. PDGF'ün de benzer şekilde lokal olarak salındığı varsayılmaktadır (21). PDGF'ün epidermal büyüme faktör ve endotel ile düz kas hücrelerinden üretilen transforming growth faktör β ile birlikte sinerjik çalıştığı düşünülmektedir (22). Anjiyoplastiyi takiben hücrel proliferasyona neden olabilecek adaylar içerisinde biyolojik profile en uygun olanı trombositlerdir (7). Büyük trombositler daha fazla α granül içerirler ve bunlar hemostatik olarak daha aktiftirler. Balona bağlı hasar sonrasında, büyük trombositler küçük trombositlere göre α granüllerindeki içeriklerini salgılayarak daha fazla intimal düz kas proliferasyonuna sebep olabilirler (7).

McGill ve ark. (23) 50 yaşından genç, erkek, prematür koroner arter hastalarında OTH ve trombosit aktivitesini araştırmışlar. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda OTH'ni anlamlı olarak büyük bulmuşlardır (9.40 ± 0.73 fL'e karşılık 8.88 ± 0.87 fL; $p<0.01$).

Primer olarak düz kas hücrelerinin büyümesiyle meydana gelen neointimal proliferasyon, restenozun asıl mekanizmasıdır (24). Düz kas hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun çeşitli büyüme faktörleriyle desteklendiği düşünülür. Trombositler, bu büyüme faktörlerinden birini salarak restenozda önemli rol oynayabilir. Koroner arter trombozundaki ve bizim çalışmamızdaki büyük trombositlerin bu olumsuz etkileri, anjiyoplasti sonrası damar duvarındaki değişikliklerle ilişkilidir. Endotel hasarıyla meydana gelen trombosit aktivasyonunun mitojenlerin salınımını sınırlaması bazı ilaçlar kullanılarak önlenmektedir ve böylece

restenoz hızları düşürülmeye çalışılmaktadır. Fakat kontrollü yapılan bu çalışmalarda aspirin, dipiridamol ve tiklopidin büyük ölçüde başarısız bulunmuştur. Ayrıca, bu ajanların trombosit sekresyonlarını tam olarak inhibe edemediği düşünülmektedir (24).

Cilostazol Japonya'da geliştirilen yeni bir anti-trombosit ajandır. Selektif olarak Tip III Fosfodi-esterazı inhibe eder ve trombositlerin içerisindeki CAMP konsantrasyonunu artırır ve bu yolla trombosit agregasyonunu inhibe eder (25). Bir çok araştırmacı bu ilacın bu özelliklerine dayanarak insanlarda restenozu azalttığını ileri sürmüşlerdir. Yapılan çeşitli çalışmalar da bize, trombositlerin restenoz gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermiş ve gelecekte bulunabilecek ilaçlarla restenoz oranlarının daha alt seviyelere çekilebileceği ümidini de vermiştir.

Hayvan modellerinde trombosit yıkım hızı artırılarak OTH'de değişikliğe neden olunabileceği gösterilmiştir (26). Bu yüzden anjiyoplasti sonrası restenoz, işlemden önceki artmış trombosit yıkım hızıyla da ilişkili olabilir. Hiç kuşkusuz hücrel ve biyokimyasal olaylar restenozu sebep olmaktadır ve aktive megakaryositler tarafından üretilen büyük trombositler bu sürecin önemli bir parçasıdır (7).

Fibrinojen seviyeleri ve Faktör VII koagülan aktivite ile gelecekte gelişebilecek iskemik kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişkinin var olduğu ilk kez Meade ve ark. (27) tarafından rapor edilmiştir. Birkaç çalışmada tanı konulmuş KAH ile, özellikle de kararsız iskemik koroner sendromlarla yüksek fibrinojen düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (28).

Yapılan çalışmalar sonucunda fibrinojenin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu ve koroner aterosklerozun şiddetiyle de ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte fibrinojenin koroner anjiyoplasti sonrası restenozla ilişkisi ve restenoz gelişimindeki rolü hala tam olarak bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda koroner anjiyoplasti uygulanan darlığın kontrol koroner anjiyografide açık bulunduğu hastalarda, fibrinojen düzeylerinin ortalaması 3.66 ± 0.14 g/L iken, restenoz gelişen grupta fibrinojen düzeylerinin 4.22 ± 0.26

g/L olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu. Bu da bize daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi fibrinojenin restenoz gelişimine katkısı olabileceğini düşündürdü.

Lipoprotein (a), Apolipoprotein A-I (apoA), Apolipoprotein B-100 (apoB), total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliseridin anormal plazma seviyeleri ile KAH gelişimi ve progresyonu arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (29). Yapılan çalışmalarda özellikle Lipoprotein(a)'nın artmış konsantrasyonlarının restenoz ile ilişkisine dikkat çekilirken Apo A, Apo B, total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleriyle ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir (30,31). Jorgensen ve ark. (32) 251'inde tek damar dilatasyonu yapılan toplam 305 hastada başarılı anjiyoplastiyi takiben 20 ± 3 hafta sonra yapılan kontrol anjiyografilerde tespit edilen lümenal kayıp ve restenoz ile serum lipoproteinlerinin (lipoprotein (a), apo A, apo B) ve lipidlerinin (total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid) ilişkisini araştırmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Bizde çalışmamızda restenoz gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında hastaların serum lipid değerleri açısından anlamlı fark bulamadık.

