

Koroner Yavaş Akım ve Bazofil Arasındaki İlişki

The Relationship Between Basophilia and Slow Coronary Flow

Yakup Altaş

Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Amaç: Koroner yavaş akım (KYA) patofizyolojisi ateroskleroz, küçük damar disfonksiyonu, trombosit fonksiyon bozukluğu ve inflamasyonu içerir. Bazofillerin koroner arter hastalığı ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır. Bizde koroner yavaş akım ile bazofil arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 ve Aralık 2013 arasında koroner anjiyografi uygulanan tüm hastalar geriye dönük olarak incelendi. 6832 hastadan koroner yavaş akımlı 102 hasta (66 kadın, ort. yaş 52.2 ± 11.7 yıl) ve normal koroner anatomiye sahip 77 kontrol hastası (50 kadın, ort. yaş 50.7 ± 8.1 yıl) belirlendi. Temel demografik ve klinik özellikler, tam kan ve biyokimyasal testleri hastane kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: İki grup arasında ortalama trombosit hacmi, beyaz küre ve trombosit sayısı arasında anlamlı fark yoktu. Fakat hasta grubunda bazofil sayısı kontrol grubundan daha yüksekti ($0.04 \pm 0.05 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $0.02 \pm 0.01 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.007$). Ek olarak bazofil sayısı ile TİMİ çerçeve sayısı arasında zayıf bir korelasyon tespit edildi ($r = 0.24$, $p = 0.001$). Ayrıca koroner yavaş akıma sahip koroner arter sayısı ile bazofil sayısı arasında korelasyon tespit edilmedi ($r < 0.05$, $p = 0.7$).

Sonuç: KYA'lı hastalar yüksek kan bazofil düzeyine sahiptir ve bu yükseklik KYA'ın patogenezinde rol oynayabilir. Yükselmiş kan bazofil düzeyi KYA'ın varlığına işaret edebilir.

Anahtar Kelimeler: Bazofil sayısı, koroner yavaş akım, koroner anjiyografi

ABSTRACT

Aim: The pathophysiology of slow coronary flow (SCF) includes atherosclerosis, small vessel dysfunction, platelet function disorders, and inflammation. There are studies that basophils showed relationship coronary artery disease. We propose to evaluate the relationship between basophilia and slow coronary flow.

Materials and Methods: All patients who underwent coronary angiography between January 2011 and December 2013 were screened retrospectively. Of 6832 patients, 102 patients with slow coronary flow (66 males, mean age 52.2 ± 11.7 years) and 77 control subjects with normal coronary angiography (50 males, mean age 50.7 ± 8.1 years) were detected. Baseline characteristics, hematological and biochemical test results were obtained from the hospital database.

Results: Baseline characteristics of the study groups were comparable between groups. There was no significant difference between groups regarding leukocyte count, platelet count, and mean platelet volume. However, patients group had a higher basophil count than the control ($0.04 \pm 0.05 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $0.02 \pm 0.01 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.007$). In addition, basophil count was found to be poor correlated with thrombolysis in myocardial infarction frame count in the patient group ($r = 0.24$, $p = 0.001$). There was no significant correlation between basophil count and the number of coronary arteries showing slow flow ($r < 0.05$, $p = 0.7$).

Conclusion: Patients with SCF have higher blood basophil count, and this may play an important role in the pathogenesis of SCF. Elevated baseline basophil count may indicate the presence of SCF.

Key Words: Basophil count, coronary slow flow, coronary angiography

Giriş

Koroner yavaş akımın (KYA) patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat trombosit fonksiyon bozukluğu, aterosklerozun erken fazı, vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon faktörleri arasındaki kararsızlık, endotel fonksiyon bozukluğu gibi birkaç hipotez öne sürülmüştür.

Yakın zamanda inflamasyonun KYA gelişiminde önemli bir role sahip olduğu rapor edilmiştir (1-2). Önceki çalışmalarda KYA'nın anjiyografi yapılan hastalarda %1-7 arasında değişen insidansa sahip olduğu gösterilmiştir. Birkaç çalışmada bazofilin koroner arter hastalığı üzerinde etkisi gösterilmiştir. Statin tedavisi ile bazofil düzeyi azaltılarak arteriyel sertliğin azaldığı gösterilmiştir

