

Akut Koroner Sendrom ve Kararlı Anginada Trombosit Hacim ve Sayısındaki Değişiklikler¹

CHANGES IN PLATELET SIZE AND COUNT IN ACUTE CORONARY SYNDROMES AND STABLE ANGINA

Dilek YEŞİLBURSA*, Uğur YUVANÇ**, Akın SERDAR*, Ahmet ODABAŞI**, Jale CORDAN***

* Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

*** Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, BURSA

Özet

Amaç: Akut koroner sendromların patogeneğinde trombosit agregasyonunun önemli rolü vardır. Trombosit hacmi trombosit fonksiyonunu belirleyen bir parametredir. Daha büyük hacimli trombositler hemostatik olarak daha aktiftir. İntrakoroner trombüs oluşumunda ve akut koroner sendromların gelişiminde etkili olabilirler. Bu çalışmada akut koroner sendromlu ve kararlı anginalı hastalarda ortalama trombosit hacmi (OTH) ve trombosit sayısındaki değişiklikler araştırıldı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 70 akut koroner sendromlu, 24 kararlı anginalı olgu ve 26 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak alındı. Trombosit sayısı ve hacmi için kan örnekleri akut koroner sendromlu hasta grubundan hastaneye yatışlarında, diğer olgulardan ise hastaların rutin takiplerinde alındı.

Bulgular: Akut koroner sendromlu olgularda OTH (10.4±1.1 fl) kararlı angina ve kontrol grubuna (sırasıyla 9.1±0.5 fl ve 8.3±0.5 fl) göre daha yüksekti (p<0.001). Kararlı anginalı hastalarda trombosit sayısı kontrol grubuna benzerken (sırasıyla 260250±40778/mm³ ve 261153±49671/mm³) OTH anlamlı olarak yüksekti (p<0.05). Akut koroner sendromlu olgularda trombosit sayısı (230060±51604/mm³) diğer iki grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (p<0.01).

Sonuç: Sonuç olarak akut koroner sendromda ortalama trombosit hacminin arttığı ve trombosit sayısının azaldığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom,
Kararlı angina pektoris,
Ortalama trombosit hacmi

T Klin Kardiyoloji 2003, 16:93-96

Summary

Purpose: Platelet aggregation plays an important role in the pathogenesis of acute coronary syndromes. Platelet size is a determinant of platelet function. Large platelets are hemostatically active and may have a role in the formation of intracoronary thrombosis and acute coronary syndromes. In this study, the changes in mean platelet volume and platelet count were investigated in patients with acute coronary syndromes and stable angina pectoris.

Materials and Methods: Seventy patients with acute coronary syndromes, 24 patients with stable angina pectoris and 26 control patients were studied. Blood samples were obtained from the patients with acute coronary syndrome on admission and from the other patients during routine evaluation for platelet count and mean platelet volume.

Results: Mean platelet volume was higher in patients with acute coronary syndromes (10.4±1.1 fl) compared to stable angina and control group (9.1±0.5 fl and 8.3±0.5 fl), (p<0.001). Platelet count were similar in patients with stable angina and control group (260250±40778/mm³ and 261153±49671/mm³) but mean platelet volume was significantly increased in stable angina group (p<0.05). Platelet count was significantly lower in patients with acute coronary syndromes (230060±51604/mm³) compared to the other two groups (p<0.01).

Conclusion: As a result, it is shown that there is an increase in mean platelet volume and a decrease in platelet count in acute coronary syndromes.

Key Words: Acute coronary syndromes,
Stable angina,
Mean platelet volume

T Klin J Cardiol 2003, 16:93-96

Akut koroner sendromların patogeneğinde trombosit agregasyonunun önemli rolü olduğu bilinmektedir. Rüptüre plak üzerinde oluşan trombüsten büyük oranda trombositler sorumludur. Bu nedenle akut koroner sendromların tedavisinde

trombosit fonksiyonlarını inhibe eden aspirin, thienopyridine ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri kullanılmaktadırlar (1-3).

