

ST-Segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsü hastalarda başvuru sırasındaki ortalama trombosit hacminin fibrinolitik tedavi sonrası TIMI kare sayısı üzerine etkisi

The effect of admission mean platelet volume on TIMI frame count measured after fibrinolytic therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

Dr. Özlem Özcan Çelebi, Dr. Alper Canbay, Dr. Savaş Çelebi,
Dr. Deniz Şahin, Dr. Sinan Aydoğdu, Dr. Erdem Diker

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Amaç: Ortalama trombosit hacmi ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (ME) hastalarda kötü prognozun bir göstergesi olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, ST-segment yükselmeli akut ME'li hastalarda başvuru sırasındaki ortalama trombosit hacmi ile fibrinolitik tedaviye yanıt arasındaki ilişki TIMI kare sayısı kullanılarak değerlendirildi.

Çalışma planı: Çalışmaya, akut ST-segment yükselmeli ME nedeniyle semptomların ilk 12 saati içinde fibrinolitik tedavi uygulanan 87 hasta (58 erkek, 29 kadın; ort. yaş 55 ± 11) alındı. Hastalardan başvurudan hemen sonra ortalama trombosit hacminin ölçülmesi için venöz kan örneği alındı ve fibrinolitik tedavi uygulandı. Hastalara ilk 72 saat içinde koroner anjiyografi yapıldı ve enfarktüsle ilişkili arter için TIMI kare sayısı hesaplandı. TIMI kare sayısının ≥ 40 olması yetersiz reperfüzyon, < 40 olması ise tam reperfüzyon olarak tanımlandı.

Bulgular: Otuz beş hastada (%40.2) tam reperfüzyon, 52 hastada (%59.8) ise yetersiz reperfüzyon saptandı. Ortalama TIMI kare sayısı tam reperfüzyon grubunda 31.8 ± 5.9 , yetersiz reperfüzyon grubunda 61.2 ± 15 bulundu ($p < 0.01$). Ortalama trombosit hacmi tam reperfüzyon grubunda anlamlı derecede daha düşük idi (9.4 ± 0.4 fl ve 9.7 ± 0.3 fl; $p = 0.016$). Ortalama trombosit hacmi ile yetersiz reperfüzyon yanıtı arasında ileri derecede anlamlı ilişki gözlemlendi ($r = 0.742$, $p < 0.0001$).

Sonuç: Fibrinolitik tedavi uygulanan akut ST-segment yükselmeli ME'li hastalarda başvuru sırasındaki ortalama trombosit hacminin yüksek olması fibrinolitik tedaviye yetersiz reperfüzyon yanıtıyla ilişkili olabilir.

Anahtar sözcükler: Trombosit/patoloji; koroner anjiyografi; fibrinolitik ajan/terapötik kullanım; miyokart enfarktüsü/tedavi; miyokart reperfüzyonu; trombosit sayımı; risk faktörü.

Objectives: Mean platelet volume has been reported as a predictor of unfavorable prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (MI). We evaluated the relationship between admission mean platelet volume and the response to fibrinolytic therapy using the TIMI frame count in patients with acute ST-segment elevation MI.

Study design: The study included 87 patients (58 males, 29 females; mean age 55 ± 11 years) who received fibrinolytic therapy within the first 12 hours of symptom onset for acute ST-segment elevation MI. Venous blood samples were obtained to determine admission mean platelet volume and fibrinolytic therapy was administered. Coronary angiography was performed within the first 72 hours and the TIMI frame count was measured for infarct-related artery. TIMI frame counts of < 40 and ≥ 40 were defined as complete and incomplete reperfusion, respectively.

Results: Reperfusion was complete in 35 patients (40.2%) and incomplete in 52 patients (59.8%). The mean TIMI frame counts were 31.8 ± 5.9 and 61.2 ± 15.3 in patients with complete and incomplete reperfusion, respectively ($p < 0.01$). Patients with complete reperfusion had a significantly lower mean platelet volume (9.4 ± 0.4 fl vs. 9.7 ± 0.3 fl; $p = 0.016$). There was a highly significant correlation between mean platelet volume and incomplete reperfusion ($r = 0.742$, $p < 0.0001$).