(3-4). Yine bazofilden salınan histamin ile ateroskleroz arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (5,7). Bu yüzden biz kan bazofil düzeyi ile KYA arasında ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ocak 2011 ve Aralık 2013 arasında göğüs ağrısı veya iskemiyin objektif bulguları (efor testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi) nedeniyle koroner anjiyografi (KAG) uygulanan 6832 hasta geriye dönük incelendi. Dışlama kriterleri troponin pozitifliği, koroner arter ektazisi, orta veya şiddetli kalp kapak hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek hastalığı (glomerul filtrasyon hızı <60 ml/dak/1,73 m²), tiroid disfonksiyonu, anemi, inflamatuvar hastalık, aktif enfeksiyon, hipertansiyon, hiperlipidemi (düşük yoğunluklu lipoprotein >160 mg/dl), diyabet, kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı ve bronşiyal astım, steroid ve immünsüpresif ilaç kullanım öyküsü, kronik karaciğer hastalığı, 40 yaş altı hastalar ve kardiyovasküler ilaç kullanımı idi. Dışlanma kriterleri sonrası KYA'a sahip 102 hasta çalışmaya alındı. KYA olmaksızın anjiyografik normal koroner anatomiye (NKA) sahip 77 hastadan kontrol grubunu oluşturdu.

Koroner Yavaş Akımın Belirlenmesi: Philips AlluraXper FD koroner anjiyografi cihazı kullanılarak önceden standartize edilmiş TİMİ çerçeve sayısı (TÇS) değerlendirildi. Sol ön inen arter (SÖİA) için normal çerçeve sayısı 36 ± 2.3 çerçeve/saniye, sağ koroner arter (SKA) için 21.7 ± 2.8 çerçeve/saniye ve sirkumfleks arter (SA) için 22.2 ± 3.8 çerçeve/saniyedir. SÖİA için hesaplanan değer SA ve SKA için hesaplanandan ortalama 1,7 kat daha büyüktür. Bundan dolayı SÖİA'nın saniyedeki çerçeve sayısı 1,7'ye bölünerek düzeltilmiş çerçeve sayısı bulunmuştur (6). Ortalama TÇS her üç koroner arterin aritmetik ortalamasıyla elde edilmiştir. Koroner anjiyografi (KAG), hastalar hakkında bilgi sahibi olmayan 2 veya 3 kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Kan Alınması ve Ekokardiyografik Değerlendirme: Hastaların medikal kayıtlarından tam kan sayımı ve biyokimya değerlendirmesi yapıldı. Hastanemize koroner anjiyografi nedeniyle yatırılan tüm hastalardan rutin kan alınmaktadır. Kan örnekleri standart olarak potasyum EDTA'lı tüplere konarak 2 saat içinde laboratuvarında çalışılmaktadır. Tüm hematolojik ölçümler XT2000i analiz edici (Sysmex Corporation of America, Long Grove, IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Transtorasik ekokardiyografi Philips HD11 XE cihaz kullanılarak KAG öncesi tüm

hastalara yapılmaktadır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) düzeltilmiş simpson metodu ile değerlendirilmiştir (8). Çalışma helsinki deklarasyonuna uygun olarak yerel etik komite tarafından onaylandı.

İstatistiksel Analiz: Verilerin değerlendirmesinde 'SPSS for Windows 22' (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) istatistik programı kullanıldı. Devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenlerse yüzde olarak ifade edildi. Devamlı değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Devamlı değişkenlerde ana gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesinde Student-t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik bilgilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak değerlendirildi. Koroner yavaş akım yaygınlığı ile bazofil düzeyi arasındaki ilişki Sperman korelasyon testi ile değerlendirildi. Koroner yavaş akımın varlığıyla ilişkili bağımsız faktörler, çok değişkenli lineer regresyon analizi ile araştırıldı.

Bulgular

Geriye dönük 6832 KAG incelendi. Bunlardan 102 KYA'lı (ort. yaş 52 ± 11 , 34 kadın) ve 77 NKA'ya (ort. yaş 50 ± 8 , 41 kadın) sahip çalışmaya alındı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, kan basıncı, New York kalp değerlendirme sınıfı, SVEF, glukoz, trigliserid, beyaz küre sayısı, platelet sayısı ve nötrofil sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). Fakat hemoglobin ve bazofil sayısı KYA grubunda NKA grubuna göre daha yüksek bulundu (14.8 ± 3.4 g/L vs 13.8 ± 1.7 g/L, $p = 0.03$; $0.04 \pm 0.05 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $0.02 \pm 0.01 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.007$). Bazofil sayısı KYA'nın tek damar, iki damar ve üç damar yavaş akım alt grupları arasında anlamlı farklılığa sahip değildi (Tablo 2). Bazofil sayısı ile KYA arasında zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.24$, $p=0.007$). Lineer regresyon analizinde bazofil sayısı KYA'nın varlığı için bağımsız bir gösterge olduğu gösterildi (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamız bazofil sayısının, KYA'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek olduğunu gösterdi.