Trombositler boyut, yoğunluk ve aktivite bakımından heterojendirler (4). Daha büyük olan

trombositler daha fazla sekretuar granül ve mitokondri içerirler ve bu nedenle daha aktiftirler (5,6). Bunların ateroskleroz gelişimi ve koroner trombüs oluşumunda rolleri olduğu bildirilmiştir. (7,8). Bu çalışma akut koroner sendromlu ve kararlı anginalı hastalarla normal sağlıklı kişilerde ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısındaki değişiklikleri karşılaştırmak için planlandı.

Yöntem

Çalışmaya koroner yoğun bakım ünitesinde kararsız angina pektoris tanısıyla takip edilen 31 ve miyokard infarktüsü tanısıyla takip edilen 39 toplam 70 akut koroner sendromlu olgu alındı. Akut koroner sendrom tanısı tipik göğüs ağrısı ve beraberinde tipik EKG değişikliği ve/veya enzim değişikliği olması ile kondu. Poliklinik takibinde olan 24 kararlı anginalı olgu ile yaş ve cins olarak benzer kardiyak yakınması olmayan 26 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak alındı. Ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı veya trombositopenisi olan, antikoagülan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Akut koroner sendrom ve kararlı anginalı olguların büyük çoğunluğu aspirin almaktaydı. Daha önce yapılan çalışmalarda aspirinin trombosit hacmi üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. (9)

Trombosit sayısı ve hacmi için kan örnekleri akut koroner sendromlu hasta grubundan hastaneye yatışlarında, diğer olgulardan ise hastaların rutin takiplerinde antekubital ven yoluyla EDTA'lı tüpe alındı. Kan örnekleri Advia 70 (Bayer, Germany) marka hemogram cihazı ile çalışıldı.

Çalışmadan elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Bu

yöntemle farklılık bulunduğu Tukey-HSD testi uygulandı. $P<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan akut koroner sendromlu olguların yaş ortalaması 58.6 ± 10.2 yıl olup, 51'i erkek 19'u kadındı. Kararlı anginalı hastaların ise yaş ortalaması 55.8 ± 9.4 yıl olup 14'ü erkek, 10'u kadındı. Kontrol grubunun 18'i erkek 8'i kadın olup yaş ortalaması 57.1 ± 12 yıldır.

Akut koroner sendromlu olgularda trombosit sayısı $230060 \pm 51604/\text{mm}^3$, OTH 10.4 ± 1.1 fl, kararlı anginalı hastalarda ise trombosit sayısı $260250 \pm 40778/\text{mm}^3$, OTH 9.1 ± 0.5 fl ve kontrol grubunda ise sırasıyla $261153 \pm 49671/\text{mm}^3$ ve 8.3 ± 0.5 fl idi (Tablo 1).

Akut koroner sendromlu olgularda OTH kararlı angina ve kontrol grubuna göre daha yüksekti. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Kararlı anginalı hastalarda trombosit sayısı kontrol grubuna benzerken, OTH anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Akut koroner sendromlu olgular hem kararlı anginalı olgularla hem de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında trombosit sayısının azaldığı ve OTH'nin arttığı gözlemlendi (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.001$).

Tartışma

Akut koroner sendromlarda aterosklerotik plak rüptürü trombojenik olayın başlamasında en önemli olaydır. Ancak intrakoroner trombüsün oluşumu ve ilerlemesi için dolaşımdaki trombositlerin aktivitesi önemlidir (10). Trombosit hacmi trombosit fonksiyonunu belirleyen bir parametredir (11).