Conclusion: High levels of admission mean platelet volume might be associated with insufficient reperfusion response to fibrinolytic therapy in patients with acute ST-segment elevation MI.

Key words: Blood platelets/pathology; coronary angiography; fibrinolytic agents/therapeutic use; myocardial infarction/therapy; myocardial reperfusion; platelet count; risk factors.

Geliş tarihi: 18.11.2008 Kabul tarihi: 12.03.2009

Yazışma adresi: Dr. Özlem Özcan Celebi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 06340 Sıhhiye, Ankara. Tel: 0312 - 508 47 76 e-posta: drozlemez@mynet.com

Trombosit agregasyonu, akut miyokart enfarktüsü patogeneğinde önemli role sahiptir. Trombosit aktivitesinin göstergesi olan ortalama trombosit hacminin koroner arter hastalarında, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ve miyokart enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir.^[1-3]

Ayrıca, perkütan koroner girişim yapılan akut miyokart enfarktüslü hastalarda ortalama trombosit hacminin yetersiz anjiyografik reperfüzyonun ve altı aylık mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir.^[4] Fibrinolitik tedavi uygulanan akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüslü hastalarda ortalama trombosit hacminin reperfüzyona etkisi bilinmemektedir. Çalışmamızda fibrinolitik tedavi uygulanan ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüslü hastalarda ortalama trombosit hacminin fibrinolitik tedaviye reperfüzyon yanıtı üzerinde etkilerini belirlemeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü nedeniyle semptomların ilk 12 saati içinde fibrinolitik tedavi uygulanan 87 hasta (58 erkek, 29 kadın) alındı. Çalışmaya dahil edilmeme ölçütleri şunlardı: Fibrinolitik tedaviye kontrendikasyon (aktif kanama, kanama diatezi, aort diseksiyonu şüphesi, sistolik arteriyel kan basıncının >180 mmHg olması, son üç ay içinde inme öyküsü, son bir ay içinde önemli travma veya ameliyat öyküsü, ≥75 yaş, trombofili, anemi ve kardiyojenik şok. ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü, 30 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısıyla beraber elektrokardiyogramda birbirini takip eden iki prekordiyal veya inferiyor derivasyonda >1 mm ST-segment yükselmesi olarak tanımlandı. Çalışma için tüm hastalardan yazılı onay ve hastanemiz yerel etik kurulundan onay alındı.

Hastalardan başvurudan hemen sonra, ortalama trombosit hacminin ölçülmesi için standart dipotas-yum etilen dinitro tetraasetik asitli tüplere 3 ml venöz kan örneği alındı ve ortalama bir saat içinde Sysmex SE 9000 analiz (Roche Diagnostics, Almanya) cihazında ortalama trombosit hacmi ölçüldü.

Kan örneklerin alınmasını takiben hastalara 1.5 milyon IU streptokinaz 60 dk intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı ve eşzamanlı olarak klopidogrel 300 mgr yükleme dozunu takiben 75 mgr/gün, fraksiyone olmayan heparin 0.01 ml/kg, aspirin 100 mgr/gün verilmeye başlandı. Hastalara ilk 72 saat içinde standart projeksiyonlarda koroner anjiyografi