KYA'nın patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Fakat trombosit fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, vaskülitler, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz yakın ilişkiye sahip

Tablo 1. Çalışma grubunun bazal demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri

Değişkenler	KYA grubu (n=102)	Kontrol grubu (n=77)	p
Yaş, yıl	52,2± 11,7	50,7 ± 8,1	0,300
Erkek cinsiyet, n (%)	66 (%66,1)	36 (%35,9)	0,500
Beden kütle indeksi, kg/m ²	22,7±1,8	22,9±1,9	0,400
Sigara, n (%)	70(%68,6)	50(64,9)	0,600
Sistolik kan basıncı, mmHg	118,4±9,8	117,7±10,3	0,600
Diastolik kan basıncı, mmHg	75,1±6,6	75,3±7,6	0,800
NYHA sınıfı	1,03±0,19	1,03±0,19	0,900
SVEF, %	59,4 ± 2,7	59,5 ± 2,7	0,900
Glukoz, mg/dL	94,8 ±12,8	93,77 ± 14,3	0,500
Trigliserid, mg/dL	154 ± 68	151 ± 53	0,700
Ortalama trombosit hacmi, fl	9,9±1,1	10,1 ±1,1	0,500
Beyaz küre sayısı, x10 ³ /µL	8,1±2,1	7,8 ±1,7	0,300
Hemoglobin, g/dL	14,8 ±3,4	13,8 ±1,7	0,030
Trombosit, x10 ³ /µL	237,0 ±56,1	243,4 ±66,4	0,500
Nötrofil, x10 ³ /µL	4,8 ±1,6	4,7 ±1,2	0,600
Bazofil, x10 ³ / µL	0,04±0,05	0,02±0,01	0,007

SVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, NYHA; New York kalp birliği, KYA; koroner yavaş akım.

Tablo 2. KYA altgruplarında bazofil sayısı

	n	Bazofil sayısı
Tek damar	46	0,038 ± 0,028
İki damar	28	0,052 ± 0,093
Üç damar	28	0,044 ± 0,038

KYA; koroner yavaş akım

Tablo 3. Bağımsız değişken olarak KYA ile regresyon analizi

Variable	β	p değeri
Yaş	0,04	0,620
Beyaz Küre Sayısı x10 ³ /µL	0,12	0,170
Trombosit, x10 ³ /µL	-0,05	0,510
Nötrofil, x10 ³ /µL	-0,09	0,280
Bazofil, x10 ³ / µL	0,25	0,001
Hemoglobin, g/dL	0,17	0,020

olan klinik durumlardır (1-2,9,10). Özellikle KYA ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişki merak uyandırıcıdır. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda KYA'nın serum YKL 40, hs-CRP, plazma faktörü 9 ve 12, myeloperoksidaz seviyeleri, serumda çözünebilen CD 40 bağlayıcı, interlökin 6, ICAM 1, WCAM1 ve E selektin gibi inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi gösterilmiştir (11-16).

Bazofiller dolaşımda önemli immünomodulator özelliğe sahip en düşük orandaki hücrelerdir (17). Birkaç çalışmada bazofillerin koroner arter hastalığı üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir.

Mochizuki ve ark. bazofil sayısı ile aterosklerotik risk faktörleri arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (3). Toyama ve ark. KAH'lı hastalarda statin tedavisi ile bazofil sayısındaki azalmayla ilişkili arteriyel duvar sertliğinin düzeldiğini rapor etmişlerdir (4).