Tablo 1. Olguların ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısı

| | Trombosit sayısı | Ortalama trombosit hacmi (fl) |
|----------------------|--------------------|-------------------------------|
| Akut koroner sendrom | 230060 ± 51604 | 10.4 ± 1.1 |
| Kararlı angina grubu | 260250 ± 40778 | 9.1 ± 0.5 |
| Kontrol grubu | 261153 ± 49671 | 8.3 ± 0.5 |

Trombosit sayısı: Akut koroner sendrom - Kararlı angina grubu $p<0.01$; Akut koroner sendrom - Kontrol grubu $p<0.01$; Kararlı angina grubu - Kontrol grubu p anlamlı değil

Ortalama trombosit hacmi: Akut koroner sendrom - Kararlı angina grubu $p<0.001$; Akut koroner sendrom - Kontrol grubu $p<0.001$; Kararlı angina grubu - Kontrol grubu $p<0.05$

Trombosit hacmi ne kadar büyükse hemostatik olarak o kadar aktiftir. Daha büyük olan trombositler daha fazla yoğun granül içerdiklerinden daha fazla tromboksan A2, serotonin ve beta-tromboglobulin sekrete ederler (11,12). Bu büyük ve hiperaktif trombositler intrakoronar trombus oluşumunda ve akut koroner sendromların gelişiminde etkili olabilirler. Büyük trombositlerin miyokard infarktüsü ve ölüm için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (12).

Biz de çalışmamızda akut koroner olaylarda ortalama trombosit hacminin artmış, trombosit sayısının ise azalmış olduğunu bulduk. Martin ve ark da miyokard infarktüsü sonrası ilk 12 saat içinde trombosit hacminin anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlar ve bu yükselmenin akut koroner sendrom öncesi meydana geldiğini bildirmişlerdir (13). Ortalama trombosit hacminin akut koroner olaydan önce artmasını trombosit yaşam süresi ile açıklamışlardır (Trombositlerin yaşam süresi ortalama 10 gün olduğundan dolayı tüm trombositlerin >%90'ı koroner arter oklüzyonu gelişmeden önce dolaşımdadır. Bu da trombosit hacminin miyokard infarktüsü gelişmeden önce arttığı anlamına gelmektedir).

Pizzuli ve ark OTH kararsız anjinalı hastalarla kararlı anjinalı ve kardiyak olmayan göğüs ağrılı hastalarla karşılaştırmış ve kararsız anjinalı hastalarda OTH'ni daha yüksek, trombosit sayısını ise daha düşük bulmuştur (14). Acil anjiyoplasti gereksinimi olan kararsız anjinalı olgularda OTH'ni daha da yüksek bulmuşlardır. Büyük hacimli trombositlerin koroner arterde trombus oluşumuna katkıda bulunduğunu ve trombosit sayısının azalmasına neden olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada da miyokard infarktüsü ve kararsız anjinalı hastalarda OTH kararlı anjinalı hastalarda ve kontrol grubunda göre daha yüksek bulunmuş ancak trombosit sayısında farklılık saptanmamıştır (15).

Sağlıklı kişilerle koroner bypass operasyonu için bekleyen 426 hastanın karşılaştırıldığı bir başka çalışmada OTH'de farklılık saptanmamıştır (16). Bu durum çalışmaya alınan hastaların stabil olmasından kaynaklanabilir. Ancak Pizzuli ve ark

kararlı koroner arter hastaları ile koroner arter hastalığı olmayanlar arasında da farklılık saptamıştır.

Biz de çalışmamızda akut koroner sendromlu olgular ile kararlı koroner arter hastalarını karşılaştırdığımızda OTH'ni akut koroner sendromlu olgularda daha yüksek bulduk.

Hayvan çalışmalarında kemik iliğinden salınan trombositlerin hacminin dolaşımdayken değişmediği gösterilmiştir (17). Trombositlerin hacmi megakaryositten trombopoez safhasındayken belirlenir. Megakaryositlerin çekirdeğindeki artmış kromatin içeriğinin büyük ve hiperaktif trombosit oluşumuna yol açacağı öne sürülmüştür (6). Miyokard infarktüsü geçiren hastaların kemik iliğinde megakaryosit hacminin ve DNA içeriğinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca başka bir çalışmada koroner bypass cerrahisi beklerken ölen vakaların kemik iliklerinde aktive megakaryositlerin DNA içeriğinin arttığı bulunmuştur (18).