yapıldı. Dijital anjiyogramlar bağımsız iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. Enfarktla ilişkili arter için TIMI kare sayısı Gibson ve ark. tarafından tanımlanmış yöntemle hesaplandı.^[5] Enfarktla ilişkili koroner arterde kontrast opasitesinin ilk görüldüğü kare ile enfarktla ilişkili arterde belirlenmiş son noktaya kontrast opasitesinin ulaştığı andaki kare değerlerinin farkı TIMI kare sayısı olarak hesaplandı. Sol ön inen arter ve sol sirkumfleks arter, sol veya sağ anteriyor oblik (kaudal açıyla) pozisyonda; sağ koroner arter ise sol anteriyor oblik pozisyonda (kraniyal açıyla) değerlendirildi. Belirlenmiş son noktalar, sol ön inen koroner arter için apikal çatallanma noktası, sol sirkumfleks arter için sorumlu lezyonu içeren segmentten en uzak distal bifürkasyon noktası ve sağ koroner arter için posterolateral arterin ilk dalı idi. Sol ön inen koroner arter için hesaplanan TIMI kare sayısı 1.7'ye bölünerek düzeltilmiş TIMI kare sayısı hesaplandı. Reperfüzyonun olmadığı hastalarda TIMI kare sayısı 100 olarak kabul edildi. TIMI kare sayısının ≥40 olması yetersiz reperfüzyon, <40 olması ise tam reperfüzyon olarak tanımlandı. Hastalar TIMI kare sayısı temel alınarak grup 1 (TIMI kare sayısı ≤40) ve grup 2 (TIMI kare sayısı >40) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İstatistiksel değerlendirme. İstatistik çalışmaları SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırılmasında Student t-testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İki sürekli değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, ortalama trombosit hacminin TIMI kare sayısı üzerine etkisi çokdeğişkenli lojistik regresyon testiyle değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların başlangıç özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü tanısıyla fibrinolitik tedavi uygulanan hastaların 35'inde (%40.2) tam reperfüzyon, 52'sinde (%59.8) ise yetersiz reperfüzyon saptandı. Fibrinolitik tedaviye yeterli reperfüzyon yanıtı alınmayan hastalar, tam reperfüzyon sağlanan hastalarla karşılaştırıldığında daha yaşlıydı (56.8±10.8 ve 52.2±10.4; p=0.040) ve ağrı-iğne zamanı daha uzundu (6.3±3.1 sa ve 3.5±2.1 sa; p<0.001). Hipertansif ve diyabetik hastalarda yetersiz reperfüzyona eğilim daha fazlaydı. Cinsiyetle reperfüzyon yanıtı arasında ilişki saptan-

Tablo 1. Hasta gruplarının klinik ve anjiyografik verilerinin karşılaştırılması

	TIMI kare sayısı ≤ 40 (n=35)			TIMI kare sayısı >40 (n=52)			p
	Sayı	Yüzde	Ort. \pm SS	Sayı	Yüzde	Ort. \pm SS	
Yaş			52.2 \pm 10.4			56.8 \pm 10.8	0.040
Cinsiyet							0.905
Erkek	28	80.0		30	57.7		
Kadın	7	20.0		22	42.3		
Ağrı-iğne zamanı (saat)			3.5 \pm 2.1			6.3 \pm 3.1	<0.001
Sistemik hipertansiyon	18	51.4		35	67.3		0.022
Diabetes mellitus	5	14.3		10	19.2		0.044
Sigara içen	18	51.4		28	53.9		0.120
Anteriyor miyokart enfarktüsü	20	57.1		30	57.7		0.766
Anteriyor dışı miyokart enfarktüsü?	15	42.9		22	42.3		
Çokdamar hastalığı	7	20.0		14	26.9		0.03
Enfarktle ilişkili arter							
Sol ön inen koroner arter	16	45.7		25	48.1		0.09
Sol sirkumfleks koroner arter	6	17.1		10	19.2		0.23
Sağ koroner arter	13	37.1		17	32.7		0.78
Ortalama TIMI kare sayısı			31.8 \pm 5.9			61.2 \pm 15.3	<0.01
Ortalama trombosit hacmi (fl)			9.4 \pm 0.4			9.7 \pm 0.3	0.016

madı. Enfarktle ilişkili arter veya miyokart enfarktüsünün yeri açısından gruplar arasında fark yoktu.