Sonuç olarak, çalışmamızda OTH, lökosit sayısı ve fibrinojen düzeyleri ile restenoz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik. Fakat, kontrol koroner anjiyografide PTKA yeri açık bulunan grupla restenoz gelişen grup arasında ateroskleroz için risk faktörü olduğu bilinen klinik faktörleriyle serum lipidleri bakımından anlamlı bir fark bulamadık.

KAYNAKLAR

1. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). J Am Coll Cardiol 1993;22(7):2033-54.-Circulation 1993;88(6): 2987-3008.
2. Gök H. Klinik Kardiyoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi 1996: 97-131.
3. Popma JJ, Califf RM, Topol EJ. Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty. Circulation 1991; 84: 1426-36.

4. Gruentzig AR, King SB III, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:1127-32.
5. 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;12:616-23.
6. Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-703.
7. Smyth DW, Martin JF, Michalis L, Bucknall CA, Jewitt DE. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. *Eur J of Clin Invest* 1993;23:361-7.
8. Gustavsson CG, Pearson S, Thorvinger BO, Hedner P. Association between pre-PTCA blood haemoglobin concentration and the risk of symptomatic restenosis after successful PTCA of primary coronary stenosis. *J Cardiovasc Risk* 1997;4(1):37-40 (Abstract).
9. Zanini R, Curello S, Bonandi L et al. Etiopathogenesis of acute myocardial infarction: role of early leukocytosis. *Cardiologia* 1998;43(9):925-931. (Abstract).
10. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998; 19(1): 80-84.
11. Brown AS, Hong Y, de Belder A et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:802-7.
12. de Feyter PJ, Suryapranata H, Serrys PW et al. Coronary angioplasty for unstable angina: Immediate and late results in 200 consecutive patients with identification of risk factors for unfavourable early and late outcome. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:324-33.
13. Callif RM, Ohman M, Frid DJ et al. Restenosis: The Clinical Issues. In: Topol E, Ed. *A Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1990;373-6.
14. Kristensen SD, Bath PMW, Martin JF. Differences in bleeding time, aspirin sensitivity and adrenaline between acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Cardiovasc Res* 1990;24:19-23.
15. Martin JF, Plumb J, Kilby RS, Kishk PT. Change in volume and density of platelets in myocardial infarction. *Br Med J* 1983;287:456-9.
16. Van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10(1):109-23.
17. Safian RD, McCabe CH, Sipperly ME, McKay RG, Baim DS. Initial success and long-term follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic total occlusions versus conventional stenosis. *Am J Cardiol* 1988;61:23-8.
18. Terres W, Lund GK, Hubner A et al. Endogenous tissue plasminogen activator and platelet reactivity as risk factors for reocclusion after recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am Heart J* 1995;130:711-6.
19. Forrester JS, Fisbein M, Helfant R, Fagan J. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventative strategies. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:758-69.
20. Wilentz JR, Sanbom TA, Haudenschild CC et al. Platelet Accumulation in experimental angioplasty: time course and relation to vascular injury. *Circulation* 1987;75:636-42.
21. Goldberg ID, Stemerman MB. Vascular permeation of platelet factor 4 after endothelial injury. *Science* 1980;209:611-72.
22. Libby P, Warner SJC, Salomon RN, Birinyi LK. Production of platelet-derived growth factor-like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *N Eng J Med* 1988;318:1493-8.
23. McGill DA, Ardlie NG. Abnormal platelet reactivity in men with premature coronary heart disease. *Coron Artery Disease* 1994;5(11):889-900.
24. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
25. Nishi T, Tabusa F, Tanaka T et al. Studies on 2-oxoquinoline derivatives as blood platelet aggregation inhibitors. II: 6-[3-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl) propoxy]-1,2-dihydro-2-oxoquinoline and related compounds. *Chem Pharm Bull* 1983;31:1151-7.
26. Kristensen SD, Roberts KM, Kishk YT, Martin JF. Accelerated atherogenesis occurs following platelet destruction and increases in megakaryocyte size and DNA content. *Eur J Clin Invest* 1990;20:239-47.
27. Meade TJ, Mellows S, Brazovic M et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-7.
28. Lehmann KG, Gonzales E, Tri BD, Vaziri ND. Systemic and translesional activation of coagulation, fibrinolytic, and inhibitory systems in candidates for coronary angioplasty: Basal state and effect of successful dilation. *Am Heart J* 1999;137:274-83.
29. Genest JJ, McNamara JR, Ordovas JM et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B are lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:792-802.
30. Miyata M, Biro S, Arima S et al. High serum concentration of serum lipoprotein (a) is a risk factor for restenosis after percutaneous transluminal angioplasty in Japanese with single-vessel disease. *Am Heart J* 1996;132:269-73.
31. Yamamoto H, Imazu M, Yamabe T et al. Risk factors for restenosis after percutaneous transluminal angioplasty: Role of lipoprotein (a). *Am Heart J* 1995;130:1168-73.
32. Jorgensen B, Simonsen B, Endresen K et al. Lumenal loss and restenosis after coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1999;20: 1407-14.

Geliş Tarihi: 29.04.2003

Yazışma Adresi: Dr. Ayça BOYACI
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Kalp Damar Cerrahisi Kliniği,
Sıhhye, ANKARA