Akut koroner sendromlarda trombositler hızlı tüketildiği için kemik iliğinde üretilen trombositlerin henüz olgunlaşmadan büyük hacimli olarak salındığı ifade edilmektedir (19). Kemik iliğinde hızlı üretilen trombositlerin ortalama hacimlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca koroner olaylarda küçük hacimli trombositlerin büyüklere göre daha önce tüketilmesi sonucu dolaşımda daha az kalmalarının da OTH'deki artışın nedeni olabileceği öne sürülmüştür (7,20).

Akut koroner sendromların gelişiminde kronik inflamasyonun alevlenerek ateroskleroz plağının rüptürüne neden olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar yanıtın sorumlu olan interlökin-6'nın da akut koroner sendromlu hastalarda kontrollere göre yüksek bulunduğu gösterilmiştir (21). Interlökin-6'nın kemik iliğinde trombopoez safhasında trombosit hacminde artışa neden olduğu gösterilmiştir (22).

Sonuç olarak, akut koroner sendromda ortalama trombosit hacminin arttığı ve trombosit sayısının azaldığı çalışmamızda gösterilmiştir. Akut koroner olaylarda artmış trombosit tüketiminin üretimle yeterli şekilde karşılanamaması sonucu trombosit sayısında azalmaya ve üretimin hızlı olması ile daha büyük trombositlerin dolaşıma

verilmesinin de ortalama trombosit hacminde artmaya neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca artmış interlökin-6'nın da trombosit hacim artışına etkisi olabilir. Hemostatik olarak daha aktif bu trombositler koroner arter hastalığı gelişiminde ve progresyonunda katkıda bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I:Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
2. CURE Study Investigators. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events. *Eur Heart J* 2000;21:2033-41.
3. Prism-Plus Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998;338:1488-97.
4. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 1969;48:1083-87.
5. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1981; 101:205-13.
6. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, thromboxan B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443-60.
7. Dalby Kristensen S, Milner PC, Martin JF. Bleeding time and platelet volume in acute myocardial infarction –a 2 year follow-up study. *Thromb Haemost* 1988;59(3):353-6.
8. Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, Bewick AD, O'Brien JR, Yarnell JWG. Ischaemic heart disease and platelet aggregation : The Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Circulation* 1991;83:88.
9. Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulations in acute MI: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site. *Clin Sci* 1985, 68:419-25.
10. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets VI. Correlation of platelet function with platelet volume. *Blood*. 1978;51:307-16.
11. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Quarterly Journal of Medicine*. 1993;86:739-42.
12. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean platelet volume and myocardial infarction. *The Lancet* 1992;339:1409-11.
13. Martin JF, Plumb J, Kilbey RS, Kishk YT. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *BMJ* 1983;287:456-9.
14. Pizzuli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19:80-84.
15. Doğan A, Altınbaş A, Özgüner F, Koşar A. Akut koroner sendromlarda trombosit volümü. *Türk Girişimsel Kard Der* 2001;5:86-89.
16. Halbmayer WM, Haushofer A, Radek J, Schon R, Deutsch M, Fischer M. Platelet size, fibrinogen and lipoprotein (a) in coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 1995;6:397-402.
17. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR. Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood*. 1983;62:487-94.
18. Bath PMW, Gladwin AM, Carden N, Martin JF. Megakaryocyte DNA content is increased in patients with coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 1994;28:1348-52.
19. Sewell R, Ibbotson RM, Phillips R, Carson P. High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due to consumption of small platelets? *BMJ* 1984;289:1576-8.
20. Trowbridge A, Slater D, Kishk YT, Martin J. High mean platelet volume after myocardial infarction. *BMJ* 1985;290:238-9.
21. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-7.
22. Brown AS, Hong Y, Belder A et al. Megakaryocyte polidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:802-7.

Geliş Tarihi: 02.01.2003

Yazışma Adresi: Dr.Dilek YEŞİLBURSA
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD,
Görükle 16059, BURSA

*XVIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.(Antalya 2002)