Ortalama TIMI kare sayısı grup 1'de 31.8 \pm 5.9 iken, grup 2'de 61.2 \pm 15.3 idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$). Ortalama trombosit hacminin tam reperfüzyon sağlanan hastalarda, yetersiz reperfüzyon gözlemlenen hastalara kıyasla daha düşük olduğu görüldü (9.4 \pm 0.4 fl ve 9.7 \pm 0.3 fl; $p=0.016$). Başvuru sırasındaki ortalama trombosit hacmi ile yetersiz reperfüzyon yanıtı arasında ileri derecede anlamlı ilişki gözlemlendi ($r=0.742$, $p<0.0001$). Çokdeğişkenli lojistik regresyon analizinde, artmış ortalama trombosit hacmi (OR=3.8, %95 güven aralığı 1.8-8.5; $p<0.0001$), yaş (OR=5.3, %95 güven aralığı 2.6-16.1; $p<0.0001$) ve çokdamar hastalığının (OR=3.8, %95 güven aralığı 1.9-6.8; $p=0.0008$) yetersiz reperfüzyon yanıtı için bağımsız öngördürücüler olduğu bulundu. Korelasyon analizinde, ortalama trombosit hacmi trombosit sayısı ile ilişkili bulunurken ($r=0.241$, $p<0.0001$), trombosit sayısı reperfüzyon yanıtı ile ilişkili bulunmadı ($r=0.046$, $p=0.58$).

TARTIŞMA

Akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü tedavisinde fibrinolitik tedavi uygulamasının amacı erken reperfüzyonu sağlayarak miyokardın canlılığı ve fonksiyonunun korunmasıdır. Ancak, fibrinolitik tedaviye tam reperfüzyon yanıtı hastaların yaklaşık %50-60'ında sağlanmaktadır.^[6] Fibrinolitik tedaviye reperfüzyon yanıtını etkileyen ve yetersiz reperfüz-

yon yanıtına neden olan bazı faktörler vardır. Bunlar, hemodinamik faktörler, lokal arter anatomisi, trombus oluşumu ve hücrel faktörlerdir.^[7] Çalışmamızda fibrinolitik tedaviye reperfüzyon yanıtını belirleyen faktörlerin yaş, hipertansiyon veya diabetes mellitus varlığı, çokdamar hastalığı, ağrı-iğne zamanı ve ortalama trombosit hacmi olduğunu gösterdik. Genç hastalarda, hipertansiyon veya diabetes mellitus tanısı olmayanlarda, çokdamar hastalığı olmayanlarda ve ortalama trombosit hacminin düşük olduğu hastalarda reperfüzyon yanıtı daha iyi idi. Ağrı-iğne zamanının uzun olması yine reperfüzyona yetersiz yanıtla ilişkiliydi.

Trombolitik tedaviye yanıt, invaziv veya invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir. İnvaziv olmayan yöntemler, ağrının azalması veya tamamen ortadan kalkması, fibrinolitik tedavi başlangıcından 90 dakika sonra çekilen elektrokardiyogramda %50 veya daha fazla ST-segment düşüşü olması ve kardiyak enzim düzeyinin azalmasıdır. İnvaziv yöntemler ise koroner anjiyografi yapılarak enfarktle ilişkili arterde TIMI akımının veya TIMI kare sayısının hesaplanmasıdır. İnvaziv olmayan yöntemlerin uygulanabilirliği ve standardizasyonu ile ilgili görüş birliği yoktur.

TIMI kare sayısı, reperfüzyonun değerlendirilmesinde değerli bir yöntemdir. TIMI kare sayısının ≥ 40 olması yetersiz reperfüzyon olarak kabul edilmektedir.^[5] Fibrinolitik tedavi sonrası TIMI kare sayısının ≥ 40 olmasının kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[7,8] TIMI kare sayısının yüksek

olduğu hastalarda hastane içi mortalite ve önemli kardiyak olaylar daha yüksek oranda görülmüştür.^[8] TIMI kare sayısı koroner reperfüzyonun belirlenmesinde değerlidir. Ancak, invaziv bir yöntem olması uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Bu nedenle, TIMI kare sayısı ile uyum gösterecek kolay uygulanabilir ve ucuz biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır.