Biz çalışmamızda NKA'ya sahip kontrol grubuna kıyasla KYA'lı hastalarda bazofil sayısının artmış olduğunu gösterdik. Fakat KYA'dan etkilenen damar sayısı ile bazofil sayısı arasında anlamlı bir ilişki gözlemedik. Bu durum KYA'a neden olduğu düşünülen enflamasyonun sistemik etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak önceki çalışmalarla uyumlu olarak KYA grubunda hemoglobin seviyesinin anlamlı olarak yüksek bulduk (18-20). Ayrıca Özyurtlu ve arkadaşları KYA'lı hastalarda kontrol grubuna göre trombosit dağılım genişliği ile hemoglobin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır (21). Çoğu çalışmada KAH'lı hastalarda hematokrit değerinin kan viskozitesindeki rolü değerlendirilmiş ve hastane içi ile uzun dönem kötü sonuçlarda bağımsız bir gösterge olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışma bazı sınırlılıklara sahiptir. Birincisi, çalışmamız geriye dönük bir çalışma olduğunda risk faktörü değerlendirmesi tam olarak yapılamamıştır. İkincisi, NKA değerlendirmesi anjiyografik olarak yapıldığından tüm aterosklerotik plaklar dışlanamamıştır. Üçüncü olarak geriye dönük çalışmaların doğası gereği önyargılı seçime neden olabilmesidir.

Sonuç olarak çalışmadan çıkan bulgulara göre bazofil düzeyi KYA'nın etyopatogenezine katkı sağlayabilir. Bu bulguların doğrulanması için gelecekte randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Li JJ, Xu B, Li ZC, Qian J, Wei BQ. Is slow coronary flow associated with inflammation? *Med Hypotheses* 2006; 66(3): 504-508.
- Gökçe M, Kaplan S, Tekelioğlu Y, Erdoğan T, Küçükosmanoğlu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol* 2005; 28(3): 145-148.
- Mochizuki K, Miyauchi R, Misaki Y, Kasezawa N, Tohyama K, Goda T. Associations between leukocyte counts and cardiovascular disease risk factors in apparently healthy Japanese men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2012; 58: 181-186.
- Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Iwasaki Y, Sumida H, Tanaka T, et al. Combination treatment of rosuvastatin or atorvastatin, with regular exercise improves arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. *PLoS One* 2012; 7(7):e41369.
- Sasaguri Y, Wang KY, Tanimoto A, Tsutsui M, Ueno H, Murata Y, et al. Role of histamine produced by bone marrow-derived vascular cells in pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2005; 96(9): 974-981.
- Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93(5): 879-888.
- Clejan S, Japa S, Clemetson C, Hasabnis SS, David O, Talano JV. Blood histamine is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2002; 6(4): 583-592.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12): 1440-1463.
- Sasano H, Virmani R, Patterson RH, Robinowitz M, Guccion JG. Eosinophilic products lead to myocardial damage. *Hum Pathol* 1989; 20(9): 850-857.
- Wang JG, Mahmud SA, Thompson JA, Geng JG, Key NS, Slungaard A. The principal eosinophil peroxidase product, HOSCN, is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: a potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states. *Blood* 2006; 107(2): 558-565.
- Xu Y, Meng HL, Su YM, Chen C, Huang YH, Li XF, et al. Serum YKL-40 is increased in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2015; 26(2): 121-125.
- Yurtdaş M, Yaylali YT, Kaya Y, Ozdemir M. Increased plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase levels may predict ischemia during myocardial perfusion imaging in slow coronary flow. *Arch Med Res* 2014; 45(1): 63-69.
- Türkmen M, Toprak C, Açar G, Tabakçi MM, Durmuş HI, Yazıcıoğlu MV ve ark. Plasma factor XI and XII activity in patients with slow coronary flow. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26(8): 858-861.
- Durakoğlugil ME, Kocaman SA, Çetin M, Kirbaş A, Canga A, Erdoğan T ve ark. Increased circulating soluble CD40 levels in patients with slow coronary flow phenomenon: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13(1): 39-44.
- Li JJ, Qin XW, Li ZC, Zeng HS, Gao Z, Xu B, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clin Chim Acta* 2007; 385(1-2): 43-47.
- Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y ve ark. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2006; 108(2): 224-230.
- Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Wada T. Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 45-69.
- Chien S. Shear dependence of effective cell volume as a determinant of blood viscosity. *Science* 1970; 168(3934): 977-979.
- Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(5): 435-450.
- Cokelet GR, Goldsmith HL. Decreased hydrodynamic resistance in the two-phase flow of blood through small vertical tubes at low flow rates. *Circ Res* 1991; 68(1): 1-17.
- Ozyurtlu F, Yavuz V, Cetin N, Acet H, Ayhan E, Isik T. The association between coronary slow flow and platelet distribution width among patients with stable angina pectoris. *Postepy Kardiol Interwencyjne* 2014; 10(3): 161-165.