Akut koroner sendrom patogenezinin ana basamağı plak kopmasının ardından trombositlerin agregasyonu, subendotelial kolajene adezyonu ve aktivasyonudur. Aktive trombositlerden salınan mediyatörler sürecin devamını sağlamaktadır.^[9-11] Trombositlerin akut koroner sendrom patogenezinde oynadıkları önemli rol, çalışmaları bu konuya yönlendirmiştir. Trombosit fonksiyonlarını değerlendirmenin basit ve kolay yöntemi ortalama trombosit hacminin ölçülmesidir. Koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan bireylerde, sağlıklı bireylere oranla ortalama trombosit hacminin arttığı bilinmektedir.^[12-16] Pizzulli ve ark.^[17] ortalama trombosit hacminin, kararsız anjina pektorisli hastalarda kararlı anjina pektorisli hastalardan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, akut miyokart enfarktüsü hastalarda ortalama trombosit hacminin mortalite ve prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.^[4] Akut koroner sendromda trombositlerin hızla tüketilmesi, kemik iliğinden henüz olgunlaşmamış, dolayısıyla ortalama trombosit hacmi olgun trombositlere kıyasla artmış olan trombositlerin dolaşıma salınmasına neden olur. Ortalama trombosit hacmi artmış olan trombositler hemostatik olarak daha aktiftir. Bunun nedeni, büyük hacimli trombositlerde depolanmış olan mediyatörlerin daha fazla ve daha aktif olmasıdır. Dolayısıyla, bu trombositler tromboz süresini birincil olarak etkilemektedir.^[18] Bu durum fibrinolitik tedavinin etkinliği açısından da önem taşımaktadır. Trombosit aktivasyonunun fazla olması trombolitik süreci olumsuz etkilemekte, dolayısıyla fibrinolitik tedaviye yanıtın yetersiz olmasına neden olabilmektedir.

Çalışmamızda, yetersiz reperfüzyon yanıtı görülen hasta grubunda (TIMI kare sayısı ≥ 40) ortalama trombosit hacminin, tam reperfüzyon sağlanan (TIMI kare sayısı < 40) hasta grubundan daha yüksek olduğunu gözlemledik. Başvuru anındaki ortalama trombosit hacmi ile yetersiz reperfüzyon yanıtı arasında lineer ilişki görülürken, trombosit sayısı ile reperfüzyon yanıtı arasında anlamlı ilişki yoktu.

Fibrinolitik tedaviye reperfüzyon yanıtının erken belirlenmesi, ileri tedavi seçeneklerinin hızlı ve etkin uygulanmasını sağlayabilir. Bir biyokimyasal belirteç olan ortalama trombosit hacmi kolay uygulanabilirliği

ve değerlendirilebilirliği nedeniyle fibrinolitik tedaviye yanıtı belirlemeye yardımcı olabilir. Başvuru anında ölçülen ortalama trombosit hacminin yüksek olması fibrinolitik tedaviye yetersiz yanıtı öngördürebilir.

Sonuç olarak, trombositler akut miyokart enfarktüsü sürecinde önemli rol oynamaktadır. Ortalama trombosit hacminin arttığı hastalarda fibrinolitik tedaviye yeterli yanıt alınmamaktadır. Akut miyokart enfarktüsü tanısıyla izlenen hastalarda ortalama trombosit hacminin ölçümü, fibrinolitik tedaviye yanıtın yetersiz olduğu riskli hasta grubunu belirlemede yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 287:449-51.
2. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
3. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117:399-404.
4. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:284-90.
5. 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;93:879-88.
6. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
7. Tan WA, Moliterno DJ. TIMI flow and surrogate end points: what you see is not always what you get. *Am Heart J* 1998;136:570-3.
8. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation* 1999;99:1945-50.
9. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:177-90.
10. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;150:11-8.

11. Massberg S, Schulz C, Gawaz M. Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome. *Semin Vasc Med* 2003;3:147-62.
12. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992;14:281-7.
13. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15:475-8.
14. Çoban E, Özdoğan M, Yazıcıoğlu G, Akçit F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005;59:981-2.
15. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. *Ann Med* 2004;36:552-7.
16. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets* 2001;12:292-7.
17. Pizzulli 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;19:80-4.
18. 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;19:672-9.